

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SANJA SMILJANIĆ

**ANALIZA SERUMSKIH KONCENTRACIJ
DIGOKSINA PRI PACIENTIH S SRČNO-ŽILNIMI
BOLEZNIMI**

DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2011

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SANJA SMILJANIĆ

**ANALIZA SERUMSKIH KONCENTRACIJ
DIGOKSINA PRI PACIENTIH S SRČNO-ŽILNIMI
BOLEZNIMI**

**THE ANALYSIS OF DIGOXIN SERUM
CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH
CARDIOVASCULAR DISEASES**

Ljubljana, 2011

Diplomsko nalogo sem opravljala na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, pod mentorstvom prof. dr. Joška Osredkarja, mag. farm., spec. med. biokem.

Meritve serumske koncentracije digoksina (nmol/L) so opravili na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju prof.dr. Jošku Osredkarju za strokovno pomoč in napotke pri nastajanju diplomske naloge.

Posebna zahvala je namenjena moji družini in prijateljem za vso izkazano podporo, spodbudo, potrpljenje ter lepe trenutke v času študija.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Joška Osredkarja, mag. farm., spec. med. biokem.

Ljubljana, november 2011

Sanja Smiljanić

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.

Član diplomske komisije: doc. dr. Janez Mravljak, mag. farm.

VSEBINA

| | |
|--|------------|
| KAZALO PREGLEDNIC | III |
| KAZALO SLIK | IV |
| POVZETEK | V |
| ABSTRACT | VII |
| 1 UVOD | 1 |
| 1.1 SRCE | 1 |
| 1.1.1 Anatomija | 1 |
| 1.1.2 Srčna mišičnina | 2 |
| 1.1.3 Fiziologija srca | 3 |
| 1.1.4 Prevodni sistem srca | 3 |
| 1.1.5 Akcijski potencial srčne mišične celice..... | 4 |
| 1.2 KARDIOTONIČNI GLIKOZIDI | 5 |
| 1.2.1 Zgodovina kardi toničnih glikozidov | 5 |
| 1.2.2 Pomembnejše droge s kardi toničnimi glikozidi | 6 |
| 1.2.3 Kemijska struktura kardi toničnih glikozidov | 6 |
| 1.2.4 Mehanizem delovanja kardi toničnih glikozidov | 7 |
| 1.2.5 Klinična uporaba kardi toničnih glikozidov | 8 |
| 1.3 DIGOKSIN IN METILDIGOKSIN | 10 |
| 1.3.1 Indikacije in kontraindikacije uporabe | 11 |
| 1.3.2 Farmakokinetika digoksina in metildigoksina..... | 11 |
| 1.3.3 Režim odmerjanja..... | 12 |
| 1.3.4 Klinični učinki digoksina | 14 |
| 1.3.5 Indikacije za spremljanje serumske koncentracije digoksina (TDM) | 14 |
| 1.3.6 Učinkovine, ki interagirajo z digoksinom | 15 |
| 1.3.7 Neželeni učinki digoksina pri preodmerjanju..... | 16 |
| 1.3.8 Zdravljenje toksičnosti digoksina pri preodmerjanju | 17 |
| 1.3.9 Opis indikacij uporabe digoksina | 18 |
| 1.3.9.1 Kongestivno srčno popuščanje | 18 |
| 1.3.9.2 Aortna insuficienca..... | 19 |

| | |
|---|-----------|
| 1.3.9.3 Kronična atrijska fibrilacija | 21 |
| 2 NAMEN DELA | 28 |
| 3 MATERIALI IN METODE | 30 |
| 3.1 OPIS SKUPINE PREISKOVANCEV | 30 |
| 3.2 OPIS METODE | 30 |
| 3.2.1 Analizator | 31 |
| 3.2.1.1 Reagenti | 32 |
| 3.2.1.2 Priprava in shranjevanje vzorcev | 33 |
| 3.2.1.3 Kalibracija analizatorja | 33 |
| 3.2.1.4 Kontrola kakovosti | 34 |
| 3.2.2 Podajanje rezultatov | 34 |
| 3.2.3 Omejitve metode | 35 |
| 4. REZULTATI..... | 36 |
| 4.1. STATISTIČNA OBDELAVA PODATKOV | 36 |
| 4.1.1. Preiskovanec I | 39 |
| 4.1.2. Preiskovanec II | 41 |
| 4.1.3. Preiskovanec III..... | 44 |
| 4.1.4. Preiskovanec IV..... | 47 |
| 5 RAZPRAVA..... | 51 |
| 6 SKLEP | 54 |
| 7 PRILOGA | 55 |
| 8 LITERATURA | 74 |

KAZALO PREGLEDNIC

| | |
|---|----|
| Preglednica I: Pregled pomembnejših drog s kardiotoničnimi glikozidi (10) | 6 |
| Preglednica II: Prikaz farmakokinetike digoksina (7) | 11 |
| Preglednica III: Prikaz neželenih učinkov digoksina (4)..... | 16 |
| Preglednica IV: Antitrombotična terapija za bolnike z atrijsko fibrilacijo (8) | 28 |
| Preglednica V: Pogoji za pravilno izvedbo analize (20) | 31 |
| Preglednica VI: Shranjevanje in stabilnost analitične ploščice VITROS DGXN (20)..... | 33 |
| Preglednica VII: Shranjevanje in stabilnost odvzetih vzorcev (20) | 33 |
| Preglednica VIII: Referenčne vrednosti za digoksin (20) | 34 |
| Preglednica IX: Odstotki navzkrižne reaktivnosti spojin s protitelesi za digoksin | 35 |
| Preglednica X: Rezultati Kolmogorov - Smirnovskega testa za testiranje normalnosti porazdelitve serumskih koncentracij digoksina (nmol/L) | 36 |
| Preglednica XI: Podatki o deležih preiskovancev glede na doseženo serumsko koncentracijo digoksina | 38 |
| Preglednica XII: Podatki o serumski koncentraciji digoksina (nmol/L) glede na datum odvzema..... | 39 |
| Preglednica XIII: Podatki o deležih koncentracij pri preiskovancu, in sicer razdelitev na nizko, normalno in visoko serumsko koncentracijo digoksina | 40 |
| Preglednica XIV: Podatki o serumski koncentraciji digoksina (nmol/L) glede na datum odvzema..... | 42 |
| Preglednica XV: Podatki o deležih koncentracij pri preiskovancu, in sicer razdelitev na nizko, normalno in visoko serumsko koncentracijo digoksina | 44 |
| Preglednica XVI: Podatki o serumski koncentraciji digoksina (nmol/L) glede na datum odvzema..... | 45 |
| Preglednica XVII: Podatki o deležih koncentracij pri preiskovancu, in sicer razdelitev na nizko, normalno in visoko serumsko koncentracijo digoksina | 46 |
| Preglednica XVIII: Podatki o serumski koncentraciji digoksina (nmol/L) glede na datum odvzema..... | 47 |

KAZALO SLIK

| | |
|---|----|
| Slika 1: Prikaz zgradbe srca | 2 |
| Slika 2: Prikaz zgradbe srčne mišičnine..... | 3 |
| Slika 3: Prikaz akcijskega potenciala srčne mišične celice..... | 4 |
| Slika 4: Digitalis purpureae | 5 |
| Slika 5: Shematski prikaz molekule..... | 7 |
| Slika 6: Struktura digoksina in metildigoksina | 10 |
| Slika 7: Prikaz aortne insuficience..... | 21 |
| Slika 8: Prikaz reakcije, ki poteka pri določanju koncentracije digoksina | 31 |
| Slika 9: Prikaz analizatorja VITROS 250 | 31 |
| Slika 10: Zgradba analitične ploščice | 32 |
| Slika 11: Histogram frekvenčne porazdelitve serumskih koncentracij digoksina | 37 |
| Slika 12: Grafični prikaz deleža preiskovancev glede na izmerjeno serumsko koncentracijo digoksina..... | 38 |
| Slika 13: Grafični prikaz nihanja koncentracij digoksina glede na zaporedje odvzema vzorca pri preiskovancu..... | 40 |
| Slika 14: Grafični prikaz deleža različnih koncentracij digoksina pri preiskovancu, in sicer razdelitev na nizko, normalno in visoko koncentracijo digoksina | 41 |
| Slika 15: Prikaz nihanja koncentracij digoksina glede na zaporedje odvzema vzorca pri preiskovancu..... | 43 |
| Slika 16: Grafični prikaz deleža različnih koncentracij digoksina pri preiskovancu, in sicer razdelitev na nizko, normalno in visoko koncentracijo digoksina | 44 |
| Slika 17: Grafični prikaz nihanja koncentracij digoksina glede na zaporedje odvzema vzorca pri preiskovancu..... | 46 |
| Slika 18: Grafični prikaz deleža različnih koncentracij digoksina pri preiskovancu, in sicer razdelitev na nizko, normalno in visoko koncentracijo digoksina | 47 |
| Slika 19: Grafični prikaz nihanja koncentracij digoksina glede na zaporedje odvzema vzorca pri preiskovancu..... | 49 |
| Slika 20: Grafični prikaz deleža različnih koncentracij digoksina pri preiskovancu, in sicer razdelitev na nizko, normalno in visoko koncentracijo digoksina | 50 |

POVZETEK

Digoksin uvrščamo v skupino kardiotioničnih glikozidov. To so učinkovine polsinteznega ali naravnega izvora, ki se uporabljajo v terapiji kongestivnega srčnega popuščanja, aortni insuficienci in kronični atrijski fibrilaciji.

Mehanizem delovanja digoksina temelji na vezavi glikozida na protein Na^+/K^+ ATPazo, ki se nahaja na površini srčne mišice in je odgovoren za vzdrževanje električnega potenciala na površini le te. Digoksin deloma blokira ta encim, kar povečuje koncentracijo natrijevih ionov in zmanjšuje koncentracijo kalijevih ionov v enotah srčne mišice. To povzroča izstop natrijevih ionov iz celic in vstop kalcijevih ionov v celice srčne mišice. Povečana koncentracija kalcijevih ionov v enotah srčne mišice privede do tega, da se poveča moč kontrakcije srčne mišice. To povečano kontraktlnost srčne mišice imenujemo pozitivni inotropni učinek. Zmanjša pa se hitrost dela srca, kar imenujemo negativni kronotropni učinek ter upočasni se prevajanje električnega impulza oziroma ima negativni dromotropni učinek.

V diplomski nalogi smo ovrednotili rezultate meritev serumske koncentracije digoksina (nmol/L) pri pacientih, ki so v letu 2009 bili zdravljeni na kardiološki kliniki in ambulantni za srčno popuščanje v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana. Analizirali smo podatke o serumski koncentraciji digoksina (nmol/L) pri 2472 preiskovancih ter izpostavili nekaj zanimivih primerov.

Na podlagi statistične obdelave zbranih podatkov smo ugotovili, da je povprečna izmerjena serumska koncentracija digoksina (nmol/L) znašala $1,1015 \pm 0,70015$ nmol/L, najnižja izmerjena vrednost je bila 0,03 nmol/L ter najvišja 15,46 nmol/L. Preverili smo ali je predpisovanje digoksina primerno ter v koliko primerih je serumska koncentracija le tega ali prenizka ali previsoka. Upoštevali smo, da terapevtska serumska koncentracija digoksina znaša od 1,20 do 2,60 nmol/L. Med preiskovanci je takšno koncentracijo imelo 774 pacientov (31%). Nižjo od 1,20 nmol/L je imelo kar 1601 posameznikov (65%). V 97 primerih (4%) pa je bila koncentracija v toksičnem območju in tako presegala mejo 2,60 nmol/L.

Med zanimivimi primeri smo preverili ustreznost terapije. Ugotovili smo, da so preiskovanci ob sprejetju v bolnišnico imeli bodisi previsoke bodisi prenizke serumske koncentracije digoksina (nmol/L). Tekom zdravljenja se je stanje normaliziralo. V nadaljnjem zdravljenju v domači oskrbi pa se je stanje zopet poslabšalo in sledilo je ponovno bolnišnično zdravljenje.

ABSTRACT

Digoxin belongs to a group of medicines called cardiotoxic glycosides. These are substances of semi-synthetic or natural origin used to treat congestive heart failure, aortic insufficiency and chronic atrial fibrillation.

Digoxin's mechanism of action is based on the binding of the glycoside to protein Na^+/K^+ -ATPase, located on the surface of the heart muscle and responsible for the maintenance of its electric potential. Digoxin partially blocks this enzyme, increasing the concentration of sodium ions and decreasing the concentration of potassium ions in heart muscle units. This leads to the exit of sodium ions from the units and the entry of potassium ions to heart muscle units. The increased concentration of potassium ions in heart muscle units leads to the increase in the contraction force of the heart muscle. This increased contractility of the heart muscle is called positive inotropic effect. At the same time, heart rate is lowered, which is a negative chronotropic effect, and the conduction of electrical impulse is slowed down, which means that it has a negative dromotropic effect.

In the dissertation, the results of the serum concentration measurements of digoxin (nmol/L) are assessed in patients treated at the cardiology clinic and the heart failure unit at the University Medical Centre Ljubljana in 2009. The serum concentration measurements of digoxin (nmol/L) were analysed in 2472 subjects, of which a few distinct cases were highlighted.

On the basis of the statistical analysis of the collected data, it has been determined that the average measured serum concentration of digoxin (nmol/L) was $1,1015 \pm 0,70015$ nmol/L, the lowest 0,03 nmol/L and the highest 15,46 nmol/L. It was ascertained whether prescribing digoxine was appropriate and whether there are any cases where the serum concentration was too low or too high. The assessment based on fact that the therapeutic serum concentration of digoxin ranges from 1,20 to 2,60 nmol/L. 774 patients (31 %) had the appropriate concentration, while in 1601 (65 %), the concentration was lower than 1,20 nmol/l. In 97 cases (4 %), the concentration was higher than 2,60 nmol/L, thus having a toxic effect.

In the distinct cases, the appropriateness of the therapy was assessed. It was determined that the subjects had either too high or too low serum concentrations of digoxine when admitted to the hospital. Over the course of therapy, the condition normalised, while during further treatment in home care, the condition worsened and another hospital treatment followed.

ABECEDNI SEZNAM OKRAJŠAV

| | |
|------------------------|--|
| ACEI | Inhibitorji angiotenzinske konvertaze |
| AV blok | Atrioventrikularni blok |
| Ca⁺⁺ | Kalcij |
| FAB | Protitelesa proti digoksinu |
| FDA | Ameriška agencija za hrano in zdravila (<i>Food and Drug Administration</i>) |
| INR | Internacionalno normalizirano razmerje ključnega pomena za urejenost antikoagulacijskega zdravljenja (<i>International Normalized Ratio</i>) |
| K⁺ | Kalij |
| KOPB | Kronična obstruktivna pljučna bolezen |
| mV | Milivolt |
| Na⁺ | Natrij |
| PSVT | Paroksizmalna supraventrikularna tahikardija |
| RADIANCE | Randomizirana raziskava digoksina na inhibitorje angiotenzinske konvertaze (<i>Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin-Converting Enzyme</i>) |
| S-DIGOKSIN | Serumski digoksin |
| TDM | Terapevtsko spremljanje koncentracije zdravil (<i>Therapeutic Drug Monitoring</i>) |
| USP | Ameriška farmakopeja (<i>United States Pharmacopeia</i>) |
| WPW sindrom | Wolff-Parkinson-White sindrom |

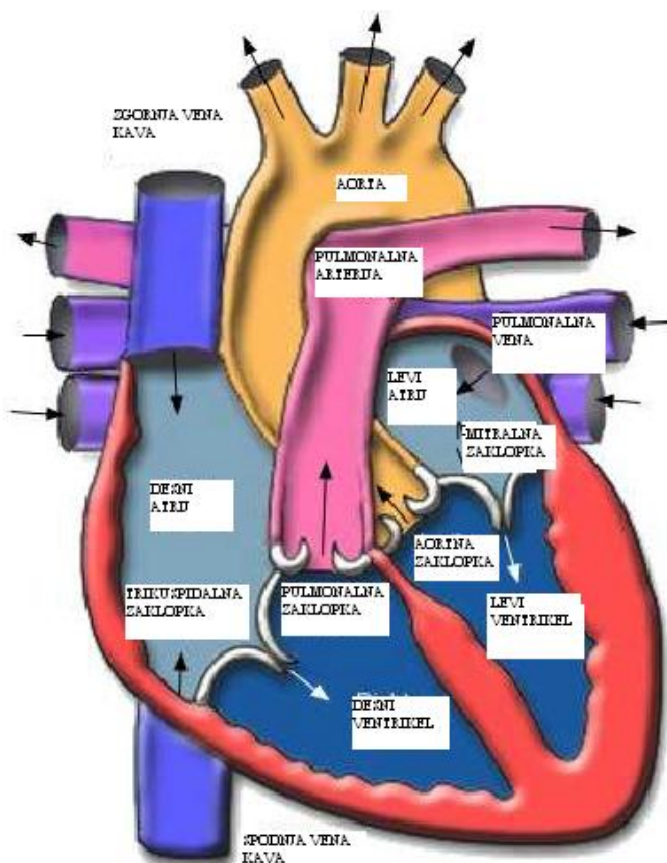
1 UVOD

1.1 SRCE

Srce je črpalka, ki poganja kri po našem telesu v dveh ločenih krvnih obtokih. Preko telesnega krvnega obtoka oskrbuje celo telo s kisikom in hranilnimi snovmi, preko pljučnega krvnega obtoka pa vodi deoksigenirano kri v pljuča oksigenirano kri iz pljuč nazaj po telesu. (1)

1.1.1 Anatomija

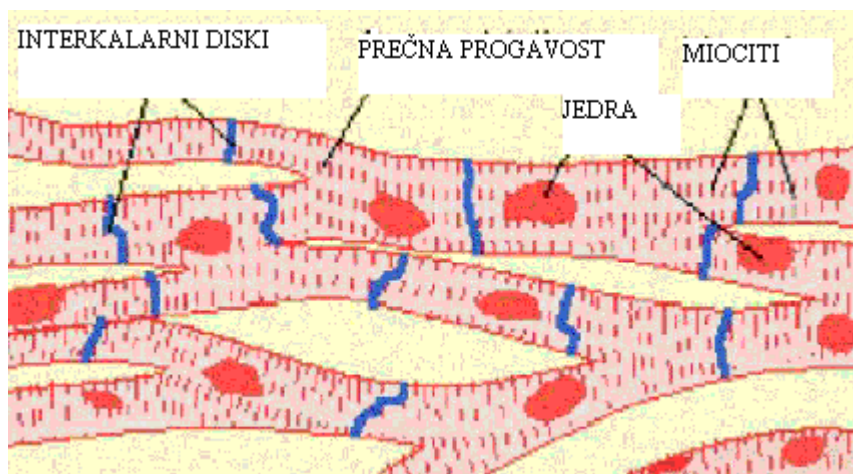
Srce odraslega človeka tehta od 200 do 425 gramov in je približno tako veliko kot pest. Leži med obema pljučnima kriloma v sredini prsnega koša. Nagnjeno je nekoliko levo od prsnice. S krvjo in hranilnimi snovmi ga oskrbujejo koronarne arterije, ki izhajajo iz aorte. Obdaja ga dvodelna membrana imenovana perikardij. Zunanja plast membrane obdaja srce in vse njegove velike žile. Z ligamenti je pripeta na hrbtenico, diafragmo in druge okoliške dele telesa. Notranja plast membrane je pričvrščena na srce. Med obema plastema je tekočina, ki omogoča gibanje srca med bitjem. Srce delimo na bazo in vrh oziroma apeks. Bazo sestavljata levi in desni atrij (preddvor), vrh pa levi in desni ventrikel (prekat). V desni atrij vstopata spodnja in zgornja vena kava, ki vodita deoksigenirano kri v srce. Med desnim atrijem in desnim ventrikлом je desna atrioventrikularna (trikuspidalna) zaklopka, ki kontrolira pretok krvi med tema dvema votlinama. V zgornji steni desnega atrija leži sinoatrijski vozle, ki je prvi del kompleksnega prevodnega sistema srca. Desni ventrikel iztisne kri v pljučno arterijo, ki jo od srca ločuje pulmonalna zaklopka. V steni med desnim ventrikлом in desnim atrijem leži drugi del prevodnega sistema srca, in sicer atrioventrikularni vozle. S kisikom obogatena kri preide iz pljučnih ven v levi atrij in gre preko leve atrioventrikularne (mitralne oziroma bikuspidalne zaklopke) v levi ventrikel. Iz levega ventrikla, največje in najmočnejše srčne votline, se kri iztisne iz srca v aorto, ki je od ventrikla ločena z aortno zaklopko. Levi in desni atrij ter ventrikel loči debela mišična stena imenovana septum. V septumu, med zgornjima deloma ventriklov, leži Hisov snop, ki predstavlja tretji del prevodnega sistema srca. V srčnem vrhu se nahaja še zadnji del prevodnega sistema, in sicer Purkinijeva vlakna.(1)



Slika 1: Prikaz zgradbe srca (21)

1.1.2 Srčna mišičnina

Srce sestavljajo specializirana srčnomišična vlakna z izjemno sposobnostjo krčenja. Ta vlakna sodijo med prečnoprograsta mišična vlakna, kamor spadajo tudi skeletne mišične celice. Srčne mišične celice imajo vedno eno samo jedro. V nasprotju s skeletnimi celicami pa so lahko na koncih rahlo razvejane. Njihova prečna progavost je posledica izmenjujočih se pasov debelih in tankih proteinskih filamentov. Med seboj so srčne mišične celice povezane z adhezijskimi interkalarnimi diski, ki omogočajo pravilno krčenje in hiter prenos akcijskega potenciala.(2)



Slika 2: Prikaz zgradbe srčne mišičnine (22)

1.1.3 Fiziologija srca

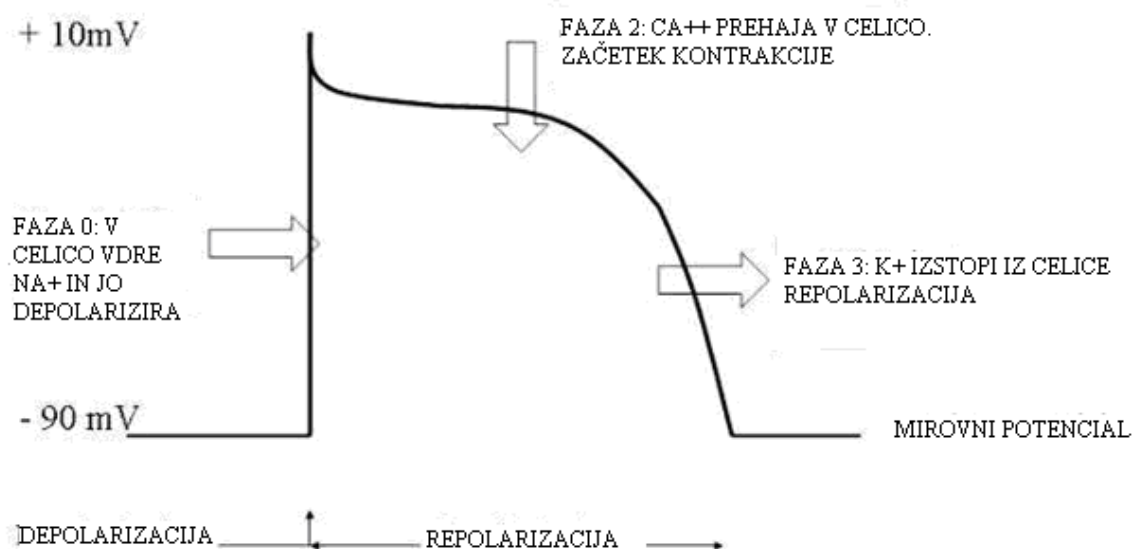
Osnovno delovanje srčne mišice je utripanje. Ločimo fazo krčenja (sistola) in fazo raztezanja (diastola). V fazi sistole se skrčita ventrikla in črpata kri v pljuča (desni ventrikel) in telo (levi ventrikel). V fazi diastole se ventrikla sprostita, skrčita pa se atrija, ki črpata kri v ventrikla. Utrpanje srčne mišice je posledica električnega vzdraženja, ki ga nadzoruje prevodni sistem srca. (2)

1.1.4 Prevodni sistem srca

Prevodni sistem srca tvorijo sinoatrialni vozle, atrioventrikularni vozle, Hisov snop in Purkinijeva vlakna. Sinusni vozle določa frekvenco srca. Iz njega se impulzi prenesejo po miškulaturi levega in desnega atrija. Po prevodnih vlaknih pride impulz z malo zaostanka do atrioventrikularnega vozla, nato pa se hitro prenese po Hisovem snopu in Purkinijevih vlaknih do miškulature ventriklov. Ko impulz doseže atrija, se oba naenkrat skrčita. Nato le-ta preide do ventriklov, ki se skrčita z majhnim zamikom. Srčni cikel traja 0,8 s. V času sistole se ventrikla skrčita (0,3 s), v času diastole pa se ventrikla sprostita (0,5 s). Pogoji za nastajanje impulzov v srcu je polarizacija membrane srčnomišičnih celic v mirovanju. (2)

1.1.5 Akcijski potencial srčne mišične celice

V stanju mirovanja je razlika v napetosti med zunanostjo in notranostjo celice -90mV . Depolarizacija, ki doseže vrednost $+20\text{mV}$, je pogoj za nastanek pulza. Akcijski potencial membrane je torej 110mV . V celicah sinusnega vozla je akcijski potencial samo 70mV , zato impulzi hitreje nastajajo. V prvi fazi (faza 0 na sliki) v celico vdre Na^+ in jo polarizira. V drugi fazi v celico prihaja Ca^{2+} in celica se prične krčiti. V zadnji fazi pa iz celice izhaja K^+ . Celica se depolarizira in doseže svoj mirovni potencial.(2)



