

# Prva pomoć kod trovanja antiaritmicima

---

Petrečija, Matija

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:093971>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Matija Petrečija**

# **Prva pomoć kod trovanja antiaritmicima**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i terapiju boli Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom mentorice izv.prof.dr.sc. Daniele Bandić Pavlović, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Mentorica rada: izv.prof.dr.sc. Daniela Bandić Pavlović, dr.med.

## POPIS KRATICA

µg – mikrogram

AHA – od engl. *American Heart Association* – Američko kardiološko društvo

AIM – akutni infarkt miokarda

ATP – od engl. *adenosine triphosphate* – adenzin trifosfat

AV – atrioventrikularni

BBB – od engl. *bundle branch block* – blok grane

CNS – od engl. *central nervous system* – središnji živčani sustav

CPR – od engl. *cardiopulmonary resuscitation* – kardiopulmonalna reanimacija

ECMO – od engl. *extracorporeal membrane oxygenation* – izvantjelesna membranska oksigenacija

EKG – elektrokardiogram

engl. – engleski

FA – fibrilacija atrija

FDA – od engl. *Food and Drug Administration* – Agencija za hranu i lijekove

g – gram

GCS – od engl. *Glasgow Coma Scale* – Glasgow koma ljestvica

h – od engl. *hour* – sat

HDI – od engl. *high dose insulin* – visokodozni inzulin

HIET – od engl. *hyperinsulinemia-euglycemia therapy* – hiperinzulinemijsko-euglikemijska terapija

IABP – od engl. *intra-aortic balloon pump* – intraaortalna balon pumpa

kg – kilogram

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

L – litra

LBBB – od engl. *left bundle branch block* – blok lijeve grane

mEq – od engl. *milliequivalents* – miliekvivalent

mg – miligram

min – minuta

mL – mililitar

mmol – milimol

ms – milisekunda

ng – nanogram

NPDS – od engl. *National Poison Data System* – Nacionalni sustava podataka o otrovima

npr. – na primjer

PFA – paroksizmalna fibrilacija atrijska

PSVT – paroksizmalna supraventrikularna tahikardija

RBBB – od engl. *right bundle branch block* – blok desne grane

RH – Republika Hrvatska

SA – sinus-atrijski

SMV – srčani minutni volumen

sur. – suradnici

SVT – supraventrikularna tahikardija

TdP – torsades de pointes

TVP – transvenski pacing

U – od engl. *unit* – jedinica

UA – undulacija atrijska

VF – ventrikularna fibrilacija

VT – ventrikularna tahikardija

WBI – od engl. *whole bowel irrigation* – ispiranje cijelog crijeva

WPW – Wolff-Parkinson-White

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA TROVANJA LIJEKOVIMA.....	7
3. TROVANJE ANTIARITMICIMA.....	9
3.1. Klasom I.....	9
3.1.1. Klasom IA.....	9
3.1.2. Klasom IB.....	11
3.1.3. Klasom IC.....	13
3.2. Klasom II.....	14
3.3. Klasom III.....	16
3.4. Klasom IV.....	17
3.5. Klasom V.....	18
3.5.1. Digoksinom.....	18
3.5.2. Adenozinom.....	19
3.5.3. Magnezij sulfatom.....	20
3.5.4. Atropinom.....	21
4. ZAHVALE.....	22
5. LITERATURA.....	23
6. ŽIVOTOPIS.....	30

## **SAŽETAK**

Prva pomoć kod trovanja antiaritmicima

Matija Petrečija

Antiaritmici su lijekovi koji se koriste u liječenju srčanih aritmija. Podijeljeni su u pet klasa koje imaju različite mehanizme djelovanja i specifične toksične učinke koji mogu dovesti do ozbiljnih zdravstvenih problema, pa čak i smrti. U prvom dijelu rada dan je pregled farmakoloških svojstava antiaritmika prema klasama: klasa I koja blokira brze natrijeve kanale, klasa II koja uključuje  $\beta$ -blokatore, klasa III koja djeluje na kalijeve kanale, klasa IV koja blokira kalcijeve kanale, te klasa V koja uključuje specifične lijekove kao što su digoksin, adenzin, magnezij sulfat, atropin i ostali. Detaljno su opisani njihovi mehanizmi djelovanja te indikacije i nuspojave. Središnji dio rada posvećen je epidemiologiji trovanja lijekovima, a posebno antiaritmicima, analizirajući učestalost i uzroke takvih trovanja. Posebna pažnja posvećena je metodama liječenja trovanja antiaritmicima. Za svaku klasu antiaritmika opisane su uobičajene doze, načini primjene lijeka, simptomi i znakovi trovanja uključujući kardiovaskularne, gastrointestinalne, neurološke i druge sustavne učinke te specifični protokoli prve pomoći i medicinske intervencije. Razmotrena je upotreba antidota, kao i suportivnih terapija poput intravenske nadoknade tekućine i elektrolita, medicinskog aktivnog ugljena i drugih potpornih mjera. Rad također analizira suvremene terapijske pristupe, uključujući hiperinzulinemijsko-euglikemijsku terapiju ( HIET ) visokodoznim inzulinom ( HDI ) te intravensku terapiju lipidnom emulzijom.

**Ključne riječi: antiaritmici, trovanja, toksični učinci, antidot, hiperinzulinemijsko-euglikemijska terapija**



## **SUMMARY**

Antiarrhythmics poisoning first aid

Matija Petrečija

Antiarrhythmics are drugs used in the treatment of cardiac arrhythmias. Antiarrhythmics are divided into five classes, each with different mechanism of action and specific toxic effects that can lead to serious health problems, even death. The first part of this paper provides an overview of the pharmacological properties of antiarrhythmics according to classes: class I blocks fast sodium channels, class II includes  $\beta$ -blockers, class III affects potassium channels, class IV blocks calcium channels, and class V includes specific drugs such as digoxin, adenosine, magnesium sulfate, atropine, and others. Their mechanisms of action, indications, and side effects are described in detail. The central part of the paper talks about the epidemiology of drug poisonings, particularly antiarrhythmics, analyzing the frequency and causes of such poisonings. Special attention is given to the methods of treating antiarrhythmic poisonings. For each class of antiarrhythmics, dosage, symptoms, and signs of poisonings are described, including cardiovascular, gastrointestinal, neurological and other systemic effects, along with specific protocols for first aid and medical interventions. The use of antidotes is also discussed, as well as supportive therapies such as intravenous fluid and electrolyte replenishment, medical activated charcoal, and other supportive measures. The paper also analyzes modern therapeutic approaches, including hyperinsulinemia-euglycemia therapy ( HIET ) with high-dose insulin ( HDI ) and intravenous lipid emulsion therapy.

**Keywords: antiarrhythmics, poisonings, toxic effects, antidote, hyperinsulinemia-euglycemia therapy**

## 1. UVOD

Antiaritmici su skupina lijekova koja se koristi kao jedna od metoda u liječenju srčanih aritmija. U klasifikaciji lijekova tradicionalno se koristila Vaughan Williamsova klasifikacija koja ih dijeli prema utjecaju na akcijski potencijal, ali u novije vrijeme se koristi detaljnija klasifikacija koja uzima u obzir i vrste ionskih kanala i receptore. Prema tome postoji ukupno pet klasa antiaritmika.

U klasu I spadaju lijekovi koji usporavaju kondukciju kroz atrij i ventrikul, odnosno blokiraju brze natrijeve kanale. Oni smanjuju maksimalnu brzinu depolarizacije, povisuju prag podražljivosti, usporavaju provodljivost duž Hisova snopa i Purkinjeovih vlakana te usporavaju uspostavljanje ponovne reaktivnosti membrane mišićnih stanica srca. Možemo ih podijeliti u tri skupine: IA ( produljuju akcijski potencijal i refraktorni period, smanjuju kontraktilnost srca ovisno o dozi ( negativno inotropno djelovanje ) o čemu treba voditi računa kod bolesnika s oslabljenom funkcijom srca, imaju i antikolinergičko djelovanje te ih treba primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika s hiperplazijom prostate ( opasnost od retencije urina ) i bolesnika s glaukomom, koriste se u liječenju i prevenciji atrijskih i ventrikularnih tahiaritmija, npr. dizopiramid, kvinidin ), IB ( u His-Purkinjeovu sustavu ( najviše u Purkinjeovim vlaknima ) značajno usporavaju brzinu spontane dijastoličke depolarizacije i brzinu provođenja impulsa skraćujući akcijski potencijal i refraktorni period, koriste se u liječenju i prevenciji VT i VF, npr. lidokain, meksiletin ), IC ( snažni su blokatori brzih transmembranskih natrijevih kanala i sukladno tomu najdulje blokiraju ove kanale ( >10 s ), nemaju utjecaja na duljinu akcijskog potencijala i refraktornog perioda, imaju izražen negativni inotropni učinak, primarno su korisni u profilaksi FA, ali se koriste i u liječenju i profilaksi supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija, npr. flekainid, propafenon ).

