

Diagnostik og behandling af paroksystisk supraventrikulær takykardi

Dragana Rujic¹, Jens Sundbøll², Bawer Jalal Tofig², Jens Cosedis Nielsen² & Manan Pareek^{2,3}



STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Afdeling, Svendborg Sygehus, Odense Universitets-hospital

2) Afdeling for Hjertesygdomme, Aarhus Universitets-hospital

3) Den Kardiovaskulære og Metaboliske Forebyggelsesklinik, Endokrinologisk Afdeling, Centre for Individualized Medicine in Arterial Diseases (CIMA), Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2016;178:V09150770

Supraventrikulær takykardi (SVT) omfatter en gruppe af takykardier, der udspringer fra sinusknuden, atriene, det atrioventrikulære (AV) overledningssystem eller accessoreriske ledningsbaner [1]. I denne artikel fokuseres der på AV-nodal-re-entry-takykardi, AV-re-entry-takykardi og fokal atrial takykardi, der typisk samles under betegnelsen paroksystisk SVT [1, 2], mens sinustakykardi og atrieflagren omtales af differentialdiagnostiske grunde. Atrieflimren, der er den hyppigst forekommende patologiske SVT, vil derimod sjældent volde differentialdiagnostiske problemer. Paroksystisk SVT er relativt hyppig med en årlig incidens på 35 pr. 100.000 indbyggere [3]. Heraf udgøres 60% af AV-nodal-re-entry-takykardi, 30% af AV-re-entry-takykardi og 10% af fokal atrial takykardi. Behandlingen følger en række fælles principper, og selvom den definitive diagnose stilles ved invasiv elektrofysiologisk undersøgelse, er det ofte muligt at erkende mekanismen bag takykardien ud fra den kliniske tilstand og et 12-aflednings-ekg. Korrekt diagnose tidligt i forløbet sikrer korrekt information til patienten og letter efterbehandlingen [4].

ELEKTROKARDIOGRAFISKE KENDETEGN

Takykardi med smalt QRS-kompleks < 120 ms er som udgangspunkt altid supraventrikulær, mens takykardi med bredt QRS-kompleks ≥ 120 ms enten kan være supraventrikulær eller ventrikulær [1]. Breddeøget QRS-kompleks skyldes abnormt langsom aktivering af ventriklerne, hvorfor takykardi med bredt QRS-kompleks antages at være ventrikulær, medmindre der er sikret grundlag for det modsatte [5, 6]. AV-nodal-re-entry-takykardi, AV-re-entry-takykardi og fokal atrial takykardi har flere fællestræk, herunder regelmæssig rytmefrekvens på 150-250 slag/min [7].

MEKANISMER FOR SUPRAVENTRIKULÆR TAKYKARDI

Paroksystisk SVT kan forårsages af re-entry, øget automaticitet eller trigget aktivitet [2, 8-10]. Ved re-entry forstås en cirkelbevægelse af den elektriske impuls omkring et ikkeexciterbart område. AV-nodal-re-entry-takykardi og AV-re-entry-takykardi skyldes, som navnene antyder, re-entry og er AV-knudeafhængige, da de kræver AV-overledning for at kunne opretholdes, mens

FAKTABOKS

- ▶ Paroksystisk supraventrikulær takykardi (SVT) anvendes typisk som samlebetegnelse for atrioventrikulær (AV) nodal-re-entry-takykardi, AV-re-entry-takykardi og fokal atrial takykardi.
- ▶ Paroksystisk SVT karakteriseres ved smalt QRS-kompleks, regelmæssig rytmefrekvens på 150-250 slag/min.
- ▶ Den specifikke diagnose kan ofte stilles vha. et 12-aflednings-ekg under hhv. takykardi og sinusrytme, hvor identifikation og karakterisering af P-takkerne, evt. under hæmning af AV-knuden, er det centrale element i diagnostikken.
- ▶ Hæmodynamisk ustabile patienter med paroksystisk SVT DC-kardioverteres umiddelbart, mens der hos hæmodynamisk stabile patienter forsøges hæmning af AV-knuden vha. vagale manøvrer eller adenosin.
- ▶ Den endelige behandling af paroksystisk SVT kan omfatte instruktion i vagale manøvrer, medicinsk behandling eller radiofrekvensablation.

fokal atrial takykardi er AV-knudeafhængig. Øget automaticitet skyldes patologiskændret myokardievæv, som kan depolarisere hurtigt og dominere hjerterytmen. Arytmier som følge af trigget aktivitet skyldes efterdepolariseringer umiddelbart efter den cellulære repolarisering, som kan medføre ekstrasystoli og udløse takykardi.

