

doi: 10.3897/bgcardio.30.e118587

## ПИРИДОСТИГМИН-ИНДУЦИРАНА СИМПТОМНА БРАДИКАРДИЯ ПРИ БОЛНА С АТОНИЯ НА ПИКОЧНИЯ МЕХУР

Ж. Колев<sup>1, 2</sup>, Д. Топалов<sup>1, 2</sup>, А. Ангелов<sup>1, 2</sup>, Ж. Илиева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет „Проф. Д-р П. Стоянов“ – Варна  
<sup>2</sup>Първа клиника по кардиология, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна

## PYRIDOSTIGMINE INDUCED SYMPTOMATIC BRADYCARDIA IN A PATIENT WITH ATONIC BLADDER

Zh. Kolev<sup>1, 2</sup>, D. Topalov<sup>1, 2</sup>, A. Angelov<sup>1, 2</sup>, Zh. Ilieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical University – Varna  
<sup>2</sup>First Cardiology Clinic, University Hospital „Sveta Marina“ – Varna

### Резюме.

Медикаментозно обусловените симптоматични брадикардии са честа причина за хоспитализация в кардиологична клиника. Познаването на причинителите на такъв тип брадикардии е важно за правилното поведение при пациентите. Пиридостигминовият бромид е индиректен парасимпатикомиметик, инхибитор на ензима холинестераза. Пиридостигминът потиска разграждането на ацетилхолина, който е естествен трансмитер на нервните импулси от соматичната и парасимпатиковата нерва система. Въпреки сравнителната си безопасност и ефективност в редки случаи са наблюдавани проводни нарушения на сърцето. В представения клиничен случай докладваме за пациентка с атония на пикочния мехур, лекувана с пиридостигминов бромид. Болната развива рядка нежелана лекарствена реакция към медикамента с изява на атриовентрикуларен блок II степен тип 2:1 с изразена симптоматика, налагаща хоспитализация в интензивно кардиологично отделение.

### Ключови думи:

брадикардия, атриовентрикуларен блок, пиридостигмин, атония на пикочния мехур

### Адрес

д-р Жеко Колев, Първа клиника по кардиология, УМБАЛ „Света Марина“, бул. „Христо Смирненски“ №1, 9010

### за кореспонденция:

Варна, e-mail: Zheko.Kolev@mu-varna.bg

### Abstract.

Drug induced bradycardia is a frequent reason for hospitalization in cardiology clinic. Knowing the causes of this type of bradycardia is important for the proper management of these patients. Pyridostigmine bromide is an indirect parasympathomimetic drug, inhibitor of the cholinesterase enzyme. Pyridostigmine decrease the breakdown of acetylcholine, which is the natural neurotransmitter of the electrical impulses send by the somatic and parasympathetic nervous systems. Despite its relative safety and effectiveness, in rare cases there have been reports of conduction disturbances of the heart. In this clinical case report, we present a patient with atonic bladder treated with pyridostigmine. The patient developed a rare adverse reaction of the drug with an induced second-degree atrioventricular block 2:1 type. The bradycardia caused pronounced symptoms which forced hospitalization in intensive cardiology clinic.

### Key words:

bradycardia, atrioventricular block, pyridostigmine, atonic bladder

### Address

Zheko Kolev, MD, First Cardiology Clinic, University Hospital „Sveta Marina“ – Varna, 1, Hristo Smirnenski Bul.,

### for correspondence:

BG – 9010 Varna, e-mail: Zheko.Kolev@mu-varna.bg

## ВЪВЕДЕНИЕ

Първичните функционални нарушения на долните пикочни пътища се срещат сравнително често. При тях липсват лезии на гръбначномозъчните нерви от лумбосакралния отдел и затова е прието

## INTRODUCTION

The primary functional disorders of the lower urinary tract are relatively common. In them, there are no lesions of the spinal nerves from the lumbo-sacral area and they are frequently called neurogenic weak-