U klasu II spadaju lijekovi koji se ponašaju kao antagonisti beta-adrenoreceptora (  $\beta$ -blokatori ). Oni smanjuju aktivnost SA čvora, smanjuju provodljivost, produljuju efektivni refrakterni period AV čvora, usporavaju anterogradno i retrogradno provođenje impulsa kroz aberantne putove. Služe u kontroli frekvencije u FA i prevenciji VT i SVT. Neselektivni  $\beta$ -blokatori ( propranolol, nadolol, karvedilol ) djeluju i na  $\beta_1$  i na  $\beta_2$  receptore zbog čega dovode do nuspojava kao što su bronhospazam i periferna bronhokonstrikcija. Kardioselektivni  $\beta$ -blokatori ( bisoprolol, metoprolol ) djeluju isključivo na  $\beta_1$  receptore.

Klasa III su antiaritmici koji blokiraju naponske transmembranske kanale kalija tijekom faze repolarizacije i na taj način dovode do produljenja akcijskog potencijala i produljenja refrakternog perioda kardiomiocita te djelomično usporavaju automatizam SA i AV čvora. Na EKG-u se ovi učinci između ostalog očituju produljenjem QT intervala. Izrazito su efektivni u profilaksi atrijskih i ventrikularnih tahiaritmija. Predstavnik ove skupine je amiodaron.

U klasu IV antiaritmika ubrajamo lijekove koji blokiraju spore kalcijske kanale, usporavaju automatizam SA čvora i provođenje impulsa te povećavaju refrakterni period AV čvora. Njihovo se djelovanje u EKG-u može očitovati produljenjem PQ intervala. Predstavnici su verapamil i diltiazem. Služe prevenciji SVT i kontroli frekvencije u pacijenata s FA.

Klasa V široka je skupina jer tu ubrajamo sve druge lijekove koji imaju antiaritmogeno djelovanje, a ne spadaju ni u jednu od prijašnjih skupina. Atropin djeluje kao antagonist muskarinskih receptora, povećava frekvenciju u SA čvoru i ubrzava AV kondukciju, a koristi se u liječenju teških bradikardija. Adenozin se veže na A1 receptore u provodnom tkivu srca i proizvodi AV blok koji traje nekoliko sekundi, a služi u konverziji SVT u sinus ritam i pomaže u dijagnozi neidentificiranih tahikardija. Digoksin je glikozid dobiven iz biljke *Digitalis lanata*, usporava kondukciju i produljuje refraktorni period u AV čvoru, a njime usporavamo frekvenciju ventrikula u FA (1,2). Magnezij sulfat se prvotno koristio u pacijenata s hipomagnezijemijom koji su patili od aritmija izazvanih digitalisom, ali se pokazao učinkovitim i u pacijenata s normalnom razinom magnezija u serumu. Također je indiciran u „torsades de pointes“ aritmijama (3). Magnezijevi ioni igraju ključnu ulogu u funkcioniranju mnogih ionskih kanala, uključujući na  $Mg^{2+}$  osjetljive  $K^+$  kanale u srcu, koji inače omogućuju lakši protok  $K^+$  prema unutra nego prema van. Kako magnezij regulira kretanje  $K^+$  prema van,  $K^+$  se jednako dobro prenosi u oba smjera kada  $Mg^{2+}$  nema. Stoga, nedostatak  $Mg^{2+}$  može dovesti do smanjenja količine unutarstaničnog  $K^+$ , što narušava membranski potencijal srčanih mišićnih stanica i rezultira srčanim aritmijama. Mehanizmi magnezija kao antiaritmika djelomično su poznati. Budući da je  $Mg^{2+}$  kofaktor membranske  $Na^+/K^+$  pumpe, njegov nedostatak može smanjiti njezinu aktivnost što dovodi do djelomične depolarizacije i promjena u aktivnosti mnogih o potencijalu ovisnih membranskih kanala. Ekstracelularni  $Mg^{2+}$  također može prodrijeti u druge ionske kanale, smanjujući brzinu kretanja iona kroz kanal. Takvo djelovanje na L-tip  $Ca^{2+}$  kanala čini magnezij fiziološkim

antagonistom kalcija. Također, infuzija  $Mg^{2+}$  značajno povećava vrijeme oporavka SA čvora, vrijeme provođenja AV čvora tijekom sinusnog ritma i relativno refrakturno razdoblje AV čvora (4).

Tablica 1. Mehanizam djelovanja, indikacije i nuspojave određenih antiaritmika prve skupine. Sastavljeno prema (5).

Klasa	Mehanizam	Naziv lijeka	Indikacije	Nuspojave i upozorenja
Ia	Usporavaju provođenje, produljuju repolarizaciju. Blokiraju brze Na <sup>+</sup> kanale; smanjuju osjetljivost membrane smanjujući brzinu provodljivosti; produljuju trajanje akcijskog potencijala, smanjuje provodljivost K <sup>+</sup> kanala, produljuju refraktno razdoblje	Dizopiramid	VT, FA	<u>Nuspojave:</u> hipotenzija, srčano zatajenje, prošireni QRS kompleks, produljenje QT intervala; blok prvog stupnja, antikolinergički učinci <u>Upozorenja:</u> Blok prvog i drugog stupnja <u>Rizik u trudnoći:</u> C
		Prokainamid	VT, FA	<u>Nuspojave:</u> hipotenzija, prošireni QRS kompleks, osip, agranulocitoza, lupus induciran lijekovima <u>Upozorenja:</u> kompletni srčani blok, sistemski eritemski lupus, TdP, pratiti razine N-acetilprokainamida <u>Rizik u trudnoći:</u> C
		Kvinidin	FA, UA, VT, malarija	<u>Nuspojave:</u> produljenje QT intervala, paradoksalno povećanje pulsa kod FA/UA, bradikardija kod sindroma bolesnog sinusa, hipotenzija, proljev, vrtoglavica, promjene vida <u>Upozorenja:</u> srčani blok, posebice bez pacemakera <u>Rizik u trudnoći:</u> C
Ib	Usporavaju provođenje bez promjene ili skraćanje trajanja akcijskog potencijala (repolarizacije). Slabo blokiraju brze Na <sup>+</sup> kanale; smanjuju osjetljivost membrane; mogu skratiti trajanje akcijskog potencijala i prekinuti membranski potencijal povećanjem provodljivosti K <sup>+</sup> kanala	Lidokain	VF, VT	<u>Nuspojave:</u> hipotenzija, smanjenje CNS aktivnosti, vrtoglavica, pospanost i konvulzije kod visokih razina lijeka <u>Upozorenja:</u> profilaktička upotreba kod akutnog infarkta miokarda ( smanjiti dozu održavanja kod bolesti jetre ili disfunkcije lijeve klijetke ), Adam-Stokesov sindrom <u>Rizik u trudnoći:</u> B
		Meksiletin	VT	<u>Nuspojave:</u> akutno oštećenje jetre, leukopenija, agranulocitoza, tremor, zamućen vid, letargija i mučnina <u>Upozorenja:</u> sindrom bolesnog sinusa, srčani blok, hipotenzija, srčano zatajenje <u>Rizik u trudnoći:</u> C
		Tokainid	VT	<u>Nuspojave:</u> agranulocitoza, supresija koštane srži, leukopenija, trombocitopenija, plućna fibroza, pogoršanje srčanog zatajenja <u>Upozorenja:</u> sindrom bolesnog sinusa, srčani blok, hipotenzija, srčano zatajenje <u>Rizik u trudnoći:</u> C
Ic	Smanjenju osjetljivost membrane s manjom sklonošću produživanju repolarizacije. Snažno blokiraju brze Na <sup>+</sup> kanale, smanjuju osjetljivost membrane smanjenjem brzine provodljivosti, produljuju trajanje akcijskog potencijala, ali manje smanjuju provodljivost K <sup>+</sup> kanala u usporedbi s klasom Ia	Flekainid	PSVT i PFA bez strukturalnih bolesti srca, VT	<u>Nuspojave:</u> nove ili pogoršane aritmije, pogoršanje srčanog zatajenja ( negativni inotropni učinak ); ovisno o dozi produljenje PR, QRS i QT intervala, srčani blok <u>Upozorenja:</u> bradikardija, šok, produljen QT interval, koronarna arterijska bolest <u>Rizik u trudnoći:</u> C
		Propafenon	PSVT i PFA bez strukturalnih bolesti srca, VT	<u>Nuspojave:</u> nove ili pogoršane aritmije, pogoršanje srčanog zatajenja ( negativni inotropni učinak ); ovisno o dozi produljenje PR i QRS intervala, srčani blok, neutropenija i/ili agranulocitoza <u>Upozorenja:</u> bradikardija, šok, produljen QT interval, koronarna arterijska bolest <u>Rizik u trudnoći:</u> C

Tablica 2. Mehanizam djelovanja, indikacije i nuspojave određenih antiaritmika druge, treće i četvrte skupine. Sastavljeno prema (5).

