

Laboratorinė medicina.
2012, t. 14, Nr. 1(53), p. 18–21.

Širdį veikiančių glikozidų ir antiaritminių vaistų skyrimas vaikams, sergantiems įgimtomis mitochondrinės riebalų rūgščių oksidacijos ligomis, esant metabolinėms krizėms

Birutė Skerlienė¹
Odeta Kinčinionė¹
Willy Lehnert²

Santrauka

Neretai ūminės metabolizmo dekomensacijos (MD) priežastimi gali tapti pirminiu ar antriniu būdu išsivystęs mitochondrinis riebalų rūgščių oksidacijos (RRO) sutrikimas. Įgimti RRO defektai yra svarbi grįžtamos kardiomiopatijos išsivystymo priežastis kūdikystėje. Pagrindinių substratų oksidacijos stoka mitochondrijose silpnina miokardo funkciją. Ilgų grandžių acilkarnitinai (IGAK) ir kitos tarpinio metabolizmo medžiagos ardo mitochondrijų membranas, sutrikdo ATF naudojančių jonų siurblių veiklą ir atitinkamų jonų balansą, sukelia širdies aritmiją ir kardiomiocitų nekrozę. Širdį veikiantys glikozidai (ŠVG) ir antiaritminiai (AA) vaistai gali dar labiau pagilinti metabolinius sutrikimus kardiomiocite MD metu. Straipsnyje aptariama kūdikių širdies veiklos nepakankamumo ir širdies aritmijų etiopatogeneze esant įgimtų RRO defektui, kai kurios ŠVG ir AA vaistų farmakodinaminės savybės ir jų nepageidaujamo poveikio ryšys su genetiškai nevisaverte RRO mitochondrijose, pateikiant klinikinių atvejų aprašymą. Kūdikiui, kuriam buvo laiku įtarta ir koreguota įgimto RRO sutrikimo dekomensacija, kardiomiopatijos požymiai išnyko. Kitam kūdikiui ŠVG ir amiodarono skyrimas, nepakankamai koregavus organizmo homeostazės pokyčius, galėjo negrįžtamai apsunkinti miokardo būklę. Ūminio širdies veiklos nepakankamumo ir širdies aritmijų, išsivystančių įgimtų RRO defektu MD metu, gydymas ŠVG, AA vaistais gali būti komplikuoatas dėl didelių metabolinių pokyčių kardiomiocituose ir visame organizme. Spėjama, kad ŠVG ir AA vaistų nepageidaujamas poveikis gydant vaikų širdies patologiją gali būti susijęs su nediagnozuotais genetiniais medžiagų apykaitos defektais mitochondrijose.

Reikšminiai žodžiai: kardiomiopatijos, miokarditas, širdies veiklos nepakankamumas, aritmija, širdį veikiantys glikozidai, amiodaronas, mitochondrijos, jonų kanalai, riebalų rūgščių oksidacija, įgimti defektai.

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika, Vilnius
Clinic of Children's Diseases of Vilnius University Faculty of Medicine, Vilnius
El. paštas: birute.skerliene@mf.vu.lt

²Freiburgo universiteto Vaikų ligų klinikos Medžiagų apykaitos tyrimų laboratorija, Freiburg, Vokietija
Metabolic Unit of Freiburg University Children's Hospital, Freiburg, Germany

ĮŽANGA

Įgimtiems mitochondrinės riebalų rūgščių oksidacijos (RRO) defektams yra būdingas miokardo pažeidimas ir kardiomiopatija (KMP) [1]. Širdį veikiančių glikozidų (ŠVG), antiaritminių (AA) preparatų ir kitų vaistų nepageidaujamo poveikio pavojus gydančiam vaikui miokarditą, dilatacinę KMP ar kitą miokardo patologiją, kuriai būdingas širdies veiklos nepakankamumas bei ritmo ir laidumo sutrikimai, yra gerai žinomas. Nepageidaujamas vaistų poveikis kai kuriais atvejais gali būti susijęs su jų toksišku poveikiu ląstelių membranoms, įgimtais mitochondrijų defektais ir apykaitos sutrikimais [2].

Šio straipsnio tikslas yra apžvelgti kūdikių širdies veiklos nepakankamumo ir širdies aritmijų etiopatogenezę esant įgimtų RRO defektui, kai kurias ŠVG ir AA preparatų farmakodinamines savybes ir jų nepageidaujamo poveikio ryšį su genetiškai neįsivertę RRO mitochondrijose, pateikiant klinikinio atvejo aprašymą.