Slika 3: Prikaz akcijskega potenciala srčne mišične celice (23)

1.2 KARDIOTONIČNI GLIKOZIDI

Digoksin uvrščamo v skupino kardiotioničnih glikozidov. To so učinkovine polysinteznega ali naravnega izvora, ki se uporabljajo v terapiji kongestivnega srčnega popuščanja, aortni insuficienci in kronični atrijski fibrilaciji, saj povečajo moč kontrakcije srčne mišice. (3)

1.2.1 Zgodovina kardiotioničnih glikozidov

Uporaba rastlin, ki vsebujejo kardiotionične glikozide, izvira iz nordijskih držav. Leta 1775 je angleški zdravnik William Withering na poti od Birminghama do Strafforda povsem po naključju odkril delovanje škrlatnega naprsteca (*Digitalis purpureae*). V času potovanja je naletel na starejšo žensko z edemom, ki je bil posledica nabiranja tekočine zaradi kongestivnega popuščanja srca. Prosili so ga za mnenje, ker je bil zdravnik, in dejal jim je, da ženski ni pomoči. Kasneje pa je izvedel, da je ženska preživela. To ga je močno presenetilo in začel je raziskovati sestavo čaja, ki ga je starejša gospa pila. Čaj je bil mešanica okrog dvajset različnih rastlin. Kmalu zatem je odkril, da je vzrok ozdravitve škrlatni naprtec. Njegovo raziskovanje je obsegalo dvajset let naporenega proučevanja, tako da je naposled poznal vse prednosti in slabosti kardiotioničnih glikozidov. Prevečkrat pa se je dogajalo, da so zdravniki kardiotionične glikozide uporabljali nepazljivo kar pa je lahko imelo fatalne posledice. Miniti je moralo kar 150 let dokler niso škrlatnega naprsteca tako dobro proučili, da so spoznali vse podrobnosti glede uporabe kardiotioničnih glikozidov za zdravljenje kongestivnega srčnega popuščanja in srčnih aritmij. (3)



Slika 4: *Digitalis purpureae* (26)

1.2.2 Pomembnejše droge s kardiotioničnimi glikozidi

Preglednica I: Pregled pomembnejših drog s kardiotioničnimi glikozidi (10)

| DRUŽINA IN DROGA | RASTLINA | SLOVENSKO POIMENOVANJE |
|-------------------------------------|---|-------------------------------|
| <i>Fam. SCROPHULARIACEAE</i> | | <i>ČRNOBINOVKE</i> |
| Digitalis lanatae folium | Digitalis lanata | Volnati naprstec |
| Digitalis purpureae folium | Digitalis purpurea | Škrlatni naprstec |
| <i>Fam. APOCYNACEAE</i> | | <i>PASJESTRUPOVKE</i> |
| Strophanthi semen | Strophanthus gratus, hispidus, kombe | Vrste strofanta |
| Oleandri folium | Nerium oleander | Navadni oleander |
| <i>Fam. RANUNCULACEAE</i> | | <i>ZLATIČEVKE</i> |
| Adonis herba | Adonis vernalis | Pomladanski zajčji mak |
| <i>Fam. LILIACEAE</i> | | <i>LILIJEVKE</i> |
| Convallariae herba | Convallaria majalis | Navadna šmarnica |
| Scillae bulbus | Urginea maritima | Morska čebulica |

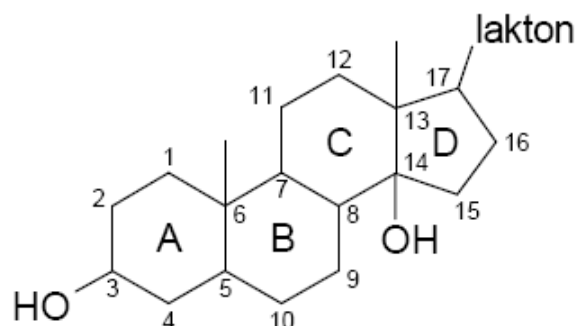
1.2.3 Kemijska struktura kardiotioničnih glikozidov

Sestavljeni so iz steroidnega aglikona in sladkorne komponente. Gre za kompleksno strukturo kar jo naredi težavno za sintezo iz organskih snovi. Poleg tega so kardiotionični glikozidi strukturno zelo občutljivi, saj že majhne spremembe v strukturi lahko vodijo v izgubo njihovega delovanja.

Aglikon je sestavljen iz kombinacije steroidnega dela in laktonskega prstana na 17 β poziciji. V primeru, da ima lakton pet atomov, govorimo o kardenolidnih kardiotioničnih glikozidih oziroma če ima šest atomov, so to bufadienolidni kardiotionični glikozidi.

Sladkorne enote se vežejo na 3 β hidroksilno skupino, ki se nahaja na prvem A steroidnem prstanu. Sladkorne enote, ki vstopajo v strukturo kardiotioničnih glikozidov so lahko digitoksoza, acetildigitoksoza, digitaloza, ramnoza ali glukoza

Aglikoni so pomembni za njihovo kardiotionično delovanje, medtem ko so sladkorne enote pomembna struktura za farmakokinetiko kardiotioničnih glikozidov; biološko uporabnost učinkovine in razpolovni čas. (10)



Slika 5: Shematski prikaz molekule (29)

1.2.4 Mehanizem delovanja kardiotioničnih glikozidov

Mehanizem delovanja kardiotioničnih glikozidov temelji na vezavi glikozida na protein Na^+/K^+ ATPazo, ki se nahaja na površini srčne mišice in je odgovoren za vzdrževanje električnega potenciala na površini le te. Kardiotionični glikozidi deloma blokirajo ta encim, kar povečuje koncentracijo natrijevih ionov in zmanjšuje koncentracijo kalijevih ionov v enotah srčne mišice. To povzroča izstop natrijevih ionov iz enot in vstop kalcijevih ionov v enote srčne mišice. Povečana koncentracija kalcijevih ionov v celicah srčne mišice poveča koncentracijo shranjenih Ca^{2+} v sarkoplazemskemu retikulumu in s tem poveča količino Ca^{2+} , ki se sprosti ob vsakem akcijskem potencialu. To privede do tega, da se poveča moč kontrakcije srčne mišice. Tako srčna mišica enostavno močnejše črpa kri. To povečano kontraktilnost srčne mišice imenujemo pozitivni inotropni učinek. Prav tako pa takšen mehanizem vpliva tudi na generiranje in prevodnost električnih impulzov iz sinatrialnega vozla preko atrioventrikularnega vozla do ventrikla. Zmanjša se hitrost dela srca, kar imenujemo negativni kronotropni učinek, upočasni se prevajanje električnega impulza oziroma imajo negativni dromotropni učinek. Glavna neželena učinka sta pozitivni batmotropni efekt oziroma povečana vzdražljivost miokarda ter skrajšan čas do nove polarizacije. Za pojav aritmij je odgovoren isti mehanizem s katerim prihaja do povečane moči srčne mišice, v kolikor koncentracija kalcija, ki vstopa v enote srčne mišice naraste preveč, privede do spontanega nastanka impulza, ki potuje in povzroča krčenje srčne mišice. Pod vplivom kardiotioničnih glikozidov lahko pride do razvoja vseh oblik

aritmij, med katerimi je najbolj nevarna fibrilacija ventrikla, ki lahko vodi v smrt. Posledično se zaradi izboljšane funkcije srca pojavi povečana diureza, saj srce prečrpa več krvi iz venskega toka in pošilja naprej proti arterijskemu delu in je tako ledvično filtriranje krvi boljše. Povečana diureza odstrani edeme povzročene zaradi slabega delovanja srca. Kar je tudi pomembno, da boljša srčna funkcija odstrani tudi pljučni edem, kar še dodatno izboljša delovanje srca. Kardiotonični glikozidi delujejo tudi na živčni sistem, in sicer stimulatивно. V večjih dozah privedejo do stimulacije simpatikusa, v manjših dozah pa privedejo do stimulacije parasimpatikusa kar zmanjša hitrost delovanja srca. Pri njihovi uporabi je zanimivo, da v terapevtskih koncentracijah nimajo skupnega učinka na minutni volumen srca, saj kompenzatorni mehanizmi uravnotežijo minutni volumen srca, medtem ko pri oslABLjenem srcu kardiotonični glikozidi povzročajo niz sprememb kar vodi v izboljšano delovanje srca in odstranjujejo posledice slabega srčnega delovanja. (11)

1.2.5 Klinična uporaba kardiotoničnih glikozidov

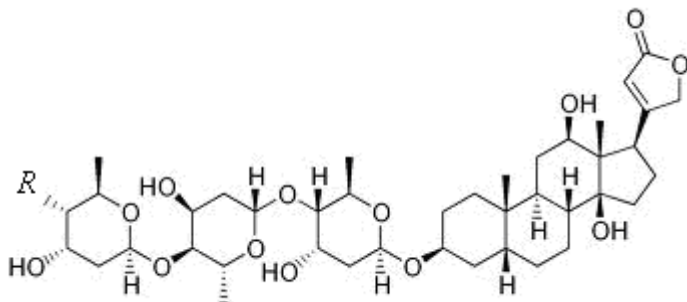
Kardiotonični glikozidi so uporabni pri zdravljenju kongestivnega srčnega popuščanja, saj izboljšajo srčno funkcijo. Prav tako se lahko uporabljajo kot antiaritmiki pri zdravljenju supraventrikularne tahikardije in tahiaritmije kot tudi pri fibrilaciji atrija. Osnovna težava pri njihovi uporabi je ozko terapevtsko okno. Prav zaradi tega se kardiotonični glikozidi lahko uporabljajo izključno v gotovih farmacevtskih oblikah izdelanih iz kemijsko čistih kardiotoničnih glikozidov. Najbolj nevaren neželeni učinek je aritmija, a poleg tega se lahko pojavi tudi šibkost, bruhanje, diareja, težave pri prepoznavanju barv, zamegljenost vida in ginekomastija. Pacientom, ki so še posebej občutljivi na kardiotonične glikozide, pa se takšna zdravila aplicirajo z veliko mero previdnosti. To so pacienti pri katerih je prisotna hipokaliemija, hiperkalcemija, miokarditis, ledvična insuficienca, ishemija srca, osebe starejše od 70 let in osebe z znižano telesno težo. Pri takšnih osebah je potrebo biti zelo previden in potrebno je hitro odreagirati v kolikor se pojavijo neželeni učinki kardiotoničnih glikozidov. Za polni učinek kardiotoničnih glikozidov je potrebno počakati določen čas, da pride do zasičenja ali digitalizacije.

Zdravljenje se lahko prične na dva načina:

- Počasna oblika zdravljenja – na začetku se aplicira vzdrževalni odmerek in po petih do šestih dneh se doseže stalna koncentracija kardiotoničnih glikozidov v organizmu.
- Hitra oblika zdravljenja – najprej se izvaja terapija zasičenja z večkratnimi dnevnimi odmerki, a nato sledi vzdrževanje stalne koncentracije v krvi z aplikacijo vzdrževalnih odmerkov.

Poudariti je potrebno, da zaradi ozkega terapevtskega intervala kardiotoničnih glikozidov zamenjava enega generika z drugim ni dovoljena. Pri zdravljenju je potrebno spremljati koncentracijo glikozida v krvi, da le ta ne naraste nad določeno mejo. Kakšna je hitrost porasta koncentracije glikozida v krvi je odvisna od hitrosti razpada tablete in hitrosti raztapljanja učinkovine. Tako je jasno, zakaj se generike medsebojno ne sme zamenjevati, saj že majhne razlike v farmacevtski proizvodnji zdravila lahko pomembno vplivajo na hitrost rasti koncentracije kardiotoničnih glikozidov v krvi. Poleg tega je pri zdravljenju s kardiotoničnimi glikozidi pomemben individualni pristop, pri čemer je potrebno vsakega posameznika nadzirati. (7)

1.3 DIGOKSIN IN METILDIGOKSIN



Digoksina: $R_1 = \text{OH}$

Metildigoksina: $R_2 = \text{OCH}_3$

Slika 6: Struktura digoksina in metildigoksina (13)

Digoxin je eden izmed najvažnejših predstavnikov kardiotioničnih glikozidov. Povečuje kontraktilno sposobnost srca, upočasni frekvenco srčnega dela in tudi upočasni prevajanje impulza skozi prevodni sistem srca. Poleg kardiotioničnega delovanja ima tudi umerjeno diuretično delovanje. Pridobiva se polsintezno, delno z razgradnjo lanatozida C, kardiotioničnega glikozida iz rastline *Digitalis lanata*. Kemijska struktura digoksina vsebuje aglikon dioksigenin (središčna steroidna sredica in petčlenski laktonski prstan na 17 β poziciji) in tri sladkorne digitoksoze, vezane na 3 β hidroksilni skupini steroidne sredice.(14)

Metildigoxin je metilni eter digoksina. V Sloveniji je registriran z lastniškim imenom Lanitop[®].(30) Prednosti v uporabi metildigoksina v primerjavi z digoksinom so boljše absorpcija in manjši ledvični očistek zaradi večje lipofilnosti, manjša variabilnost farmakokinetike. Njegova slabost pa je večja nevarnost prekomerne kumulacije.(31)

1.3.1 Indikacije in kontraindikacije uporabe

Digoksin ni nikoli zdravilo prvega izbora. Njegova uporaba je upravičena šele v primeru, da bolnik ostane simptomatičen kljub jemanju inhibitorja angiotenzinske konvertaze, β -blokatorja in diuretika.

Indikacije:

- aortna insuficienca,
- kongestivno srčno popuščanje,
- kronična atrijska fibrilacija.

Kontraindicirana sta v primerih ventrikularne aritmije, preobčutljivosti na digitalis, hiperkalcemije, hipokaliemije, hipertrofične obstruktivne kardiomiopatije, motnje atrioventrikularnega prevajanja (AV blok II. ali III. stopnje), ventrikularne tahikardije, anevrizma torakalne aorte, WPW sindroma posebno s fibrilacijo atrija, sindroma karotidnega sinusa in bolezn sinusnega vozla.(7)

1.3.2 Farmakokinetika digoksina in metildigoksina

Preglednica II: Prikaz farmakokinetike digoksina (7)

| | |
|--|--|
| Faktor absorpcije | 0,63 |
| Hitrost nastopa učinka | -intravenska aplikacija: 15-60 min -peroralna aplikacija: 30-60 min |
| Najmočnejše delovanje | 1-1,5 h po aplikaciji |
| Čas trajanja učinka | 5 dni |
| Enteralna resorpcija | 60-80% |
| Dnevno izločanje | 15-20% |
| Glavni organ izločanja | Ledvica |
| Čas trajanja neželenih učinkov | 24-48 h |
| Odmerek zasičenja (mg/dan) | - intravenska aplikacija: 0,75 – 1,0 (1,5) - peroralna aplikacija: 1,0 – 2,0 |
| Vzdrževalni odmerek (mg/dan) | - peroralna aplikacija: 0,125 – 0,5 (0,75) |
| Terapevtska koncentracija v plazmi (nmol/L) | 1,2-2,6 |

Pri metildigoksinu velja, da je faktor absorpcije 0,87, tako da je nastop učinka v primerjavi z digoksinom hitrejši ter maksimalna plazemska koncentracija je dosežena že po 0,5 – 1,00h po aplikaciji. Razpolovni čas je od 36 do 70h. Poleg tega je metildigoksin deležen večje reabsorpcije iz ledvičnih tubulov in je zato njegov očistek manjši v primerjavi z digoksinom.(31) Pri odmerku hitre digitalizacije apliciramo 0,60mg metildigoksina na dan, pri počasni digitalizaciji pa 0,40mg ter pri vzdrževalnem odmerku 0,15 – 0,30mg. (30)

Metabolizem

Metildigoksin se večinoma absorbira že v tankem črevesu, vendar se manjši del odmerka, ki preide v debelo črevo zaradi bakterijske črevesne flore presnovi v dihidrodigoksin. Pri 10% ljudi je ta metabolizem izrazitejši, zato je pri njih biološka uporabnost zdravila manjša. Pri prvem prehodu skozi jetra se ga 13% demetilira v digoksin. Ostali presnovki so bis- in monoglikozida, in sicer digoksigenin bisdigitoksozid (aktiven), digoksigenin monodigitoksozid(aktiven), 3 β -digoksigenin(10% aktivnost) in 3 α -(epi)-digoksigenin(neaktiven). (32)

Metildigoksin in njegov metabolit digoksin imata enako farmakološko delovanje. V krvi sta prisotna oba, zato bomo v nadaljevanju uporabljali le izraz digoksin. Torej bomo pod izrazom digoksin zaobjeli tudi izraz metildigoksin.

1.3.3 Režim odmerjanja

Digoksin se vnaša v telo intravenozno ali peroralno. Ločimo odmerek saturacije ali zasičenja receptorjev ter vzdrževalni odmerek oziroma odmerek vzdrževanja učinka z nadomeščanjem tiste količine, ki se je iz organizma izločila. Vzdrževalni odmerek je običajno tretjina odmerka saturacije. Digoksin je pogosto potrebno jemati celo življenje, še posebno, če je pri bolniku prisoten galopni ritem, kardiomegalija, zadihanost ob naporu. Lahko pa ga poskušamo opustiti v naslednjih primerih:

- bolnik ima prisoten sinusni ritem brez fibrilacije atrijskega in brez znakov srčne dekompenzacije
- ko je zdravljenje pričeto v akutnem stanju
- ko je bil razlog za uporabo digoksina vprašljiv

Vsekakor pa je potrebno opustitev uporabe digoksina skrbno nadzorovati. Modifikacija odmerka digoksina je potrebna, ko se le ta uporablja pri pacientih z okvaro ledvic, saj je to njegova pot eliminacije. Če ima bolnik vrednost klirensa kreatinina nad 60mL/min, se digoksin aplicira kot v primerih normalne funkcije ledvic. V primeru, ko pa ima pacient vrednost klirensa endogenega kreatinina nižje od 60mL/min, je potrebno vzdrževalni odmerek izračunati.(4)

Torej se prilagoditveni odmerek določa na podlagi bolnikovega klirensa kreatinina z uporabo **Cockcroft Gaultove formule**:

- *moški*: $(140 - \text{starost (leta)}) \times \text{telesna masa (kg)} \times 1,2 = \text{klirens kreatinina (mL/min)}$
- *ženske*: $(140 - \text{starost (leta)}) \times \text{telesna masa (kg)} \times 1,2 \times 0,85 = \text{klirens kreatinina (mL/min)}$ (14)

$\% \text{ odmerka} = 14 + \text{klirens kreatinina (mL/min)} / 5$

Poleg tega je potrebno odmerek prilagoditi tudi pri pacientih z manjšo telesno maso, nedonošenčkih, hipoksiji in hipotiroidizmu.

Pri aplikaciji digoksina je potrebno pacienta nadzirati za čas jemanja odmerka saturacije in vsaj sedem dni po začetku jemanja vzdrževalnega odmerka.

V primeru, da terapija z uporabo digoksina ni uspešna je potrebno ugotoviti zakaj je temu tako. Razlogi so lahko naslednji:

- pacient ne jemlje zdravila na predpisan način ali pa se ne drži diete pri kateri je potrebno opustiti uporabo soli
- edemi so posledica hipoalbuminemije
- hipotireoza
- sekundarni hiperaldosteronizem z edemi in hipokaliemijo
- dilucijska hiponatremija
- težka oblika respiratorne acidoze s tahikardijo
- konstriktivni perikarditis
- terminalna faza insuficience miokarda (7)

1.3.4 Klinični učinki digoksina

Ocenjujejo se s kliničnim pregledom:

- znižanje krvnega tlaka
- znižana frekvenca srca, in sicer v primeru, da je frekvenca srca nižja od 60 utripov na minuto, je potrebno znižati ali prekiniti z uporabo digoksina
- galopni ritem izgine
- pospešena diureza
- zmanjšanje telesne mase zaradi eliminacije edema
- zmanjšanje velikosti jeter
- zmanjšanje velikosti srca, srce se tudi bolje tonizira

Na EKG-ju so tudi vidni učinki digoksina, vendar to ni vedno zanesljiv kriterij. Na prvem mestu se ocenjuje znižanje srčne frekvence kot tudi spremenjen S-T segment. Lahko se podaljša tudi P- Q interval, medtem ko se Q- T interval skrajšuje.(4)

1.3.5 Indikacije za spremljanje serumske koncentracije digoksina (TDM)

Splošno znani velik problem digoksina je spremenljiva biološka aktivnost. Torej težko je predvideti kolikšna bo koncentracija digoksina v krvi, saj je veliko faktorjev, ki vplivajo na občutljivo nihanje biološke aktivnosti digoksina. Zato je zelo pomembno spremljati serumsko koncentracijo digoksina (TDM). (15)

Torej serumske koncentracije digoksina spremljamo v naslednjih primerih:

- potrditev toksičnosti
- sum na zlorabo
- bolniki z visokim tveganjem (npr. hipokaliemija, ledvična odpoved, hipoksija)
- napake v terapiji (sum na neskladnost jemanja zdravila z navodili, nezadostna absorpcija)
- prilagajanje odmerkov pri spremenjeni ledvični funkciji
- interakcije z drugimi zdravili
- ocenjevanje vpliva dejavnikov, ki spremenijo farmakokinetiko (15)

1.3.6 Učinkovine, ki interagirajo z digoksinom

Učinkovine, ki povečajo serumsko koncentracijo digoksina z zmanjšanjem klirensa ali volumna distribucije:

- alprazolam
- amiodaron
- atorvastatin v visokih dozah (nad 80mg/dan)
- indometacin
- propafenon
- kinidin
- verapamil
- spironolakton
- amilorid
- triamteren

Učinkovine, ki povečajo serumsko koncentracijo digoksina z znižanjem inaktivacije preko bakterijskega metabolizma v gastrointestinalnem traktu:

- klaritromicin
- eritromicin
- tetraciklin
- roksitromicin

Učinkovine, ki povečajo serumsko koncentracijo digoksina z upočasnitvijo gastrointestinalne motilitete in povečane absorpcije:

- difenoksilat
- propantelin

Učinkovine, ki znižajo serumsko koncentracijo digoksina z zmanjšano absorpcijo:

- antacidi
- holestiramin
- metoklopramid
- neomicin

Učinkovine, ki znižajo serumsko koncentracijo digoksina s povišanim nerealnim klirensom:

- rifampicin: inducira p-glikoprotein medirano tubularno sekrecijo (16)

1.3.7 Neželeni učinki digoksina pri preodmerjanju

Preglednica III: Prikaz neželenih učinkov digoksina (4)

| ORGAN | POGOSTO | REDKO |
|-----------------------|--|---|
| Miokard | -ventrikularne ekstrasistole -paroksizmalna supraventrikularna tahikardija -sinusna bradikardija -paroksizmalna atrijska tahikardija z blokom -poslabšanje dekompenzacije miokarda -nodalna tahikardija -atrioventrikularni blok II. stopnje -popolni atrioventrikularni blok | -fibrilacija atrija -sinusna tahikardija -sinusni zastoj -atrijske ekstrasistole -nodalne ekstrasistole -fibrilacija ventriklov -paroksizmalna tahikardija -atrioventrikularna disociacija z interferenco -kaotična akcija srca |
| Prebavni trakt | -anoreksija -slabost -bruhanje | -bolečine v trebušni votlini -opstipacija -diareja -gastrointestinalna hemoragija |
| Živčni sistem | -utrujenost -glavobol -nespečnost -slabost | -nevralgija -konvulzije -delirij -psihoza |

| | | |
|---------------------|--|---|
| Oči | -vrtoglavica -zmedenost -depresija -ksantopsija -verdopsija -podočnjaki | -parestezije -motnje vida -skotomi -makropsija -mikropsija -ambliopija |
| Drugi organi | - | -ginekomastija -alergija -trombocitopenija -idiosinkrazije |

1.3.8 Zdravljenje toksičnosti digoksina pri preodmerjanju

Najprej je potrebno določiti koncentracijo kalija v serumu, še posebej pa v primerih ko pacient prejema terapijo z diuretiki. V primeru znižane koncentracije kalija je potrebno le tega dodajati, in sicer v obliki kalijevega preparata 2-3 grama na dan. Kontraindiciran pa je v primerih hiperkaliemije ali popolnega atrioventrikularnega bloka.

Ostale učinkovine, ki se lahko aplicirajo:

- *ATROPIN*: pri bolnikih z visoko stopnjo atrioventrikularnega bloka je priporočena intravenska aplikacija atropina
- *LIDOKAIN, FENITOIN*: pri bolnikih s simptomatiko ventrikularne aritmije se lahko uporabita intravensko aplicirana lidokain in fenitoin
- *OGLJE, HOLESTIRAMIN IN HOLESTIPOL*: se priporočajo za sočasno zdravljenje z ostalimi zdravili, saj lahko vežejo digoksin v črevesju
- *DIGITALISOVA SPECIFIČNA PROTITELESA*: F_{ab} fragmenti intravensko. Digoksin ima večjo afiniteto vezave na antidigoksin fragment F_{ab} kot na fiziološke receptorje odgovorne za znake zastrupitve in simptome. Le te uporabljamo v primeru najtežjih oblik zastrupitve. (17)

1.3.9 Opis indikacij uporabe digoksina

1.3.9.1 Kongestivno srčno popuščanje

Pri kongestivnem srčnem popuščanju srce ne more prečrpati dovolj krvi in s tem tudi ne more zadovoljiti potrebe po kisiku in hranilih snoveh v tkivih. Ključna težava je poškodba normalnega Frank - Starlingovega efekta in ker srce ne more prečrpati dovolj krvi to privede do njenega zastajanja. Posledično takšno stanje privede do nastanka edema, nabiranja tekočine v pljučih ter prsni in trebušni votlini.