Klasa	Mehanizam	Naziv lijeka	Indikacije	Nuspojave i upozorenja
II	Negativna kronotropija i inotropija inhibicijom $\beta$ 1-receptora. Smanjuju provodljivost $Ca^{2+}$ i povećavaju provodljivost $K^{+}$ kanala	Esmolol i drugi $\beta$ -blokatori	VT, FA, UA, SVT, hipertenzija tijekom operacije	<b>Nuspojave:</b> bradikardija, hipotenzija, pogoršanje srčanog zatajenja, bronhospazam <b>Upozorenja:</b> astma ( umjerena do teška ), dekompenzirano srčano zatajenje <b>Rizik u trudnoći:</b> C
III	Produženje repolarizacije produljenjem efektivnog refrakternog perioda i trajanja akcijskog potencijala. Inhibiraju provodljivost $K^{+}$ kanala.	Amiodarone	VT, VF, FA, UA, PSVT	<b>Napomena:</b> može se koristiti kod pacijenata s oslabljenom funkcijom lijeve klijetke i WPW sindromom <b>Nuspojave:</b> hipo- i hipertireoza ( injekcije i tablete sadrže 37% joda ), plućna fibroza, toksičnost jetre, plava obojenost kože, optička neuropatija/neuritis, produljenje QT intervala <b>Upozorenja:</b> srčani blok <b>Rizik u trudnoći:</b> D
		Bretilium	VT, VF	<b>Nuspojave:</b> hipotenzija, prolazno povećanje krvnog tlaka i ventrikularna ekstrasistola zbog oslobađanja noradrenalina, vrtoglavica, hipertermija <b>Upozorenja:</b> Aortna stenoza, plućna hipertenzija, toksičnost digoksina <b>Rizik u trudnoći:</b> C
		Dofetilid	Konverzija FA, UA	<b>Nuspojave:</b> produljenje QT intervala, TdP <b>Upozorenja:</b> bradikardija s pulsom manjim od 50 otkucaja u min; klirens kreatinina < 20 mL/min, QT interval dulji od 440 ms, inhibitori CYP3A4 <b>Rizik u trudnoći:</b> C
		Ibutilid	Konverzija FA, UA	<b>Nuspojave:</b> produljenje QT intervala, TdP <b>Upozorenja:</b> bradikardija s pulsom manjim od 50 otkucaja u min; klirens kreatinina < 20 mL/min, QT interval dulji od 440 ms <b>Rizik u trudnoći:</b> C
		Sotalol	VT, FA, UA	<b>Nuspojave:</b> produljenje QT intervala, TdP <b>Upozorenja:</b> bradikardija, srčano zatajenje, hipokalemija <b>Rizik u trudnoći:</b> B
IV	Negativni kronotropni i inotropni učinak. Smanjuju provodljivost $Ca^{2+}$ kroz SA i AV čvor blokadom kalcijevih kanala ovisnih o naponu	Diltiazem	FA, UA s brzim odgovorom ventrikla	<b>Nuspojave:</b> bradikardija, srčani blok, pogoršanje srčanog zatajenja, sniženje krvnog tlaka <b>Upozorenja:</b> WPW sindrom, sindrom bolesnog sinusa, srčani blok <b>Rizik u trudnoći:</b> C
		Verapamil	angina, FA, UA s brzim odgovorom ventrikla	<b>Nuspojave:</b> bradikardija, srčani blok, pogoršanje srčanog zatajenja, sniženje krvnog tlaka <b>Upozorenja:</b> WPW sindrom, sindrom bolesnog sinusa, srčani blok, drugi blokatori AV čvora <b>Rizik u trudnoći:</b> C

Tablica 3. Mehanizam djelovanja, indikacije i nuspojave određenih antiaritmika pete skupine (ostali antiaritmici). Sastavljeno prema (5).

Klasa	Mehanizam	Naziv lijeka	Indikacije	Nuspojave i upozorenja
V (ostali)	Smanjenje brzine provođenja u AV čvoru, produljenje refrakturnog perioda. Povećanje provodljivosti K <sup>+</sup> kanala	Adenozin	PSVT	<u>Nuspojave:</u> AV blok, crvenilo, osjećaj pečenja u prsima zbog bronhospazma (respiratorna alkalozna putem poticanja disanja), kratki period asistole <u>Upozorenja:</u> srčani blok, ventrikularna tahikardija širokog QRS kompleksa <u>Rizik u trudnoći:</u> C
	Negativni kronotropni i pozitivni inotropni učinak. Jačanje parasimpatičkog djelovanja; povećanje provodljivosti K <sup>+</sup> i smanjenje provodljivosti Ca <sup>2+</sup> kanala	Digoksin	FA, UA s brzim odgovorom ventrikla; srčano zatajenje	<u>Nuspojave:</u> aritmije, mučnina i povraćanje <u>Upozorenja:</u> bradikardija, srčani blok, bubrežno zatajenje, hipokalemija <u>Rizik u trudnoći:</u> C
	Kombinirani učinci klasa I-IV	Dronedaron	FA/UA	<u>Napomena:</u> prvo zaustaviti agense klase I ili III <u>Nuspojave:</u> srčano zatajenje, srčani blok, bradikardija, produljenje QT intervala <u>Upozorenja:</u> korištenje s inhibitorima CYP3A4, u bolesnika sa srčanim zatajenjem stupnja IV, bolestima jetre <u>Rizik u trudnoći:</u> X

Tablica 4. Kategorizacija lijekova američke Uprave za hranu i lijekove (FDA) prema riziku u trudnoći. Sastavljeno prema (6).

Kategorije rizika	
A	Kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus.
B	Studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija u žena.
C	Studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak, nema kontroliranih studija u žena, lijek dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za fetus.
D	Postoje dokazi humanog fetalnog rizika, ali korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik (u za život opasnim situacijama, teške bolesti za koje nema drugog lijeka, a sama bolest ima veću učestalost malformacija, npr. hipertireoza, epilepsija).
X	Studije na životinjama ili ženama pokazale su teratogeni učinak ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen ljudskim iskustvom; rizik ne opravdava bilo koju moguću korist; kontraindicirani u trudnica ili žena generativne dobi.

## 2. EPIDEMIOLOGIJA TROVANJA LIJEKOVIMA

Prema podacima Nacionalnog sustava podataka o otrovima ( NPDS ) iz američkih centara za otrove ( America's Poison Centers ) iz 2022. godine (7) od ukupno 2 515 299 prijavljenih trovanja kardiovaskularni lijekovi iznose 119 267 slučajeva, odnosno 4.74%. Od 1135 trovanja uzrokovanih antiaritmicima njih 1008 bio je rezultat nenamjerne izloženosti, 54 namjerne izloženosti, 67 kao nuspojava na lijek i 1 slučaj koji je ubrojen u ostale razloge. Dva su slučaja završila smrću. U statistiku trovanja antiaritmicima nisu bili uključeni  $\beta$ -blokatori i antagonisti kalcija, oni su proučavani zasebno. Bilo je 5990 trovanja antagonistima kalcija ( 29 smrti ) i 10996  $\beta$ -blokatorima ( 23 smrti ). Od 2250 smrtnih slučajeva uzrokovanih farmaceuticima njih 1155 bilo je uzrokovano analgeticima, 302 stimulansima i uličnim drogama, 266 kardiovaskularnim lijekovima ( 105 amlodipin, 26 metoprolol, 21 digoksin, 17 propranolol, 11 karvedilol, 10 antagonisti kalcija, 10 diltiazem, 10 verapamil, 6 diltiazem ( lijek s produljenim oslobađanjem ), 6 metoprolol ( lijek s produljenim oslobađanjem ), 5 atenolol i 5  $\beta$ -blokatori ), 135 antidepresivima, 114 nepoznatim supstancama, 82 sedativima, hipnoticima i antipsihoticima te 51 hormonima i njihovim antagonistima. Izloženost je bila akutna u 884 ( 33.7% ), akutna na kroničnu u 399 ( 15.25% ), kronična u 144 ( 5.49% ) i nepoznata u 1195 ( 45.6% ) slučajeva. Put izloženosti bio je ingestija u 1176 slučajeva ( 44.9% ), inhalacija/nazalna u 133 slučaja ( 5.07% ) i parenteralna u 66 slučajeva ( 2.52% ). Većina drugih izloženosti bila je kombinacija drugih puteva ili nepoznati put. Razlog namjerne izloženosti bio je zloupotreba u 1126 slučajeva ( 42.9% ), sumnja na samoubojstvo u 866 slučajeva ( 33.0% ), nepravilna uporaba u 74 slučaja ( 2.82% ) i nepoznat u 101 slučaju ( 3.85% ). Razlozi nenamjerne izloženosti bili su okolišni u 50 slučajeva ( 1.91% ), zloupotreba u 17 slučajeva ( 0.648% ), opći u 52 slučaja ( 1.98% ), terapijska pogreška u 38 slučajeva ( 1.45% ), profesionalni u 13 slučajeva ( 0.496% ), nepoznati u 11 slučajeva ( 0.420% ), ugriz/ubod u 8 slučajeva ( 0.305% ) i trovanje hranom u 1 slučaju ( 0.0381% ). Nuspojava na lijek bila je razlog u 52 slučaja ( 1.98% ).