ŠIRDIES PATOLOGIJS KLINIKINIAI YPATUMAI ESANT ĮGIMTŲ RRO DEFEKTŲ METABOLINEI DEKOMPENSACIJAI

Įgimtiems RRO defektams yra būdinga širdies patologija: hipertrofinės, dilatacinės ir restrikcinės KMP, širdies ritmo bei laidumo sutrikimai [1, 3, 4].

Būdinga, kad širdies patologija kūdikiams, turintiems įgimtų RRO defektų, pasireiškia interkurentinės infekcijos fone išsivysčiusios ūminės metabolinės dekompensacijos (MD) metu ir primena infekcinį miokarditą. Įgimtų RRO defektų atveju širdies patologija gali būti ir lėtinė, primenanti latentinės eigos virusinį miokarditą, dilatacinę kardiomiopatiją ar endokardo fibroelastozę. Ši lėtinė širdies patologija dėl interkurentinės infekcijos metu išsivysčiusios MD taip pat gali komplikuotis ūminiu širdies veiklos nepakankamumu [1, 5, 6]. Širdies aritmija gali būti vyraujantis arba vienintelis klinikinis simptomas 25 % naujagimių, turinčių įgimtų RRO defektų [1].

Hipoketoninė hipoglikemija esant MD yra būdingas daugumos įgimtų RRO defektų požymis [1]. Tai, kad hipoglikemijos metu badaujamam (vėmiančiam, nevalganciam) vaikui, sergančiam ūmine miokardo patologija, nėra ketonurijos, – svarbus laboratorinis rodiklis, leidžiantis įtarti RRO defektą. Jei nėra hipoglikemijos, įgimtą

RRO galima įtarti esant hiperamoniemijai, Reye sindromą primenančiai ūminei hepatoencefalopatijai [7].

ŠIRDIES PATOLOGIJS ETIOPATOGENEZĖ ESANT ĮGIMTŲ RRO DEFEKTŲ METABOLINEI DEKOMPENSACIJAI

Viena iš pagrindinių širdies funkcijos bei ritmo ir laidumo sutrikimų etiopatogenezės grandžių MD metu yra: 1) lėtinė miokardo darbui reikalingos energijos, gaunamos iš riebalų rūgščių, stoka; 2) ūminė miokardo darbui reikalingos energijos, gaunamos iš gliukozės ir ketonų, stoka; 3) ūmus didelio kiekio IGAK susikaupimas kardiomiocitų mitochondrijose; 4) ūminė miokardo darbui reikalingos energijos, gaunamos Krebso cikle ir oksidacinio fosforinimo būdu, antrinė stoka [1].

Panašiai miokardo patologija vystosi ir kitų įgimtų tarpinio metabolizmo ligų (organoacidurijų, mitochondropatijų) dekompensacijos metu, jei antriniu būdu sutrikdoma RRO [8–11].

Širdies funkcinių galimybių sumažėjimas ir aritmogeninis IGAK poveikis buvo įrodytas tiriant kardiomiocitų patologinę fiziologiją ir miokardo funkciją išemijos sąlygomis [12]. Suaugusiems ligoniams įprastinė patologija, sukelianti miokardo išemiją, yra širdies vainikinių kraujagyslių sklerozė, dėl kurios nukenčia RRO kardiomiocituose ir kaupiasi aritmogeninį poveikį turintys IGAK [12].

Priešingai nei suaugusiems, vaikams miokardo RRO sutrikimų priežastis dažniau gali būti įgimti metabolizmo defektai. Suaugusieji įgimtų RRO defektų paprastai neturėtų turėti jau vien dėl to, kad asmuo, kuriam neatpažintas ir negydytas įgimtas RRO defektas, iki vyresnio suaugusiojo amžiaus dažniausiai neišgyvena [1].

Energijos trūkumas dėl neįsivertės RRO ir susikaupusių IGAK slopina fermentą adenino nukleotido translokazę – mitochondrijose pasigaminusios ATF nešiklį, kuris perneša ATF per mitochondrijų membranas į sarkoplazmą kitiems siurbliams. Dėl ATF trūkumo slopinama Ca^{2+} -ATF-azė sarkoplazmoje, kardiomiocitų Na^+K^+ -ATF-azė sarkolemoje. Dėl sutrunkusios siurblių veiklos ląstelės viduje didėja Ca^{2+} jonų ir mažėja K^+ jonų koncentracija. Dėl ATF stokos trinka ir kitų siurblių, naudojančių ATF, veikla, trinka miofibrilių veikla, ardamos ląstelių ultrastruktūros. Pasižymėdami detergentų savybėmis, IGAK taip pat

ardo mitochondrijų sienelės. Dėl visų šių priežasčių silpsta miokardo funkcija, atsiranda širdies ritmo ir laidumo sutrikimų, vystosi kardiomiocitų nekrozė [1].