да се означават като неврогенна слабост на пикочния мехур. Етиологията им е свързана с нарушения в терминалната периферия на вегетативната нервна система, осигуряваща функционалната активност на пикочния мехур, уретралните сфинктери и уретрата. Детрузор-сфинктер диссинергия от хипорефлекторен тип се характеризира се с увеличен мехурен обем, недостатъчна детрузорна контракция по време на уриниране и сфинктерна диссинергия. Често е налице остатъчна урина в мехура. Това нарушение се съпътства често от бактериурия. При този тип неврогенна слабост на пикочния мехур болните уринират трудно, с напъване, като след уринирането остава чувство за непълно изпразване на пикочния мехур. Друг тип неврогенна слабост е чистата детрузорна хипорефлексия. Представлява потискане на проприоцептивната сетивност на пикочния мехур, при което болните не получават позиви за уриниране дори при препълване на пикочния мехур. Болните са с голям пикочен мехур и уринират рядко с различно количество остатъчна урина в пикочния мехур след уриниране. Диагнозата се поставя по повод на случайно открити, лекувани и повтарящи се уринарни инфекции. За лечение на неврогенната слабост на пикочния мехур се използват лекарствени препарати, които повлияват функционалната активност на пикочните пътища [1], като се прилагат стимулиращи и потискащи функционалната активност средства. Холиномиметиците (неостигмин, синтостигмин, пиридостигмин) стимулират детрузора и имат периферен и централен ефект. Те действат като индиректни парасимпатикомиметици, блокирайки ензима ацетилхолинестераза, разграждащ този невромедиатор. Появата на нежелани реакции обикновено е зависима от дозата и се определя от натрупването на голямо количество ацетилхолин около М- и N-холинорецепторите в различните тъкани и органи. По време на лечението с пиридостигмин (предимно за дози от 150 mg до 200 mg перорално) могат да възникнат потене, засилено отделяне на слюнка, засилено слъзоотделяне, засилена бронхиална секреция, гадене, повръщане, диария, коремни спазми (поради повишената стомашно-чревна активност), чести позиви за уриниране, инконтиненция на урина, мускулен тремор, мускулни крампи, мускулна слабост или нарушения в акомодацията за виждане на близко и далечно разстояние. След прием на по-високи дози (500 до 600 mg пиридостигминов бромид дневно, перорално) могат да се появят следните реакции: артериална хипотония и брадикардия. Няма достатъчно данни каква е честотата на нежеланите сърдечно-съдови реакции. Докладвани са малък брой случаи. Обичайно наблюдаваните нежелани реакции отзвучават бързо, тъй като тоталният плазмен клирънс на медикамента се осъществява много бързо (0,65 l/h/kg при здрави индивиди).

ness of the bladder. The etiology is due to pathology of the peripheral parts of vegetative nervous system, which provides the functional activity of the bladder, urethral sphincters and the urethra. The dyssynergia of the detrusor and sphincter muscle of the bladder of hyporeflexive type is characterized by enlarged bladder, weak detrusor muscle contraction during urination and a sphincter muscle dyssynergic contraction. There is residual urine in the bladder. This pathology is commonly accompanied by bacteriuria. In this type of neurogenic bladder, the patients have urinary hesitancy and after urination there is a feeling of incomplete emptying of the bladder. Another type of neurogenic bladder is the pure hyporeflexia of the detrusor muscle. In this condition there is a very low proprioceptive sensitivity of the bladder, in which case the patients have do not feel an urge to urinate even in an overfilled bladder. These patients have enlarged bladder and urinate rarely with residual urine left in the bladder. The diagnosis is often made due to accidentally found and treated lower urinary tract infections. There are different medications that affect the functional activity of the urinary tract, that are used for the treatment of neurogenic bladder [1]. The cholinomimetics (neostigmine, syntostigmine, pyridostigmine) stimulate the detrusor muscle and have a peripheral and central effect. They act as indirect parasympathomimetics blocking the enzyme acetylcholine esterase that breaks down the neural mediator acetylcholine. The appearance of adverse side effects of these drugs is usually dose dependent. The side effects are caused by the accumulation of acetylcholine around the M- and N-cholinoreceptors in the different organs and tissues. During the usage of pyridostigmine (mainly for doses between 150 mg to 200 mg, p.o.) there can be seen excessive sweating, salivation, lacrimation, bronchial secretion, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal spasms with pain, frequent urination, urinary incontinence, tremor, muscle cramps, weakness, problems with the eye accommodation. When higher doses of the drug are taken (around 500 to 600 mg of pyridostigmine daily) cholinergic crisis can be seen with arterial hypotension, bradycardia and respiratory failure. There is not enough data about the incidence of the cardiac adverse side effects of the cholinomimetics. Only a small number of cases have been reported. Usually the side effects fade away quickly due to the fast total plasma clearance of the drug (0,65 l/h/kg in healthy individuals).

## ОПИСАНИЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме пациентка на 67 години, която постъпва в интензивна кардиологична клиника по спешност с оплаквания от силна коремна болка, изпотяване, гадене, задух, изразена астено-адиномия, пресинкопална симптоматика. При физикалния преглед се установи, че жената е в средно увредено общо състояние, контактна, адекватна, заемаща активно положение в леглото, афебрилна, психомоторно възбудена. Кожата и видимите лигавици бяха с нормална оцветка, изпотени. Гръдният кош бе симетричен, а везикуларното дишане – без добавени хрипове, двустранно. Имаше ритмична сърдечна дейност с честота 50 уд./min, ясни тонове без прибавени шумове. Артериалното ѝ налягане бе 150/90 mm Hg. Коремът бе над нивото на гръдния кош, мек, болезнен дифузно при палпация. Сукусио реналис беше отрицателно двустранно. Болната сподели за придружаващи заболявания: хипертонична болест, захарен диабет тип 2, болест на Бехтерев. У дома е провеждала терапия със: телмисартан/амлодипин 80/5 mg x 1 таблетка вечер, метформин 2 x 1000 mg. След преглед и ЕКГ (фиг. 1) в Спешно приемно отделение болната е насочена за хоспитализация. Поради липсата на втори QRS-комплекс на направената кардиограма в Спешно отделение трудно може да се определи сърдечната честота, но видимо е не повече от 35 уд./min. Интерпретирана е от насочващия лекар като атрио-вентрикуларен блок II степен тип 2:1. При постъпване в Клиниката при направената електрокардиограма се наблюдава изразен атрио-вентрикуларен блок I степен с PQ-интервал – 300 ms (фиг. 2). При мониторингто електрикардиографско наблюдение се регистрираха няколко епизода на атрио-вентрикуларен блок II степен тип 2:1, с камерна честота до 28 уд./min на фона на изразена симптоматика от гадене и световъртеж (фиг. 3). От проведените лабораторни изследвания не се установиха значими отклонения, а извършената ехокардиография показа единствено левокамерна хипертрофия и диастолна дисфункция по типа на абнормна релаксация. В първите часове от хоспитализацията симптоматиката бе доминирана от изразена коремна болка при наличие обективно на балониран корем, силно болезнен при палпация. Проведените ултразвуково изследване, компютърна томография на абдомен и консулт с хирург изключиха наличието на остър хирургичен корем.

След допълнително снемане на анамнеза се оказа, че пациентката е била хоспитализирана преди месец в нефрологична клиника по повод на дизурични оплаквания. Там се установява уроинфекция с изразена ретенция на урина в пикочния мехур и лекостепенни хидронефрози двустранно. След консулт