Vzroki za nastanek kongestivnega srčnega popuščanja so koronarne bolezni, povišan arterijski pritisk, prirojena srčna obolenja, pridobljene okvare srčnih zaklopk in bolezenske prizadetosti srčne mišice. (4)

Ločimo štiri stadije obolenja:

- *I. stadij:* Blaga oblika srčnega popuščanja. Simptomi so opazni šele pri hudih fizičnih naporih. V terapiji so v uporabi inhibitorji angiotenzinske konvertaze (ACEI).
- *II. stadij:* Pomanjkanje kisika in utrudljivost pri srednjih ter večjih fizičnih naporih. V terapiji so v uporabi inhibitorji angiotenzinske konvertaze (ACEI), beta blokatorji in diuretiki.
- *III. stadij:* Omejitve telesnih sposobnosti in težave se pojavijo že pri blagih oblikah fizične aktivnosti. V terapiji so v uporabi inhibitorji angiotenzinske konvertaze (ACEI), diuretiki, beta blokatorji ter kardiotonični glikozidi.
- *IV. stadij:* Huda oblika, pri kateri velja omejitev vseh fizičnih aktivnosti. Bolniku primanjkuje kisik že v mirovanju, tako da le ta s težavo opravlja najosnovnejše aktivnosti.

V terapiji so v uporabi inhibitorji angiotenzinske konvertaze (ACEI), diuretiki, kardiotonični glikozidi ter spironolakton.

Terapija

Torej v terapiji srčnega popuščanja uporabljamo naslednje skupine učinkovin:

- diuretike
- vazodilatatorje (organski nitrati in ACEI)
- beta blokatorje
- kardiotionične glikozide

Kongestivno srčno popuščanje je prisotno predvsem pri starejših osebah, in sicer približno 10 % oseb nad osemdesetim letom trpi za kongestivnim srčnim popuščanjem. (4)

1.3.9.2 Aortna insuficienca

Pri aortni insuficienci je značilen retrogradni tok krvi iz aorte v levi ventrikel, kar je posledica nepopolnega zapiranja aortne zaklopke med diastolo levega ventrikla. Zaradi tega je ventrikel volumsko in tlačno preobremenjen.

Simptomi:

- dispneja med naporom
- ortopneja
- paroksizmalna nočna dispneja
- palpitacije
- simptomi podobni angini pectoris
- cianoza
- cirkulatorni šok

Nastane lahko akutno ali kronično. Narašča pa delež pacientov z aortno insuficienco, katere vzrok je starost in s tem povezana degeneracija.

Kronična aortna insuficienca je lahko posledica naslednjih stanj:

- prebolela revmatična vročina in infekcijski endokarditis
- dilatacija obroča aortne zaklopke
- sifilis
- bikuspidalna aortna zaklopka
- artritis
- sindrom Marfan
- sindrom Reiter

Pri kronični obliki aortne insuficience, da bi se ohranil normalni minutni volumen srca, je potrebno povečanje celotnega volumna krvi, ki ga mora levi ventrikel črpati v aorto. To ima za posledico povečanje levega ventrikla in ekscentrično hipertrofijo prekata. Tako levi ventrikel dolgo časa vzdržuje zadosten utripni volumen in v tem obdobju so bolniki asimptomatski. Ko pride do dekompenzacije, se pojavijo težave s težko sapo ob naporu. Takšno stanje lahko privede tudi do ishemije miokarda, saj kri odteka iz aorte nazaj v levi ventrikel in tako krvni tlak v diastoli ter perfuzijski tlak za koronarni obtok padeta.

Akutna oblika aortne insuficience se razvije v krajšem času, tako da levi ventrikel nima možnosti za razvoj kompenzatornih mehanizmov. Diastolični tlak naraste hitro že pri manjšem regurgitacijskem volumnu in to privede do akutnega levostranskega popuščanja ter lahko tudi do pljučnega edema. Za to stanje so značilni diastolični šum, razširjen in v levo premaknjen iktus ter hitra polnitev arterij s posledično povišanim pulznim tlakom, ki ga imenujemo Corriganov pulz. Zanj je značilno, da hitro naraste in hitro pade.

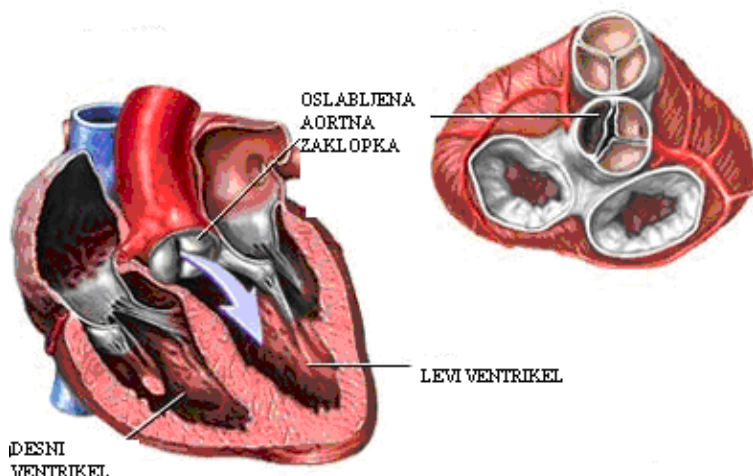
Najpogostejši vzroki za pojav akutne aortne insuficience so:

- infekcijski endokarditis
- disekcija aorte
- akutna revmatična vročina
- ruptura sinusa Valsalve (5)

Terapija:

- *FARMAKOTERAPIJA*: ACE inhibitorji, angiotenzin II receptorski inhibitorji, vazodilatatorji, dieta z malo natrija, diuretiki, digoksin, blokatorji kalcijevih kanalčkov in izogibanje napornih dejavnosti
- *KIRURŠKA*: Tu gre za zamenjavo aortne zaklopke

Za diagnozo stenoze ali insuficience je odločilen predvsem izvid ultrazvočne preiskave srca. Spremembe so vidne tudi na elektrokardiogramu in rentgenogramu prsnih organov.(6)



Slika 7: Prikaz aortne insuficience (24)

1.3.9.3 Kronična atrijska fibrilacija

Kronična atrijska fibrilacija je motnja srčnega ritma. Gre za srčno aritmijo s fibrilacijo atrijev, pri kateri je moteno prevajanje skozi atrioventrikularni vozal, kar se kaže z nerednim, navadno tahikardnim utripanjem prekatov.

- Simptomi:
- slabost
 - palpitacije
 - zmedenost
 - težko dihanje
 - bolečina v prsnem košu

Ker se kri tekom atrijske fibrilacije zadostno ne prečrpava, lahko to privede do padca tlaka in posledično izgube zavesti.

Nekateri bolniki pa nimajo nikakršnih težav in se diagnoza atrijske fibrilacije postavi tekom rutinskega pregleda.

Vzroki:

- poškodovana srčna mišica ali zaklopke
- arterijska hipertenzija
- srčno popuščanje
- ishemična bolezen srca
- infarkt miokarda
- kardiomiopatije

- obremenitev atrijev pri mitralni srčni hibi
- prirojene srčne hibe
- starostniki (vsak deseti starostnik ima kronično obliko atrijske fibrilacije)
- hipertireoza ali hipotireoza
- neravnovesje elektrolitov
- stimulansi kot so kofein, alkohol, nikotin
- kronično obstruktivno obolenje pljuč (KOPB)
- stanje po srčni operaciji
- virusna obolenja
- miokarditis in perikarditis
- prenehanje dihanja med spanjem (apneja)

Imamo pa tudi skupino bolnikov s popolnoma zdravim srcem in strukturno normalnim srcem pri katerih vzrok ni znan (»lone atrial fibrillation«).

Atrijsko fibrilacijo običajno razdelimo na naslednje skupine:

- *Paroksizmalna atrijska fibrilacija* pri kateri aritmija mine spontano, največkrat znotraj 24-ih ur.
- *Perzistentna atrijska fibrilacija* z aritmijo, ki traja dlje, in sicer več kot 7 dni. Takšno stanje zahteva električno ali farmakološko konverzijo.
- *Permanentna atrijska fibrilacija* je trajna ali stalna. Pri tej skupini atrijske fibrilacije vzpostavitev sinusnega ritma ni več možna.(8)

Vsekakor pa ima kronična atrijska fibrilacija dolgotrajne posledice na srčno mišico, saj pospešen srčni utrip povzroča okvaro ventrikla in v takšnem primeru je lahko atrijska fibrilacija vzrok srčnega popuščanja. Po drugi strani pa je atrijska fibrilacija v poteku srčnega popuščanja pogost pojav. Prav tako lahko le ta vodi do pojava tromboembolizma, saj odsotnost črpalne funkcije atrija privede do staze in posledično nastanka strdka in embolizacije v možganske in druge arterije. Celo po uspešni konverziji v sinusni ritem atriji še nekaj časa ne delujejo normalno. Znano je, da se 80% tromboemboličnih zapletov zgodi v treh, skoraj vsi pa v desetih dneh po konverziji.

Prevalenca te oblike aritmije narašča zaradi staranja prebivalstva, večje incidence kroničnih srčnih bolezni in boljše diagnostike. (7)

Diagnostične metode

Anamneza in fizikalni pregled (BRE)

Omogoča ugotovitev:

- prisotnosti in naravo simptomov v povezavi z atrijsko fibrilacijo
- opredelitev kliničnega tipa atrijske fibrilacije (prva epizoda, paroksizmalna, perzistentna ali permanentna)
- pojav prve simptomatske epizode ali datum ugotovitve atrijske fibrilacije
- pogostnost, trajanje, sprožilni dejavniki in načini prekinitve prejšnjih napadov atrijske fibrilacije
- odziv na farmakološko substanco, ki jo je bolnik že prejemal
- prisotnost kakršnekoli osnovne srčne bolezni ali drugega reverzibilnega vzroka (na primer hipertiroidizem ali uživanje alkohola)

Elektrokardiografija (EKG)

EKG je kratica za elektrokardiografijo, ki je hitra, preprosta in neboleča preiskava. Je grafični prikaz poteka srčne aktivnosti. Elektrokardiogram zdravniku omogoči, da analizira srčni center, ki je vodnik za sprožitev vsakega srčnega utripa, prevodne poti v srcu ter srčno frekvenco in ritem. Preiskava poteka tako, da na kožo pritrdijo 9 elektrod, in sicer na levo in desno zapestje, na levi gleženj ter šest elektrod na sprednjo in levo stran prsnega koša, tako da obkrožajo srce - prekordialne ali obsrčne elektrode. Po izvedbi metode vidimo na zapisu okoli vodoravne črte valove, ki se dvigajo (pozitivni) ter valove, ki padajo pod njo (negativni). Vsak val ima svoje ime: P, Q, R, S in T. Omogoča ugotovitev ali srce bije enakomerno, ali je moteno prevajanje impulzov v srcu, prisotnost prirojenih srčnih napak ter pokaže na morebitne bolezni zaklopk.

Z elektrokardiogramom ocenimo:

- ritem (omogoča potrditev atrijske fibrilacije)
- hipertrofijo levega ventrikla
- trajanje P vala in morfologijo ali valove fibrilacije
- preekscitacijo
- kračni blok
- predhodni miokardni infarkt
- ostale atrijske aritmije
- za meritev in sledenje R-R, QRS, in QT intervala zaradi antiaritmične terapije

Ultrazvok srca

Ehokardiografija je kardiološka preiskovalna metoda, ki za preiskavo srca uporablja ultrazvok. Ultrazvok je zvočno valovanje, ki presega slišno območje, torej nad 20.000 Hz. V diagnostične namene se uporablja ultrazvok s frekvenco med 5 in 10MHz. Pretvorniki (sonde), s katerimi se med preiskavo dotikamo prsnega koša na različnih točkah na področju projekcije srca, delujejo kot oddajniki in sprejemniki ultrazvočnega valovanja. Ultrazvok se v tkivu odbija, lomi, razprši, vsrka in z globino izgublja energijo. Del energije se odbije nazaj do pretvornika in povzroči električni signal. Ultrazvočni aparat dobljene signale analizira in na različne načine prikaže na zaslonu. Najbolj znan prikaz je dvodimenzionalen, pri katerem se na zaslonu prikažejo srčne strukture v gibanju, ki jih spremljamo v živo. Torej gre za neinvazivno preiskovalno metodo, ki s pomočjo enodimenzionalne in dvodimenzionalne ehokardiografije ter pulzne, kontinuirane in barvne doplerske tehnike pogosto omogoča postavitev diagnoze in oceno hemodinamskega stanja pacienta. Prikažemo lahko obliko in velikost srca oziroma posameznih votlin, motnje krčenja in sproščanje srčne mišice, obliko delovanja srčnih zaklopk, pretoke in tlake v posameznih delih srca in velikih žilah ter morebitne spremembe v okolici srca.

Transtorakalni ehokardiogram torej uporabimo za ocenitev:

- valvularne bolezni srca
- velikost levega in desnega atrija
- velikost in funkcijo levega ventrikla
- maksimalni tlak desnega ventrikla (pljučna hipertenzija)
- hipertrofija levega ventrikla
- tromb v levem atriju (nizka senzitivnost)
- bolezen perikarda

Laboratorijske preiskave

Krvni testi za oceno tiroidne, renalne in hepatične funkcije:

- za prvo epizodo atrijske fibrilacije, kadar je težko nadzirati frekvenco prekatov

Dodatni testi

Pri dodatnih testih je potrebno opraviti eden ali več testov hkrati.

- **ŠESTMINUTNI TEST HOJE**
 - če je vprašanje ustreznosti kontrole srčne frekvence
- **OBREMENITVENO TESTIRANJE**
 - če je vprašanje ustreznosti nadzora srčne frekvence (permanentna atrijska fibrilacija)
 - da izzovemo z obremenitvijo inducirano atrijsko fibrilacijo
 - da izključimo ishemijo pred zdravljenjem določenih bolnikov z antiaritmiki.
- **24 URNI HOLTER EKG**

Gre za prenosno napravo, ki beleži delovanje srca tekom 24-ih ur. Beleži prav vsak utrip srca tekom dneva. Elektrode namestimo na prsni koš in tako se tekom dneva beleži delovanje srca. Nanj se shranijo podatki maksimalne in minimalne srčne frekvence, prisotnost ekstrasistol, tahikardije, zastoji v delovanju srca. Uporabimo ga:

- če je vprašanje glede tipa atrijske fibrilacije
- kot način evaluacije kontrole srčne frekvence
- **TRANSEZOFAGEALNI EHOKARDIOGRAM**
 - za oceno tromba (v avrikuli levega atrija)
 - za vodilo kardioverzije
- **ELEKTROFIZIOLOŠKA ŠTUDIJA**
 - za razjasnitev mehanizma tahikardije s širokimi QRS kompleksi
 - za oceno predispozirajoče aritmije, kot na primer flater atrijev ali PSVT,
 - za iskanje mest za kurativno ablacijo ali atrioventrikularni prevodni blok/modifikacijo
- **RENTGEN PRSNIH ORGANOV**

Rentgensko slikanje je klasična preizkušena in mnogokrat začetna diagnostična metoda. Preiskava je neboleče, zaželeno je le dobro sodelovanje pacienta (dihanje, zadrževanje določenega položaja).

- pljučni parenhim, kadar gre za patološke klinične ugotovitve
- pljučno žilno risbo, kadar gre za patološke klinične ugotovitve (8)

Terapevtski pristopi

Pri kronični atrijski fibrilaciji je potrebna vzpostavitev sinusnega ritma ali ustrezne frekvence prekatov.(9)

Oba pristopa služita enemu cilju, in sicer preprečevanje preoblikovanja atrijev ali celo preprečiti nazadovanje. Raziskave so pokazale, da nima nobena od strategij prednosti glede celokupne umrljivosti oziroma tromboemboličnih zapletov.

Za vzdrževanje ritma se običajno odločamo pri paroksizmalni atrijski fibrilaciji, zlasti pri mlajših bolnikih. Pri bolnikih s permanentno atrijsko fibrilacijo je nadzor srčne frekvence večinoma prva izbira.

Sinusni ritem lahko vzpostavimo:

- **FARMAKOLOŠKO** z uporabo antiaritmikov. Zdravljenje s klasičnimi antiaritmiki imenujemo tudi zdravljenje z blokatorji ionskih kanalčkov. Sinusni ritem skušamo ohraniti tudi z zdravili, ki nimajo takega delovanja, vendar glede na izid raziskav vseeno pomagajo preprečevati ponovne napade atrijske fibrilacije. To so ACE inhibitorji, blokatorji angiotenzinskih receptorjev, antagonisti aldosterona in statini. Ta zdravila ugodno delujejo tudi preventivno pri tistih bolnikih, ki še nimajo atrijske fibrilacije, a obstaja precejšnja verjetnost, da se bo taka motnja ritma pri njih razvila.

- **NEFARMAKOLOŠKO** z elektrokonverzijo z enosmernim tokom. Atrijsko fibrilacijo je mogoče prekiniti tudi s sinhroniziranim udarcem enosmernega električnega toka (elektrokonverzija z energijo 200 – 400 J pri uporabi enosmerne električnega toka ali ustrezno manjša energija pri uporabi izmeničnega električnega toka). Za konverzijo atrijske undulacije zadostuje manjša energija. Pri novo nastali aritmiji napravimo elektrokonverzijo brez predhodnega dajanja zdravil, pri dalj časa trajajoči aritmiji pa damo pred elektrokonverzijo praviloma (poleg antikoagulacijskega zdravljenja, ki ga bolnik prejema vsaj tri tedne prej) tudi antiaritmik, saj s tem možnost uspeha konverzije povečamo.

- **KATETERSKA ABLACIJA** atrijskega tkiva okrog stičišča pljučne arterije z atrijem. Temelji na spoznanju, da so pri proženju in vzdrževanju atrijske fibrilacije zelo pomembna področja ob ustjih pljučnih ven, kjer so ugotovili žarišča z avtomatično in proženo aktivnostjo in tudi kroženje depolarizacije. Za izbrane bolnike je to uspešna in varna terapevtska metoda, ki je bolj uspešna od antiaritmičnega zdravljenja. Na voljo je več metod. Cilj je električna izolacija pljučnih ven.

Zagotovitev ustrezne frekvence prekatov:

- FARMAKOLOŠKO z zmanjšanjem prevajanja v atrioventrikularnem vozlu. Navadno je temelj tega zdavljenja digitalizacija. V zadnjih letih ne stremimo več za polno digitalizacijo bolnikov, ker bi jih s tem izpostavili nevarnostim stranskih učinkom. Zaželeno terapevtsko raven tega zdavila v serumu je 1,2 – 2,6 nmol/l. Zdavilo je dolgodelujoče, slaba stran pa je v tem, da ne zaščiti bolnika pred tahiaritmijo med telesnim naporom. Zato moramo bolnikom dodati bodisi nedihidropiridinski kalcijev antagonist (verapamil ali diltiazem), bodisi zaviralec adrenergičnih receptorjev beta.

V mirovanju želimo doseči povprečno frekvenco v normokardnem območju. Znižanje frekvence na 90 utripov na minuto zadostuje. Zelo redki so bolniki, ki jim prekatne frekvence z zdravili ne moremo urediti.

- NEFARMAKOLOŠKO z ablacijo ali uničenjem atrioventrikularnega vozla in vstavitev vzpodbujevalnika ventrikla. Torej pri frekvencah 120 ali 130/min lahko pričakujemo razvoj tahikardne kardiomiopatije in zato je takšnim bolnikom potrebno z interventnim posegom prekiniti atrioventrikularno prevajanje in vstaviti srčni vzpodbujevalnik.

Za preprečevanje tromboemboličnih zapletov pa uporabimo varfarin ali pa acetilsalicilno kislino, ki je sicer manj aktivna vendar varnejša za uporabo.

Antitrombotična terapija za bolnike z atrijsko fibrilacijo:

Preglednica IV: Antitrombotična terapija za bolnike z atrijsko fibrilacijo (8)

| DEJAVNIKI TVEGANJA | PRIPOROČENA TERAPIJA |
|--|---|
| Brez dejavnikov tveganja oziroma majhni dejavniki tveganja: ženski spol, starost med 65 in 74 let, koronarna bolezen in tirotoksikoza | Acetilsalicilna kislina 100mg/dan |
| Zmeren dejavnik tveganja: starost nad 75 let, srčno popuščanje, hipertenzija in diabetes melitus | Acetilsalicilna kislina 100mg/dan ali varfarin (INR 2.0 – 3.0) |
| Več zmernih dejavnikov tveganja ali eden velik dejavnik tveganja: mitralna stenoza, predhodna ishemična možganska kap, ishemični možganski napad ali embolija in umetna srčna zaklopka | Varfarin (INR 2.0 – 3.0) |

Tveganje za tromboembolični zaplet v zgodnjem obdobju po konverziji je okoli 5%, večina jih nastopi v prvih dneh po konverziji. Z antikoagulacijskim zdravljenjem lahko zmanjšamo tveganje na manj kot 1%. Vsi bolniki, kjer atrijska fibrilacija traja več kot 48 ur oziroma je trajanje neznano, potrebujejo antikoagulacijsko zdravljenje (INR 2.0 - 3.0) tri tedne pred konverzijo in vsaj še štiri tedne po konverziji ritma. Po štirih tednih je nadaljevanje antikoagulantne terapije odvisno od prisotnosti dejavnikov tveganja za tromboembolične zaplete in verjetnosti ponovne atrijske fibrilacije (npr.: starosti, srčno popuščanje, arterijska hipertenzija). (8)

2 NAMEN DELA

Digoksin je učinkovina ključnega pomena v terapiji srčnega popuščanja, aortne insuficience in atrijske fibrilacije. Zdravljenje z njim pa zaradi ozkega terapevtskega intervala zahteva veliko previdnost in zdravniški nadzor. Torej je pri uporabi potrebno skrbno nadzirati serumske koncentracije digoksina.

Namen:

- Z analizo rezultatov pacientov iz kardiološke klinike in ambulante za srčno popuščanje v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani bomo ugotovili ali je predpisovanje digoksina primerno, to je ali so dosežene terapevtske koncentracije in v koliko primerih so koncentracije v toksičnem ter v subterapevtskem območju
- Izbrali bomo nekaj zanimivih primerov, kjer bomo poskušali ugotoviti vzroke za neustreznost terapije.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 OPIS SKUPINE PREISKOVANCEV

V diplomski nalogi smo ovrednotili rezultate meritev serumske koncentracije digoksina (nmol/L) pri pacientih, ki so v letu 2009 bili zdravljeni na kardiološki kliniki in ambulantni za srčno popuščanje v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana. Analizirali smo 7926 podatkov o serumski koncentraciji digoksina (nmol/L), in sicer tako da smo pri posameznih preiskovancih izpisali prvotno serumsko koncentracijo ob sprejetju na bolnišnično zdravljenje ter tako prišli do podatka, da je bilo v letu 2009 obravnavanih 2472 pacientov. Od tega je bilo 1060 moških in 1412 žensk. Glede starosti so prevladovali starejši od 65 let, katerih je bilo 2189 in le 283 preiskovancev mlajših od 65 let. Kar 1178(47,7%) bolnikov je imelo samo eno meritev serumske koncentracije digoksina, 1195(48,3%) med eno in deset meritev, 62 (2,5%) bolnikov med deset in dvajset meritev in 37(1,5%) posameznikov več kot dvajset meritev serumske koncentracije digoksina.

Med bolniki smo zasledili tudi nekaj posameznikov, ki so imeli veliko število meritev, in sicer 122, 73, 67, 53 meritev serumske koncentracije digoksina.

Kot terapijo so prejeli metildigoksin (Lanitop[®]), in sicer v peroralni obliki. Vzorci krvi so bili odvzeti 6 do 8 ur po aplikaciji učinkovine.

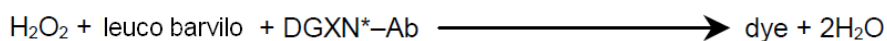
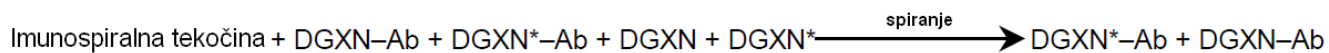
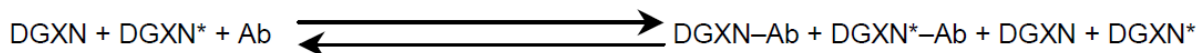
3.2 OPIS METODE

Najprej je potrebno poudariti, da je izvid podan kot serumska koncentracija digoksina v nmol/L. Vendar ta koncentracija zajema poleg digoksina tudi koncentracijo metildigoksina ter njegova dva aktivna metabolita in morebitne ostale interference. Pri določanju serumske koncentracije digoksina, kar je izrednega pomena pri spremljanju bolnikovega odziva na zdravljenje z digoksinom in ugotavljanje možnega prevelikega vnosa odmerka zdravila, je v uporabi imunokinetična metoda.