Prema izvješću Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada u 2022. godini u RH su zabilježena 3078 slučaja trovanja od čega su najzastupljeniji bili lijekovi ( 38% od ukupnog broja slučajeva s poznatim uzrokom otrovanja ). Od lijekova su najzastupljeniji bili psihoaktivni lijekovi ( 43% od ukupnog



broja slučajeva otrovanja lijekovima ), analgetici i nesteroidni protuupalni lijekovi ( 19% ) te lijekovi za kardiovaskularne bolesti ( 9% ) (8).

### 3. TROVANJE ANTIARITMICIMA

#### 3.1. KLASOM I

##### 3.1.1. KLASOM IA

Dizopiramid jedan je od predstavnika ove skupine. Standardno doziranje uključuje inicijalnu dozu od 200 do 300 mg te 100 do 150 mg svakih 6 sati. Sigurne koncentracije dizopiramida u krvi kreću se između 2 i 5 mg/mL. S obzirom da se metabolizira u jetri potrebno je prilagoditi dozu u pacijenata s cirozom jetre. Kad koncentracija lijeka u krvi postane viša od 9 mg/mL dolazi do predoziranja, odnosno intoksikacije. Liječenje se započinje lavažom želuca i opetovanom oralnom primjenom medicinskog ugljena. Pacijenti se primaju na intenzivni odjel gdje se kontinuirano monitoriraju EKG-om. U slučaju konvulzija primjenjuju se diazepam, fenitoin ili fenobarbital. U slučaju hipotenzije nadoknađuje se tekućina, primjenjuju se inotropni lijekovi i vazopresori, a po potrebi se ugrađuje intraaortalna balon pumpa. Također se primjenjuju i višestruke doze od 50 mmol NaHCO<sub>3</sub> svakih 5 do 10 minuta što sprječava acidozu, povisuje razinu natrija i smanjuje razinu kalija u krvi. Cilj je držati pH arterijske krvi između 7.4 i 7.5. Hemoperfuzija i hemodijaliza korisne su kod toksičnih koncentracija dizopiramida u plazmi zbog njegova niskog klirensa, malog volumena distribucije i slabog vezanja za proteine plazme (9).

NaHCO<sub>3</sub> puferno je sredstvo koje reagira s vodikovim ionima kako bi ispravilo acidozu i proizvelo alkalemiju. Alkalinizacija urina putem bubrežno izlučenih bikarbonatnih iona poboljšava bubrežnu eliminaciju određenih kiselih lijekova. Opterećenje natrijevim ionima i alkalemija proizvedena hipertoničnim NaHCO<sub>3</sub> poništava membranski "kinidinski" učinak ( blokiranje natrijevih kanala ) nekoliko lijekova koji ovise o natrijevim kanalima ( npr. triciklički antidepresivi, antiaritmici klase IA i IC, propranolol, propoksifen, kokain, difenhidramin ) (10).

Iguchi i sur. (11) na slučaju tinejdžerke koja je odjednom uzela 33 tablete od po 150 mg dizopiramida, odnosno 4950 mg, pokazali su visoku učinkovitost direktne hemoperfuzije. Nakon provedenog CPR-a učinjen je EKG koji je pokazivao široke QRS komplekse, a hemodinamika je i dalje bila narušena, pacijentica je bila u stanju izraženog šoka. Zatim je urađena lavaža, primijenjeni su epinefrin kontinuirano ( maksimalno 1µg/kg/min ) i 7% NaHCO<sub>3</sub> u bolusu te je uveden intraaortalni balon ( IABP

). Nakon provedene hemoperfuzije aktivnim ugljenom ( „coated activated-charcoal hemoperfusion column“ ) došlo je do poboljšanja hemodinamike.

Kvinidin je D-izomer kvinina, antimalarika. Dolazio je u nekoliko oblika, kao kvinidin sulfat, kvinidin glukonat ili poligalakturonat, a danas najviše kao hidrokvinidin. Metabolizira se u jetri djelovanjem citokrom P450<sub>III A4</sub> enzima (12). Kvinidin sulfat se primjenjuje u dozi od 100 do 600 mg per os svakih 4 do 6 sati, a kvinidin glukonat tablete s produženim otpuštanjem 324 do 648 mg per os svakih 8 do 12 sati (13). Toksična doza iznosi 1 g ingestije odjednom. Kvinidin djeluje antikolinergično pa se razvijaju simptomi kao što su midrijaza, suha usta i delirij. Također se javljaju mučnina, povraćanje i proljev nakon akutnog uzimanja te, osobito kod kroničnih doza, „cinchonism“ ( tinitus, vrtoglavica, gluhoća i poremećaji vida ) (14). Od kardiotoksičnih učinaka u predoziranju kvinidinom najčešće nalazimo produljenje QT intervala i posljedično TdP aritmiju. Kod pacijenata bez TdP ukida se terapija kvinidinom te se ispravljaju koncentracije kalija, kalcija i magnezija u plazmi te hipoksija. Postizanje koncentracije kalija u plazmi između 4.7 i 5.2 mmol/L pokazalo se uspješnim u skraćanju QT intervala. Prva linija u liječenju TdP aritmija je magnezijev sulfat, obično u obliku jedne doze od 2 g ( 8 mmol ) primijenjene intravenski kroz 10 do 15 minuta. Prolongirane epizode TdP aritmija liječe se kardioverzijom, a u slučaju da su refraktorne primjenjuju se izoproterenol (  $\beta_1/\beta_2$  agonist ) intravenski u dozi od 0.5 do 5  $\mu\text{g}/\text{min}$  ili transvenski pacing ( TVP ) barem 70 otkucaja u minuti ( standard je 100 do 110 otkucaja u minuti ). Postoje dokazi da bi se mogli koristiti i antiaritmici klase IB kao što je lidokain (15).

### 3.1.2. KLASOM IB

Lidokain je lokalni anestetik koji se koristi i u liječenju aritmija ventrikula. Terapeutske vrijednosti iznose od 1.5 do 5 µg/mL. Obično se primjenjuje prvo u bolusu od 1 do 2 mg/kg, a zatim kontinuirano infuzijom 55 µg/kg/min. Eliminacija lidokaina pretežito je putem jetre, a pošto protok kroz jetru ovisi o srčanom minutnom volumenu, u stanjima kao što su AIM ili kardiogeni šok potrebno je prilagoditi dozu (16). Simptomi i znakovi trovanja započinju kad koncentracija u plazmi poraste iznad 5 µg/mL. Pojavljuju se parestezija, pospanost i mišićni trzaji. Iznad 10 µg/mL javljaju se konvulzije i poremećaji svijesti, a iznad 15 µg/mL i respiratorni i srčani arrest (17). Rahimi i sur. (18) proveli su istraživanje o toksičnosti lidokaina na 30 pacijenata od čega su 60% činili muškarci. U 87.5% slučajeva bilo je riječ o pokušaju suicida. Prosječna konzumirana doza bila je  $465 \pm 318.17$  mg. Prosječno vrijeme između konzumacije lidokaina i zaprimanja u bolnicu bilo je 5.1 ( 1-76 ) sati. Najčešći simptomi bili su mučnina i povraćanje ( 50% ), konvulzije ( 33.3% ) i gubitak svijesti ( 16.7% ). 22 ( 73.3% ) slučajeva imala su normalni sinusni ritam, 4 ( 13.3% ) bradikardiju, 2 ( 6.7% ) ventrikularnu tahikardiju, a 2 ( 6.7% ) odstupanje lijeve osi na EKG-u.

Liječenje trovanja lidokainom započinje se prekidom davanja lijeka, a nastavlja se intubacijom i otvaranjem venskog puta. Također se primjenjuju atropin u slučaju razvoja bradikardije i adrenalin u slučaju hipotenzije. Konvulzije se liječe benzodiazepinima. Indicirana je i intravenska terapija lipidnom emulzijom. Terapija emulzijom provodi se s 20%-tnom otopinom, prvo 1.5 mL/kg kroz jednu minutu, a zatim kontinuirano infuzijom brzinom od 0,25 mL/kg/min tijekom 20 minuta, 30–60 minuta ili dok se ne postigne hemodinamska stabilnost. Brzina se može i povećati do gornje granice od 10 mL/kg kroz prvih 30 minuta (19).