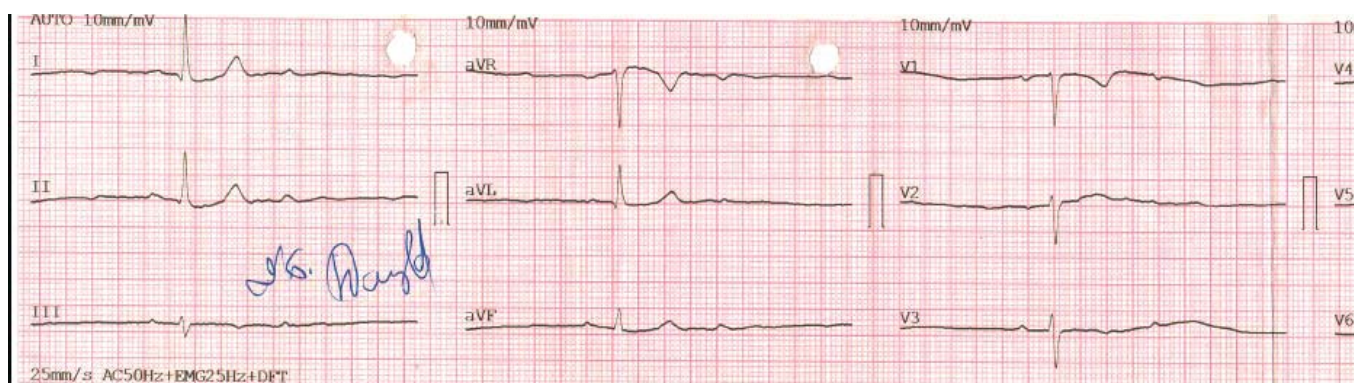
## CLINICAL CASE

We present a 67 years old female patient, who was admitted emergently in the intensive cardiology clinic. She complained of a strong abdominal pain, profuse sweating, nausea, dyspnea, astheno-ady-namic syndrome and presyncope. The physical exam showed a patient in distress, the patient was alert, active position in the bed, afebrile. Diaphoretic skin. Symmetric chest, vesicular breathing with no wheezes or crackles. Regular heart rhythm with heart rate of 50 bpm. Clear heart sounds with no murmurs, blood pressure 150/90 mmHg. An abdomen above the chest level, soft, diffusely painful on palpation. Succussio renalis negative on both sides. The patient had history of hypertension, diabetes mellitus type 2, Bechterew's disease. Medications taken at home: telmisartan/amlodipine 80/5 mg x 1 tablet in the evening, metformin 2 x 1000 mg. After the examination, an electrocardiogram (Fig. 1) was performed in the emergency department. Due to the lack of a second QRS-complex, it is hard to estimate the heart rate but clearly, it is not more than 35 bpm. The electrocardiogram was interpreted as an atrio-ventricular block second-degree type 2:1 and the patient was admitted in the cardiology department. In the first electrocardiogram, after the patient was admitted in the intensive cardiology unit (Fig. 2) there was an atrioventricular block first degree with profound prolongation of PQ-interval of 300ms. During the continuous electrocardiogram monitoring (Fig. 3) in the cardiology unit multiple episodes of atrio-ventricular block second degree type 2:1 with a ventricular rate down to 28bpm were detected. The patient had pronounced nausea and dizziness during those episodes. There were no significant findings on the laboratory blood test. The echocardiography showed only left ventricle hypertrophy and diastolic dysfunction with abnormal relaxation. In the first hours after hospitalization, the main symptoms were the strong abdominal pain exacerbated on palpation with distended abdomen. Abdominal ultrasound, computed tomography and a consult with abdominal surgeon were performed and an acute surgical abdomen was ruled out.

After additional history taking it was found that the patient was hospitalized one month ago in nephrology clinic due to dysuria complaints. A lower urinary tract infection with urine retention in the bladder and mild hydronephrosis bilaterally were found. After consultation with an urologist and ruling

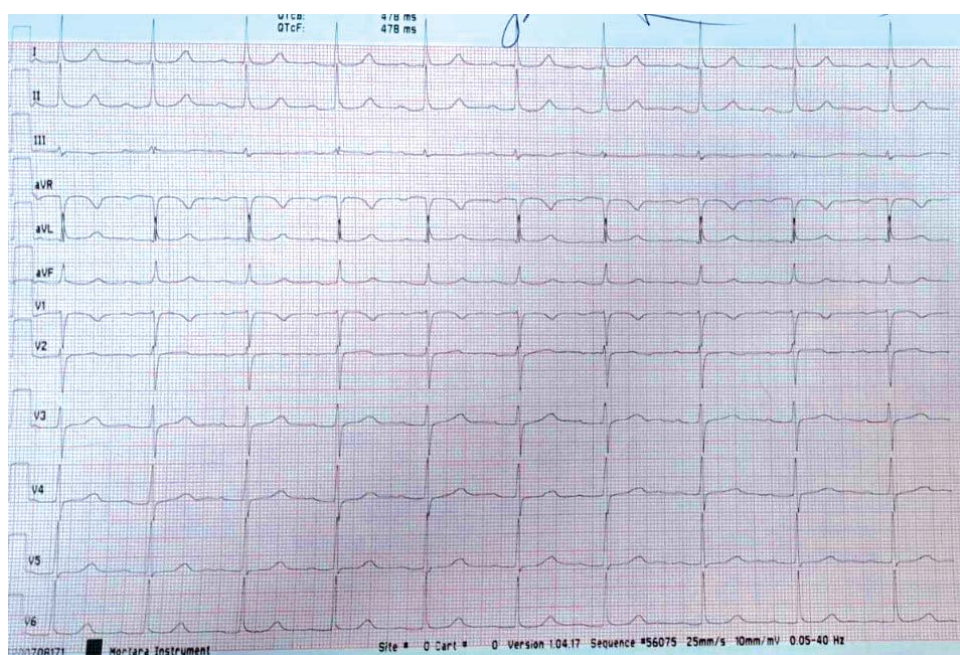
тация с уролог и изключване на механична причина е приета диагноза атония на пикочния мехур. Изписана е от клиниката с постоянен катетър и назначено медикаментозно лечение с пиридостигминов бромид за два месеца, след което е планирана за преоценка на състоянието. След тази нова информация и кратка литературна справка се взе решение за мониторно наблюдение, форсиране на диурезата и изчакване излъчването на медикамента. В хода на пролежаването се наблюдава благоприятна динамика в субективните оплаквания на пациентката. Не се наблюдаваха нови епизоди на атриовентрикуларен блок II степен. Продължителността на проводното време постепенно намаля от 280 милисекунди до 188 милисекунди (фиг. 4). Болната бе дехоспитализирана след две денонощия с препоръки за антихипертензивно лечение без брадикардни медикаменти и с преустановяване на медикамента пиридостигминов бромид.