PAGRINDINIAI ĮGIMTŲ RRO SUTRIKIMŲ KARDIOMIOCITUOSE KOREGAVIMO PRINCIPAI

Vaikams, turintiems įgimtą RRO defektą, RRO sutrikimo dekompensacijai išsivystyti svarbesnę reikšmę nei audinių hipoksija suaugusiems žmonėms turi hipoglikemija, atsirandanti dėl sutrikusio prisitaikymo prie badavimo [1]. Ūminė MD pradeda vystytis, kai gliukozės koncentracija kraujyje pasidaro mažesnė nei 3,3 mmol/l [1]. Todėl, gydančiam MD metu išsivysčiusią miokardo patologiją, labai svarbu atkurti gliukozės koncentraciją kraujyje. Tuo tikslu į veną skiriama 10–20 % gliukozės (dozė priklauso nuo MD laipsnio ir širdies nepakankamumo lygio), palaikant jos koncentraciją kraujyje ties 5,5 mmol/l riba [1]. Tuo būdu miokardas aprūpinamas ne tik iš angliavandenių gaunama energija, bet kartu sustabdoma aktyvintų ilgų grandžių riebalų rūgščių pernaša į mitochondrijas, dėl to kardiomiocituose nustoja kauptis toksiški IGAK. Toksiškiems junginiams pašalinti esant sunkiai MD gali prireikti ekstrakorporinės detoksikacijos.

MD dažnai baigiasi mirtimi, ypač jei RRO defektas ligoniui neįtariamasis. Išvengti MD, išsivystančių RRO įgimtų defektų atveju, yra lengviau, nei jas gydyti, nes MD baigtis yra sunkiai prognozuojama. Pastebėta, kad MD korekcija nebūtinai teigiamai koreliuoja su širdies aritmijų farmakologine korekcija. Spėjama, kad tai gali būti susiję su nepageidajamu vaistų poveikiu gydančiam širdies patologiją, išsivystančią metabolinių ligų MD metu [6].

ŠIRDĮ VEIKIANČIŲ GLIKOZIDŲ NEPAGEIDAUJAMO POVEIKIO IR ĮGIMTŲ RRO DEFEKTŲ RYŠYS

Širdį veikiančių glikozidų (ŠVG) toksinis poveikis ir įgimtų RRO defektų atveju išsivystantys pokyčiai siejasi su neigiamu poveikiu Na^+K^+ siurbliui – jo slopinimu.

ŠVG poveikis širdies inotropijai yra susijęs su poveikiu Na^+K^+ siurbliui [20, 21]. Mažos ŠVG dozės padidina katecholaminų koncentraciją miokarde, skatina Na^+K^+ siurblių, tei-

giamai veikia širdies inotropija, ir tai siejasi su katecholaminų koncentracijos padidėjimu. Didesnės ŠVG dozės slopina $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ siurblių [20, 21]. Tai mažina Na^+ jonų gražinimą iš ląstelės vidaus į tarpląstelinę terpę. Kaupiantis Na^+ jonams sarkoplazmoje, mažėja Na^+ koncentracijos gradientas ir Na^+ jonų srautas į ląstelės vidų. Atitinkamai mažėja Ca^{2+} jonų išėjimas iš ląstelės $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ priešinės pernašos metu ir didėja laisvųjų Ca^{2+} jonų koncentracija sarkoplazmoje, kuri didina miokardo susitraukimo jėgą [20, 21].

Toksinis ŠVG poveikis yra susijęs su tolesniu $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ siurblio slopinimu, dėl to ląstelėse labai sumažėja kalio. Tai turi reikšmės širdies ritmo ir laidumo sutrikimų (bradikardijos, ekstrasistolijos, atrioventrikulinės blokados, sinoaurikulinės blokados) vystymuisi [20, 21].