Meksiletin se koristi u dozi od 150 do 200 mg dva do tri puta dnevno. Primarno se metabolizira u jetri, a poluživot eliminacije iznosi 9 do 12 sati. Simptomi trovanja zahvaćaju kardiovaskularni ( srčani blok, zatajenje srca, pogoršanje aritmija ), probavni sustav ( suha usta, mučnina, povraćanje i proljev ) i CNS ( vrtoglavica, umor, konfuzija, tremori i konvulzije ). Liječenje je simptomatsko, a ovisno o težini trovanja mogu se primijeniti hemodijaliza ili hemoperfuzija (20). U slučaju nastanka bradikardije s hipotenzijom primjenjuje se intravenski atropin, a kod konvulzija benzodiazepini. Kod akutnog trovanja smrtonosna doza iznosi 4.4 g meksiletin hidroklorida (21). Na

primjeru pokušaja suicida šesnaestogodišnje djevojčice Öztürk i sur. (22) pokazali su da trovanje meksiletinom može dovesti i do diskinezije. Pacijentica je primljena u bolnicu s urednim vitalnim znakovima, ali poremećenim stanjem svijesti: GCS 9. Nakon lavože želudca primijenjen je jedan bolus  $\text{NaHCO}_3$  ( 1mEq/kg ) i midazolam u nepoznatoj dozi ( „dva bolusa“ ) zbog toničko-kloničkih grčeva koji se javljaju 10 min nakon prijema u bolnicu. Primila je i levetiracetam i midazolam nakon smještaja na odjel intenzivne njege. Snažna diskineza obilježena hiperkinezom u sva četiri uda javlja se u prvom satu hospitalizacije nakon čega se primjenjuju 2 mg biperidena intravenski odmah te ponovno dva sata kasnije nakon čega diskineza prestaje.

### 3.1.3. KLASOM IC

Flekainid se upotrebljava u dozi od 200 do 300 mg peroralno ili 2 mg/kg intravenski za liječenje FA, odnosno u dozi od 100 do 200 mg peroralno u prevenciji FA. U liječenju SVT-a doza je 50 do 150 mg peroralno. Koncentracije od 0.2 do 1 µg/mL pružaju najveći terapijski benefit. Metabolizira se u jetri (23). Terapijski prozor je vrlo uzak: 200-800 µg/L. U visokim dozama flekainid djeluje proaritmogeno. Ako je duljina trajanja QRS-a ispod 200 ms češće nastaje RBBB, a ako je QRS duži od 200 ms češće nastaje LBBB. Također mogu nastati Brugada sindrom, VT i VF (24). Postoje i slučajevi gdje je trovanje flekainidom izazvalo Takotsubo sindrom (25,26). Javljaju se i neurološki simptomi, odnosno sedacija, konfuzija, parestezije, ataksija, konvulzije, koma, vrtoglavica, glavobolja, mučnina, smetnje vida, a rijetko i mioklonus (27,28). Liječenje trovanja flekainidom započinje se intravenskim NaHCO<sub>3</sub> ( 50-100 mL 8.4 %-tne otopine ). Intravenska terapija lipidnom emulzijom se koristi nakon početnog bolusa NaHCO<sub>3</sub> ( 20%-tna emulzija u dozi od 1.5 mL/kg kao bolus, a zatim 15 mL/kg kroz 1 sat ) (24). Intravenska terapija lipidnom emulzijom i ECMO pokazali su se vrlo uspješnima u liječenju trovanja flekainidom (29,30).

Propafenon se primjenjuje peroralno svakih 8 sati po 150 mg s time da se doza može povisiti na 225 do 300 mg svakih 8 sati. Maksimalna dnevna doza je 900 mg (31). Propafenon osim što blokira aktivnost natrijevih kanala blokira i β-adrenergičke receptore. Metabolizira se u jetri, a poluživot mu je između 2 i 10 sati. Neki od simptoma predoziranja su sinus bradikardija, mučnina, povraćanje, vrtoglavica, hipotonija, SA blok, AV blok, RBBB, hipotenzija, produžen QRS kompleks, konvulzije, toničko-klonički grčevi, metabolička acidoza, srčani arrest (32-34). Nema specifične terapije trovanja propafenonom. Upotrebljavaju se gastrična lavaža i aktivni ugljen s ciljem uklanjanja lijeka iz probavnog sustava i smanjenja apsorpcije. U liječenju hipotenzije intravenski se nadoknađuje tekućina. Također se primjenjuju vazoaktivni i pozitivni inotropni lijekovi: adrenalin ( 1mg ), izoproterenol ( 10 µg/kg/min ), dopamin ( 10 µg/kg/min ), atropin ( 0.5 mg ) te NaHCO<sub>3</sub>, bipolarni privremeni pacemaker, ECMO, mehanička ventilacija, hemoperfuzija i kontinuirana veno-venska hemofiltracija, intravenska terapija lipidnom emulzijom (33,35,36). Uspješnima su se pokazali i kalcijev glukonat (33) te terapija visokim dozama inzulina i glukozom ( inzulini povećavaju SMV povećanim oslobađanjem kateholamina i ulaskom kalcija u stanice srca, djeluje inotropno ) (37).

### 3.2. KLASOM II

$\beta$ -blokatore osim prema selektivnosti prema  $\beta$  receptorima možemo podijeliti i prema topljivosti u mastima. Tako postoje lipofilni i lipofobni  $\beta$ -blokatori. Visoko lipofilni lako prolaze kroz krvno-moždanu barijeru i uzrokuju simptome u CNS-u (38). Visoko lipofilni su npr. propranolol i metoprolol, srednji lipofilni bisoprolol, karvedilol i nebivolol, a lipofobni sotalol, atenolol i labetalol (39). Simptomi trovanja  $\beta$ -blokatorima uključuju: bradikardiju, hipotenziju, aritmije ( sinus bradikardija, sinusna pauza, arest ), delirij, konvulzije ( obično kod trovanja propranololom ) i komu (40). Liječenje se započinje intubacijom i otvaranjem venskog puta te davanjem tekućine intravenski kako bi se održala euvolemija. Može se primijeniti i atropin (38,40). Atropin se primjenjuje u dozi od 0.5 do 1 mg intravenski, a doziranje se može ponoviti svakih 3 do 5 minuta do maksimalne doze od 3 mg (41). Preporučeno je i korištenje kateholamina, inotropa i vazopresora ( adrenalina, noradrenalina, vazopresina ) u tretiranju hipotenzije uzrokovane  $\beta$ -blokatorima (42,43). Prema smjernicama AHA-e najdjelotvornija je i najviše se preporučuje HDI ( „high dose insulin“ ) odnosno HIET ( „hyperinsulinemia-euglycemia therapy“ ) terapija (42). Inzulin ima višestruko djelovanje. Povećava ulazak glukoze i laktata u stanice miokarda, poboljšava srčanu funkciju bez potrebe za povećanjem potrošnje kisika, povećava aktivnost piruvat dehidrogenaze što poboljšava oksidaciju laktata i čišćenje citosola od nusproizvoda glikolize koji mogu utjecati na „turnover“ kalcija i dovesti do dijastoličke disfunkcije, pojačava kontrakciju srčanog mišića zbog veće dostupnosti glukoze, povećava aktivnost kalcij ovisne ATP-aze u sarkoplazmatskom retikulumu, povećava koncentraciju kalcija u citoplazmi i poboljšava ulazak kalcija u mitohondrije. Sam inzulin ima blagotvoran učinak na kontrakciju miokarda, ali bez kronotropnog učinka, a u visokim dozama dovodi do vazodilatacije. HIET se može koristiti samostalno ili zajedno s kateholaminima. Terapija se započinje s bolusom inzulina od 1 U/kg intravenski. Ako je razina glukoze niža od 11,1 mmol/L daje se 25 g glukoze intravenski, a zatim se primjenjuje inzulin kao kontinuirana infuzija u dozi od 0,5-1 U/kg/h. Ako odgovor nakon 20 minuta nije adekvatan doza inzulina treba se povećati za 0,5 U/kg/h svakih 15 min do maksimalne doze od 4 U/kg/h. Glukoza je potrebno održavati između 6 i 12 mmol/L (44). Mnogi radovi pokazuju uspješnost HIET terapije bilo samostalno bilo u kombinaciji s intravenskom terapijom lipidnom emulzijom (45-48). Dalje se mogu primijeniti kalcij ( u obliku 10%-tnog  $\text{CaCl}_2$  u bolusu od 0.2 mL/kg, dalje kontinuiranom infuzijom 0.2-0.5

mL/kg/h ), glukagon ( osim što pomaže regulirati razinu glukoze u plazmi, povećava razinu cAMP-a što rezultira povećanim inotropnim i kronotropnim učincima kada se koristi u visokim dozama, primjenjuje se u bolusu od 5 do 10 mg, a zatim kontinuiranom infuzijom od 1 do 5 mg/h ), metilensko modriilo ( u pacijenata koji ne odgovaraju na drugu terapiju, inhibira vazodilataciju, doza je 1-2 mg/kg kroz 5 minuta, a zatim 1 mg/kg/h ), intravenska terapija lipidnom emulzijom i ECMO. U slučaju da se kod trovanja propranololom jave konvulzije one se liječe benzodiazepinima (40).