out mechanical stop to the urine flow, a diagnosis of neurogenic atonic bladder was accepted. The patient was discharged from the clinic with an urinary catheter and pyridostigmine bromide was prescribed for two months, after which she was scheduled for reevaluation of the condition. After this new information, a decision was made to monitor the patient and wait for the clearance of the drug. During the hospital stay, a favorable dynamic in the patient symptoms was observed. No new episodes of atrioventricular block second degree were registered. The conduction time progressively shortened from 280 ms to 188 ms (Fig. 4). The patient was discharged after 2 days with an advice for a hypertensive therapy without bradycardia causing agents and a discontinuation of pyridostigmine bromide.



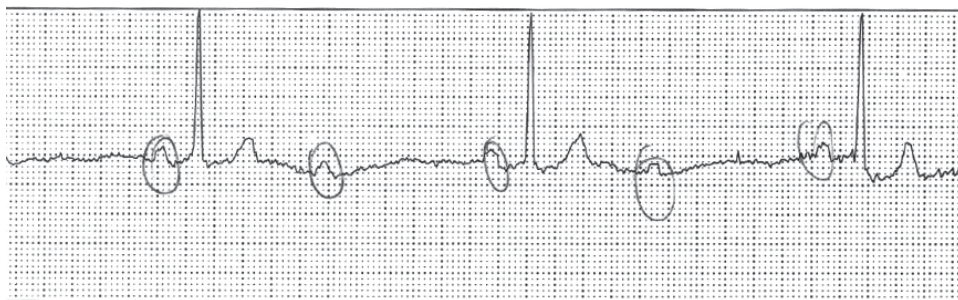
**Фиг. 1.** Електрокардиограма в Спешно приемно отделение. Поради липсата на втори QRS-комплекс трудно може да се определи сърдечната честота, но видимо е не повече от 35 уд./min, интерпретирана от насочващия лекар като AV блок II степен тип 2:1

**Fig. 1.** Electrocardiogram in the emergency department. Due to the lack of a second QRS-complex, it is hard to estimate the heart rate but clearly, it is not more than 35 bpm. The electrocardiogram was interpreted as an atrioventricular block second-degree type 2:1