SYMPTOMER

Det hyppigste symptom ved paroksystisk SVT er hjerte-banken, men patienterne kan også have svimmelhed, åndenød, træthed, svedeture, kvalme, angstfornemmelse og polyuri [1, 8]. Halspalitationer er karakteristiske for AV-nodal-re-entry-takykardi [11, 12]. Brystsmerter forekommer typisk hos personer, der har anden hjertesygdom, og især ved ventrikelfrekvens > 150 slag/min, mens synkope sjældent ses ved ventrikelfrekvens < 250 slag/min. Ved re-entry-takykardi vil symptomerne ofte starte og stoppe meget pludseligt, og nogle patienter angiver specifikke udløsende faktorer, f.eks. koffein, alkohol eller fysisk aktivitet [5]. De fleste patienter har ikke strukturel hjertesygdom [3].

SPECIFIKKE FORMER FOR REGELMÆSSIG SUPRAVENTRIKULÆR TAKYKARDI

Sinustakykardi

Sinustakykardi ses langt hyppigere end patologisk SVT og kendetegnes ved gradvis acceleration og aftagen. Frekvensen overstiger ikke 220 slag/min minus patientens alder [13]. Hvert QRS-kompleks forudgås af en enkelt P-tak, som er positiv i afledningerne II, III, aVF og negativ i aVR. Da der oftest er tale om et fysiologisk respons, rettes behandlingen mod den udløsende årsag, f.eks. infektion, volumendepretering eller lungeemboli [1, 7].

Atrieflagren

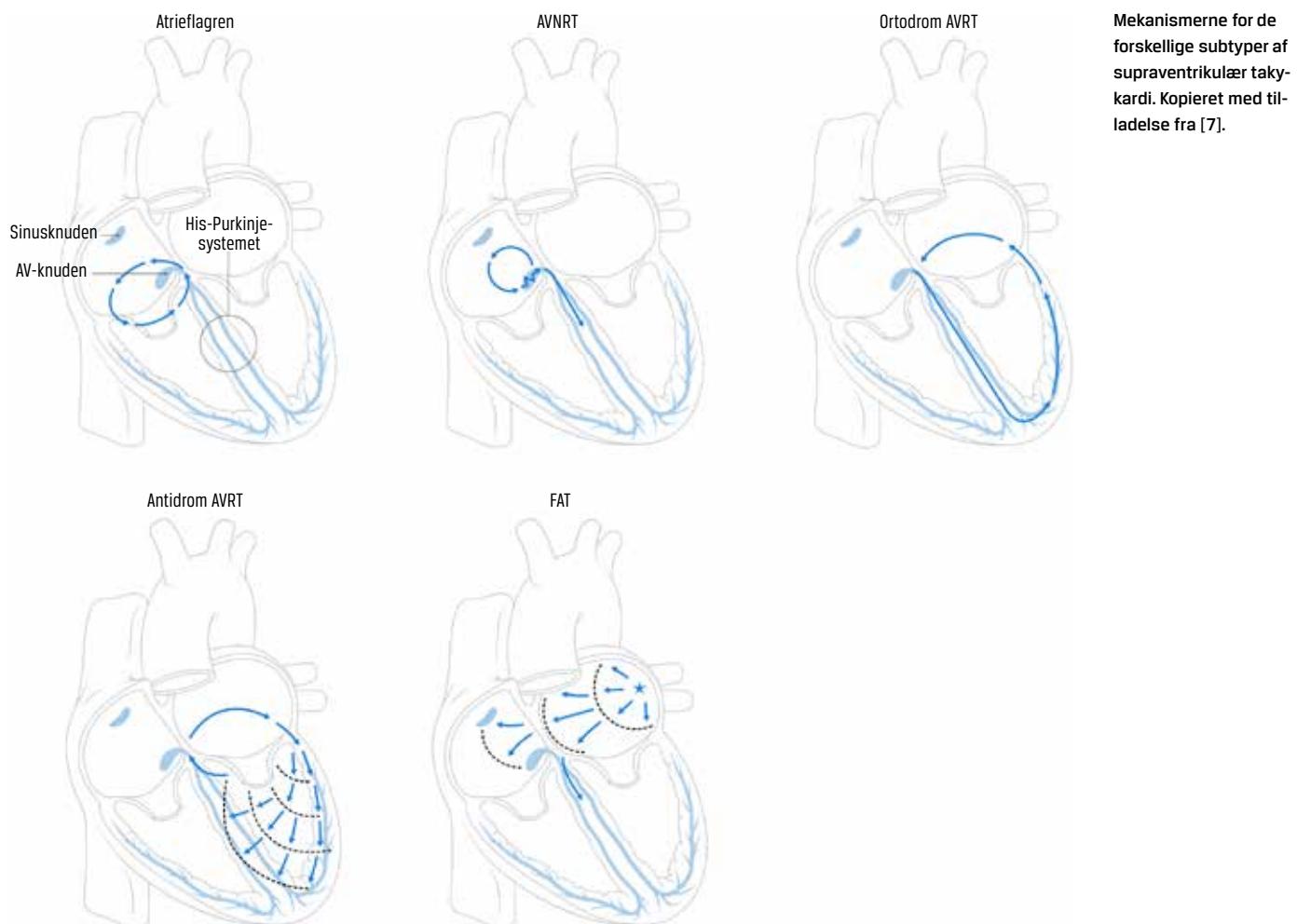
Atrieflagren er den hyppigste regelmæssige, patologiske SVT [14]. Den typiske form skyldes *re-entry* omkring trikuspidalklappen i højre atrium og kendetegnes ved en atriefrekvens på 280-300 slag/min. Ved 2:1 AV-overledning bliver ventrikelfrekvensen 140-150 slag/