Princip te metode je sledeč. Koncentracijo digoksina v vzorcu določamo tako, da 10 μ L vzorca napipetiramo na reagenčno ploščico. Digoksin iz vzorca tekmuje za omejeno število vezalnih mest na protitelesih z digoksinperoksidaznim konjugatom v času prve inkubacije. Z dodatkom 12 μ L imunospiralne tekočine se spere digoksin, ki ni vezan na protitelesa. Peroksid iz imunospiralne tekočine pa hkrati deluje kot substrat pri encimsko posredovani

(digoksinperoksidazni kompleks) oksidaciji barvila. Stopnja obarvanja, ki jo med inkubacijo izmerimo kot reflektanco pri valovni dolžini 670nm, je obratno sorazmerna s koncentracijo digoksina v vzorcu. (19)

Reakcija:



DGXN* = digoksinperoksidazni konjugat

Slika 8: Prikaz reakcije, ki poteka pri določanju koncentracije digoksina (28)

3.2.1 Analizator

Pri določanju serumske koncentracije digoksina (nmol/L) je v uporabi analizator VITROS 250, katerega delovanje temelji na imunokinetični reakciji. Njegova zmogljivost je 250 vzorcev na uro.



Slika 9: Prikaz analizatorja VITROS 250 (27)

Preglednica V: Pogoji za pravilno izvedbo analize (20)

| TIP ANALIZATORJA | ČAS INKUBACIJE | TEMPERATURA | VALOVNA DOLŽINA | VOLUMEN VZORCA |
|------------------|----------------|-------------|-----------------|----------------|
| VITROS 250 | 5 min | 37°C | 670nm | 10µl |

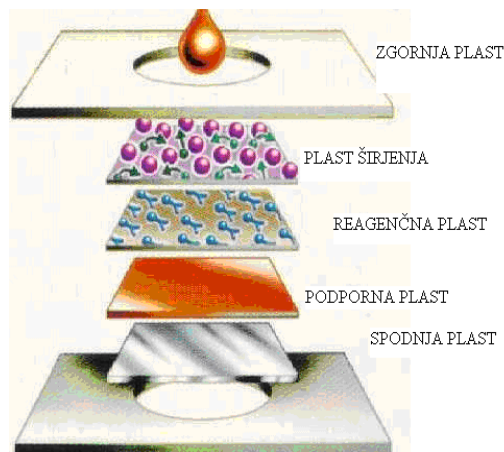
3.2.1.1 Reagenti

VITROS DGXN analitična ploščica

VITROS DGXN ploščica je večplastna analitična ploščica, ki je prevlečena s poliestrsko prevleko.

Zgradba analitične ploščice Vitros DGXN:

- ZGORNJA PLAST
- PLAST ŠIRJENJA: digoksinperoksidazni konjugat, imunospiralno sredstvo, imobilizirani antidigoksin, leuco barvilo (2-(3,5-dimetoksi-4-hidroksifenil)-4,5-bi(4-dimetilaminofenil)imidazol)
- REAGENČNA PLAST: pufer, $pH = 7,0$
- PODPORNNA PLAST
- SPODNJA PLAST



Slika 10: Zgradba analitične ploščice (25)

Pred uporabi analitične ploščice pa je potrebno biti previden, da le ta ni poškodovana oziroma, da je embalaža v kateri se nahaja nepoškodovana.

Priprava analitične ploščice:

- ogrevanje analitične ploščice na temperaturo od 18°C do 28°C , ko je še v embalaži
- odstranitev embalaže in vstavitve v aparaturo
- ploščico je potrebno vstaviti v aparaturo v roku 24-ih po ogretju na zahtevano temperaturo

Shranjevanje in stabilnost analitičnih ploščic

Uporabne so datuma označenega na embalaži. Pri tem je potrebno upoštevati primerno shranjevanje in ravnanje z njimi.

Preglednica VI: Shranjevanje in stabilnost analitične ploščice VITROS DGXN (20)

| REFERENČNA PLOŠČICA | POGOJI SHRANJEVANJA | STABILNOST |
|---------------------|--|----------------------------------|
| Zaprta | Zamrznjeno: $T \leq -18^{\circ}\text{C}$ | Do datuma označenega na embalaži |
| Odprta | Na analizatorju : sistem izključen | ≤ 1 teden |
| | Na analizatorju: sistem prižgan | ≤ 2 uri |

3.2.1.2 Priprava in shranjevanje vzorcev

Vzorci digoksina naj bi bili odvzeti vsaj šest do osem ur po zadnji aplikaciji učinkovine. V primeru suma na toksičnost pa kadarkoli.

Vzorce moramo centrifugirati in tako ločiti serum ali plazmo od ostalega celičnega materiala v času štirih ur od odvzeta krvi.

Pri rokovanju moramo biti previdni in vzorce shranjevati v zaprtih zbiralnikih, da tako onemogočimo morebitno onesnaževanje in izhlapevanje. Pred samo analizo vzorce rahlo stresamo in segrejemo na temperaturo od 18°C do 28°C .

Preglednica VII: Shranjevanje in stabilnost odvzetih vzorcev (20)

| SHRANJEVANJE | TEMPERATURA | STABILNOST |
|-------------------|---|-----------------|
| Sobna temperatura | $18^{\circ}\text{C} - 28^{\circ}\text{C}$ | ≤ 8 ur |
| Hlajeno | $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ | ≤ 1 teden |
| Zamrznjeno | $\leq -18^{\circ}\text{C}$ | ≤ 4 mesece |

3.2.1.3 Kalibracija analizatorja

Kalibracija je primerjanje odziva instrumenta s standardom. Njen namen je zmanjševanje sistemskih napak. Kalibracijo je potrebno izvesti:

- ko je uporabljen nov komplet reagentov (VITROS DGXN reagenčne ploščice, imunospiralna tekočina)
- po vsakem servisiranju analizatorja
- kadar so kontrolne vrednosti kalibratorjev izven dovoljenih mej

Na podlagi večjega števila izmerjenih zaporednih vrednosti odbojnosti pri valovni dolžini 670nm, je sprememba odbojnosti določena. Le ta se nato upošteva pri izračunu dejavnosti encima. Torej, ko je enkrat kalibracija zaključena, se lahko koncentracija digoksina v vzorcih določa glede na spremembo v odbojnosti.

Za kalibracijo uporabljamo Vitros Calibration Kit 9, ki je sledljiv in gravimetrično pripravljen standard iz čistega digoksina upoštevajoč USP.

Merilno območje

Analizator Vitros DGXN 250 nam omogoča meritev koncentracij digoksina v območju od 0.51 do 5.12 nmol/L. V primeru, da je koncentracija višja je potrebno analizo izvesti na naslednji način: - razredčimo vzorec z reagentom VITROS 7% BSA

- ponovno izvedemo analizo
- pomnožimo rezultat z faktorjem redčenja in tako dobimo koncentracijo digoksina

3.2.1.4 Kontrola kakovosti

Če želimo preveriti delovanje sistema, je potrebno izvesti kontrolo kakovosti.

Le to je potrebno preveriti v primeru:

- izvedbe kalibracije
- glede na predpise ali vsaj enkrat dnevno
- servisiranja analizatorja

V kolikor so rezultati kontrole zunaj sprejemljivega območje, je potrebno raziskati zakaj je temu tako.

Pri kontroli kakovosti so v uporabi Vitros Performance Verifer I in Vitros Performance II.

3.2.2 Podajanje rezultatov

Analizator nam podaja rezultate v spodaj navedenih enotah glede na to kako ga programiramo.

Preglednica VIII: Referenčne vrednosti za digoksin (20)

| ENOTE | Ng/mL | nmol/L | µg/L |
|---------------------|-------------|----------|-------------|
| Terapevtsko območje | 0,95 – 2,00 | 1,2- 2,6 | 0,95 – 2,00 |

Pretvorba koncentracije iz ene enote v drugo je naslednja: • nmol/L= (1,28 x ng/mL)

- µg/L= (1,00 x ng/mL)

3.2.3 Omejitve metode

Interference:

- protitelesa proti digoksinu (FAB) v primeru zdravljenja preodmerjanja
- heterofilna protitelesa v vzorcih pacientov, ki interagirajo z imunoglobulinskimi reagenti v nekaterih imunokinetičnih stopnjah reakcije in tako dajejo lažne rezultate
- digoksinu podobni endogeni imunoreaktivni faktorji, ki so prisotni v krvi novorojenčkov, nosečnic in bolnikih z akutno ledvično ali jetrno odpovedjo.

Pri analizi je potrebno biti pozoren na substance, ki motijo določanje koncentracije digoksina z navedeno metodo. Poznane substance, ki lahko vodijo do neuporabnih rezultatov analizne metode so:

- dihidroksibenzojska kislina
- N – acetilcistein
- bilirubin (konjugiran)
- hemoglobin

Analizna specifičnost

Preglednica IX: Odstotki navzkrižne reaktivnosti spojin s protitelesi za digoksin

| SPOJINA | % NAVZKRIŽNE REAKTIVNOSTI |
|-------------------------------|------------------------------|
| Lanatozid C | 196% |
| Digoksigenin bisdigitoksozid | 108% |
| Ouabain | 105% |
| Digoksigenin monodigitoksozid | 76% |
| Digitoksin | 18% |
| Digoksigenin | 8% |
| Digoksigenin 3,12-diacetat | 4% |
| Dihidrodigoksin | 2% |
| Digitoksigenin | <1% |

Procent navzkrižne reaktivnosti je razmerje med množino (nmol) digoksina deljeno z množino (nmol) navzkrižnega reaktanta pomnožen z 100. (20)

4. REZULTATI

4.1. STATISTIČNA OBDELAVA PODATKOV

Podatke smo uredili in statistično ovrednotili s pomočjo programov SPSS 17.0 in Microsoft Excel.

Najprej smo uporabili program SPSS 17,0 in s pomočjo Kolmogorov-Smirnovega testa preverili ali se izmerjene serumske koncentracije digoksina porazdeljujejo normalno. Iz testa je razviden tudi podatek o številu preiskovancev, povprečna vrednost preučevanega analita, standardni odklon ter največja pozitivna in negativna razlika porazdelitev koncentracij.

Izkazalo se je, da si serumske koncentracije digoksina (nmol/L) pri naših preiskovancih ne sledijo po normalni porazdelitvi, saj je izračunana stopnja značilnosti nižja od 0,05 ($p=0,000 < 0,05$)

Preglednica X: Rezultati Kolmogorov - Smirnovega testa za testiranje normalnosti porazdelitve serumskih koncentracij digoksina (nmol/L)

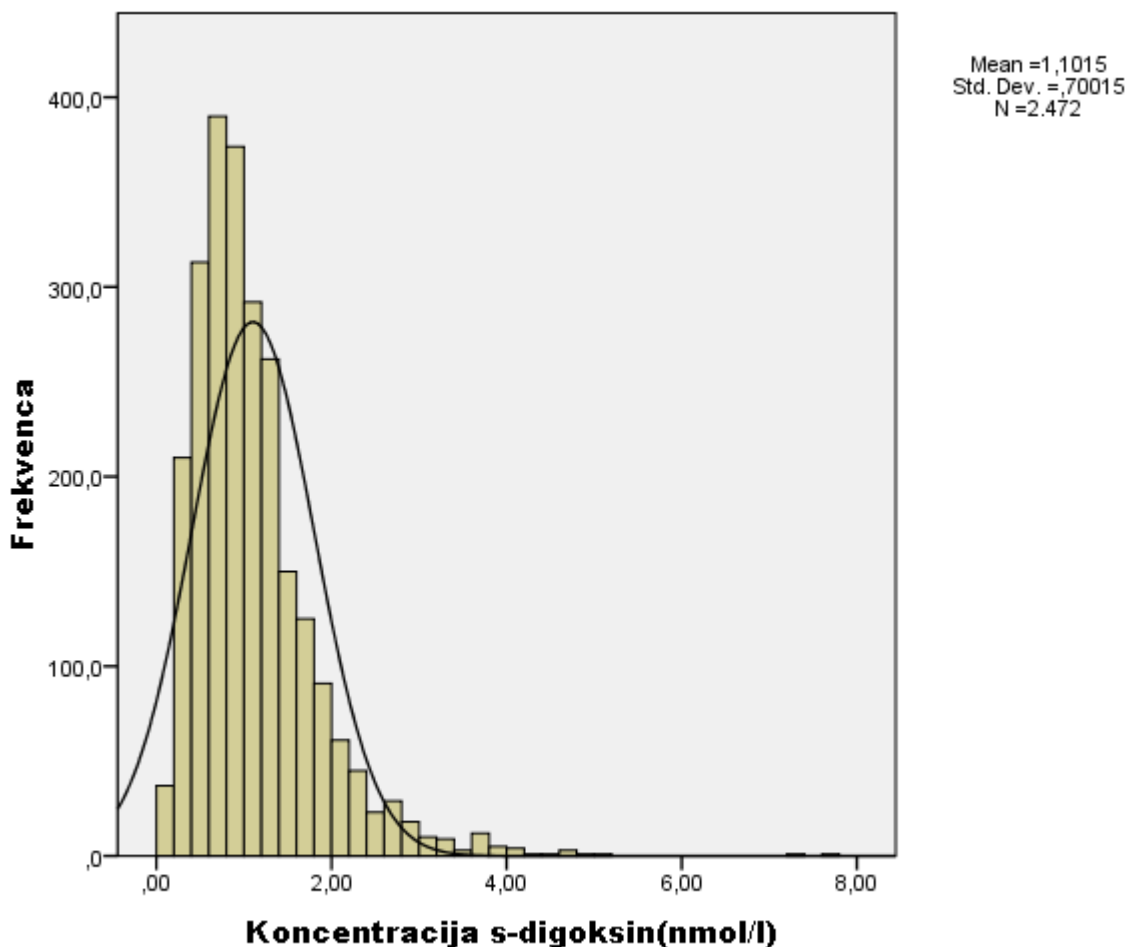
One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| | | Koncentracija s- digoksin (nmol/L) |
|----------------------------------|----------------|---------------------------------------|
| N | | 2472 |
| Normal Parameters ^{a,b} | Mean | 1,1015 |
| | Std. Deviation | ,70015 |
| Most Extreme Differences | Absolute | ,111 |
| | Positive | ,111 |
| | Negative | -,092 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | 5,498 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | | ,000 |

a. Test distribution is Normal.

b. Calculated from data.

Prav tako tudi spodnji histogram nakazuje, da ne gre za normalno porazdelitev. Tudi tu najdemo podatek o povprečni vrednosti in standardnem odklonu, ki znašata 1,1015 \pm 0,70015 nmol/l.



Slika 11: Histogram frekvenčne porazdelitve serumskih koncentracij digoksina

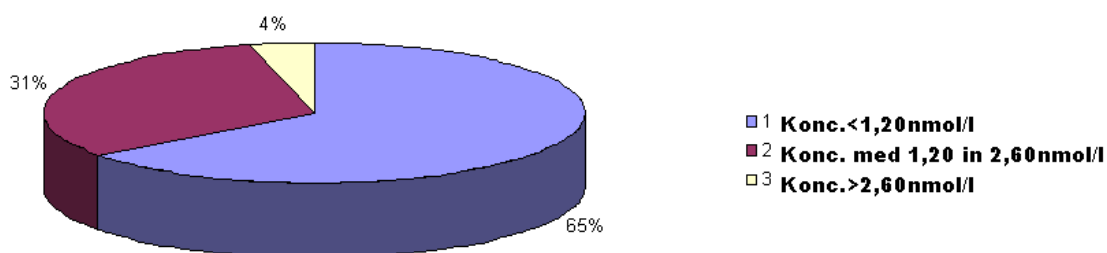
Nato smo iz vseh podatkov razdelili preiskovance glede na koncentracijo.

Zanimalo nas je ali je predpisovanje zdravila takšno, da so dosežene terapevtske koncentracije ter v koliko primerov so te koncentracije prenizke in v koliko primerov previsoke. Terapevtske koncentracije se gibljejo med 1,20 in 2,60 nmol/L. Vse kar je pod vrednostjo 1,20nmol/L velja za prenizko koncentracijo ter vsak vzorec, ki preseže vrednost 2,60nmol/L velja za previsoko serumsko koncentracijo digoksina. V našem primeru se je izkazalo, da je 1601 preiskovancev (65%) doseglo prenizko koncentracijo, 97 preiskovancev (4%) previsoko koncentracijo ter 774 preiskovancev (31%) koncentracijo znotraj referenčnih vrednosti. Torej je bilo predpisovanje in tako tudi serumska koncentracija digoksina v mejah referenčne koncentracije v 774 primerih oziroma pri 31%

preiskovancev, v primeru 1698 preiskovancev, kar je ekvivalentno 69% vseh primerov, pa je bila serumska koncentracija ali prenizka ali previsoka.

Preglednica XI: Podatki o deležih preiskovancev glede na doseženo serumsko koncentracijo digoksina

| KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/l) | FREKVENCA | ODSTOTEK (%) |
|---------------------------------------|-------------|--------------|
| < 1,20 | 1601 | 65 |
| 1,20-2,60 | 774 | 31 |
| >2,60 | 97 | 4 |
| SKUPAJ | 2472 | 100 |



Slika 12: Grafični prikaz deleža preiskovancev glede na izmerjeno serumsko koncentracijo digoksina

Poleg tega smo izmed vseh preiskovancev izbrali tudi nekaj zanimivih primerov, pri katerih je tekom zdravljenja serumska koncentracija digoksina nihala.

V tabelah so prikazane serumske koncentracije digoksina (nmol/L) glede na datum odvzema vzorca. Nato smo s pomočjo programa SPSS 17.0 izrisali graf, ki prikazuje spreminjanje serumske koncentracije digoksina glede na zaporedje odvzema vzorca.

S programom Excel pa smo izvedli grafični prikaz deleža serumskih koncentracij digoksina, ki so prenizke, v mejah referenčne vrednosti ter previsoke. Pri vsakem preiskovancu je tudi navedena ter opisana diagnoza, ki je bila vzrok za sprejem v bolnišnico in zdravljenje.

4.1.1. Preiskovanec I**Spol:** moški**Starost:** 71 let**Diagnoza:** aortna insuficienca

Iz podatkov je razvidno, da je bolnik ob prvotnem merjenju serumske koncentracije digoksina le to imel visoko nad referenčno vrednostjo(15,46nmol/L). Njegova maksimalna vrednost 15,46 nmol/L je v letu 2009 predstavljala tudi najvišjo izmerjeno serumsko koncentracijo digoksina.

Kot terapijo aortne insuficience je prejemal digoksin.

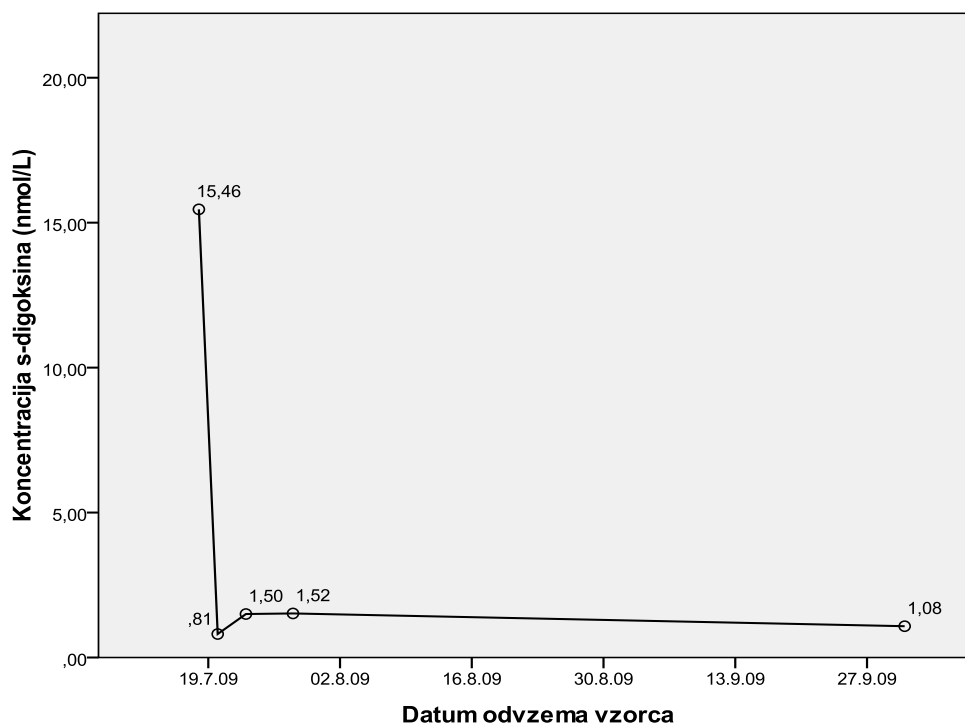
Vzrok za takšno povišanje je lahko:

- preodmerjanje z digoksinom
- jemanje učinkovin, ki lahko povečajo serumsko koncentracijo digoksina zaradi zmanjšanja klirensa ali volumna distribucije oziroma zaradi upočasnitve gastrointestinalne motilitete
- okvara ledvic

Preglednica XII:Podatki o serumski koncentraciji digoksina (nmol/L) glede na datum odvzema

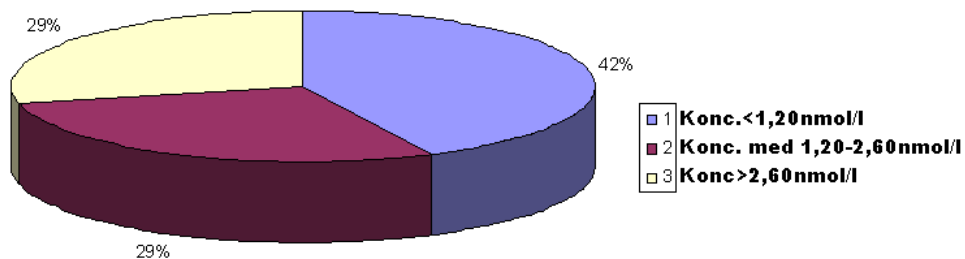
| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------|-----------------|------------------|---------|-----------|---------|---------|
| Datum odvzema vzorca | 18.7.09 | 18.7.09 (8h) | 18.7.09 (16h) | 20.7.09 | 23.7.2009 | 28.7.09 | 1.10.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 15,46 | 3,29 | 1,15 | 0,81 | 1,50 | 1,52 | 1,08 |

Slika 13: Grafični prikaz nihanja serumskih koncentracij digoksina glede na zaporedje odvzema vzorca pri preiskovancu



Preglednica XIII: Podatki o deležih koncentracij pri preiskovancu, in sicer razdelitev na nizko, normalno in visoko serumsko koncentracijo digoksina

| KONCENTRACIJA S- DIGOKSINA (nmol/l) | FREKVENCA | ODSTOTEK(%) |
|--|-----------|-------------|
| <1,20 | 3 | 42 |
| 1,20-2,60 | 2 | 29 |
| >2,60 | 2 | 29 |
| SKUPAJ | 7 | 100 |



Slika 14: Grafični prikaz deleža različnih koncentracij digoksina pri preiskovancu, in sicer razdelitev na nizko, normalno in visoko serumsko koncentracijo digoksina

4.1.2. Preiskovanec II

Spol: moški

Starost: 81 let

Diagnoza: srčno popuščanje

Pri pacientu je bila postavljena diagnoza srčnega popuščanja, zaradi katere je bil na terapiji z digoksinom. Ob pogledu na tabelarne vrednosti in graf spreminjanja serumske koncentracije digoksina glede na datum odvzema vzorca, je razvidno nihanje koncentracije. Bolnik je imel ob sprejetju v bolnišnico 20.6.2009 povišano serumsko koncentracijo digoksina (2,63nmol/L), vendar se je le ta tekom bolnišničnega zdravljenja normalizirala. Ob ponovnem sprejetju 21.8.2009 je bilo ugotovljeno, da je koncentracija zopet porasla nad mejo referenčne vrednosti. Tekom nadaljnjega zdravljenja se je pacientu stanje stabiliziralo in vzorci niso prehajali zgornje meje.