Yra žinoma, kad ŠVG veikia toksiškai, kai yra pažeista širdis, ypač sergant miokarditu, esant hipoksemijai, inkstų, kepenų nepakankamumui, hipoalbuminemijai (pavyzdžiui, sergant hipotrofija). Ypač dažnai ŠVG toksinį veikimą sukelia sutrikusi elektrolitų pusiausvyra, acidozė. Tokios nepalankios sąlygos taip pat susidaro esant MD [1].

AMIODARONO POVEIKIS MITOCHONDRIJŲ FUNKCIJAI

Nepageidaujamas amiodarono poveikis yra sinusinė bradikardija, sinoaurikulinė blokada (ypač skiriant jo kartu su širdį veikiančiais glikozidais), atrioventrikulinė ir intraskilvelinė blokados [22].

Eksperimentiškai nustatytas tam tikras toksinis amiodarono poveikis kardiomiocitų mitochondrijoms. Amiodaronas slopina mitochondrijose vykstančius medžiagų apykaitos procesus: RRO ir oksidacinę fosforinimą, sukelia mitochondrijų vakuolizaciją, perinuklearinę edemą, slopina kardiomiocitų DNR sintezę ir diferenciaciją [2, 13, 14]. Visa tai ardo kardiomiocitų mitochondrijų struktūrą, trikdo miokardo funkciją.

Slopinamasis amiodarono poveikis fermento karnitino palmitoiltransferazės-1 aktyvumui gali turėti ir teigiamą poveikį miokardo išemijos atvejais, nes sarkolemoje susikaupia mažiau aritmogeninį poveikį turinčių IGAK [19, 23].

Yra nuomonių, kad amiodarono skyrimas širdies ritmo sutrikimams gydyti įgimtų RRO defektu atvejais gali dar labiau sutrikdyti širdies veiklą [6].

KLINIKINIS ATVEJIS

Devynių mėnesių mergaitei, turinčiai ūminių MD priepuolių, kurių metu nustatoma hipoketoninė hipoglikemija, ūminė encefalopatija (iki prekomas progresuojantis vangumas), kepenų padidėjimas ir miokardo patologija (priepuolio metu sustorėjusi tarpskilvelinė pertvara ir užpakalinė kairio skilvelio sienelė), buvo įtarta įgimta metabolinė liga su ilgų grandžių RRO oksidacijos sutrikimu. Atkūrus gliukozės koncentraciją kraujyje ir palaikant normalią organizmo homeostazę, kūdikio būklė labai greitai atsitaisė, miokardo pokyčiai išnyko per mėnesį.

Renkant šeiminių anamnezę išaiškėjo, kad šeima turėjo kūdikį, kuris 5 mėn. amžiuje mirė nuo mioperikardito, susirgęs ūmine kvėpavimo takų infekcija. Išnagrinėjus mirusio kūdikio ligos istoriją, pastebėta požymių, kurie leido manyti, kad ir šis ligonis galėjo turėti įgimtą medžiagų apykaitos defektą su RRO sutrikimu. Įtarimą sukėlė pakitę pagrindinių laboratorinių tyrimų rodmenys, ryški hipoglikemija be ketonurijos. Šiam 5 mėn. amžiaus ligoniui kraštutinai sunkios būklės atvykus į ligoninę, buvo diagnozuota pneumonija, mioperikarditas, kardiogeninis šokas, eksikozė, toksikozė, hipotrofija. Gliukozės koncentracija atvykus buvo 2,56 mmol/l. Po 4 val. trukusio intensyvaus širdies ir kraujagyslių sistemos nepakankamumo gydymo ištiko klinikinė mirtis. Ligonis buvo gaivintas. Gliukozės koncentracija tuo metu buvo 1,33 mmol/l, kraujyje ryški kombinuota acidozė. Kaip ir atvykus, laikėsi tachikardija apie 200–220 k/min. Pradėta lėtai lašinti 10 % gliukozė, tęstas intensyvus širdies ir kraujagyslių sistemos nepakankamumo gydymas, dirbtinė plaučių ventilacija, skirta digoksino. Praėjus pusei paros po tokio gydymo ir sulašėjus 100 ml 10 % gliukozės, jos koncentracija kraujyje padidėjo iki 3,68 mmol/l, sunormalėjo šarmų ir rūgščių balansas, išnyko plaučių edema, sumažėjo kepenys ir centrinis veninis spaudimas, diurezė buvo gera, hemodinamika kompensavosi, širdies veikla pagerėjo, tachikardija sumažėjo iki 150–180 k/min. Ligonis buvo nemaitinamas. Praėjus valandai po tokio būklės pagerėjimo, išsivystė sunki širdies aritmija, skirta amiodarono, kūdikis reanimuotas, tačiau mirė.