min [7]. Herved skjules flagretakkerne ofte af T-takkerne. Regelmæssig takykardi med denne frekvens er meget karakteristisk for typisk atrieflagren, især hos ældre mænd med hjerte- eller lungesygdom [15]. Atypiske former for atrieflagren forekommer oftest efter hjertekirurgi eller ablation [7].

Atrioventrikulær nodal-re-entry-takykardi

AV-nodal-re-entry-takykardi skyldes *re-entry*, der inddrager AV-knuden og det atriale væv [16]. AV-knuden indeholder to separate elektriske baner, som leder hurtigt (*fast pathway*) hhv. langsomt (*slow pathway*). Under normal sinusrytmme benyttes *fast pathway*. Ved typisk AV-nodal-re-entry-takykardi dannes kredsløbet af en impuls, der bevæger sig antegradt (fra atrium til ventrikkel) igennem *slow pathway* og retrogradt (fra ventrikkel til atrium) igennem *fast pathway*. Ekstrasystolen, som igangsætter takykardien, opstår på et tidspunkt, hvor *fast pathway* er refraktær fra det forudgå-

 FIGUR 1



AV = atrioventrikulær; AVNRT = atrioventrikulær nodal *re-entry*-takykardi; AVRT = atrioventrikulær *re-entry*-takykardi; FAT = fokal atrial takykardi.

ende sinusslag [1, 5]. Den samtidige aktivering af atrier og ventrikler kan maskere den atriale aktivitet. Oft er kendes en retrograd P-tak i den terminale del af QRS-komplekset, tydeligst som pseudo-r' i V₁ og/eller pseudo-s i II, III og aVF [11, 17, 18]. Ved atypisk AV-nodal-re-entry-takykardi løber den retrograde impuls igennem langsomtledende væv, hvorved den retrograde P-tak ses i god afstand fra det forudgående QRS-

kompleks [5]. Kvindeligt køn og alder > 20 år er prædiktorer for AV-nodal-re-entry-takykardi [7, 11, 19, 20].