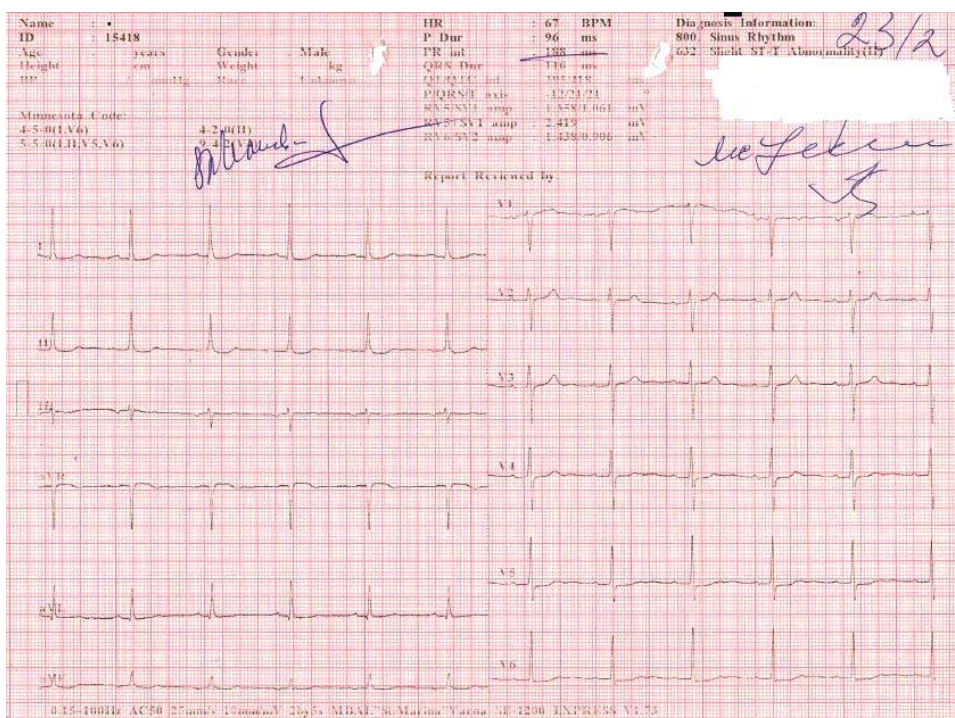
**Фиг. 2.** Електрокардиография при приема на болната в кардиологично отделение. Наблюдава се изразен атриовентрикуларен блок I степен с PQ-интервал-300 ms

**Fig. 2.** Electrocardiogram in the intensive cardiology unit. Atrioventricular block first degree with profound prolongation of PQ-interval of 300 ms



**Фиг. 3.** Запис от електрокардиографско мониторно наблюдение. Атриовентрикуларен блок II степен тип 2:1 с камерна честота до 28 уд./min на фона на изразена симптоматика от гадене и световъртеж

**Fig. 3.** Electrocardiogram monitoring recording. Atrioventricular block second-degree type 2:1 with a ventricular rate down to 28 bpm during pronounced nausea and dizziness from the patient



**Фиг. 4.** Електрокардиограма при изписването. Наблюдава се благоприятна динамика в PQ-интервала в хода на хоспитализацията до 188 ms в дена на дехоспитализация

**Fig. 4.** Electrocardiogram at discharge. Favorable dynamic in the PQ-interval was observed with shortening down to 188 ms at the day of discharge

## ОБСЪЖДАНЕ

Цялостната клинична картина на пациентката от изразената гастроинтестинална симптоматика до атриовентрикуларния блок може да се обясни с приема на парасимпатикомиметика пиридостигмин. Доказателство за това е и пълното изчезване на симптоматиката и брадикардията след спиране на медикамента. Ефектите на ацетилхолина върху сърцето са медиирани чрез мускариновите (M2) рецептори в сърдечната нодална и предсърдна тъ-

## DISCUSSION

The complete clinical picture from the gastrointestinal symptoms to the atrioventricular block can be explained with the taking of the parasympathomimetic pyridostigmine. Evidence of that is total disappearance of symptoms and bradycardia after drug discontinuation. The effects of acetylcholine on the heart are mediated by muscarinic (M2) receptors in the cardiac nodal and atrial tissue. This