APTARIMAS

Galima spėti, kad širdies ir kraujagyslių patologijos gydyme neveiksmingu-

ma šiam kūdikiui galėjo lemti metaboliniai kardiomiocitų mitochondrijų pokyčiai, kurie būna labai ryškūs hipoglikemijos metu vaikams, turintiems įgimtą metabolinį defektą su RRO sutrikimu. ŠVG ir amiodaronas galėjo būti laikinai veiksmingi, tačiau nepastoviai koreguojant organizmo homeostazės pokyčius tam tikru momentu galėjo ir pasunkinti miokardo patologiją.

Įgimtų RRO defektų dekomensacijos metu pagrindinių substratų oksidacijos stoka silpnina miokardo funkciją, acilkarnitinai ardo membranas ir sukelia kardiomiocitų lizę, sutrikdo ATF naudojančių jonų siurblių veiklą ir elektrolitų balansą. Dėl šių kardiomiocituose besivystančių pakitimų kardiogeniniam šokui, ūminiam širdies veiklos nepakankamumui ir aritmijoms gydyti skiriamų preparatų jų derinių (ŠVG, adrenomimetikų, antiaritminių preparatų) poveikis gali tapti neprognozuojamas. Žinoma, kad ŠVG inotropinis poveikis gaunamas slopinant $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ siurblių, tačiau, kaip jau parodyta, RRO sutrikimų metu šis siurblys jau būna slopinamas, kaip ir kiti ATF naudojančios siurblių. Todėl tikėtina, kad tokiu atveju kyla pavojus ŠVG toksiniam poveikiui išsivystyti. Ūminio širdies veiklos nepakankamumo ir širdies aritmijų, kardiogeninio šoko, išsivystančių įgimtų RRO defektų MD metu, gydymas ŠVG, antiaritmiais preparatais ir kitais intensyviojoje terapijoje taikomais preparatais gali būti komplikotas ne tik dėl sudėtingo šių preparatų derinimo tarpusavyje, bet ir dėl didelių metabolinių pokyčių kardiomiocituose ir visame organizme.

IŠVADOS

1. Įgimtiems RRO defektams būdingas ūmus širdies veiklos nepakankamumas ir aritmijos ūminės metabolinės dekomensacijos metu.
2. Ūminio širdies ir kraujagyslių sistemos veiklos nepakankamumo, išsivystančio neatpažinto įgimto pirminio arba antrinio RRO defekto metabolinės dekomensacijos metu, gydymas širdį veikiančiais glikozidais, antiaritmiais vaisiais ir kitais kardiotropiniais preparatais gali būti rizikingas dėl greitesnio nepageidaujamo poveikio pavojaus.
3. Širdį veikiančių glikozidų, antiaritminių preparatų nepageidaujamas poveikis gali būti susijęs su genetinėmis mitochondrinės medžiagų apykaitos defektais. ◆

Gauta: 2012 03 01
Priimta spaudai: 2012 03 26

Summary

TREATMENT OF CHILDREN SUFFERING FROM AN INBORN ERROR OF MITOCHONDRIAL FATTY ACID -OXIDATION WITH CARDIAC GLYCOSIDES AND ANTIARRHYTHMICS DURING ACUTE METABOLIC DECOMPENSATION

Birutė Skerlienė, Odeta Kinčienė, Willy Lehnert

Frequently primary or secondary mitochondrial fatty acid -oxidation (FAO) defects are causing acute metabolic decompensation. Inborn errors of fatty acid metabolism are also important causes of reversible cardiomyopathy in infancy. Insufficient mitochondrial -oxydation of the main substrates suppress the function of myocardium. Long-chain acylcarnitines and other pathologic metabolites cause damage of mitochondrial

membranes, disturb action of the ATP-dependent ion pumps and the corresponding ionic equilibrium, inducing thereby cardiac arrhythmia and destruction of cardiomyocytes. Etiopathogenesis of heart failure and arrhythmias in infants with inborn FAO defects, the pharmacodynamic characteristics of cardiac glycosides (CG) and some antiarrhythmics (AA) as well as correlation of their side effects with injured mitochondrial FAO is discussed, present-

ing a clinical cases as an example. The cardiomyopathy in infant was demonstrated to be reversible as a result of the suspicion of the inborn FAO defect and the homeostasis correction in due time. The irreversible myocardium damage possibly aggravated by CG and amiodarone was demonstrated in infant with the homeostasis alterations not corrected in prompt way. Metabolic disturbances in cardiomyocytes can be worsened by CG and AA during acute decompensation. In some cases uncommon side effects of CG and AA can be caused by an undiagnosed FAO defect.