Vzroki za takšno nihanje so lahko:

- nekomplianca bolnika pri jemanju zdravila
- nepravilno odmerjanje
- motnje v metabolizmu zdravila (sočasno jemanje drugih zdravil)

Preglednica XIV: Podatki o serumski koncentraciji digoksina (nmol/L) glede na datum odvzema

| | | | | | | | |
|-------------------------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|
| Datum odvzema vzorca | 8.5.09 | 20.6.09 | 22.6.09 | 24.6.09 | 26.6.09 | 29.6.09 | 2.7.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 1,60 | 2,63 | 1,21 | 1,24 | 0,80 | 0,78 | 1,26 |

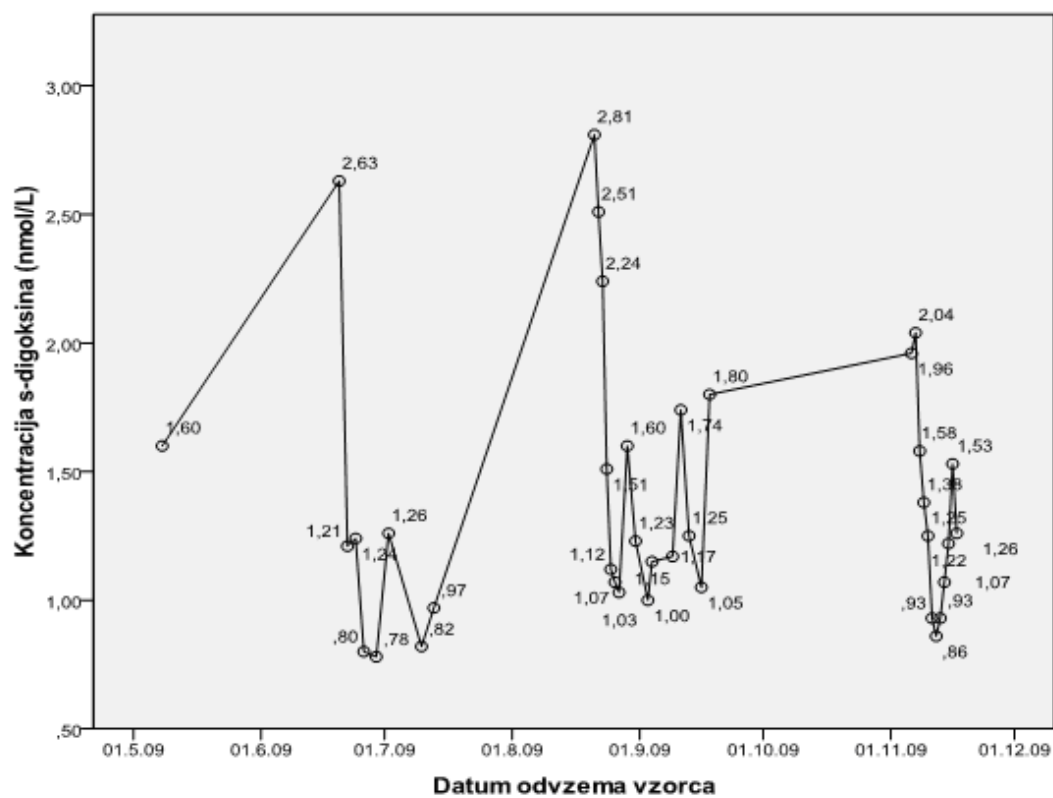
| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Datum odvzema vzorca | 10.7.09 | 13.7.09 | 21.8.09 | 22.8.09 | 23.8.09 | 24.8.09 | 25.8.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 0,82 | 0,97 | 2,81 | 2,51 | 2,24 | 1,51 | 1,12 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|
| Datum odvzema vzorca | 26.8.09 | 27.8.09 | 29.8.09 | 31.8.09 | 3.9.09 | 4.9.09 | 9.9.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 1,07 | 1,03 | 1,60 | 1,23 | 1,00 | 1,15 | 1,17 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Datum odvzema vzorca | 9.9.09 | 11.9.09 | 13.9.09 | 16.9.09 | 18.9.09 | 6.11.09 | 7.11.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 1,12 | 1,74 | 1,25 | 1,05 | 1,80 | 1,96 | 2,04 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Datum odvzema vzorca | 8.11.09 | 9.11.09 | 10.11.09 | 11.11.09 | 12.11.09 | 13.11.09 | 14.11.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 1,58 | 1,38 | 1,25 | 0,93 | 0,86 | 0,93 | 1,07 |

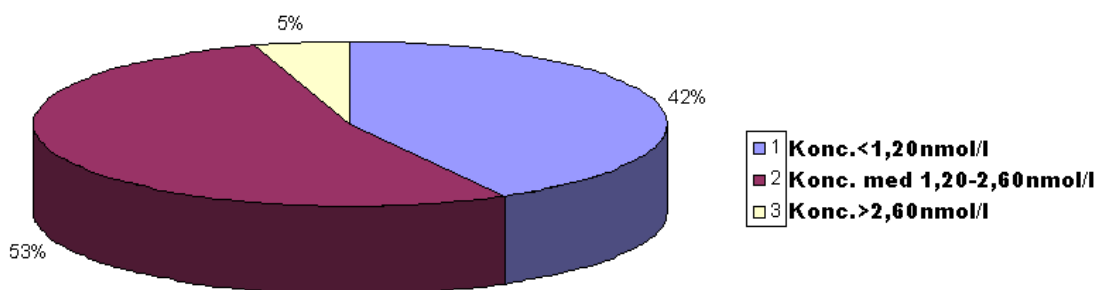
| | | | |
|-------------------------------|----------|----------|----------|
| Datum odvzema vzorca | 15.11.09 | 16.11.09 | 17.11.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 1,22 | 1,53 | 1,26 |



Slika 15: Prikaz nihanja serumskih koncentracij digoksina glede na zaporedje odvzema vzorca pri preiskovancu

Preglednica XV: Podatki o deležih koncentracij pri preiskovancu, in sicer razdelitev na nizko, normalno in visoko serumsko koncentracijo digoksina

| KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/l) | FREKVENCA | ODSTOTEK(%) |
|---------------------------------------|-----------|-------------|
| <1,20 | 16 | 42 |
| 1,20 – 2,60 | 20 | 53 |
| >2,60 | 2 | 5 |
| SKUPAJ | 38 | 100 |



Slika 16: Grafični prikaz deleža različnih koncentracij digoksina pri preiskovancu, in sicer razdelitev na nizko, normalno in visoko serumsko koncentracijo digoksina

4.1.3. Preiskovanec III

Spol: ženska

Starost: 84 let

Diagnoza: aortna insuficienca

Pri bolnici z aortno insuficienco je razvidno izrazito nihanje serumске koncentracije digoksina. Ob sprejetju v bolnišnico je bila njena koncentracija prenizka, vendar se je tekom zdravljenja normalizirala. Ob ponovnem prihodu v bolnišnico, ki je bil le teden dni po zaključku zdravljenja, je serumska koncentracija digoksina skokovito porasla, in sicer iz 1,50nmol/L na 4,32nmol/L. To stanje so v bolnišnici zopet normalizirali.

Vzroki za takšno stanje so lahko:

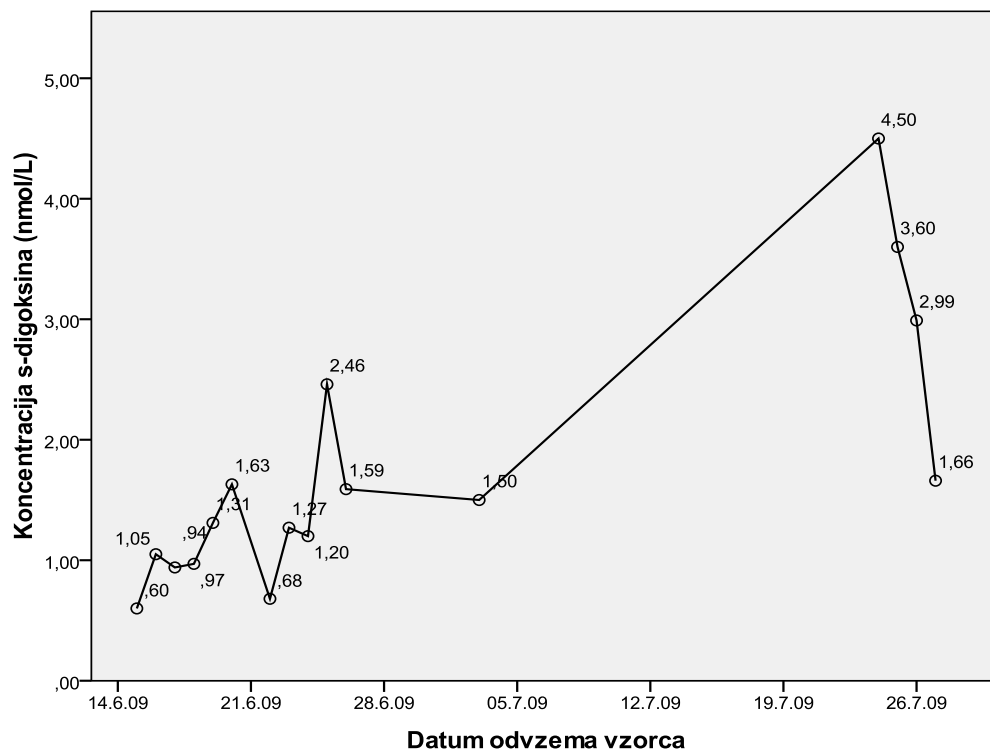
- nekomplanca bolnika pri jemanju zdravila
- nepravilno odmerjanje
- motnje v metabolizmu zdravila (sočasno jemanje drugih zdravil)

Preglednica XVI: Podatki o serumski koncentraciji digoksina (nmol/L) glede na datum odvzema

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Datum odvzema vzorca | 15.6.09 | 16.6.09 | 17.6.09 | 18.6.09 | 19.6.09 | 20.6.09 | 22.6.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 0,60 | 1,05 | 0,94 | 0,97 | 1,31 | 1,63 | 0,68 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|
| Datum odvzema vzorca | 23.6.09 | 24.6.09 | 25.6.09 | 26.6.09 | 3.7.09 | 24.7.09 | 24.7.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 1,27 | 1,20 | 2,46 | 1,59 | 1,50 | 4,32 | 4,50 |

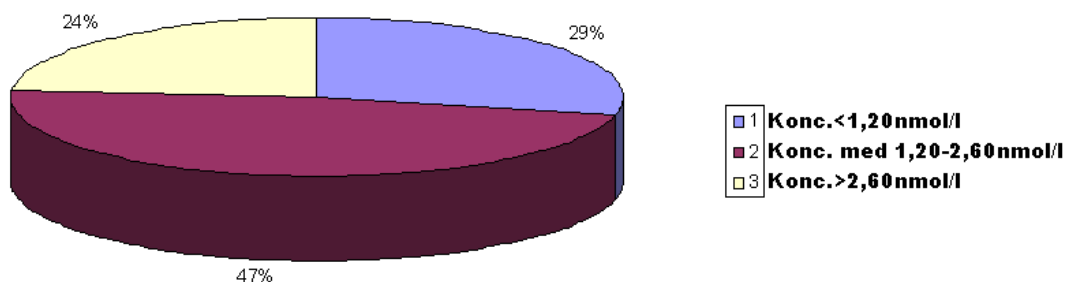
| | | | |
|-------------------------------|---------|---------|---------|
| Datum odvzema vzorca | 25.7.09 | 26.7.09 | 27.7.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 3,60 | 2,99 | 1,66 |



Slika 17: Grafični prikaz nihanja serumskih koncentracij digoksina glede na zaporedje odvzema vzorca pri preiskovancu

Preglednica XVII: Podatki o deležih koncentracij pri preiskovancu, in sicer razdelitev na nizko, normalno in visoko serumsko koncentracijo digoksina

| KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/l) | FREKVENCA | ODSTOTEK(%) |
|---------------------------------------|-----------|-------------|
| <1,20 | 5 | 29 |
| 1,20-2,60 | 8 | 47 |
| >2,60 | 4 | 24 |
| SKUPAJ | 17 | 100 |



Slika 18: Grafični prikaz deleža različnih koncentracij digoksina pri preiskovancu, in sicer razdelitev na nizko, normalno in visoko serumsko koncentracijo digoksina

4.1.4. Preiskovanec IV

Spol: ženska

Starost: 83 let

Diagnoza: zastojna odpoved srčnih prekatov

Oba prekata sta med seboj anatomsko in funkcionalno povezana. Njuna skupna dela sta medprekatni pretin in osrčnik. Nepravilno delovanje enega prekata zato pripelje tudi do nepravilnega delovanja drugega. V tem primeru opisujemo globalno srčno popuščanje. Prav zaradi srčnega popuščanja je izrednega pomena, da je serumsko koncentracija digoksina primerna. Bolnica je bila sprejeta z izredno nizko serumsko koncentracijo digoksina, ki so jo tekom zdravljenja normalizirali. Sicer je iz tabelarnih vrednoti odvzema vzorca vidno, da je koncentracija nekoliko nihala ter je vrednost koncentracije digoksina nekajkrat bila izmerjena pod normalnimi vrednostmi, vendar se le-ta ni nikoli spustila na vrednosti prvotnih meritev, ki so bile izredno nizke (0,18 in 0,04 nmol/L).

Preglednica XVIII: Podatki o serumski koncentraciji digoksina (nmol/L) glede na datum odvzema

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|
| Datum odvzema vzorca | 16.2.09 | 23.2.09 | 26.2.09 | 2.3.09 | 6.3.09 | 9.3.09 | 9.5.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 0,18 | 0,04 | 0,98 | 1,27 | 0,69 | 1,15 | 1,04 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Datum odzema vzorca | 18.5.09 | 10.6.09 | 11.6.09 | 12.6.09 | 13.6.09 | 15.6.09 | 16.6.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 0,77 | 1,53 | 2,64 | 1,22 | 2,04 | 2,04 | 1,69 |

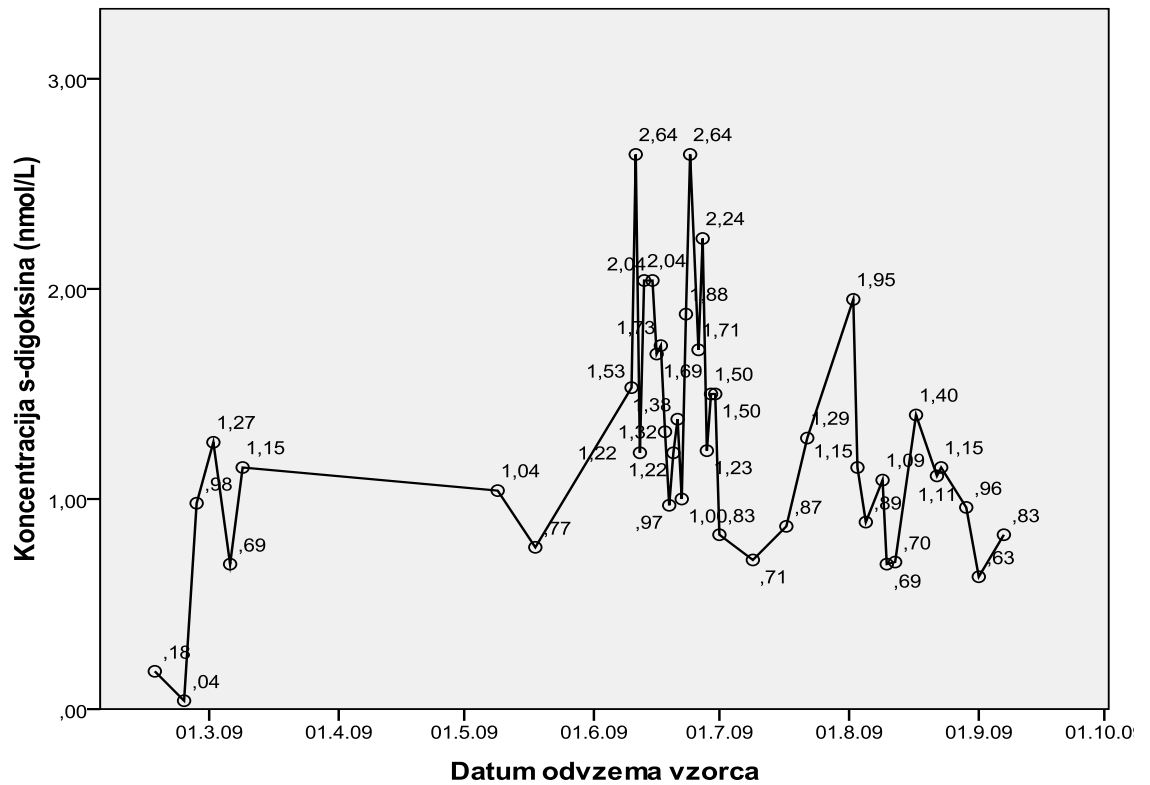
| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Datum odzema vzorca | 17.6.09 | 18.6.09 | 19.6.09 | 20.6.09 | 21.6.09 | 22.6.09 | 23.6.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 1,73 | 1,32 | 0,97 | 1,22 | 1,38 | 1,00 | 1,88 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|
| Datum odzema vzorca | 24.6.09 | 26.6.09 | 27.6.09 | 28.6.09 | 29.6.09 | 30.6.09 | 1.7.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 2,64 | 1,71 | 2,24 | 1,23 | 1,50 | 1,50 | 0,83 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|--------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|
| Datum odzema vzorca | 9.7.09 | 17.7.09 | 22.7.09 | 2.8.09 | 3.8.09 | 5.8.09 | 9.8.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 0,71 | 0,87 | 1,29 | 1,95 | 1,15 | 0,89 | 1,09 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|
| Datum odzema vzorca | 10.8.09 | 12.8.09 | 17.8.09 | 22.8.09 | 23.8.09 | 29.8.09 | 1.9.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 0,69 | 0,70 | 1,40 | 1,11 | 1,15 | 0,96 | 0,63 |

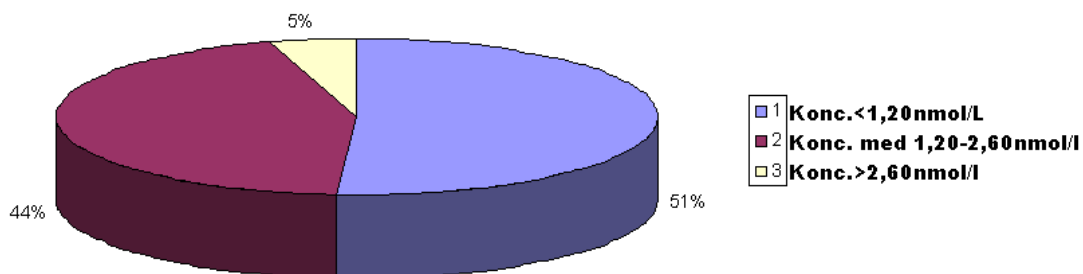
| | |
|-------------------------------------|--------|
| Datum odvzema vzorca | 7.9.09 |
| Koncentracija (nmol/l) | 0,83 |



Slika 19: Grafični prikaz nihanja serumskih koncentracij digoksina glede na zaporedje odvzema vzorca pri preiskovancu

Preglednica XIX: Podatki o deležih koncentracij pri preiskovancu, in sicer razdelitev na nizko, normalno in visoko serumsko koncentracijo digoksina

| KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/l) | FREKVENCA | ODSTOTEK(%) |
|---------------------------------------|-----------|-------------|
| <1,20 | 22 | 51 |
| 1,20-2,60 | 19 | 44 |
| >2,60 | 2 | 5 |
| SKUPAJ | 43 | 100 |



Slika 20: Grafični prikaz deleža različnih koncentracij digoksina pri preiskovancu, in sicer razdelitev na nizko, normalno in visoko serumsko koncentracijo digoksina

5 RAZPRAVA

Digoksin, kardiotonični glikozid, katerega mehanizem delovanja temelji na vezavi glikozida na protein srčne mišiče, deluje tako, da poveča moč kontrakcije srčne mišice in zmanjša hitrost dela srca. (11)

V sedemdesetih letih prejšnjega stoletja je zaradi množične uporabe digoksina, ki ni bila dovolj dobro nadzorovana in upravičena, prišlo do večjega števila zastrupitev. Tako je zanimanje zanj za nekaj časa zamrlo in se zopet obudilo v osemdesetih letih, ko so število zastrupitev zmanjšali zaradi uporabe manjših doz in poznavanja morebitnih interakcij v kombinaciji z drugimi zdravili. V poznih osemdesetih pa je zanimanje zanj zopet padlo zaradi razvoja inhibitorjev angiotenzinske konvertaze in beta blokatorjev, ki veljajo za varnejša zdravila. V devedesetih pa so na podlagi rezultatov randomizirane raziskave digoksina na inhibitorje angiotenzinske konvertaze (RADIANCE) in raziskovalne skupine digitalisa (DIG) pozvali ameriško agencijo za hrano in zdravila (FDA) naj dovoli uporabo digoksina, pod posebnimi pogoji, pri obolenjih srca. Rezultati so pokazali, da se je pri opustitvi uporabe digoksina pri stabilnih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki so prejeli diuretike in ACEI, v treh mesecih stanje poslabšalo kljub nadaljnji uporabi diuretikov in inhibitorjev angiotenzinske konvertaze. (18)

Tako je danes digoksin izrednega pomena v terapiji aortne insuficience, kongestivnega srčnega popuščanja in kronične atrijske fibrilacije. Pri njegovi uporabi pa je potrebno biti izredno pozoren na serumske koncentracije digoksina (nmol/L), saj ima ozek terapevtski interval in tako lahko hitro preidemo iz terapevtskega v toksično območje.

V diplomski nalogi smo zato želeli oceniti kakšno je stanje pri uporabi digoksina pri slovenskih pacientih. V ta namen smo analizirali rezultate meritev 2472-ih serumskih vzorcev digoksina (nmol/L), od tega je bilo 1060 moških in 1412 žensk. Glede starosti so prevladovali starejši od 65 let, katerih je bilo 2189 in le 283 preiskovancev mlajših od 65 let.

Povprečna izmerjena serumska koncentracija digoksina (nmol/L) je znašala $1,1015 \pm 0,70015$ nmol/L, najnižja izmerjena vrednost je bila 0,03 nmol/L ter najvišja 15,46 nmol/L. Preverili smo ali je predpisovanje digoksina primerno ter v koliko primerov je serumska koncentracija le-tega ali prenizka ali previsoka. Terapevtska koncentracija digoksina znaša od 1,20 do 2,60 nmol/L. Med preiskovanci je takšno koncentracijo imelo 774 pacientov (31%). Nižjo od 1,20 nmol/L je imelo kar 1601 posameznikov (65%). V 97 primerih (4%) pa je bila koncentracija v toksičnem območju in tako presegala mejo 2,60 nmol/L. Torej iz rezultatov je razvidno, da je visok delež tistih, katerih serumska koncentracija digoksina (nmol/L) je nižja od terapevtske vrednosti. Zaskrbljujoč pa je tudi podatek, da je kar 4% slovenskih pacientov na terapiji z digoksinom v toksičnem območju in s tem zdravstveno ogroženo. Na tem mestu je potrebno poudariti, da nismo imeli na voljo podatkov o preiskovancih ter njihovi uporabi zdravil, ki bi lahko imela vpliv na rezultate.

Med pregledovanjem zbirke podatkov smo naleteli na zanimive primere, ki smo jih podrobneje analizirali:

Preiskovanec I

Pri gospodu, staremu 71 let z aortno insuficienco, je bila ob sprejetju v bolnišnico izmerjena serumska koncentracija digoksina (nmol/L) visoko nad mejo terapevtskih koncentracij, in sicer 15,46 nmol/L. izmerjena koncentracija je tudi bila najvišje izmerjena v letu 2009. Že tekom dneva sprejetja v bolnišnico so stanje normalizirali in v nadaljnjih meritvah ni več izkazoval drastičnih odstopanj od referenčnih vrednosti. V dveh primerih pa je imel nekoliko znižano serumsko koncentracijo digoksina (nmol/L), in sicer 0,81 nmol/L ter 1,08 nmol/L.

Preiskovanec II

Pri moškem, starem 81 let s srčnim popuščanjem, je bila ugotovljena povišana serumska koncentracija digoksina (2,63nmol/L). V času bolnišničnega zdravljenja so stanje normalizirali, vendar so ob ponovnem sprejetju v bolnišnico ugotovili, da ima pacient zopet serumsko koncentracijo v toksičnem območju. Ponovno je sledilo znižanje koncentracije, ki nato v naslednjih merjenih ni prehajala zgornjih mej referenčne vrednosti. Serumska koncentracija digoksina (nmol/L) je ves čas nihala med terapevtsko vrednostjo (53% meritev) in nekoliko znižano koncentracijo (42% meritev).

Preiskovanec III

Pri ženski, stari 84 let z diagnozo aortne insuficience, je bila prvotno izmerjena prenizka serumska koncentracija digoksina (0,60nmol/L). Tekom zdravljenja je bila dosežena terapevtska koncentracija, vendar je prišlo do tega, da je ob ponovnem sprejetju preiskovanke v bolnišnico le ta imela povišano serumsko koncentracijo digoksina (4,32 nmol/L). To stanje so zopet normalizirali ter le ta v nadaljnjih meritvah v letu 2009 ni izkazovala toksičnih koncentracij digoksina.

Preiskovanec IV

Pri pacientki, stari 83 let z zastojno odpovedjo obeh prekatov, je bila ob prihodu v bolnišnico izmerjena izredno nizka serumska koncentracija digoksina (0,04 nmol/L). Stanje se je tekom zdravljenja popravilo in le v dveh meritvah, kar predstavlja 5% vseh meritev, je koncentracija nekoliko prešla zgornjo mejo referenčne vrednosti. Obakrat je bila ta vrednost 2,64 nmol/L. Preiskovanka je predvsem zanimiv primer, ker ji serumska koncentracija digoksina (nmo/L) ves čas niha med prenizko (51% meritev) in terapevtsko (44% meritev).

Vzroki za nihanje serumskih koncentracij digoksina (nmol/L) so lahko:

- nekomplianca bolnika pri jemanju zdravila
- nepravilno odmerjanje
- motnje v metabolizmu zdravila (sočasno jemanje drugih zdravil ali ledvična obolenja)

6 SKLEP

Na podlagi rezultatov raziskave lahko zaključimo naslednje:

Povprečna serumska koncentracija digoksina (nmol/L) v skupini 2472 preiskovancev, med katerimi je 1060 moških in 1412 žensk in med katerimi je 2189 (88,6%) pacientov starejših od 65 let ter le 283 (11,4%) mlajših od 65 let, je $1,1015 \pm 0,70015$ nmol/L. Ugotovili smo, da predpisovanje digoksina in njegova uporaba primerna v 31% primerov (774 preiskovancev). Predvsem velja, da je pri preiskovancih serumska koncentracija digoksina (nmol/L) prenizka, in sicer v naši raziskavi je bilo kar 65 % (1604) primerov prenizke koncentracije. V 4% (97) preiskovancev pa je bila koncentracija v toksičnem območju in je tako presegala zgornjo mejo 2,60nmol/L.