Atrioventrikulær re-entry-takykardi

AV-re-entry-takykardi skyldes tilstede værelsen af en accessorisk ledningsbane, som går forbi den elektriske isolering mellem atrier og ventrikler og enten kan lede antegradt, retrogradt eller begge veje [2, 5, 7]. Dette kan resultere i tre typer af takykardi: ortodrom takykardi, antidrom takykardi og præexciteret atrieflimren, hvor atrieflimren ledes over den accessoriske ledningsbane. Ortodrom takykardi er langt hyppigst og udløses typisk af en atrial ekstrasystole på et tidspunkt, hvor den accessoriske ledningsbane er refraktær. Kredsløbet dannes af en impuls, som bevæger sig antegradt igennem AV-knuden og retrogradt igennem den accessoriske ledningsbane [2, 5]. Dette resulterer i en takykardi med smalt QRS-kompleks, og ofte ses en retrograd P-tak adskilt > 90 ms fra forudgående QRS-kompleks [1]. Antidrom AV-re-entry-takykardi kendetegnes ved breddeøget QRS-kompleks og retrograd P-tak [21]. Ved præexciteret atrieflimren ses uregelmæssig ventrikulaktion med vekslende QRS-bredde, men ensartet QRS-akse [22]. Da accessoriske ledningsbaner som regel ikke har AV-knudens dekrementale ledningsevne, dvs. progressivt langsmommere ledningshastighed ved forsøg på at sende gentagne impulser igennem vævet, er der risiko for degeneration til ventrikelflimren pga. meget hurtig ventrikelfrekvens. Behandlingen af præexciteret atrieflimren følger derfor ikke de nedenfor beskrevne retningslinjer [1, 7]. Ved antegradt ledende baner ses der typisk en deltatakk i starten af QRS-komplekset under sinusrytme som tegn på delvis tidlig ventrikulær depolarisering pga. hurtig elektrisk overledning over den accessoriske bane. Kombinationen af deltatakk og SVT-tilfælde kaldes Wolff-Parkinson-Whites syndrom [2, 5]. AV-re-entry-takykardi konstateres hyppigst hos patienter < 20 år og forekommer hyppigere hos mænd end hos kvinder [7, 11, 19, 20].

Fokal atrial takykardi

Fokal atrial takykardi skyldes oftest øget automaticitet [7, 9, 23]. Tilstanden kan både forekomme isoleret og skyldes strukturel hjertesygdom eller tidligere hjerte-kirurgi/-ablation. Ved 12-aflednings-ekg findes en abnorm P-tak, som er forskellig fra patientens P-tak under sinusrytme, men kan skjules af T-takken ved frekvens > 140 slag/min [7]. Arytmien kendetegnes af gentagne, kortvarige løb og et opvarmningsfænomen, hvor den atriale frekvens stiger over de første 5-10 sekunder for derefter at stabiliseres. Vedvarende fokal atrial takykardi kan føre til takykardimedieret kardiomyopati. Den atriale frekvens kan variere, og i modsætning til ved AV-knudeafhængig SVT kan der forekomme AV-dissociation [23].

 FIGUR 2

Elektrokardiografiske kendetegn for de forskellige subtyper af supraventrikulær takykardi. De røde pile markerer den atriale aktivitet under takykardi, såfremt denne er synlig. Den blå pil markerer deltatakk under sinusrytme ved Wolff-Parkinson-Whites syndrom. 1. Typisk atrieflagren med 2:1-overledning. 2. Typisk atrieflagren med 1:1-overledning. 3. Pseudo-r' i V₁ ved atrioventrikulær nodal re-entry-takykardi. 4. Pseudo-s i III ved atrioventrikulær nodal re-entry-takykardi. 5. Ortodrom atrioventrikulær re-entry-takykardi med retrograd P-tak. 6. Antidrom atrioventrikulær re-entry-takykardi med retrograd P-tak. 7. Præexciteret atrieflimren. 8. Deltatakk under sinusrytme ved Wolff-Parkinson-Whites syndrom. 9. Fokal atrial takykardi med abnormal P-tak.



Figur 1 og Figur 2 viser mekanismerne og særlige kendtegn for de enkelte SVT-former.

AKUT UDREDNING

Den akutte udredning ved regelmæssig SVT omfatter afklaring af den hæmodynamiske tilstand, 12-aflednings-ekg under takykardi, 12-aflednings-ekg under sinusrytme og øvrig udredning.