### 3.3. KLASOM III

Amiodaron se može primijeniti intravenski ili peroralno. Intravenski se daje 150 mg kroz 10 minuta brzinom od 15 mg/min nakon čega se daje 360 mg kroz 6 sati brzinom od 1 mg/min. Kroz slijedećih 18 sati daje se 540 mg amiodarona brzinom od 0.5 mg/min. Nakon prvih 24 sata terapije doza održavanja iznosi 0.5 mg/min. Terapija traje do prestanka aritmija što obično iznosi 48 do 96 sati, a može se i nastaviti do 3 tjedna brzinom od 0.5 mg/min. Peroralno se obično kroz prvih 1 do 3 tjedana daje 800 do 1600 mg amiodarona dnevno dok se ne uspostavi dobra kontrola aritmije nakon čega prvo spuštamo dozu na 600 do 800 mg dnevno kroz mjesec dana, a zatim na 400 mg dnevno kao dozu održavanja (49). Tijekom dugotrajnog liječenja amiodaron se nakuplja u skeletnim mišićima i masnom tkivu. Također posjeduje izuzetno dug poluživot (  $t_{1/2}$  iznosi nekoliko tjedana ). Zbog toga i nakon prestanka terapije farmakološki učinci mogu trajati od 1 do 3 mjeseca. Primarno se metabolizira u jetri. Akutna trovanja amiodaronom relativno su rijetka zbog visokog volumena distribucije. Simptomi trovanja uključuju hipotenziju, bradikardiju, VT i TdP. U liječenju se primjenjuju aktivni ugljen i vazopresori, a za suzbijanje TdP-a se koristi magnezij. Isto tako se ugrađuje i privremeni elektrostimulator srca. Trenutno ne postoji protuotrov za amiodaron, a ni hemodijaliza nije efektivna (50). Tziatzios i sur. (51) pokazali su da se epizoda VF-a i TdP-a koja nastane uslijed primjene amiodarona može spontano terminirati nakon primjene magnezij sulfata ( bolus od 2g ), spore infuzije kalija i intravenski primijenjenog izoproterenola.

### 3.4. KLASOM IV

Verapamil se primjenjuje intravenski ili peroralno. Intravenska doza iznosi 5-10 mg kroz više od dvije minute. Ista doza može se ponoviti još dva puta. Dalje se nastavlja kao kontinuirana infuzija 5 mg/h do maksimalnih 20 mg/h. Peroralna doza iznosi 180-480 mg dnevno. Diltiazem se također može davati intravenski i peroralno. Intravenska doza iznosi prvo 0.25 mg/kg u bolusu kroz dvije minute, a ako nema odgovora 0.35 mg/kg kroz dvije minute. Zatim se nastavlja kao kontinuirana infuzija 5-15 mg/h. Peroralna doza je 120-360 mg dnevno. Svi blokatori kalcijevih kanala metaboliziraju se u jetri, lipofilni su, lako se vežu za plazmatske proteine i imaju visoki volumen distribucije ( > 2 L/kg ). Eliminacija hemodijalizom ili hemofiltracijom je neučinkovita (52). Simptomi trovanja uključuju sinus bradikardiju, AV blok, BBB, produženje QT intervala, hipotenziju, kardiogeni šok, hiperglikemiju, metaboličku acidozu, hipokalemiju, hipokalcemiju, hipoperfuziju i ishemiju organa (53). Liječenje pacijenata započinje se monitoriranjem srčane i respiratorne funkcije. Ako se ukaže potreba nužno je intubirati pacijenta. Kod hipotenzivnih pacijenata daje se bolus od jedne do dvije litre kristaloidne otopine, a ako hipotenzija perzistira i vazopresori (54). U asimptomatskih bolesnika primjenjuje se i gastrointestinalna dekontaminacija orogastričnom lavažom, WBI-om ( ispiranje cijelog gastrointestinalnog trakta peroralnom primjenom otopine polietilen glikola, 2L/h kod odraslih i 500 mL/h kod djece ) ili aktivnim ugljenom ( 100 g kod odraslih, 1 g/kg u djece ). U simptomatskih pacijenata u terapiju prve linije spadaju intravenski kalcij ( 10%-tni  $\text{CaCl}_2$  ( 10-20 mL svakih 10-20 minuta ili kontinuirana infuzija 0.2–0.4 mL/kg/h ) ili 10%-tni kalcijev glukonat ( 30-60 mL svakih 10-20 minuta ili kontinuirana infuzija 0.6–1.2 mL/kg/hr ), HIET ( 1 U/kg u bolusu, dalje kontinuirano 1 U/kg/h do uspostave frekvencije srca od 50 u minuti i sistoličkog tlaka od 100 mmHg ), atropin ( 0.5-1 mg intravenski svake 2-3 minute u odraslih, a u djece 0.02 mg/kg ), inotropi i vazopresori ( adrenalin i dobutamin u kardiogenom šoku, noradrenalin u vazogenom ). Intravenska terapija lipidnom emulzijom ( 20%-tna u bolusu, 1.5 mL/kg, doza se ponavlja svakih 5-10 minuta najmanje tri puta ) i metilensko modriko druga su linija lijekova kod pacijenata koji ne reaguju na prvu liniju i kod refraktornog šoka. ECMO se koristi kad nema odgovora ni na jednu od navedenih terapija (54,55).

### 3.5. KLASOM V

#### 3.5.1. DIGOKSINOM

Intravenska doza digoksina iznosi 0.25-0.5 mg kroz nekoliko minuta. Doza od 0.25 mg može se ponoviti svakih 6 sati, a maksimalna doza u 24 sata je 1.5 mg. Peroralna dnevna doza iznosi 0.0625-0.25 mg (52). Simptomi trovanja su nespecifični: letargija, anoreksija, mučnina, povraćanje, proljev, abdominalni bolovi, poremećaji vida ( mutan vid, haloi, skotomi, poremećaj kolornog vida ). Također se javljaju aritmije. Može se javiti bilo koja aritmija s iznimkom atrijskih tahiaritmija s brzim odgovorom ventrikula. Znakovi trovanja koje ugrožava život su VT, VF, asistola, AV blok visokog stupnja, na atropin rezistentna bradikardija, teška hiperkalemija (  $>6.5$  mmol/L ) i hipotenzija ( sistolički tlak niži od 100 mmHg ) s disfunkcijom organa (56,57). Glavno sredstvo liječenja trovanja digoksinom je intravenski „digoxin immune Fab“ ( DigiFab ) odnosno fragmenti imunoglobulina koji se vežu na slobodne molekule digoksina u krvi (57,58). Ako nema znakova trovanja koje ugrožava život daje se pola doze potrebne za potpunu neutralizaciju digoksina. Broj potrebnih ampula ( svaka sadržava 40 mg DigiFab-a ) računa se prema formuli: broj ampula = koncentracija digoksina u serumu ( ng/mL ili  $\mu\text{g/L}$  ) x masa pacijenta ( kg ) x 0.005. Ako postoje znakovi trovanja koje ugrožava život i nema srčanog aresta daje se inicijalna doza od 1-2 ampule. Doziranje se ponavlja ovisno o odgovoru na terapiju. Ako postoje znakovi trovanja koje ugrožava život i razvije se srčani arest 5 ampula daje se odjednom. U slučaju da nema adekvatnog odgovora na terapiju unutar 30 minuta od prve doze daje se još 5 ampula. Ventrikularne aritmije liječe se lidokainom ili magnezijevim sulfatom, a bradiaritmije atropinom. Adrenalin i izoprenalin mogu izazvati VF pa se izbjegavaju. Alternativa DigiFab-u je srčani pacing (57).

### **3.5.2. ADENOZINOM**

Adenozin se daje kroz periferni venski put u dozi od 6 mg nakon čega se daje 20 mL fiziološke otopine ( „saline flush“ ). Slijedeće doze su od 12 mg. U slučaju da se adenozin daje u centralni venski put početna doza se smanjuje na 3 mg. Nuspojave adenozina su posljedica aktivacije adenozinskih receptora na vaskularnom tkivu što uzrokuje vazodilataciju. Opisani su simptomi crvenila kože, vrtoglavice, mučnine, znojenja, nervoze, utrnulosti i osjećaja neizbježne propasti. Također se mogu javiti aritmije, AV blok, ishemija srca, hipotenzija i produljena asistola. Apsolutne kontraindikacije su osjetljivost na adenozin, srčani blok, bronhospazam, KOPB i astma. Zbog izuzetno kratkog poluživota adenozina njegovi negativni učinci su minimalni, a ako se i razviju oni su privremeni. Nema antidota, a u liječenju se koristi suportivna terapija (59).