Med preiskovanci smo preverili ustreznost terapije. Ugotovili smo, da so preiskovanci ob sprejetju v bolnišnico imeli bodisi previsoke bodisi prenizke serumske koncentracije digoksina (nmol/L). Tekom zdravljenja se je stanje normaliziralo. V nadaljnjem zdravljenju v domači oskrbi pa se je stanje zopet poslabšalo in sledilo je ponovno bolnišnično zdravljenje.

Ugotovili smo, da pri zdravljenju z digoksinom v bolnišnici vlada velika previdnost in tako so serumske koncentracije digoksina (nmol/L) velikokrat pod spodnjo mejo terapevtskih vrednosti.

Naša raziskava ponuja bolj splošen pregled stanja o ustreznosti uporabe digoksina med slovenskimi pacienti v letu 2009. Za podrobnejšo analizo bi potrebovali več podatkov o samih pacientih, njihovih diagnozah in terapijah ter izvesti več diagnostičnih meritev drugih parametrov. Vsekakor pa velja, da je digoksin spojina, ki ji je potrebno v primeru ustreznosti uporabe dati prednost pred drugimi kadar njene prednost odtehtajo slabosti.

7 PRILOGA

V prilogi so navedene serumske koncentracije digoksina (nmol/L), ki smo jih uporabili pri izvedbi statistične analize. Gre pa za podatke o prvi izmerjeni serumski koncentraciji digoksina posameznega preiskovanca ob sprejetju na zdravljenje na kardiološki kliniki in ambulanti za srčno popuščanje v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana v letu 2009.