Keywords: cardiomyopathies, myocarditis, heart failure, arrhythmia, cardiac glycosides, amiodarone, mitochondria, ion channels, fatty acid oxidation, inborn defects.

LITERATŪRA

1. Roe CR, Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill 2001; p. 2297–326.
2. Waldhauser KM. Mitochondrial toxicity of drugs. PhD Thesis. University of Basel, Faculty of Science, 2008. http://edoc.unibas.ch/diss/DissB_8339
3. Bonnet D, de Lonlay-Debeney P, Gautier I. Efficiency of metabolic screening in childhood cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1998; 19: 790–3.
4. Bonnet D, Martin D, de Lonlay P, Vilain E, Jouvet P, Rabier D, et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation* 1999; 100: 2248–53.
5. Dereddy NR, Kron D, Krishnan U. Defects in long chain fatty acid oxidation presenting as severe cardiomyopathy and cardiogenic shock in infancy. *Cardiology in the Young* 2009; 19: 540–2.
6. Choong K, Clarke JTR, Cutz E, Pollit RJ, Olpin SE. Lethal cardiac tachyarrhythmia in a patient with neonatal carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *Pediatr Develop Pathol* 2001; 4: 573–9.
7. Saudubray J-M, Charpentier C. Clinical phenotypes: diagnosis/algorithms. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001; p. 1327–406.
8. Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, Jais JP, Rabier D, de Keyzer Y, et al. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr* 2010; 156: 128–34.
9. Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and molecular basis of inherited disease. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001; p. 2165–95.
10. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001; p. 1909–64.
11. Shoffner JM. Oxidative phosphorylation diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001; p. 2367–24.
12. Kantor PF, Dyck JRB, Lopaschuk GD. Fatty acid oxidation in the reperfused ischemic heart [Review]. *Am J Med Sci* 1999; 318: 3–14.
13. Fromenty B, Letteron P, Fish C, Berson A, Deschamps D, Pessayre D. Evaluation of human blood lymphocytes as a model to study the effects of drugs on human mitochondria. Effects of low concentrations of amiodarone on fatty acid oxidation. *Biochem Pharmacol* 1993; 46: 421–32.
14. Yasuda SU, Sausville EA, Hutchins JB, Kennedy T, Woosley RL. Amiodarone-induced lymphocyte toxicity and mitochondrial function. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: 94–100.
15. Stark G, Windisch M, Haller EM. Acute effects of amiodarone on ultrastructure and electrical activity of isolated guinea pig hearts. *Cardiovasc Res* 1991; 25: 807–14.
16. Nag AC, Lee ML, Shepard D. Effect of amiodarone on the expression of myosin isoforms and cellular growth of cardiac muscle cells in culture. *Circ Res* 1990; 67: 51–60.
17. Martnez-Quintana E, Peña-Quintana L, Artles-Vizcaíno JA, Rodríguez-González F. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency and cardiogenic shock. *Int J Cardiol* 2009; 136(1): e1–2. Epub 2008 Jul 26.
18. Martnez Quintana E, Peña Quintana L, Rodríguez González F. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency and cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(12): 1332–4.
19. Corr PB, Creer MH, Yamada KA, Saffitz JE, Sobel BE. Prophylaxis of early ventricular fibrillation by inhibition of acylcarnitine accumulation. *J Clin Invest* 1989; 83: 927–36.
20. Ehle M, Patel C, Giugliano RP. Digoxin: clinical highlights. A review of digoxin and its use in contemporary medicine. *Crit Pathways in Cardiol* 2011; 10: 93–8.
21. Thacker D, Sharma J. Digoxin toxicity. *Clinical Pediatrics* 2007; 46(3): 276–9.
22. Masi S, de Cléty SC, Anslot C, Demaille T. Acute amiodarone toxicity due to an administration error: could excipient be responsible? *Br J Clin Pharmacol* 2008; 67(6): 691–3.
23. Kennedy JA, Unger SA, Horowitz JD. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase-I in the rat heart and liver by perhexiline and amiodarone. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 273–80.