Afklaring af hæmodynamisk tilstand

Ved hæmodynamisk ustabilitet forstås en tilstand, hvor de vitale organers funktion er akut truet, eller hvor der er overhængende fare for klinisk hjertestop. Typiske tegn herpå er shock, synkope, angina pectoris og akut hjertesvigt. Ved hæmodynamisk ustabilitet pga. SVT er der som hovedregel ikke indikation for yderligere diagnostisk afklaring inden iværksættelse af behandling [24, 25]. Et 12-aflednings-ekg bør optages, hvis patientens kliniske tilstand tillader det [1].

12-aflednings-ekg under takykardi

Identifikation og karakterisering af P-takkerne er det centrale element i diagnostikken af regelmæssig SVT [1, 7, 17, 18]. Ved synlig atrial aktivitet vurderes følgende: 1) atriefrekvensen, 2) P-taksmorfologien (normal, retrograd eller abnorm, dvs. aksen), 3) P-takkens placering i hjertecyklus (kort RP-interval (kortere end PR-intervallet) eller langt RP-interval (længere end PR-intervallet)) og 4) sammenhængen mellem atriefrekvensen og ventrikelfrekvensen. Ved fravær af synlige P-takker forsøges den atriale aktivitet demaskeret jf. afsnittet om akut behandling. Tolkningen er skematiseret i Figur 3.

12-aflednings-ekg under sinusrytme

Ekg under sinusrytme tages for at vurdere P-takken, tilstedevarsel af deltatak og fravær af pseudo-r' og pseudo-s [1, 6].

Øvrig udredning

Den øvrige akutte udredning kan bl.a. omfatte arterieblodgasanalyse, elektrolytstatus, gennemgang af patientens medicinliste og ekkokardiografi. Det er endvidere væsentligt at afklare, om patientens symptomer er nye eller kendt fra tidligere. Langtids-ekg-monitorering er indiceret ved korte, selvlimiterende tilfælde [6, 24, 25].

AKUT BEHANDLING

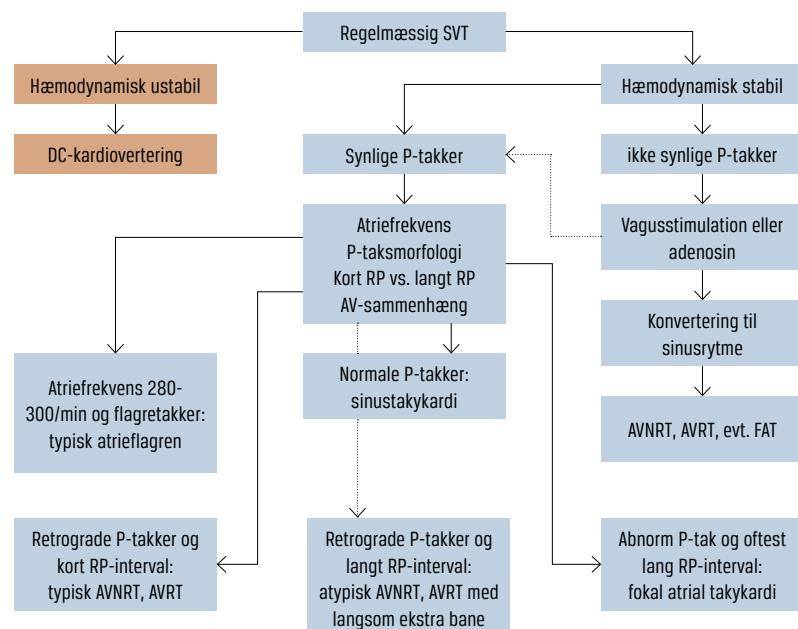
Den akutte behandling ved paroksysmisk SVT afhænger af patientens hæmodynamiske tilstand.

Hæmodynamisk ustabil patient

Behandlingen er umiddelbar DC-kardiovertering med et initialt energiniveau på 70-120 J bifasisk [1, 24, 25].

FIGUR 3

Akut diagnostik og behandling af patienter, hvor man mistanke paroksysmisk supraventrikulær takykardi.



AV = atrioventrikulær; AVNRT = atrioventrikulær nodal *re-entry*-takykardi;
AVRT = atrioventrikulær *re-entry*-takykardi; FAT = fokal atrial takykardi; SVT = supraventrikulær takykardi.