кан. Тази рецепторна активация води до забавяне в бавния входящ натриев ток и активиране на калиеви канали с изходящ калиев ток в тези тъкани. По този начин се получава забавяне в автоматизма и проводимостта през атриовентрикуларния възел [2]. Няколко подобни случая на пиридостигмин-индуцирана брадикардия са описани в литературата, като нивото на проводното нарушение е различно. В повечето случаи се засяга атриовентрикуларното съединение, но има описани случаи и на блок в провеждането на ниво синуатриален възел [3-7]. Медикамент-индуцираните брадикардии са важна и често срещана причина за хоспитализации. Британски екип споделя, че 4,32% от всички хоспитализации в тяхната болница се дължат на медикамент-индуцирана брадикардия [8]. Подобни данни (6.2%) се споделят и от други изследователи [9]. Болни с подлежащи проводни нарушения, както и болни с дисфункция на автономната нервна система с преобладаване на парасимпатиковия дял могат да се разглеждат като предразположени към симптомни брадикардии. При тези лица приложението на пиридостигмин трябва да се извършва с повишено внимание. Има описани много методи за оценка на автономната нервна система, базирани на различни органи и системи [10]. Оценката на постуралния отговор на артериалното налягане и на сърдечната фреквенция, както и пробата на Валсалва са много удобни методи за откриване на подлежаща автономна дисфункция на сърдечно-съдовата система при леглото на болния. Извършване на тест с наклонена маса и оценка на вариабилитета на сърдечната честота са специализирани изследвания, които носят много информация за функцията на автономната нервна система. Липсата на рефлексно покачване на сърдечната честота след изправяне, както и липсата на покачване на сърдечната честота по време на втора фаза на пробата на Валсалва бележат нарушена автономна регулация. При нашата пациентка не са правени описаните проби в миналото. Ние също не сме оценявали автономната и нервна система, тъй като болната постъпи по спешност с вече изразено проводно нарушение. Не бяха представени стари кардиограми, които да показват подлежащи проводни нарушения, такива нарушения липсваха и след излъчването на медикамента на контролните електрокардиограми. Възможностите за медикаментозно повлияване на симптоматичните проводни нарушения са ограничени. Според препоръките на Американската кардиологична асоциация за оценка и лечение на пациенти с брадикардия [11] медикамент на първи избор с клас на препоръка IIa, ниво на доказателственост C е медикамента атропин. Действието му се осъществя-

receptor activation leads to slowing in the slow inward sodium current and activation of potassium channels with outward potassium flow in these tissues. In this way there is slowing of the automaticity and conduction through the atrioventricular node [2]. Several similar cases of Pyridostigmine induced bradycardia have been described in the literature with difference in the level of the conduction block. In most of the cases the affected structure is the atrioventricular node but there are cases where the conduction block is in sinoatrial node [3-7]. Drug induced bradycardia is an important and commonly seen reason for hospitalization. A British team found that 4.32% of all hospitalizations in their hospital are due to drug-induced bradycardia [8]. Other investigators share similar data around 6.2% [9]. Patients with underlying conduction disorders as well as a dysfunction of the autonomic nervous system with prevailing parasympathetic part should be viewed as predisposed to symptomatic bradycardia. In these patients, the administration of Pyridostigmine should be done with extra caution. There are many methods based on different organs and systems described for the evaluation of the autonomic nervous system [10]. The orthostatic response of blood pressure and heart rate as well as the Valsalva maneuver are very useful methods of finding an autonomic dysfunction of the cardiovascular system at the bedside of the patient. Tilt-table testing and examination of the heart rate variability are specialized tests that also give a lot of information about the function of the autonomic nervous system. The lack of reflex tachycardia with standing up as well as the lack of rise of the heart rate during the second phase of the Valsalva maneuver show impaired autonomic regulation. In our patient, none of these tests has been performed in the past. We also did not evaluate the autonomic nervous system because the patient was admitted emergently with already evident conduction disturbance. No old electrocardiograms showing underlying conduction disturbances were presented. No electrocardiographic conduction disorders were observed after the elimination of the pyridostigmine. The different ways of pharmacological treatment of the symptomatic bradycardias are limited. According to the American Heart Association guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay [11] the first line treatment with class of recommendation IIa

ва чрез блокиране парасимпатикусовото влияние върху сърцето. Ефектът от медикамента се очаква да е значим при нарушения в проводната система над нивото на снопа на Хис, поради инервацията на тези структури от парасимпатикусовата нервна система. Нарушения в проводната система под нивото на снопа на Хис традиционно имат слаб отговор или не реагират към приложението на атропин поради липса на парасимпатикусова инервация. Други медикаменти с по-слаб клас на препоръка са допамин, изопротеренол, добутамин, адреналин, аминофилин. При нашата пациентка поради преходно рецидивирания характер на проводната патология, липсата на животозастрашаваща симптоматика и евентуалните нежелани лекарствени реакции се възприе активно наблюдение с форсиране на диурезата, без прилагане на описаните по-горе медикаменти. Според препоръките на Европейското кардиологично дружество за сърдечно пейсиране и сърдечна ресинхронизираща терапия от 2021 г. постоянна електрокардиостимулация не се препоръчва при пациенти с атриовентрикуларен блок, дължащ се на временни причини, които могат да бъдат коригирани и предотвратени [12]. Изключването на обратими причини за настъпването на симптомни брадикардии е водещо за правилното поведение при тези болни. Именно такива обратими и транзиторни причини за брадикардия са някои медикаменти. Познаването на подобни лекарства (табл. 1, [12]) може да спести ненужна в тези случаи и не без риск процедура, каквато е имплантирането на постоянен електрокардиостимулатор.