### 3.5.3. MAGNEZIJ SULFATOM

Magnezij sulfat se primjenjuje kao intravenska infuzija kroz 10 do 15 minuta u dozi od 2 g za odrasle i 25-50 mg/kg za djecu (15). Kod trovanja magnezij sulfatom nastaje hipermagnezijemija. Normalna koncentracija magnezija je 0.7-1.0 mmol/L. Hipermagnezijemija do 2.2 mmol/L može biti asimptomatska ili uz nespecifične simptome. Između 2.2 i 3.5 mmol/L javljaju se mučnina, vrtoglavica, osjećaj slabosti i konfuzija. Kako koncentracija raste preko 3.5 mmol/L razvijaju se sve više neurološki simptomi: teška konfuzija, pospanost, smanjeni refleksi, glavobolja, crvenilo kože, komplikacije s mokrenjem zbog paralize mjehura, gastrointestinalni simptomi, zamagljen vid te blaga hipotenzija. Koncentracije iznad 6.5 mmol/L dovode do paralitičkog ileusa, paralize, bradipneje, hipotenzije te promjena na EKG-u: sinus bradikardija, produljenje PR intervala i QRS kompleksa te AV blok. Hipermagnezijemija preko 8.7 mmol/L može dovesti do kome i srčanog aresta. Liječenje blage hipermagnezijemije ( 2.2-3.5 mmol/L ) započinje infuzijom 150-200 mL/h fiziološke otopine i prekidanjem magnezij sulfata. U umjerenoj hipermagnezijemiji ( 3.9-5.2 mmol/L ) dodaju se diuretici Henleove petlje. Kod teške hipermagnezijemije ( >6.5 mmol/L ) liječenje se započinje s 1g intravenskog kalcijeva glukonata ili klorida kroz 5 minuta, a zatim infuzijom 150 mg kalcijeva glukonata ili klorida kroz 5 do 10 minuta. Dalje se prekida magnezij sulfat, uvodi se infuzija fiziološke otopine i diuretici Henleove petlje, a potrebno je razmisliti i o uvođenju hemodijalize. Liječenje hipermagnezijemije koja ugrožava život ( >8.7 mmol/L ) identično je liječenju teške, samo što se obavezno uvodi hemodijaliza (60).

### 3.5.4. ATROPINOM

Atropin se može primijeniti intravenski, supkutano, intramuskularno i endotrahealno. Koristi se kao antisijalogogni agens ( 0.5-1 mg svaka 1-2 sata ), u trovanjima muskarinskim lijekovima i organofosfatima ( 2-3 mg svakih 20-30 min ) i u bradikardiji ( 1 mg svakih 3-5 minuta do 3 mg ). Pedijatrijske doze su 0.01-0.03 mg/kg svakih 3-5 minuta. Pedijatrijska minimalna doza je 0.1 mg, maksimalna doza je 0.5 mg ( dijete ) i 1.0 mg ( adolescent ), a maksimalna kumulativna doza je 1 mg ( dijete ) i 2 mg ( adolescent ). Uobičajeno je ponavljanje doziranja atropina svakih 5 minuta dok se ne dostigne maksimum od 0.04 mg/kg. Doziranje kod odraslih veće od 0.5 mg i spore intravenske primjene povezuju se s paradoksalnom bradikardijom i ventrikularnom fibrilacijom. Trovanje dovodi do midrijaze, tople i suhe kože, tahikardije, drhtanja, ataksije, delirija i kome. U ekstremnoj toksičnosti može doći do kolapsa cirkulacije kao posljedice respiratornog zatajenja nakon paralize i kome. Letalna doza u odraslih je nepoznata, a u djece iznosi 10 mg. Liječenje predoziranja uključuje kratkodjelujući barbiturat ili diazepam za konvulzije. Fizostigmin se koristi kao antidot za liječenje delirija i kome. Potrebno ga je ponavljati jer ima kratak poluživot (61). Doziranje fizostigmina kod odraslih je 2 mg intramuskularno ili intravenski brzinom do 1 mg/min, a kod djece 0.02 mg/kg intramuskularno ili intravenski brzinom do 0.5 mg/min (62).

#### **4. ZAHVALE**

Zahvaljujem izv.prof.dr.sc. Danieli Bandić Pavlović na pomoći u izradi ovog diplomskog rada. Zahvaljujem svim bivšim nastavnicima u osnovnoj i srednjoj školi koji su mi omogućili da upišem ovaj fakultet. Također zahvaljujem svim prijateljima i kolegama na lijepim trenucima, kao i na podršci kroz one manje lijepe. Na kraju se najviše zahvaljujem ocu Darku, majci Nadici, baki Agati, bratu Luki i kumu Andreju što su konačno nakon svih ovih godina dočekali završetak fakulteta; nakon što smo kroz sve prolazili zajedno ne mogu reći da sam diplomirao, nego da smo diplomirali.

## 5. LITERATURA

1. Newby DE, Grubb NR. Cardiology. U: Penman ID, Ralston SH, Strachan MWJ, Hobson R, ur. Davidson's principles and practice of medicine. 24. izd. London, Engleska: Elsevier Health Sciences; 2022. Str. 479-482.
2. Bilušić M, Bilušić A. Antiarritmici. Medicus. 2010;19(2):197-202.
3. Katzung BG, ur. Basic & Clinical Pharmacology. 14. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2018. Str. 247.
4. Cieślewicz A, Jankowski J, Korzeniowska K, Balcer-Dymel N, Jabłeczka A. The role of magnesium in cardiac arrhythmias. J. Elem. 2013;18(2):317-327.
5. Ebmconsult.com. Antiarrhythmic Medication Chart [slika s interneta]. siječanj 2018. [pristupljeno 13.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.ebmconsult.com/articles/antiarrhythmic-medication-chart>
6. Erdeljić Turk V, Vitezić D. Lijekovi i trudnoća. Medicus. 2017;26(1):23-36.
7. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Rivers LJ, Feldman R, i sur. 2022 Annual Report of the National Poison Data System® (NPDS) from America's Poison Centers®: 40th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). listopad 2023;61(10):717-939.
8. Babić Ž. Report of the Poison Control Centre for 2022. Arh Hig Rada Toksikol. 2023;74:69–73.
9. Sundjaja JH, Makaryus AN. Disopyramide. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 21. siječanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557434/>
10. Kearney TE. BICARBONATE, SODIUM. U: Olson KR, ur. POISONING & DRUG OVERDOSE. 7. izd. New York, NY: McGraw-Hill; 2017. Str. 520-522.
11. Iguchi S, Yamaguchi N, Takami H, Komatsu T, Ookubo H, Sekii H, i sur. Higher efficacy of direct hemoperfusion using coated activated-charcoal column for disopyramide poisoning: A case report. Medicine (Baltimore). prosinac 2017.;96(49):e8755.



12. Vitali Serdoz L, Rittger H, Furlanello F, Bastian D. Quinidine-A legacy within the modern era of antiarrhythmic therapy. *Pharmacol Res.* lipanj 2019.;144:257-263.
13. Drugs.com. Quinidine Dosage [internet]. Auckland: Drugsite Limited; c1996-2024 [ažurirano 10.08.2023.; pristupljeno 22.01.2024.]. Dostupno na: <https://www.drugs.com/dosage/quinidine.html>
14. Benowitz NL. QUINIDINE AND OTHER TYPE IA ANTIARRHYTHMIC DRUGS. U: Olson KR, ur. POISONING & DRUG OVERDOSE. 7. izd. New York, NY: McGraw-Hill; 2017. Str. 398-400.
15. Thomas SH, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol.* ožujak 2016.;81(3):420-7.
16. Güler S, Könemann H, Wolfes J, Güner F, Ellermann C, Rath B, i sur. Lidocaine as an anti-arrhythmic drug: Are there any indications left? *Clin Transl Sci.* 2023.;16(12):2429–37.
17. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog.* ljeta 2012.;59(2):90-101; quiz 102-3.
18. Rahimi M, Elmi M, Hassanian-Moghaddam H, Zamani N, Soltaninejad K, Forouzanfar R, i sur. Acute Lidocaine Toxicity; a Case Series. *Emerg (Tehran).* 2018.;6(1):e38.
19. Sekimoto K, Tobe M, Saito S. Local anesthetic toxicity: acute and chronic management. *Acute Med Surg.* 06. ožujak 2017.;4(2):152-160.
20. Singh S, Kerndt CC, Chauhan S, Zeltser R. Mexiletine. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 03. ožujak 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519045/>
21. European Medicines Agency. Summary of product characteristics [Namuscla] [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2023 [pristupljeno 03.03.2024.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/namuscla-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/namuscla-epar-product-information_en.pdf)
22. Öztürk Z, Aydın O, Bodur İ, Yaradılmış RM, Çelik HA, Tuygun N. Dyskinesia due to mexiletine overdose: a rare presentation. *Turk J Pediatr.* 2023.;65(4):704-706.