Hæmodynamisk stabil patient

Vagusstimulation og adenosin hæmmer AV-knuden og anvendes dels diagnostisk, dels terapeutisk. Typisk forsøges der først vagusstimulation, f.eks. carotismassage, kløgning eller Valsalvas manøvre [24, 25]. Den herved fremkomne langsomme ventrikulære rytme kan demaskere den atriale aktivitet ved sinustakykardi, atrieflagren og fokal atrial takykardi og kan i mindst 25% af tilfældene terminere de AV-knudeafhængige takykardier [10, 26]. Adenosin er et endogent nukleosid, som ligeledes sænker AV-overledningshastigheden og medfører forbigående AV-blok. Overledningen over accessorerne ledningsbaner påvirkes typisk ikke. Adenosin kan terminere stort set alle tilfælde af AV-nodal-*re-entry*-takykardi og AV-*re-entry*-takykardi og op mod 80% af tilfældene af fokal atrial takykardi [7, 27]. Adenosin gives som hurtig intravenøs bolus som regel i en stor perifer vene, og der skyldes efter med 20 ml saltvand. Effekten indtræder typisk 15-30 sekunder efter indgift, og da halveringstiden blot er 10-15 sekunder, ses der ikke kumuleret effekt af konsekutive doser [2, 24, 25]. Initialt gives der 6 mg. Ved manglende respons suppleres der med 12 mg efter 1-2 minutter. Ved fortsat manglende respons gives der yderligere 12 mg. Hvis midlet gives til hjertetransplanterede patienter igennem et centralt venkateter eller til patienter, der er i

behandling med dipyridamol eller carbamazepin, halveres initialdosen [24, 25]. Adenosin er kontraindiceret ved astma. Der foretages kontinuerlig ekg-monitoring, optimalt 12-aflednings-ekg, under og 3-5 minutter efter indgift. Ved mistanke om AV-re-entry-takykardi bør en defibrillator være umiddelbart tilgængelig pga. risiko for at initiere præexciteret atrieflimren [28].

EFTERBEHANDLING

Formålet med efterbehandlingen er først og fremmest at bedre livskvaliteten, hvorfor den endelige strategi vælges på baggrund af symptombyrde og patientpræférence. Ved sjældne og kortvarige anfall instrueres patienten i vagusstimulation. Øvrige patienter tilbydes radiofrekvensablation, der medfører en helbredelsesrate på 90-95%, eller medicinsk behandling i form af betablokker, klasse Ic-antiarytmika eller kalciumentagonist af nondihydropyridin type [1, 6]. Verapamil og digoxin er kontraindicerede hos voksne med Wolff-Parkinson-Whites syndrom, da man kun hæmmer AV-knuden og ikke det accessoriske ledningsbundt, hvilket under atrieflimren kan medføre uhensigtsmæssig, hurtigere ventrikulær rytme [29, 30]. Alle patienter, der får påvist deltatak ved ekg, bør uanset symptomer henvises til elektrofysiologisk vurdering på et invasivt hjertecenter [1, 6].

KONKLUSION

Paroksystisk SVT er et relativt hyppigt problem. Ofte er det muligt at stille diagnosen ud fra patientens kliniske fremtræden og et 12-aflednings-ekg. Hæmning af AV-knuden anvendes både diagnostisk og terapeutisk. Den endelige behandling kan omfatte instruktion i vagale manøvrer, medicinsk behandling eller radiofrekvensablation.

SUMMARY

Dragana Rujic, Jens Sundbøll, Bawer Jalal Tofiq,

Jens Cosedis Nielsen & Manan Pareek:

Initial evaluation and management of paroxysmal supraventricular tachycardia

Ugeskr Læger 2016;178:V09150770

The paroxysmal supraventricular tachycardias (SVT) are commonly encountered arrhythmias and include atrioventricular nodal re-entrant tachycardia, atrioventricular reciprocating tachycardia, and focal atrial tachycardia. These tachycardias share several clinical features as well as similar management strategies. The probable mechanism of paroxysmal SVT can often be diagnosed from the clinical findings and a 12-lead ECG. This review describes the initial evaluation and treatment of patients with paroxysmal SVT, including distinctive features from the most important differential diagnoses.