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|--------------|--|--------------|--|--------------|--|
| 1 | 1,84 | 47 | 0,66 | 93 | 0,53 |
| 2 | 1,50 | 48 | 0,42 | 94 | 0,99 |
| 3 | 1,12 | 49 | 1,24 | 95 | 2,96 |
| 4 | 1,67 | 50 | 0,97 | 96 | 1,92 |
| 5 | 1,61 | 51 | 0,72 | 97 | 0,44 |
| 6 | 2,27 | 52 | 0,69 | 98 | 1,35 |
| 7 | 2,09 | 53 | 1,21 | 99 | 2,33 |
| 8 | 0,50 | 54 | 0,90 | 100 | 0,87 |
| 9 | 0,38 | 55 | 0,70 | 101 | 1,66 |
| 10 | 1,84 | 56 | 1,00 | 102 | 1,05 |
| 11 | 0,76 | 57 | 1,37 | 103 | 0,70 |
| 12 | 0,29 | 58 | 1,36 | 104 | 0,64 |
| 13 | 0,58 | 59 | 2,70 | 105 | 0,66 |
| 14 | 0,89 | 60 | 0,74 | 106 | 1,57 |
| 15 | 0,70 | 61 | 1,76 | 107 | 0,38 |
| 16 | 1,21 | 62 | 1,69 | 108 | 0,47 |
| 17 | 1,60 | 63 | 0,73 | 109 | 1,42 |
| 18 | 0,39 | 64 | 0,96 | 110 | 1,08 |
| 19 | 0,67 | 65 | 0,65 | 111 | 0,50 |
| 20 | 0,61 | 66 | 0,58 | 112 | 0,66 |
| 21 | 1,85 | 67 | 0,54 | 113 | 1,08 |
| 22 | 1,15 | 68 | 0,59 | 114 | 0,68 |
| 23 | 1,31 | 69 | 1,04 | 115 | 0,51 |
| 24 | 1,19 | 70 | 1,37 | 116 | 0,84 |
| 25 | 2,28 | 71 | 0,52 | 117 | 1,97 |
| 26 | 1,14 | 72 | 0,74 | 118 | 0,93 |
| 27 | 1,72 | 73 | 1,08 | 119 | 0,89 |
| 28 | 2,07 | 74 | 0,47 | 120 | 1,05 |
| 29 | 1,03 | 75 | 1,73 | 121 | 0,73 |
| 30 | 1,07 | 76 | 1,03 | 122 | 2,17 |
| 31 | 0,93 | 77 | 1,10 | 123 | 0,70 |
| 32 | 0,52 | 78 | 0,71 | 124 | 0,87 |
| 33 | 0,79 | 79 | 0,67 | 125 | 1,71 |
| 34 | 1,20 | 80 | 0,93 | 126 | 0,50 |
| 35 | 0,86 | 81 | 0,63 | 127 | 0,57 |
| 36 | 0,57 | 82 | 0,36 | 128 | 0,62 |
| 37 | 0,67 | 83 | 0,85 | 129 | 0,58 |
| 38 | 0,59 | 84 | 0,83 | 130 | 0,88 |
| 39 | 0,38 | 85 | 1,76 | 131 | 2,16 |
| 40 | 0,93 | 86 | 1,28 | 132 | 2,71 |
| 41 | 1,35 | 87 | 0,85 | 133 | 1,04 |
| 42 | 0,38 | 88 | 0,33 | 134 | 0,63 |
| 43 | 1,80 | 89 | 0,97 | 135 | 0,95 |
| 44 | 2,09 | 90 | 1,02 | 136 | 1,33 |
| 45 | 1,57 | 91 | 1,88 | 137 | 0,62 |
| 46 | 1,04 | 92 | 0,93 | 138 | 0,59 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|---------------------|---|---------------------|---|---------------------|---|
| 139 | 0,93 | 186 | 0,53 | 233 | 0,24 |
| 140 | 1,30 | 187 | 1,63 | 234 | 2,20 |
| 141 | 1,04 | 188 | 0,54 | 235 | 1,26 |
| 142 | 0,79 | 189 | 1,33 | 236 | 0,36 |
| 143 | 0,84 | 190 | 1,26 | 237 | 0,58 |
| 144 | 1,06 | 191 | 0,69 | 238 | 0,60 |
| 145 | 1,18 | 192 | 1,04 | 239 | 0,53 |
| 146 | 0,09 | 193 | 1,05 | 240 | 1,39 |
| 147 | 1,67 | 194 | 0,68 | 241 | 0,31 |
| 148 | 1,52 | 195 | 2,51 | 242 | 1,31 |
| 149 | 0,64 | 196 | 0,55 | 243 | 0,95 |
| 150 | 0,77 | 197 | 0,57 | 244 | 0,82 |
| 151 | 0,91 | 198 | 1,23 | 245 | 1,14 |
| 152 | 1,53 | 199 | 0,93 | 246 | 0,56 |
| 153 | 1,27 | 200 | 1,65 | 247 | 0,94 |
| 154 | 0,38 | 201 | 0,46 | 248 | 0,77 |
| 155 | 1,15 | 202 | 1,11 | 249 | 0,67 |
| 156 | 1,90 | 203 | 0,81 | 250 | 1,05 |
| 157 | 0,38 | 204 | 1,52 | 251 | 0,25 |
| 158 | 1,11 | 205 | 0,81 | 252 | 1,10 |
| 159 | 0,66 | 206 | 1,11 | 253 | 0,95 |
| 160 | 1,04 | 207 | 1,21 | 254 | 3,01 |
| 161 | 2,15 | 208 | 0,94 | 255 | 0,56 |
| 162 | 0,93 | 209 | 0,92 | 256 | 0,93 |
| 163 | 1,22 | 210 | 0,39 | 257 | 1,11 |
| 164 | 0,38 | 211 | 1,26 | 258 | 1,44 |
| 165 | 0,41 | 212 | 0,22 | 259 | 1,35 |
| 166 | 1,18 | 213 | 0,16 | 260 | 0,62 |
| 167 | 0,51 | 214 | 0,93 | 261 | 1,21 |
| 168 | 1,06 | 215 | 0,47 | 262 | 2,73 |
| 169 | 0,44 | 216 | 1,33 | 263 | 1,35 |
| 170 | 1,32 | 217 | 0,70 | 264 | 0,59 |
| 171 | 1,60 | 218 | 0,91 | 265 | 0,84 |
| 172 | 1,95 | 219 | 1,19 | 266 | 1,13 |
| 173 | 0,26 | 220 | 0,60 | 267 | 1,30 |
| 174 | 1,79 | 221 | 0,84 | 268 | 0,39 |
| 175 | 2,81 | 222 | 0,61 | 269 | 0,61 |
| 176 | 0,66 | 223 | 0,43 | 270 | 3,82 |
| 177 | 0,60 | 224 | 1,53 | 271 | 1,94 |
| 178 | 0,74 | 225 | 0,25 | 272 | 1,71 |
| 179 | 0,96 | 226 | 0,46 | 273 | 0,96 |
| 180 | 1,02 | 227 | 0,60 | 274 | 2,03 |
| 181 | 1,69 | 228 | 0,06 | 275 | 0,93 |
| 182 | 0,82 | 229 | 1,06 | 276 | 0,97 |
| 183 | 0,40 | 230 | 0,95 | 277 | 0,84 |
| 184 | 3,30 | 231 | 0,28 | 278 | 1,50 |
| 185 | 0,88 | 232 | 1,03 | 279 | 2,10 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|---------------------|---|---------------------|---|---------------------|---|
| 280 | 0,73 | 326 | 0,68 | 372 | 0,62 |
| 281 | 0,44 | 327 | 2,96 | 373 | 0,80 |
| 282 | 0,48 | 328 | 0,74 | 374 | 1,04 |
| 283 | 0,61 | 329 | 0,40 | 375 | 0,79 |
| 284 | 1,23 | 330 | 0,81 | 376 | 1,71 |
| 285 | 0,55 | 331 | 2,20 | 377 | 4,02 |
| 286 | 2,70 | 332 | 1,67 | 378 | 0,93 |
| 287 | 0,73 | 333 | 3,37 | 379 | 2,48 |
| 288 | 0,38 | 334 | 0,57 | 380 | 1,18 |
| 289 | 1,95 | 335 | 0,43 | 381 | 1,30 |
| 290 | 2,20 | 336 | 0,53 | 382 | 0,80 |
| 291 | 1,53 | 337 | 0,20 | 383 | 0,60 |
| 292 | 1,01 | 338 | 1,13 | 384 | 1,48 |
| 293 | 0,62 | 339 | 0,90 | 385 | 1,35 |
| 294 | 1,13 | 340 | 1,44 | 386 | 1,24 |
| 295 | 1,36 | 341 | 0,91 | 387 | 0,38 |
| 296 | 1,69 | 342 | 1,31 | 388 | 1,02 |
| 297 | 1,25 | 343 | 0,56 | 389 | 0,72 |
| 298 | 0,48 | 344 | 1,65 | 390 | 0,69 |
| 299 | 0,62 | 345 | 1,23 | 391 | 0,85 |
| 300 | 1,27 | 346 | 0,91 | 392 | 1,40 |
| 301 | 2,32 | 347 | 0,43 | 393 | 1,26 |
| 302 | 0,83 | 348 | 0,87 | 394 | 0,35 |
| 303 | 1,28 | 349 | 0,62 | 395 | 0,57 |
| 304 | 1,66 | 350 | 0,86 | 396 | 1,36 |
| 305 | 1,10 | 351 | 0,95 | 397 | 0,95 |
| 306 | 0,85 | 352 | 0,84 | 398 | 0,91 |
| 307 | 2,01 | 353 | 0,73 | 399 | 2,35 |
| 308 | 0,84 | 354 | 1,33 | 400 | 2,50 |
| 309 | 0,81 | 355 | 1,89 | 401 | 2,92 |
| 310 | 0,65 | 356 | 0,49 | 402 | 0,63 |
| 311 | 0,38 | 357 | 0,92 | 403 | 2,01 |
| 312 | 0,80 | 358 | 0,74 | 404 | 0,98 |
| 313 | 0,77 | 359 | 1,74 | 405 | 0,62 |
| 314 | 1,60 | 360 | 2,96 | 406 | 0,84 |
| 315 | 1,50 | 361 | 0,68 | 407 | 0,46 |
| 316 | 0,74 | 362 | 1,57 | 408 | 0,38 |
| 317 | 1,26 | 363 | 0,38 | 409 | 1,77 |
| 318 | 2,18 | 364 | 0,97 | 410 | 0,33 |
| 319 | 0,67 | 365 | 1,32 | 411 | 0,67 |
| 320 | 0,94 | 366 | 0,59 | 412 | 2,29 |
| 321 | 2,19 | 367 | 2,83 | 413 | 1,22 |
| 322 | 0,66 | 368 | 0,42 | 414 | 0,72 |
| 323 | 0,71 | 369 | 1,89 | 415 | 1,14 |
| 324 | 0,38 | 370 | 1,98 | 416 | 1,34 |
| 325 | 0,72 | 371 | 0,87 | 417 | 1,25 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|---------------------|---|---------------------|---|---------------------|---|
| 418 | 0,58 | 465 | 0,77 | 512 | 1,36 |
| 419 | 0,51 | 466 | 0,92 | 513 | 0,79 |
| 420 | 2,65 | 467 | 1,19 | 514 | 1,04 |
| 421 | 0,91 | 468 | 0,67 | 515 | 1,04 |
| 422 | 1,08 | 469 | 0,64 | 516 | 1,30 |
| 423 | 1,89 | 470 | 0,25 | 517 | 1,47 |
| 424 | 0,86 | 471 | 1,72 | 518 | 0,26 |
| 425 | 0,43 | 472 | 0,86 | 519 | 1,54 |
| 426 | 1,28 | 473 | 1,84 | 520 | 1,18 |
| 427 | 0,34 | 474 | 1,38 | 521 | 1,76 |
| 428 | 1,19 | 475 | 1,09 | 522 | 0,51 |
| 429 | 0,42 | 476 | 0,58 | 523 | 0,66 |
| 430 | 0,96 | 477 | 1,58 | 524 | 0,38 |
| 431 | 0,52 | 478 | 1,39 | 525 | 0,95 |
| 432 | 2,41 | 479 | 0,76 | 526 | 0,80 |
| 433 | 0,72 | 480 | 1,49 | 527 | 0,47 |
| 434 | 0,66 | 481 | 0,92 | 528 | 0,68 |
| 435 | 0,82 | 482 | 1,49 | 529 | 0,38 |
| 436 | 0,46 | 483 | 0,59 | 530 | 1,64 |
| 437 | 0,68 | 484 | 0,54 | 531 | 1,34 |
| 438 | 0,13 | 485 | 0,27 | 532 | 0,69 |
| 439 | 0,73 | 486 | 0,70 | 533 | 0,29 |
| 440 | 0,65 | 487 | 1,82 | 534 | 1,11 |
| 441 | 0,35 | 488 | 0,67 | 535 | 0,70 |
| 442 | 0,67 | 489 | 1,52 | 536 | 0,66 |
| 443 | 1,82 | 490 | 0,98 | 537 | 0,80 |
| 444 | 1,14 | 491 | 0,17 | 538 | 1,46 |
| 445 | 1,59 | 492 | 0,60 | 539 | 0,31 |
| 446 | 0,64 | 493 | 0,88 | 540 | 0,24 |
| 447 | 0,73 | 494 | 1,41 | 541 | 1,20 |
| 448 | 0,25 | 495 | 1,76 | 542 | 0,91 |
| 449 | 1,54 | 496 | 1,38 | 543 | 0,99 |
| 450 | 0,85 | 497 | 0,90 | 544 | 1,26 |
| 451 | 0,31 | 498 | 1,10 | 545 | 0,97 |
| 452 | 1,60 | 499 | 0,88 | 546 | 0,86 |
| 453 | 0,38 | 500 | 3,15 | 547 | 1,22 |
| 454 | 1,74 | 501 | 1,40 | 548 | 1,85 |
| 455 | 0,63 | 502 | 1,12 | 549 | 1,78 |
| 456 | 4,66 | 503 | 2,42 | 550 | 0,96 |
| 457 | 0,57 | 504 | 1,27 | 551 | 0,38 |
| 458 | 2,35 | 505 | 0,80 | 552 | 1,22 |
| 459 | 0,38 | 506 | 0,88 | 553 | 0,74 |
| 460 | 1,05 | 507 | 1,58 | 554 | 0,62 |
| 461 | 0,75 | 508 | 0,84 | 555 | 1,25 |
| 462 | 1,10 | 509 | 1,61 | 556 | 1,01 |
| 463 | 1,00 | 510 | 0,28 | 557 | 1,75 |
| 464 | 1,46 | 511 | 0,38 | 558 | 1,45 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S - DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|--------------|--|--------------|--|--------------|--|
| 559 | 1,28 | 605 | 1,16 | 651 | 0,73 |
| 560 | 1,65 | 606 | 1,18 | 652 | 1,32 |
| 561 | 2,07 | 607 | 0,68 | 653 | 0,59 |
| 562 | 1,55 | 608 | 1,20 | 654 | 1,06 |
| 563 | 1,44 | 609 | 0,76 | 655 | 0,53 |
| 564 | 0,61 | 610 | 0,81 | 656 | 0,95 |
| 565 | 0,96 | 611 | 1,60 | 657 | 2,87 |
| 566 | 1,57 | 612 | 0,75 | 658 | 1,17 |
| 567 | 2,14 | 613 | 0,76 | 659 | 1,28 |
| 568 | 1,00 | 614 | 0,20 | 660 | 0,07 |
| 569 | 0,45 | 615 | 1,70 | 661 | 3,08 |
| 570 | 0,46 | 616 | 0,59 | 662 | 0,38 |
| 571 | 0,92 | 617 | 0,76 | 663 | 0,92 |
| 572 | 1,22 | 618 | 1,79 | 664 | 1,71 |
| 573 | 1,07 | 619 | 1,03 | 665 | 1,04 |
| 574 | 2,02 | 620 | 1,76 | 666 | 0,38 |
| 575 | 2,15 | 621 | 1,99 | 667 | 1,15 |
| 576 | 2,59 | 622 | 0,63 | 668 | 1,22 |
| 577 | 2,08 | 623 | 1,28 | 669 | 0,70 |
| 578 | 1,25 | 624 | 0,81 | 670 | 1,31 |
| 579 | 1,23 | 625 | 1,56 | 671 | 0,72 |
| 580 | 0,25 | 626 | 0,38 | 672 | 1,37 |
| 581 | 0,38 | 627 | 0,72 | 673 | 2,68 |
| 582 | 1,54 | 628 | 1,11 | 674 | 1,33 |
| 583 | 0,42 | 629 | 0,99 | 675 | 0,38 |
| 584 | 0,43 | 630 | 0,45 | 676 | 1,06 |
| 585 | 0,13 | 631 | 0,66 | 677 | 0,69 |
| 586 | 0,57 | 632 | 0,38 | 678 | 0,82 |
| 587 | 0,38 | 633 | 0,58 | 679 | 0,74 |
| 588 | 0,88 | 634 | 1,01 | 680 | 0,74 |
| 589 | 0,58 | 635 | 1,18 | 681 | 1,25 |
| 590 | 0,48 | 636 | 0,63 | 682 | 0,34 |
| 591 | 1,42 | 637 | 1,06 | 683 | 0,83 |
| 592 | 0,62 | 638 | 1,33 | 684 | 0,85 |
| 593 | 0,95 | 639 | 0,67 | 685 | 1,08 |
| 594 | 0,74 | 640 | 1,09 | 686 | 0,68 |
| 595 | 0,70 | 641 | 0,66 | 687 | 0,38 |
| 596 | 0,29 | 642 | 1,61 | 688 | 1,23 |
| 597 | 1,47 | 643 | 0,50 | 689 | 0,14 |
| 598 | 2,29 | 644 | 0,38 | 690 | 0,65 |
| 599 | 0,80 | 645 | 1,03 | 691 | 0,97 |
| 600 | 0,60 | 646 | 0,95 | 692 | 1,30 |
| 601 | 0,68 | 647 | 2,49 | 693 | 1,13 |
| 602 | 0,74 | 648 | 0,38 | 694 | 1,43 |
| 603 | 0,83 | 649 | 0,72 | 695 | 1,03 |
| 604 | 1,67 | 650 | 0,47 | 696 | 1,86 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|--------------|--|--------------|--|--------------|--|
| 697 | 1,39 | 743 | 1,35 | 789 | 1,16 |
| 698 | 0,67 | 744 | 0,78 | 790 | 1,26 |
| 699 | 0,98 | 745 | 1,35 | 791 | 0,46 |
| 700 | 0,23 | 746 | 1,68 | 792 | 1,48 |
| 701 | 0,82 | 747 | 0,87 | 793 | 1,10 |
| 702 | 0,84 | 748 | 0,38 | 794 | 2,76 |
| 703 | 2,77 | 749 | 2,44 | 795 | 0,79 |
| 704 | 0,46 | 750 | 1,73 | 796 | 0,85 |
| 705 | 0,87 | 751 | 0,38 | 797 | 1,39 |
| 706 | 1,90 | 752 | 2,33 | 798 | 0,95 |
| 707 | 1,00 | 753 | 1,02 | 799 | 0,90 |
| 708 | 2,88 | 754 | 0,93 | 800 | 0,83 |
| 709 | 1,77 | 755 | 1,43 | 801 | 0,73 |
| 710 | 2,11 | 756 | 1,31 | 802 | 0,44 |
| 711 | 0,38 | 757 | 2,62 | 803 | 1,34 |
| 712 | 0,73 | 758 | 0,63 | 804 | 1,62 |
| 713 | 1,18 | 759 | 0,66 | 805 | 1,42 |
| 714 | 2,80 | 760 | 1,02 | 806 | 0,61 |
| 715 | 0,88 | 761 | 0,64 | 807 | 2,85 |
| 716 | 0,55 | 762 | 0,24 | 808 | 1,54 |
| 717 | 0,39 | 763 | 1,14 | 809 | 1,06 |
| 718 | 1,40 | 764 | 0,93 | 810 | 0,29 |
| 719 | 0,61 | 765 | 1,73 | 811 | 1,35 |
| 720 | 1,51 | 766 | 0,38 | 812 | 0,38 |
| 721 | 1,66 | 767 | 1,07 | 813 | 0,56 |
| 722 | 1,59 | 768 | 0,28 | 814 | 0,80 |
| 723 | 0,93 | 769 | 2,76 | 815 | 1,05 |
| 724 | 0,90 | 770 | 0,71 | 816 | 0,77 |
| 725 | 0,72 | 771 | 0,67 | 817 | 2,07 |
| 726 | 1,65 | 772 | 0,06 | 818 | 2,08 |
| 727 | 1,56 | 773 | 0,88 | 819 | 0,54 |
| 728 | 0,68 | 774 | 0,58 | 820 | 0,62 |
| 729 | 0,33 | 775 | 1,61 | 821 | 1,94 |
| 730 | 1,56 | 776 | 2,94 | 822 | 2,78 |
| 731 | 0,92 | 777 | 0,48 | 823 | 1,38 |
| 732 | 1,38 | 778 | 0,39 | 824 | 1,28 |
| 733 | 1,23 | 779 | 0,35 | 825 | 1,66 |
| 734 | 0,12 | 780 | 1,86 | 826 | 0,83 |
| 735 | 1,29 | 781 | 0,62 | 827 | 0,48 |
| 736 | 1,26 | 782 | 2,47 | 828 | 0,76 |
| 737 | 1,38 | 783 | 0,65 | 829 | 0,63 |
| 738 | 0,24 | 784 | 0,34 | 830 | 1,01 |
| 739 | 0,88 | 785 | 2,50 | 831 | 0,94 |
| 740 | 1,18 | 786 | 1,52 | 832 | 0,46 |
| 741 | 1,51 | 787 | 1,60 | 833 | 1,33 |
| 742 | 1,14 | 788 | 0,65 | 834 | 2,61 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|--------------|--|--------------|--|--------------|--|
| 835 | 1,95 | 881 | 0,89 | 927 | 0,38 |
| 836 | 0,62 | 882 | 0,54 | 928 | 1,11 |
| 837 | 2,29 | 883 | 2,03 | 929 | 0,44 |
| 838 | 1,36 | 884 | 0,57 | 930 | 1,37 |
| 839 | 0,70 | 885 | 0,26 | 931 | 0,52 |
| 840 | 0,65 | 886 | 0,93 | 932 | 1,54 |
| 841 | 0,71 | 887 | 2,01 | 933 | 0,77 |
| 842 | 1,02 | 888 | 0,35 | 934 | 0,38 |
| 843 | 1,32 | 889 | 1,83 | 935 | 2,45 |
| 844 | 1,02 | 890 | 1,61 | 936 | 2,06 |
| 845 | 0,38 | 891 | 2,20 | 937 | 0,52 |
| 846 | 0,77 | 892 | 0,45 | 938 | 0,56 |
| 847 | 0,56 | 893 | 2,10 | 939 | 1,58 |
| 848 | 1,21 | 894 | 0,90 | 940 | 0,54 |
| 849 | 7,79 | 895 | 0,63 | 941 | 1,39 |
| 850 | 0,63 | 896 | 1,25 | 942 | 0,64 |
| 851 | 1,43 | 897 | 1,05 | 943 | 4,62 |
| 852 | 1,38 | 898 | 0,38 | 944 | 1,63 |
| 853 | 0,82 | 899 | 1,21 | 945 | 1,57 |
| 854 | 0,59 | 900 | 0,90 | 946 | 0,24 |
| 855 | 0,72 | 901 | 0,20 | 947 | 1,52 |
| 856 | 0,62 | 902 | 0,97 | 948 | 0,67 |
| 857 | 0,48 | 903 | 1,65 | 949 | 0,89 |
| 858 | 0,85 | 904 | 0,76 | 950 | 0,98 |
| 859 | 1,78 | 905 | 1,42 | 951 | 1,12 |
| 860 | 1,07 | 906 | 0,98 | 952 | 0,93 |
| 861 | 0,98 | 907 | 0,26 | 953 | 1,60 |
| 862 | 1,11 | 908 | 0,34 | 954 | 1,10 |
| 863 | 3,80 | 909 | 0,73 | 955 | 0,84 |
| 864 | 0,69 | 910 | 1,15 | 956 | 0,91 |
| 865 | 0,64 | 911 | 0,97 | 957 | 0,38 |
| 866 | 1,10 | 912 | 1,04 | 958 | 0,66 |
| 867 | 0,82 | 913 | 0,82 | 959 | 1,34 |
| 868 | 1,50 | 914 | 0,84 | 960 | 0,84 |
| 869 | 0,69 | 915 | 0,34 | 961 | 0,86 |
| 870 | 0,36 | 916 | 1,23 | 962 | 0,59 |
| 871 | 0,67 | 917 | 1,49 | 963 | 0,76 |
| 872 | 1,88 | 918 | 1,10 | 964 | 1,25 |
| 873 | 1,35 | 919 | 0,96 | 965 | 1,43 |
| 874 | 1,57 | 920 | 0,20 | 966 | 1,57 |
| 875 | 0,56 | 921 | 1,32 | 967 | 1,50 |
| 876 | 1,26 | 922 | 0,80 | 968 | 0,46 |
| 877 | 2,04 | 923 | 0,95 | 969 | 0,69 |
| 878 | 1,18 | 924 | 2,60 | 970 | 1,01 |
| 879 | 0,76 | 925 | 1,55 | 971 | 0,95 |
| 880 | 0,48 | 926 | 0,92 | 972 | 1,20 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|---------------------|---|---------------------|---|---------------------|---|
| 973 | 0,50 | 1019 | 1,60 | 1065 | 1,12 |
| 974 | 0,82 | 1020 | 0,16 | 1066 | 1,42 |
| 975 | 0,78 | 1021 | 0,68 | 1067 | 0,49 |
| 976 | 3,67 | 1022 | 0,99 | 1068 | 0,46 |
| 977 | 0,15 | 1023 | 1,42 | 1069 | 0,46 |
| 978 | 0,34 | 1024 | 0,25 | 1070 | 0,43 |
| 979 | 0,79 | 1025 | 0,97 | 1071 | 1,57 |
| 980 | 0,99 | 1026 | 0,87 | 1072 | 3,01 |
| 981 | 1,82 | 1027 | 1,38 | 1073 | 1,16 |
| 982 | 2,54 | 1028 | 2,08 | 1074 | 1,03 |
| 983 | 0,45 | 1029 | 0,90 | 1075 | 0,47 |
| 984 | 1,02 | 1030 | 0,44 | 1076 | 0,40 |
| 985 | 1,67 | 1031 | 0,54 | 1077 | 2,00 |
| 986 | 1,31 | 1032 | 0,38 | 1078 | 0,38 |
| 987 | 0,78 | 1033 | 1,08 | 1079 | 0,13 |
| 988 | 1,55 | 1034 | 0,59 | 1080 | 0,93 |
| 989 | 1,30 | 1035 | 0,06 | 1081 | 1,35 |
| 990 | 0,84 | 1036 | 1,51 | 1082 | 1,80 |
| 991 | 0,70 | 1037 | 0,97 | 1083 | 0,71 |
| 992 | 0,57 | 1038 | 1,13 | 1084 | 2,25 |
| 993 | 0,44 | 1039 | 3,83 | 1085 | 1,17 |
| 994 | 3,12 | 1040 | 0,58 | 1086 | 1,28 |
| 995 | 0,41 | 1041 | 1,44 | 1087 | 0,87 |
| 996 | 0,61 | 1042 | 2,73 | 1088 | 0,96 |
| 997 | 1,41 | 1043 | 1,31 | 1089 | 0,65 |
| 998 | 0,34 | 1044 | 0,31 | 1090 | 0,61 |
| 999 | 1,26 | 1045 | 0,50 | 1091 | 0,92 |
| 1000 | 0,25 | 1046 | 1,47 | 1092 | 0,66 |
| 1001 | 0,27 | 1047 | 1,06 | 1093 | 0,80 |
| 1002 | 1,02 | 1048 | 1,27 | 1094 | 1,16 |
| 1003 | 0,78 | 1049 | 1,34 | 1095 | 0,66 |
| 1004 | 1,93 | 1050 | 1,68 | 1096 | 0,38 |
| 1005 | 0,61 | 1051 | 1,19 | 1097 | 0,93 |
| 1006 | 1,20 | 1052 | 0,65 | 1098 | 1,31 |
| 1007 | 0,75 | 1053 | 0,96 | 1099 | 0,41 |
| 1008 | 0,85 | 1054 | 1,28 | 1100 | 0,38 |
| 1009 | 1,23 | 1055 | 1,30 | 1101 | 1,96 |
| 1010 | 0,76 | 1056 | 0,26 | 1102 | 1,27 |
| 1011 | 1,83 | 1057 | 1,86 | 1103 | 2,28 |
| 1012 | 1,38 | 1058 | 1,01 | 1104 | 1,76 |
| 1013 | 1,02 | 1059 | 0,55 | 1105 | 0,52 |
| 1014 | 1,97 | 1060 | 0,80 | 1106 | 1,43 |
| 1015 | 1,58 | 1061 | 0,73 | 1107 | 1,38 |
| 1016 | 1,19 | 1062 | 2,91 | 1108 | 1,56 |
| 1017 | 1,47 | 1063 | 1,44 | 1109 | 0,54 |
| 1018 | 0,74 | 1064 | 0,47 | 1110 | 0,13 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|--------------|--|--------------|--|--------------|--|
| 1111 | 1,83 | 1157 | 0,74 | 1203 | 0,64 |
| 1112 | 0,65 | 1158 | 1,33 | 1204 | 0,77 |
| 1113 | 1,26 | 1159 | 0,72 | 1205 | 0,68 |
| 1114 | 0,92 | 1160 | 2,14 | 1206 | 0,67 |
| 1115 | 0,42 | 1161 | 0,68 | 1207 | 1,19 |
| 1116 | 2,56 | 1162 | 1,35 | 1208 | 0,56 |
| 1117 | 0,32 | 1163 | 0,82 | 1209 | 0,74 |
| 1118 | 1,37 | 1164 | 0,83 | 1210 | 0,83 |
| 1119 | 0,52 | 1165 | 1,31 | 1211 | 0,92 |
| 1120 | 0,38 | 1166 | 0,38 | 1212 | 0,57 |
| 1121 | 0,43 | 1167 | 1,07 | 1213 | 1,53 |
| 1122 | 1,03 | 1168 | 0,88 | 1214 | 0,88 |
| 1123 | 0,83 | 1169 | 1,06 | 1215 | 1,00 |
| 1124 | 0,75 | 1170 | 0,40 | 1216 | 0,73 |
| 1125 | 0,67 | 1171 | 1,13 | 1217 | 0,91 |
| 1126 | 1,13 | 1172 | 1,82 | 1218 | 0,58 |
| 1127 | 1,08 | 1173 | 1,88 | 1219 | 1,14 |
| 1128 | 1,26 | 1174 | 2,41 | 1220 | 0,67 |
| 1129 | 1,62 | 1175 | 0,79 | 1221 | 1,54 |
| 1130 | 0,61 | 1176 | 1,26 | 1222 | 0,65 |
| 1131 | 0,95 | 1177 | 2,00 | 1223 | 0,77 |
| 1132 | 0,67 | 1178 | 1,61 | 1224 | 2,06 |
| 1133 | 0,22 | 1179 | 2,06 | 1225 | 1,46 |
| 1134 | 2,07 | 1180 | 0,80 | 1226 | 0,44 |
| 1135 | 0,53 | 1181 | 0,74 | 1227 | 1,22 |
| 1136 | 1,24 | 1182 | 0,29 | 1228 | 1,57 |
| 1137 | 0,38 | 1183 | 1,07 | 1229 | 0,57 |
| 1138 | 1,22 | 1184 | 0,81 | 1230 | 0,58 |
| 1139 | 0,81 | 1185 | 2,58 | 1231 | 0,42 |
| 1140 | 0,71 | 1186 | 1,70 | 1232 | 0,70 |
| 1141 | 1,18 | 1187 | 0,38 | 1233 | 0,81 |
| 1142 | 1,37 | 1188 | 0,40 | 1234 | 0,42 |
| 1143 | 1,76 | 1189 | 1,16 | 1235 | 2,33 |
| 1144 | 1,17 | 1190 | 1,50 | 1236 | 0,84 |
| 1145 | 2,68 | 1191 | 0,53 | 1237 | 0,38 |
| 1146 | 0,32 | 1192 | 1,43 | 1238 | 0,49 |
| 1147 | 0,68 | 1193 | 0,94 | 1239 | 0,25 |
| 1148 | 0,52 | 1194 | 0,68 | 1240 | 0,73 |
| 1149 | 2,51 | 1195 | 4,42 | 1241 | 2,35 |
| 1150 | 0,67 | 1196 | 0,89 | 1242 | 1,40 |
| 1151 | 1,67 | 1197 | 0,70 | 1243 | 1,41 |
| 1152 | 1,08 | 1198 | 1,19 | 1244 | 1,32 |
| 1153 | 0,27 | 1199 | 0,63 | 1245 | 3,64 |
| 1154 | 1,08 | 1200 | 1,30 | 1246 | 1,45 |
| 1155 | 1,70 | 1201 | 1,82 | 1247 | 2,23 |
| 1156 | 1,15 | 1202 | 0,70 | 1248 | 1,47 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|---------------------|---|---------------------|---|---------------------|---|
| 1249 | 0,69 | 1295 | 0,75 | 1341 | 0,65 |
| 1250 | 0,38 | 1296 | 0,38 | 1342 | 1,96 |
| 1251 | 3,81 | 1297 | 0,33 | 1343 | 0,49 |
| 1252 | 0,87 | 1298 | 1,46 | 1344 | 1,73 |
| 1253 | 0,60 | 1299 | 1,93 | 1345 | 1,84 |
| 1254 | 0,78 | 1300 | 2,98 | 1346 | 1,06 |
| 1255 | 0,56 | 1301 | 2,57 | 1347 | 0,90 |
| 1256 | 1,18 | 1302 | 0,66 | 1348 | 0,27 |
| 1257 | 0,50 | 1303 | 0,94 | 1349 | 0,38 |
| 1258 | 0,32 | 1304 | 1,39 | 1350 | 0,52 |
| 1259 | 1,32 | 1305 | 0,53 | 1351 | 0,38 |
| 1260 | 0,31 | 1306 | 0,71 | 1352 | 1,30 |
| 1261 | 1,34 | 1307 | 0,68 | 1353 | 1,01 |
| 1262 | 1,55 | 1308 | 3,91 | 1354 | 1,55 |
| 1263 | 0,79 | 1309 | 1,89 | 1355 | 2,02 |
| 1264 | 1,51 | 1310 | 1,07 | 1356 | 0,35 |
| 1265 | 1,29 | 1311 | 1,87 | 1357 | 1,60 |
| 1266 | 1,04 | 1312 | 0,38 | 1358 | 0,98 |
| 1267 | 0,67 | 1313 | 0,77 | 1359 | 1,57 |
| 1268 | 0,55 | 1314 | 1,63 | 1360 | 1,16 |
| 1269 | 0,29 | 1315 | 0,30 | 1361 | 1,59 |
| 1270 | 0,82 | 1316 | 1,15 | 1362 | 0,98 |
| 1271 | 1,01 | 1317 | 2,60 | 1363 | 2,05 |
| 1272 | 0,56 | 1318 | 1,73 | 1364 | 0,60 |
| 1273 | 0,38 | 1319 | 0,57 | 1365 | 1,03 |
| 1274 | 1,27 | 1320 | 1,44 | 1366 | 1,99 |
| 1275 | 1,07 | 1321 | 2,38 | 1367 | 0,40 |
| 1276 | 0,82 | 1322 | 0,73 | 1368 | 2,19 |
| 1277 | 1,42 | 1323 | 0,73 | 1369 | 0,81 |
| 1278 | 0,91 | 1324 | 1,31 | 1370 | 2,70 |
| 1279 | 0,86 | 1325 | 1,24 | 1371 | 0,75 |
| 1280 | 0,75 | 1326 | 1,08 | 1372 | 0,39 |
| 1281 | 1,05 | 1327 | 1,07 | 1373 | 1,02 |
| 1282 | 1,04 | 1328 | 0,61 | 1374 | 0,98 |
| 1283 | 0,56 | 1329 | 1,27 | 1375 | 0,97 |
| 1284 | 0,49 | 1330 | 0,35 | 1376 | 1,26 |
| 1285 | 1,08 | 1331 | 0,38 | 1377 | 1,31 |
| 1286 | 0,74 | 1332 | 1,38 | 1378 | 0,41 |
| 1287 | 1,81 | 1333 | 0,66 | 1379 | 0,68 |
| 1288 | 1,84 | 1334 | 0,84 | 1380 | 0,83 |
| 1289 | 1,04 | 1335 | 1,02 | 1381 | 0,34 |
| 1290 | 0,72 | 1336 | 0,87 | 1382 | 0,94 |
| 1291 | 0,81 | 1337 | 1,33 | 1383 | 0,94 |
| 1292 | 1,49 | 1338 | 1,03 | 1384 | 0,22 |
| 1293 | 1,20 | 1339 | 0,56 | 1385 | 2,36 |
| 1294 | 1,45 | 1340 | 0,93 | 1386 | 2,43 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|--------------|--|--------------|--|--------------|--|
| 1387 | 2,08 | 1433 | 1,42 | 1479 | 0,87 |
| 1388 | 0,60 | 1434 | 0,53 | 1480 | 2,05 |
| 1389 | 1,62 | 1435 | 0,62 | 1481 | 0,15 |
| 1390 | 1,54 | 1436 | 0,42 | 1482 | 1,26 |
| 1391 | 0,79 | 1437 | 0,79 | 1483 | 0,09 |
| 1392 | 0,64 | 1438 | 1,03 | 1484 | 1,37 |
| 1393 | 0,82 | 1439 | 0,06 | 1485 | 3,37 |
| 1394 | 0,40 | 1440 | 0,51 | 1486 | 0,45 |
| 1395 | 0,76 | 1441 | 1,55 | 1487 | 0,38 |
| 1396 | 0,38 | 1442 | 0,59 | 1488 | 2,71 |
| 1397 | 0,19 | 1443 | 0,70 | 1489 | 1,40 |
| 1398 | 0,72 | 1444 | 0,69 | 1490 | 0,46 |
| 1399 | 0,87 | 1445 | 1,15 | 1491 | 0,84 |
| 1400 | 1,90 | 1446 | 0,52 | 1492 | 1,47 |
| 1401 | 1,93 | 1447 | 1,00 | 1493 | 1,23 |
| 1402 | 0,49 | 1448 | 1,29 | 1494 | 0,69 |
| 1403 | 1,15 | 1449 | 0,53 | 1495 | 1,32 |
| 1404 | 1,68 | 1450 | 1,88 | 1496 | 2,40 |
| 1405 | 1,27 | 1451 | 1,03 | 1497 | 0,63 |
| 1406 | 1,34 | 1452 | 0,33 | 1498 | 0,38 |
| 1407 | 1,03 | 1453 | 0,55 | 1499 | 0,96 |
| 1408 | 3,96 | 1454 | 0,74 | 1500 | 1,65 |
| 1409 | 0,78 | 1455 | 1,77 | 1501 | 1,07 |
| 1410 | 0,04 | 1456 | 3,43 | 1502 | 1,31 |
| 1411 | 0,93 | 1457 | 1,69 | 1503 | 1,73 |
| 1412 | 1,41 | 1458 | 1,72 | 1504 | 0,89 |
| 1413 | 1,17 | 1459 | 1,84 | 1505 | 0,77 |
| 1414 | 0,71 | 1460 | 1,43 | 1506 | 0,97 |
| 1415 | 1,07 | 1461 | 0,29 | 1507 | 0,95 |
| 1416 | 0,91 | 1462 | 0,58 | 1508 | 1,28 |
| 1417 | 1,90 | 1463 | 1,14 | 1509 | 2,14 |
| 1418 | 0,91 | 1464 | 1,35 | 1510 | 0,70 |
| 1419 | 0,38 | 1465 | 0,72 | 1511 | 1,05 |
| 1420 | 4,81 | 1466 | 2,05 | 1512 | 0,75 |
| 1421 | 0,77 | 1467 | 1,63 | 1513 | 0,35 |
| 1422 | 0,83 | 1468 | 1,35 | 1514 | 0,91 |
| 1423 | 0,46 | 1469 | 1,08 | 1515 | 1,43 |
| 1424 | 1,24 | 1470 | 0,96 | 1516 | 0,38 |
| 1425 | 1,16 | 1471 | 1,07 | 1517 | 0,87 |
| 1426 | 2,15 | 1472 | 0,78 | 1518 | 1,04 |
| 1427 | 0,17 | 1473 | 0,72 | 1519 | 0,52 |
| 1428 | 0,94 | 1474 | 1,19 | 1520 | 1,41 |
| 1429 | 0,57 | 1475 | 0,38 | 1521 | 1,17 |
| 1430 | 0,49 | 1476 | 0,88 | 1522 | 1,17 |
| 1431 | 0,69 | 1477 | 0,76 | 1523 | 1,34 |
| 1432 | 3,72 | 1478 | 0,89 | 1524 | 0,49 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|--------------|--|--------------|--|--------------|--|
| 1525 | 0,59 | 1571 | 1,81 | 1617 | 2,33 |
| 1526 | 0,97 | 1572 | 1,59 | 1618 | 0,78 |
| 1527 | 0,38 | 1573 | 0,68 | 1619 | 1,92 |
| 1528 | 0,22 | 1574 | 1,31 | 1620 | 0,52 |
| 1529 | 0,34 | 1575 | 0,45 | 1621 | 1,21 |
| 1530 | 0,76 | 1576 | 0,30 | 1622 | 1,02 |
| 1531 | 2,36 | 1577 | 0,41 | 1623 | 1,07 |
| 1532 | 3,37 | 1578 | 2,24 | 1624 | 1,60 |
| 1533 | 1,31 | 1579 | 0,50 | 1625 | 1,30 |
| 1534 | 0,85 | 1580 | 1,81 | 1626 | 0,88 |
| 1535 | 0,95 | 1581 | 1,51 | 1627 | 1,47 |
| 1536 | 1,00 | 1582 | 1,26 | 1628 | 0,66 |
| 1537 | 1,27 | 1583 | 1,52 | 1629 | 0,78 |
| 1538 | 1,54 | 1584 | 1,32 | 1630 | 0,38 |
| 1539 | 0,55 | 1585 | 1,02 | 1631 | 0,27 |
| 1540 | 1,96 | 1586 | 0,76 | 1632 | 1,32 |
| 1541 | 0,72 | 1587 | 1,59 | 1633 | 0,85 |
| 1542 | 0,66 | 1588 | 1,01 | 1634 | 1,44 |
| 1543 | 0,67 | 1589 | 1,50 | 1635 | 2,79 |
| 1544 | 1,25 | 1590 | 0,64 | 1636 | 0,27 |
| 1545 | 1,86 | 1591 | 0,38 | 1637 | 0,99 |
| 1546 | 0,36 | 1592 | 0,94 | 1638 | 0,71 |
| 1547 | 0,73 | 1593 | 0,72 | 1639 | 0,48 |
| 1548 | 1,18 | 1594 | 1,83 | 1640 | 0,62 |
| 1549 | 2,27 | 1595 | 1,11 | 1641 | 0,39 |
| 1550 | 0,87 | 1596 | 1,31 | 1642 | 1,67 |
| 1551 | 1,70 | 1597 | 1,14 | 1643 | 1,57 |
| 1552 | 0,38 | 1598 | 1,76 | 1644 | 0,83 |
| 1553 | 1,61 | 1599 | 0,72 | 1645 | 2,84 |
| 1554 | 0,30 | 1600 | 0,38 | 1646 | 1,48 |
| 1555 | 2,28 | 1601 | 1,33 | 1647 | 2,31 |
| 1556 | 0,49 | 1602 | 0,97 | 1648 | 2,18 |
| 1557 | 0,52 | 1603 | 1,26 | 1649 | 0,78 |
| 1558 | 1,43 | 1604 | 0,57 | 1650 | 0,71 |
| 1559 | 2,18 | 1605 | 1,31 | 1651 | 0,24 |
| 1560 | 0,41 | 1606 | 0,67 | 1652 | 3,16 |
| 1561 | 0,65 | 1607 | 0,40 | 1653 | 2,36 |
| 1562 | 0,85 | 1608 | 0,55 | 1654 | 0,58 |
| 1563 | 1,00 | 1609 | 0,85 | 1655 | 2,35 |
| 1564 | 0,67 | 1610 | 0,44 | 1656 | 1,28 |
| 1565 | 0,60 | 1611 | 0,57 | 1657 | 0,48 |
| 1566 | 0,55 | 1612 | 3,16 | 1658 | 1,79 |
| 1567 | 1,05 | 1613 | 0,63 | 1659 | 1,05 |
| 1568 | 0,65 | 1614 | 0,55 | 1660 | 7,29 |
| 1569 | 2,02 | 1615 | 1,40 | 1661 | 0,72 |
| 1570 | 0,40 | 1616 | 0,69 | 1662 | 1,92 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|--------------|--|--------------|--|--------------|--|
| 1663 | 0,76 | 1709 | 0,38 | 1755 | 3,29 |
| 1664 | 1,40 | 1710 | 2,71 | 1756 | 3,72 |
| 1665 | 0,51 | 1711 | 1,44 | 1757 | 1,07 |
| 1666 | 0,47 | 1712 | 0,53 | 1758 | 2,92 |
| 1667 | 1,06 | 1713 | 0,52 | 1759 | 1,62 |
| 1668 | 1,18 | 1714 | 0,65 | 1760 | 2,34 |
| 1669 | 2,22 | 1715 | 0,44 | 1761 | 0,91 |
| 1670 | 0,59 | 1716 | 1,27 | 1762 | 1,66 |
| 1671 | 0,97 | 1717 | 1,21 | 1763 | 0,26 |
| 1672 | 0,76 | 1718 | 1,35 | 1764 | 0,38 |
| 1673 | 0,38 | 1719 | 0,40 | 1765 | 1,03 |
| 1674 | 1,08 | 1720 | 1,28 | 1766 | 1,20 |
| 1675 | 0,91 | 1721 | 0,79 | 1767 | 0,52 |
| 1676 | 1,16 | 1722 | 1,61 | 1768 | 1,80 |
| 1677 | 1,12 | 1723 | 0,74 | 1769 | 0,81 |
| 1678 | 0,87 | 1724 | 0,79 | 1770 | 1,30 |
| 1679 | 1,64 | 1725 | 0,55 | 1771 | 0,38 |
| 1680 | 2,12 | 1726 | 0,35 | 1772 | 1,40 |
| 1681 | 1,06 | 1727 | 0,93 | 1773 | 0,40 |
| 1682 | 1,88 | 1728 | 0,96 | 1774 | 2,40 |
| 1683 | 0,77 | 1729 | 1,52 | 1775 | 1,26 |
| 1684 | 0,54 | 1730 | 1,18 | 1776 | 3,71 |
| 1685 | 1,46 | 1731 | 0,68 | 1777 | 1,48 |
| 1686 | 0,87 | 1732 | 0,91 | 1778 | 1,00 |
| 1687 | 0,42 | 1733 | 0,97 | 1779 | 0,46 |
| 1688 | 0,72 | 1734 | 0,38 | 1780 | 0,76 |
| 1689 | 2,06 | 1735 | 2,90 | 1781 | 0,63 |
| 1690 | 1,26 | 1736 | 0,45 | 1782 | 1,03 |
| 1691 | 0,56 | 1737 | 0,35 | 1783 | 0,73 |
| 1692 | 1,13 | 1738 | 1,26 | 1784 | 3,66 |
| 1693 | 1,74 | 1739 | 0,14 | 1785 | 2,60 |
| 1694 | 1,13 | 1740 | 0,49 | 1786 | 1,15 |
| 1695 | 1,20 | 1741 | 2,87 | 1787 | 0,99 |
| 1696 | 1,08 | 1742 | 0,29 | 1788 | 1,77 |
| 1697 | 0,59 | 1743 | 1,70 | 1789 | 0,55 |
| 1698 | 1,63 | 1744 | 1,20 | 1790 | 0,68 |
| 1699 | 0,77 | 1745 | 1,06 | 1791 | 1,23 |
| 1700 | 0,88 | 1746 | 0,96 | 1792 | 1,25 |
| 1701 | 1,32 | 1747 | 1,14 | 1793 | 0,60 |
| 1702 | 0,59 | 1748 | 1,13 | 1794 | 0,38 |
| 1703 | 0,84 | 1749 | 0,62 | 1795 | 1,63 |
| 1704 | 0,46 | 1750 | 1,67 | 1796 | 0,19 |
| 1705 | 0,63 | 1751 | 0,99 | 1797 | 0,86 |
| 1706 | 1,32 | 1752 | 1,19 | 1798 | 0,99 |
| 1707 | 0,34 | 1753 | 1,42 | 1799 | 0,84 |
| 1708 | 0,75 | 1754 | 0,87 | 1800 | 1,80 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|--------------|--|--------------|--|--------------|--|
| 1801 | 0,71 | 1847 | 0,71 | 1893 | 1,52 |
| 1802 | 0,74 | 1848 | 0,57 | 1894 | 0,99 |
| 1803 | 0,88 | 1849 | 1,42 | 1895 | 0,24 |
| 1804 | 0,62 | 1850 | 1,67 | 1896 | 1,81 |
| 1805 | 0,84 | 1851 | 1,03 | 1897 | 0,75 |
| 1806 | 0,99 | 1852 | 1,23 | 1898 | 0,76 |
| 1807 | 0,97 | 1853 | 0,91 | 1899 | 0,10 |
| 1808 | 0,38 | 1854 | 0,23 | 1900 | 0,79 |
| 1809 | 1,34 | 1855 | 0,42 | 1901 | 0,13 |
| 1810 | 3,14 | 1856 | 0,54 | 1902 | 1,89 |
| 1811 | 0,19 | 1857 | 0,85 | 1903 | 0,58 |
| 1812 | 0,60 | 1858 | 0,49 | 1904 | 0,62 |
| 1813 | 2,68 | 1859 | 2,33 | 1905 | 0,38 |
| 1814 | 2,15 | 1860 | 1,26 | 1906 | 0,44 |
| 1815 | 1,19 | 1861 | 2,17 | 1907 | 0,40 |
| 1816 | 0,76 | 1862 | 0,60 | 1908 | 0,95 |
| 1817 | 0,76 | 1863 | 0,44 | 1909 | 0,88 |
| 1818 | 0,69 | 1864 | 0,61 | 1910 | 0,76 |
| 1819 | 0,71 | 1865 | 0,40 | 1911 | 1,22 |
| 1820 | 0,39 | 1866 | 0,09 | 1912 | 1,04 |
| 1821 | 0,43 | 1867 | 0,94 | 1913 | 0,82 |
| 1822 | 0,41 | 1868 | 0,27 | 1914 | 1,37 |
| 1823 | 0,88 | 1869 | 0,95 | 1915 | 1,02 |
| 1824 | 0,21 | 1870 | 1,76 | 1916 | 1,66 |
| 1825 | 0,88 | 1871 | 0,63 | 1917 | 0,87 |
| 1826 | 0,14 | 1872 | 0,33 | 1918 | 0,51 |
| 1827 | 0,11 | 1873 | 1,07 | 1919 | 0,77 |
| 1828 | 0,19 | 1874 | 0,82 | 1920 | 1,00 |
| 1829 | 0,75 | 1875 | 0,63 | 1921 | 0,38 |
| 1830 | 0,40 | 1876 | 1,86 | 1922 | 1,03 |
| 1831 | 1,12 | 1877 | 0,90 | 1923 | 0,90 |
| 1832 | 0,42 | 1878 | 2,76 | 1924 | 1,38 |
| 1833 | 1,86 | 1879 | 0,57 | 1925 | 1,31 |
| 1834 | 0,91 | 1880 | 1,23 | 1926 | 0,54 |
| 1835 | 0,36 | 1881 | 0,87 | 1927 | 0,60 |
| 1836 | 0,65 | 1882 | 0,78 | 1928 | 0,91 |
| 1837 | 0,90 | 1883 | 0,67 | 1929 | 0,87 |
| 1838 | 1,40 | 1884 | 1,17 | 1930 | 1,61 |
| 1839 | 2,24 | 1885 | 1,03 | 1931 | 0,54 |
| 1840 | 1,30 | 1886 | 1,04 | 1932 | 1,09 |
| 1841 | 1,00 | 1887 | 0,70 | 1933 | 0,49 |
| 1842 | 0,98 | 1888 | 2,82 | 1934 | 0,90 |
| 1843 | 1,30 | 1889 | 0,81 | 1935 | 1,29 |
| 1844 | 1,91 | 1890 | 0,62 | 1936 | 1,24 |
| 1845 | 0,35 | 1891 | 1,86 | 1937 | 1,01 |
| 1846 | 0,91 | 1892 | 0,92 | 1938 | 1,15 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|--------------|--|--------------|--|--------------|--|
| 1939 | 0,73 | 1985 | 0,60 | 2031 | 1,25 |
| 1940 | 1,38 | 1986 | 1,87 | 2032 | 1,36 |
| 1941 | 0,87 | 1987 | 0,38 | 2033 | 0,70 |
| 1942 | 1,43 | 1988 | 0,66 | 2034 | 0,88 |
| 1943 | 0,64 | 1989 | 0,54 | 2035 | 1,26 |
| 1944 | 1,70 | 1990 | 1,18 | 2036 | 0,54 |
| 1945 | 2,54 | 1991 | 0,38 | 2037 | 0,98 |
| 1946 | 0,66 | 1992 | 0,75 | 2038 | 0,67 |
| 1947 | 1,90 | 1993 | 1,04 | 2039 | 0,87 |
| 1948 | 0,90 | 1994 | 2,01 | 2040 | 0,61 |
| 1949 | 0,24 | 1995 | 0,96 | 2041 | 1,64 |
| 1950 | 0,73 | 1996 | 3,70 | 2042 | 0,61 |
| 1951 | 0,38 | 1997 | 0,72 | 2043 | 0,57 |
| 1952 | 1,55 | 1998 | 0,69 | 2044 | 1,05 |
| 1953 | 1,64 | 1999 | 1,64 | 2045 | 0,92 |
| 1954 | 2,70 | 2000 | 0,84 | 2046 | 1,92 |
| 1955 | 0,98 | 2001 | 0,60 | 2047 | 0,41 |
| 1956 | 0,62 | 2002 | 0,73 | 2048 | 0,50 |
| 1957 | 1,13 | 2003 | 0,59 | 2049 | 0,64 |
| 1958 | 1,07 | 2004 | 1,05 | 2050 | 2,51 |
| 1959 | 0,64 | 2005 | 0,89 | 2051 | 1,85 |
| 1960 | 1,41 | 2006 | 0,66 | 2052 | 4,00 |
| 1961 | 1,64 | 2007 | 0,90 | 2053 | 0,35 |
| 1962 | 0,90 | 2008 | 1,29 | 2054 | 0,85 |
| 1963 | 0,98 | 2009 | 0,88 | 2055 | 0,59 |
| 1964 | 3,20 | 2010 | 1,79 | 2056 | 0,80 |
| 1965 | 0,56 | 2011 | 1,13 | 2057 | 1,42 |
| 1966 | 0,45 | 2012 | 1,21 | 2058 | 1,08 |
| 1967 | 0,58 | 2013 | 1,25 | 2059 | 1,28 |
| 1968 | 1,58 | 2014 | 1,17 | 2060 | 0,79 |
| 1969 | 1,32 | 2015 | 0,10 | 2061 | 0,68 |
| 1970 | 1,16 | 2016 | 1,80 | 2062 | 1,39 |
| 1971 | 1,35 | 2017 | 0,78 | 2063 | 0,94 |
| 1972 | 0,68 | 2018 | 1,14 | 2064 | 0,76 |
| 1973 | 0,55 | 2019 | 1,10 | 2065 | 0,95 |
| 1974 | 1,08 | 2020 | 4,00 | 2066 | 0,36 |
| 1975 | 0,86 | 2021 | 0,60 | 2067 | 0,77 |
| 1976 | 0,61 | 2022 | 2,07 | 2068 | 3,21 |
| 1977 | 1,42 | 2023 | 0,65 | 2069 | 0,56 |
| 1978 | 1,17 | 2024 | 1,20 | 2070 | 0,56 |
| 1979 | 0,80 | 2025 | 0,52 | 2071 | 1,39 |
| 1980 | 0,73 | 2026 | 0,79 | 2072 | 0,42 |
| 1981 | 1,10 | 2027 | 1,09 | 2073 | 0,18 |
| 1982 | 1,17 | 2028 | 0,96 | 2074 | 0,86 |
| 1983 | 0,24 | 2029 | 0,84 | 2075 | 2,29 |
| 1984 | 0,67 | 2030 | 2,70 | 2076 | 0,90 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|--------------|--|--------------|--|--------------|--|
| 2077 | 1,09 | 2123 | 2,31 | 2169 | 0,80 |
| 2078 | 2,24 | 2124 | 0,79 | 2170 | 1,38 |
| 2079 | 1,62 | 2125 | 0,61 | 2171 | 1,55 |
| 2080 | 1,29 | 2126 | 0,59 | 2172 | 1,00 |
| 2081 | 1,39 | 2127 | 0,89 | 2173 | 0,86 |
| 2082 | 1,01 | 2128 | 1,24 | 2174 | 0,96 |
| 2083 | 0,57 | 2129 | 1,73 | 2175 | 0,65 |
| 2084 | 0,89 | 2130 | 0,86 | 2176 | 0,76 |
| 2085 | 1,20 | 2131 | 0,38 | 2177 | 0,98 |
| 2086 | 0,52 | 2132 | 0,83 | 2178 | 0,54 |
| 2087 | 1,26 | 2133 | 1,90 | 2179 | 1,73 |
| 2088 | 0,70 | 2134 | 1,21 | 2180 | 1,35 |
| 2089 | 0,79 | 2135 | 0,92 | 2181 | 1,27 |
| 2090 | 1,42 | 2136 | 2,84 | 2182 | 1,27 |
| 2091 | 0,73 | 2137 | 0,03 | 2183 | 3,62 |
| 2092 | 0,84 | 2138 | 0,69 | 2184 | 1,39 |
| 2093 | 1,96 | 2139 | 1,30 | 2185 | 1,57 |
| 2094 | 0,62 | 2140 | 0,82 | 2186 | 1,21 |
| 2095 | 1,42 | 2141 | 0,71 | 2187 | 1,11 |
| 2096 | 1,65 | 2142 | 0,98 | 2188 | 0,41 |
| 2097 | 0,99 | 2143 | 0,90 | 2189 | 0,38 |
| 2098 | 1,19 | 2144 | 1,60 | 2190 | 0,48 |
| 2099 | 0,98 | 2145 | 1,23 | 2191 | 1,86 |
| 2100 | 0,91 | 2146 | 1,17 | 2192 | 0,88 |
| 2101 | 1,52 | 2147 | 1,03 | 2193 | 0,32 |
| 2102 | 0,90 | 2148 | 0,90 | 2194 | 1,01 |
| 2103 | 0,44 | 2149 | 2,23 | 2195 | 1,42 |
| 2104 | 1,54 | 2150 | 0,83 | 2196 | 0,38 |
| 2105 | 1,82 | 2151 | 0,91 | 2197 | 4,08 |
| 2106 | 3,46 | 2152 | 1,32 | 2198 | 0,80 |
| 2107 | 0,38 | 2153 | 0,77 | 2199 | 1,21 |
| 2108 | 1,19 | 2154 | 2,02 | 2200 | 0,56 |
| 2109 | 1,07 | 2155 | 1,30 | 2201 | 0,13 |
| 2110 | 2,05 | 2156 | 1,62 | 2202 | 1,72 |
| 2111 | 0,51 | 2157 | 0,38 | 2203 | 1,12 |
| 2112 | 0,69 | 2158 | 2,72 | 2204 | 0,65 |
| 2113 | 0,86 | 2159 | 0,53 | 2205 | 2,45 |
| 2114 | 0,71 | 2160 | 0,98 | 2206 | 0,96 |
| 2115 | 1,03 | 2161 | 0,70 | 2207 | 0,96 |
| 2116 | 3,04 | 2162 | 1,64 | 2208 | 0,47 |
| 2117 | 0,55 | 2163 | 1,20 | 2209 | 0,09 |
| 2118 | 0,67 | 2164 | 2,78 | 2210 | 1,07 |
| 2119 | 0,77 | 2165 | 0,45 | 2211 | 0,55 |
| 2120 | 0,75 | 2166 | 1,54 | 2212 | 0,66 |
| 2121 | 1,26 | 2167 | 1,00 | 2213 | 0,77 |
| 2122 | 1,62 | 2168 | 0,60 | 2214 | 0,47 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|--------------|--|--------------|--|--------------|--|
| 2215 | 1,59 | 2261 | 0,43 | 2307 | 1,53 |
| 2216 | 0,88 | 2262 | 2,10 | 2308 | 2,64 |
| 2217 | 1,16 | 2263 | 1,22 | 2309 | 0,44 |
| 2218 | 1,68 | 2264 | 0,61 | 2310 | 1,42 |
| 2219 | 3,75 | 2265 | 1,01 | 2311 | 1,43 |
| 2220 | 0,56 | 2266 | 0,75 | 2312 | 0,62 |
| 2221 | 2,08 | 2267 | 0,70 | 2313 | 0,32 |
| 2222 | 1,04 | 2268 | 1,05 | 2314 | 1,17 |
| 2223 | 0,23 | 2269 | 0,74 | 2315 | 0,38 |
| 2224 | 0,56 | 2270 | 0,45 | 2316 | 1,49 |
| 2225 | 1,30 | 2271 | 0,87 | 2317 | 0,27 |
| 2226 | 0,36 | 2272 | 0,75 | 2318 | 0,47 |
| 2227 | 1,20 | 2273 | 1,38 | 2319 | 0,58 |
| 2228 | 0,74 | 2274 | 0,74 | 2320 | 2,14 |
| 2229 | 0,57 | 2275 | 0,48 | 2321 | 1,93 |
| 2230 | 0,51 | 2276 | 0,55 | 2322 | 1,32 |
| 2231 | 0,81 | 2277 | 1,23 | 2323 | 0,88 |
| 2232 | 0,97 | 2278 | 2,29 | 2324 | 0,91 |
| 2233 | 1,64 | 2279 | 2,29 | 2325 | 3,65 |
| 2234 | 0,74 | 2280 | 2,15 | 2326 | 0,45 |
| 2235 | 1,33 | 2281 | 1,37 | 2327 | 1,82 |
| 2236 | 1,65 | 2282 | 1,20 | 2328 | 1,21 |
| 2237 | 1,31 | 2283 | 0,68 | 2329 | 3,69 |
| 2238 | 0,77 | 2284 | 0,96 | 2330 | 0,97 |
| 2239 | 0,42 | 2285 | 0,72 | 2331 | 0,86 |
| 2240 | 0,23 | 2286 | 0,89 | 2332 | 0,59 |
| 2241 | 1,04 | 2287 | 0,47 | 2333 | 1,00 |
| 2242 | 1,07 | 2288 | 0,92 | 2334 | 2,07 |
| 2243 | 0,95 | 2289 | 0,46 | 2335 | 1,43 |
| 2244 | 0,81 | 2290 | 0,53 | 2336 | 1,02 |
| 2245 | 0,87 | 2291 | 1,00 | 2337 | 0,10 |
| 2246 | 1,01 | 2292 | 1,47 | 2338 | 0,62 |
| 2247 | 0,70 | 2293 | 0,77 | 2339 | 1,02 |
| 2248 | 0,39 | 2294 | 1,23 | 2340 | 1,10 |
| 2249 | 0,96 | 2295 | 0,89 | 2341 | 0,71 |
| 2250 | 0,87 | 2296 | 0,89 | 2342 | 1,49 |
| 2251 | 1,65 | 2297 | 0,58 | 2343 | 2,11 |
| 2252 | 2,59 | 2298 | 0,68 | 2344 | 1,24 |
| 2253 | 1,24 | 2299 | 1,16 | 2345 | 0,83 |
| 2254 | 0,40 | 2300 | 0,11 | 2346 | 0,35 |
| 2255 | 1,27 | 2301 | 0,21 | 2347 | 0,51 |
| 2256 | 0,74 | 2302 | 1,00 | 2348 | 2,28 |
| 2257 | 1,27 | 2303 | 0,51 | 2349 | 0,87 |
| 2258 | 0,70 | 2304 | 1,03 | 2350 | 0,75 |
| 2259 | 0,96 | 2305 | 3,14 | 2351 | 1,35 |
| 2260 | 3,55 | 2306 | 0,76 | 2352 | 1,61 |

| PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) | PREISKOVANEC | KONCENTRACIJA S-DIGOKSINA (nmol/L) |
|--------------|--|--------------|--|--------------|--|
| 2353 | 1,24 | 2393 | 2,29 | 2433 | 1,86 |
| 2354 | 0,45 | 2394 | 0,42 | 2434 | 0,83 |
| 2355 | 0,89 | 2395 | 0,38 | 2435 | 1,50 |
| 2356 | 1,86 | 2396 | 0,38 | 2436 | 2,05 |
| 2357 | 0,92 | 2397 | 0,38 | 2437 | 1,67 |
| 2358 | 0,41 | 2398 | 0,75 | 2438 | 2,55 |
| 2359 | 0,96 | 2399 | 3,26 | 2439 | 1,29 |
| 2360 | 1,34 | 2400 | 0,73 | 2440 | 1,51 |
| 2361 | 0,42 | 2401 | 1,82 | 2441 | 1,10 |
| 2362 | 1,77 | 2402 | 0,75 | 2442 | 1,48 |
| 2363 | 0,71 | 2403 | 0,81 | 2443 | 1,04 |
| 2364 | 1,48 | 2404 | 1,49 | 2444 | 0,38 |
| 2365 | 1,52 | 2405 | 1,44 | 2445 | 1,21 |
| 2366 | 0,29 | 2406 | 1,75 | 2446 | 1,72 |
| 2367 | 1,09 | 2407 | 1,23 | 2447 | 0,63 |
| 2368 | 0,44 | 2408 | 1,18 | 2448 | 1,10 |
| 2369 | 0,51 | 2409 | 0,41 | 2449 | 0,98 |
| 2370 | 3,30 | 2410 | 0,59 | 2450 | 1,07 |
| 2371 | 1,57 | 2411 | 0,38 | 2451 | 0,90 |
| 2372 | 2,05 | 2412 | 1,00 | 2452 | 0,80 |
| 2373 | 5,06 | 2413 | 0,68 | 2453 | 1,25 |
| 2374 | 0,60 | 2414 | 1,05 | 2454 | 1,85 |
| 2375 | 0,84 | 2415 | 0,23 | 2455 | 0,97 |
| 2376 | 0,87 | 2416 | 4,66 | 2456 | 0,38 |
| 2377 | 1,89 | 2417 | 1,21 | 2457 | 2,39 |
| 2378 | 0,87 | 2418 | 2,26 | 2458 | 4,23 |
| 2379 | 0,38 | 2419 | 1,97 | 2459 | 1,37 |
| 2380 | 1,61 | 2420 | 0,92 | 2460 | 1,94 |
| 2381 | 0,61 | 2421 | 1,50 | 2461 | 1,26 |
| 2382 | 1,19 | 2422 | 1,86 | 2462 | 0,38 |
| 2383 | 1,67 | 2423 | 0,87 | 2463 | 1,83 |
| 2384 | 1,56 | 2424 | 0,52 | 2464 | 1,03 |
| 2385 | 0,72 | 2425 | 0,37 | 2465 | 0,76 |
| 2386 | 1,34 | 2426 | 1,26 | 2466 | 0,53 |
| 2387 | 1,48 | 2427 | 0,30 | 2467 | 0,60 |
| 2388 | 1,30 | 2428 | 0,81 | 2468 | 1,83 |
| 2389 | 1,94 | 2429 | 1,40 | 2469 | 0,91 |
| 2390 | 0,64 | 2430 | 0,49 | 2470 | 0,33 |
| 2391 | 1,89 | 2431 | 2,12 | 2471 | 2,18 |
| 2392 | 1,80 | 2432 | 0,88 | 2472 | 0,40 |

8 LITERATURA

1. Texas Heart Institute at St. Lucas Hospital. Heart information center.

<http://www.texasheartinstitute.org/hic/anatomy/anatomy2.cfm>. Dostop: 10-4-2011

2. Illingworth J. A. The normal heart and circulation.

<http://www.bmb.leeds.ac.uk/illingworth/myopath/heart.htm>. Dostop: 12-4-2011

3. Wikipedija, slobodna enciklopedija. Srčani glikozidi.

http://hr.wikipedia.org/wiki/Sr%C4%8Dani_glikozidi. Dostop: 3-5-2011

4. Vrtovec B, Poglajen G. Sodobni načini zdravljenja srčnega popuščanja. Zdravniški Vestnik 2011; 80: 302–315.

5. Medeno srce; zbirka gradiv za študente medicine in stomatologije. Indikacije za operativni poseg na aortni zaklopki. <http://www.medenosrce.net/pogled.asp?id=1049>.

Dostop: 10-5-2011

6. The New York Times. Health Guide. Aortic Insufficiency.

<http://health.nytimes.com/health/guides/disease/aortic-insufficiency/overview.html>

Dostop: 12-5-2011

7. Hadžić N, Radonić M, Vrhovac B, Vucelić B. Priručnik interne medicine. Klinika za unutrašnje bolesti kliničkog bolničkog centra i suradne ustanove. Jumena, Zagreb, 1985:159-165, 165-169.

8. Javni zdravstveni zavod. Splošna bolnišnica Brežice. Moje zdravje. Klinična pot za atrijsko fibrilacijo (AF).

http://www.sb-brezice.si/db/uploads/dokumenti/Kp_za_atrijsko_fibrilacijo.pdf .

Dostop: 15-5-2011

9. Morgan T. Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo. Bolnišnica Golnik.**Atrijska fibrilacija (AF)-zdravljenje.**

http://relay.ffa.unilj.si/bf/Zasebni/Uni/KF/Gradivo/Morgan_atrijska_fibrilacija.ppt#277,1,
[Atrijska fibrilacija \(AF\)- zdravljenje](#). Dostop: 15-4-2011

10. Umek A. Predavanja farmakologija. Glikozidi, kardiotonični glikozidi.

http://www.pyrobor.si/fax/farmadrustvo/Farmakognozija/PREDAVANJA%202008/IV_Ka_rdi0otonici%20glikozidi.ppt#256,1,GLIKOZIDI. Dostop: 21-4-2011

11. Rang P. H, Dale M. M, Flower R. Rang and Dale's Pharmacology 6th edition. Churchill Livingstone, 2007: 278.**12. Wikipedia. Digoxin.** <http://en.wikipedia.org/wiki/Digoxin>. Dostop 3-5-2011**13. Szukajmp3.info. Struktura digoksina.**

<http://www.kokica.szukajmp3.info/title/Datoteka:Digoxin.png>. Dostop: 24-5-2011

14. Review for the Family Practitioner, 1999. Renal Function Assessment.

http://www.theberries.ca/archives/FALL2002/renal_function.html. Dostop: 3-6-2011

15. Barclay M, Begg E. The practice of digoxin therapeutic drug monitoring. Journal of the New Zealand Medical Association. 12.2003; 116(1187)**16. Haji A. S, Movahed A. American Family Physicians. Update on digoxin therapy in congestive heart failure.** <http://www.aafp.org/afp/20000715/409.html>.

Dostop: 13-6-2011

17. Bauman J. L, DiDomenico R. J, Galanter W. L. Mechanisms, manifestations and management of digoxin toxicity in the modern era. Am J Cardiovasc Drugs. 2006; 6 (2).**18. Eichhorn E. J, Gheorghide M. Digoxin new perspective on an old drug, The New England Journal of Medicine. 10-2002; 347: 1394-1395**

19. Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana. SOP Merjenje koncentracije digoksina na VITROS 250, 63/51, različica 2, SOE.

20. Products Vitros Chemistry. Instructions for use DGXN (Digoxin). REF 801 8061; 834 3386, Version 3.0. http://www.cmmc.org/cmmclab/IFU/DIG_030.PDF.

Dostop: 14-8-2011

21. Texas Heart Institute at St. Luke's Episcopal Hospital. Heart anatomy. <http://www.texasheart.org/HIC/ANATOMY/anatomy2.cfm>. Dostop: 20-6-2011

22. Kethan. Cardiac Muscle picture. <http://withfriendship.com/user/kethan123/cardiac-muscle.php>. Dostop: 17-6-2011

23. Tuft open courseware. Tufts University. Monophasic action potential (Cardiac Muscle Cell).

<http://www.core.org.cn/mirrors/Tufts/ocw.tufts.edu/Content/50/lecturenotes/634488/634592.htm>. Dostop: 18-6-2011

24. MedlinePlus. U.S National Library of Medicine. Aortic insufficiency.

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/18074.htm>. Dostop: 25-6-2011

25. Meditrade. si. Zgradba analitične ploščice.

<http://www.meditrade.si/slo/index.php?cid=234>. Dostop: 17-8-2011

26. Wolf M. Digitalis Purpurea.

<http://www.google.com/imgres?q=digitalis+purpurea&um=1&hl=sl&rls=com.microsoft:sl&biw=1366&bih=>. Dostop: 23-8-2011

27. Cardwell Medical Inc. Prikaz analizatorja VITROS 250.

<http://cardwellmedicalinc.com/images/vitros-250.jpg>. Dostop: 28-8-2011

28. Central Maine Medical Center. Reakcija pri določanju digoksina.

http://www.cmmc.org/cmmclab/IFU/DIG_030.PDF. Dostop: 26-8-2011

29. Umek A, Kardiotonični glikozidi. Shematski prikaz molekule.

http://www.pyrobor.si/fax/farmadrustvo/Farmakognozija/PREDAVANJA%202008/IV_Kardiotonicni%20glikozidi.ppt#256,1,GLIKOZIDI. Dostop: 19-5-2011

30. Zdravila.net, Lanitop[®]. <http://www.zdravila.net/> . Dostop: 28-9-2011

31. Oblak E. Optimizacija zdravljenja z metildigoksinom v bolnišnici Golnik.

Diplomska naloga. Fakulteta za farmacijo. 2006

32. Drugs.com. Digitalis Glycosides (Systemic). Biotransformation.

<http://www.drugs.com/mmx/digoxin.html>. Dostop: 14-10-2011