23. Lavallo C, Magnocavallo M, Straito M, Santini L, Forleo GB, Grimaldi M, i sur. Flecaïnide How and When: A Practical Guide in Supraventricular Arrhythmias. *J Clin Med*. 02. travanj 2021.;10(7):1456.
24. Ghataoura R, Patil S. Flecaïnide toxicity: a presentation to the emergency department with literature review. *BMJ Case Rep*. 28. veljača 2020.;13(2):e232691.
25. Manley-Casco D, Crass S, Alqusairi R, Girard S. Flecaïnide toxicity with high pacemaker capture thresholds and associated takotsubo syndrome. *BMJ Case Rep*. 06. kolovoz 2021.;14(8):e243326.
26. Moretti A, Polselli M, Carbone I, Pannarale G, Acconcia MC, Torromeo C, i sur. Takotsubo cardiomyopathy and flecaïnide toxicity: a case report and brief literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. lipanj 2021.;25(11):4069-4073.
27. Velasco SL, Sierra-Hidalgo F, Rodríguez RM, Guerreo AJ, Morales JR. Flecaïnide-induced myoclonus. *Clin Neuropharmacol*. ožujak-travanj 2014.;37(2):65-6.
28. Tsai TF, Garcia RT, Bui JQ, Thinda A, Amsterdam EA. Confused and Too Long: Neurotoxicity and Cardiac Toxicity of Flecaïnide. *Crit Pathw Cardiol*. ožujak 2017.;16(1):42-45.
29. Reynolds JC, Judge BS. Successful treatment of flecaïnide-induced cardiac arrest with extracorporeal membrane oxygenation in the ED. *Am J Emerg Med*. listopad 2015.;33(10):1542.e1-2. doi: 10.1016/j.ajem.2015.07.054. Epub 29. srpanj 2015.
30. Brumfield E, Bernard KR, Kabrhel C. Life-threatening flecaïnide overdose treated with intralipid and extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Emerg Med*. prosinac 2015.;33(12):1840.e3-5. doi: 10.1016/j.ajem.2015.04.012. Epub 12. travanj 2015.
31. Drugs.com. Propafenone Dosage [internet]. Auckland: Drugsite Limited; c1996-2024 [ažurirano 10.08.2023.; pristupljeno 03.03.2024.]. Dostupno na: <https://www.drugs.com/dosage/propafenone.html>
32. Alsaad AA, Ortiz Gonzalez Y, Austin CO, Kusumoto F. Revisiting propafenone toxicity. *BMJ Case Rep*. 26. travanj 2017.;2017:bcr2017219270.
33. Chen X, Yang Z. Successful treatment of propafenone-induced cardiac arrest by calcium gluconate. *Am J Emerg Med*. kolovoz 2017.;35(8):1209.e1-1209.e2. doi: 10.1016/j.ajem.2017.04.006. Epub 03. travanj 2017.

34. Gil J, Marmelo B, Abreu L, Antunes H, Santos LFD, Cabral JC. Propafenone Overdose: From Cardiogenic Shock to Brugada Pattern. *Arq Bras Cardiol.* ožujak 2018.;110(3):292-294.
35. Yan S, Xin T, Luo X, Wang Y, Chen B. A case of lethal suicidal intoxication with propafenone and diazepam. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* ožujak 2024.;29(2):e13111.
36. Rosa M, Pappacoda S, D'Anna C, Di Mita O, Ponticiello E, Marzuillo P, i sur. Ventricular Tachycardia Induced by Propafenone Intoxication in a Pediatric Patient. *Pediatr Emerg Care.* rujan 2019.;35(9):e164-e168.
37. Bayram B, Dedeoglu E, Hocaoglu N, Gazi E. Propafenone-induced cardiac arrest: full recovery with insulin, is it possible? *Am J Emerg Med.* veljača 2013.;31(2):457.e5-7. doi: 10.1016/j.ajem.2012.08.003. Epub 17. listopad 2012.
38. Khalid MM, Galuska MA, Hamilton RJ. Beta-Blocker Toxicity. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 08. ožujak 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448097/>
39. Poirier L, Tobe SW. Contemporary use of  $\beta$ -blockers: clinical relevance of subclassification. *Can J Cardiol.* svibanj 2014.;30(5 Suppl):S9-S15. doi: 10.1016/j.cjca.2013.12.001. Epub 04. prosinac 2013.
40. Goldfine CE, Troger A, Erickson TB, Chai PR. Beta-blocker and calcium-channel blocker toxicity: current evidence on evaluation and management. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 16. veljača 2024.;13(2):247-253.
41. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, i sur. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 20. kolovoz 2019.;140(8):e382-e482. doi: 10.1161/CIR.0000000000000628. Epub 06. studeni 2018. Erratum u: *Circulation.* 20. kolovoz 2019.;140(8):e506-e508.

42. Lavonas EJ, Akpunonu PD, Arens AM, Babu KM, Cao D, Hoffman RS, i sur. 2023 American Heart Association Focused Update on the Management of Patients With Cardiac Arrest or Life-Threatening Toxicity Due to Poisoning: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 17. listopada 2023.;148(16):e149-e184. doi: 10.1161/CIR.0000000000001161. Epub 18. rujana 2023.
43. Rotella JA, Greene SL, Koutsogiannis Z, Graudins A, Hung Leang Y, Kuan K, i sur. Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. listopada 2020.;58(10):943-983. doi: 10.1080/15563650.2020.1752918. Epub 20. travnja 2020.
44. Hamzić J, Raos D, Radulović B. HIGH-DOSE INSULIN EUGLYCEMIC THERAPY. *Acta Clin Croat*. lipnja 2022.;61(Suppl 1):73-77.
45. Barton CA, Johnson NB, Mah ND, Beauchamp G, Hendrickson R. Successful treatment of a massive metoprolol overdose using intravenous lipid emulsion and hyperinsulinemia/euglycemia therapy. *Pharmacotherapy*. svibanj 2015.;35(5):e56-60. doi: 10.1002/phar.1579. Epub 22. travnja 2015.
46. Czerwonka E, Heim M. 1258: LIPID RESCUE THERAPY AND HYPERINSULINEMIA/EUGLYCEMIA FOR ATENOLOL AND ZOLPIDEM OVERDOSE. *Critical Care Medicine*. prosinac 2015.;43(12):p 316.
47. Cole JB, Arens AM, Laes JR, Klein LR, Bangh SA, Olives TD. High dose insulin for beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Am J Emerg Med*. listopada 2018.;36(10):1817-1824. doi: 10.1016/j.ajem.2018.02.004. Epub 06. veljača 2018.
48. Seegobin K, Maharaj S, Deosaran A, Reddy P. Severe beta blocker and calcium channel blocker overdose: Role of high dose insulin. *Am J Emerg Med*. travnja 2018.;36(4):736.e5-736.e6. doi: 10.1016/j.ajem.2018.01.038. Epub 10. siječanj 2018.
49. Drugs.com. Amiodarone [internet]. Auckland: Drugsite Limited; c1996-2024 [ažurirano 18.05.2023.; pristupljeno 17.03.2024.]. Dostupno na: <https://www.drugs.com/amiodarone.html>
50. Florek JB, Lucas A, Girzadas D. Amiodarone. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 29. travnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482154/>

51. Tziatzios GD, Didagelos M, Tziatzios I, Hadjimiltiades S, Karamitsos T. Torsades de Pointes and Prolonged Self-Terminating Ventricular Fibrillation Induced by Amiodarone. *Cureus*. 25. studeni 2020.;12(11):e11693.
52. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 02. siječanj 2024.;149(1):e1-e156.
53. Chakraborty RK, Hamilton RJ. Calcium Channel Blocker Toxicity. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 01. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537147/>
54. Alshaya OA, Alhamed A, Althewaibi S, Fetyani L, Alshehri S, Alnashmi F, i sur. Calcium Channel Blocker Toxicity: A Practical Approach. *J Multidiscip Healthc*. 30. kolovoz 2022.;15:1851-1862.
55. St-Onge M, Anseeuw K, Cantrell FL, Gilchrist IC, Hantson P, Bailey B, i sur. Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults. *Crit Care Med*. ožujak 2017.;45(3):e306-e315.
56. Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Aust Prescr*. veljača 2016.;39(1):18-20.
57. Andrews P, Anseeuw K, Kotecha D, Lapostolle F, Thanacoody R. Diagnosis and practical management of digoxin toxicity: a narrative review and consensus. *Eur J Emerg Med*. 01. prosinac 2023.;30(6):395-401.
58. Hassan SA, Goyal A. Digoxin Immune Fab. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 01. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556101/>
59. Singh S, McKintosh R. Adenosine. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 01. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519049/>
60. Aal-Hamad AH, Al-Alawi AM, Kashoub MS, Falhammar H. Hypermagnesemia in Clinical Practice. *Medicina (Kaunas)*. 24. lipanj 2023.;59(7):1190.

61. McLendon K, Preuss CV. Atropine. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 01. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470551/>

62. Drugs.com. Physostigmine [internet]. Auckland: Drugsite Limited; c1996-2024 [ažurirano 16.08.2023.; pristupljeno 01.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.drugs.com/mtm/physostigmine.html>

## **6. ŽIVOTOPIS**

Rođen sam 02.01.1996. u Zagrebu. Pohađao sam Osnovnu školu Sveti Križ Začretje do 2010. godine nakon koje upisujem prirodoslovno-matematički smjer Gimnazije Antuna Gustava Matoša u Zaboku. 2014. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. U ak.god. 2021./2022. bio sam član Odbora za digitalne tehnologije Studentskog zbora Sveučilišta u Zagrebu.