KORRESPONDANCE: Manan Pareek. E-mail: mananpareek@dadlnet.dk

ANTAGET: 25. november 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. januar 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Page RL, Joglar JA, Caldwell MA et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 16, sep 2015 (epub ahead of print).
- Ferguson JD, DiMarco JP. Contemporary management of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 2003;107:1096-9.
- Orejarena LA, Vidaillet Jr, DeStefano F. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:150-7.
- Marchlinski FE. Diagnosing the mechanism of supraventricular tachycardia: restoring the luster of a fading art. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2359-61.
- Whinnett ZI, Sohaib SM, Davies DW. Diagnosis and management of supraventricular tachycardia. *BMJ* 2012;345:e7769.
- Haarbo J, Nielsen JC. Supraventrikulær takykardi. Dansk Cardiologisk Selskab. National Behandlingsvejledning 2015. <http://nbv.cardio.dk/svt>. (22. sep 2015).
- Link MS. Evaluation and initial treatment of supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2012;367:1438-48.
- Delacretaz E. Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2006;354:1039-51.
- Antzelevitch C, Burashnikov A. Overview of basic mechanisms of cardiac arrhythmia. *Card Electrophysiol Clin* 2011;3:23-45.
- Sohinki D, Obel OA. Current trends in supraventricular tachycardia management. *Ochsner J* 2014;14:586-95.
- González-Torrecilla E, Almendral J, Arenal A et al. Combined evaluation of bedside clinical variables and the electrocardiogram for the differential diagnosis of paroxysmal atrioventricular reciprocating tachycardias in patients without pre-excitation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2353-8.
- Gürsoy S, Steurer G, Brugada J et al. Brief report: the hemodynamic mechanism of pounding in the neck in atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *N Engl J Med* 1992;327:772-4.
- Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:153-6.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
- Granada J, Uribe W, Chyou et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2242-6.
- Katritsis DG, Camm AJ. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation* 2010;122:831-40.
- Kalbfleisch SJ, el-Assadi R, Calkins H et al. Differentiation of paroxysmal narrow QRS complex tachycardias using the 12-lead electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:85-9.
- González-Torrecilla E, Almendral J, Arenal A et al. Independent predictive accuracy of classical electrocardiographic criteria in the diagnosis of paroxysmal atrioventricular reciprocating tachycardias in patients without pre-excitation. *Europace* 2008;10:624-8.
- Liuba I, Jönsson A, Säfström K et al. Gender-related differences in patients with atrioventricular nodal reentry tachycardia. *Am J Cardiol* 2006;97:384-8.
- Goyal R, Zivin A, Souza J et al. Comparison of the ages of tachycardia onset in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia and accessory pathway-mediated tachycardia. *Am Heart J* 1996;132:765-7.
- Steurer G, Gürsoy S, Frey B et al. The differential diagnosis on the electrocardiogram between ventricular tachycardia and preexcited tachycardia. *Clin Cardiol* 1994;17:306-8.
- Fengler BT, Brady WJ, Plautz CU. Atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome: ECG recognition and treatment in the ED. *Am J Emerg Med* 2007;25:576-83.
- Rosso R, Kistler PM. Focal atrial tachycardia. *Heart* 2010;96:181-5.
- Deakin CD, Nolan JP, Soar J et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2010;81:1305-52.
- Neumar RW, Otto CW, Link MS et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122:S729-67.
- Appelboam A, Reuben A, Mann C et al. Postural modification to the standard Valsalva manoeuvre for emergency treatment of supraventricular tachycardias (REVERT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1747-53.
- DiMarco JP, Miles W, Akhtar M et al. Adenosine for paroxysmal supraventricular tachycardia: dose ranging and comparison with verapamil. The Adenosine for PSVT Study Group. *Ann Intern Med* 1990;113:104-10.

28. Strickberger SA, Man KC, Daoud EG et al. Adenosine-induced atrial arrhythmia: a prospective analysis. Ann Intern Med 1997;127:417-22.
29. Product Monograph Isoptin SR – Abbott, 2014. www.abbott.ca/docs/ISOPTIN-SR-PM-E.pdf (22. sep 2015).
30. Product Monograph Digoxin Injection, CSD – Sandoz, 2013. www.sandoz.ca/cs/groups/public/@sge_ca/documents/document/n_prod_1301116.pdf (22. sep 2015).