level of evidence C is the drug atropine. It acts by blocking the parasympathetic effects on the heart. The effect of the drug is expected to be significant in conduction disturbances above the level of the His bundle, because these structures are innervated by the parasympathetic nervous system. Conduction disturbances below the level of the His bundle, usually give a weak response or no response to atropine due to the lack of parasympathetic innervation of these structures. Other drugs with lower class of recommendation in patients with symptomatic bradycardia are dopamine, dobutamine, adrenaline, isoproterenol and aminophylline. In our patient due to the transient and recurrent nature of the conduction pathology, the lack of life-threatening symptoms and the potential adverse side effects, none of the described above drugs were administered. Monitoring of the patient and forced diuresis was the adopted management strategy. According to the European Society of Cardiology guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy from 2021 pacing is not recommended in patients with atrioventricular block due to transient causes that can be corrected and prevented [12]. Ruling out reversible causes of symptomatic bradycardia is very important for the proper management of these patients. Such reversible cause for bradycardia are some medications. Knowing such medications, (Table 1, [12]) may save the patient from an unnecessary and not without risks procedure of implanting a permanent electrocardiostimulator.

**Таблица 1. Медикаменти, които могат да причинят брадикардии (източник: Препоръки на Европейското кардиологично дружество за сърдечно пейсиране и сърдечна ресинхронизираща терапия 2021 [12])**

**Table 1. Table with drugs that can cause bradycardia (source: European Society of Cardiology Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy 2021 [12])**

<b>Антихипертензивни медикаменти</b>	недихидропиридинови калциеви антагонисти, централни симпатиколитици
<b>Hypertensive drugs</b>	non-dihydropyridine calcium channel blockers, central sympatholytics.
<b>Химиотерапевтици</b>	паклитаксел, 5-флуороурацил, цисплатина, циклофосфамид, доксорубицин, епирубицин, ритуксимаб и др.
<b>Chemotherapeutics</b>	paclitaxel, 5- fluorouracil, cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, epirubicin, rituximab and others
<b>Антиаритмици</b>	амиодарон, соталол, бета-блокери, флекаинид, пропафенон, дигоксин, дронедазон, дизопирамид, аденозин, прокаинамид и др.
<b>Antiarrhythmics</b>	amiodarone, sotalol, beta blockers, flecainide, propafenone, digoxin, dronedarone, disopyramide, adenosine, procainamide and others
<b>Други</b>	пропофол, мускулни релаксанти, H2-инхибитори, тикагрелор, инхибитори на протонната помпа
<b>Others</b>	propofol, muscle relaxants, H2-inhibitors, ticagrelor, proton pump inhibitors
<b>Психоактивни и невроактивни лекарства</b>	фенитоин, карбамазепин, донепезил, трициклични антидепресанти, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина и др.
<b>Psychoactive and neuroactive drugs</b>	phenytoin, carbamazepine, donepezil, tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and others

## Изводи

С този клиничен случай авторите се опитват да обърнат внимание на медикаментозно обусловените брадикардии, които са честа причина за хоспитализации. Търсенето на по-редки причинители на брадикардии при снемането на лекарствена анамнеза, извън класическите „виновници“ – бета-блокери, дигоксин, недихидропиридинови калциеви антагонисти, не бива да се пропуска. Случаят описва медикамент, рядко водещ до симптомни брадикардии – парасимпатикомиметика пиридостигминов бромид. Познаването на този му ефект предопределя поведението при пациентите, от имплантиране на постоянен електрокардиостимулатор поради симптомна брадикардия до изчакване и наблюдение за излъчването на медикамента, спестявайки по този начин ненужната в случая инвазивна процедура.

*Не е деклариран конфликт на интереси*

## Библиография / References

1. Bayrak Ö, Dmochowski RR. Underactive bladder: A review of the current treatment concepts. *Turk J Urol.* 2019;45(6):401-409. doi: 10.5152/tud.2019.37659
2. Nishimura M, Habuchi Y, Hiromasa S, et al. Ionic basis of depressed automaticity and conduction by acetylcholine in rabbit AV node. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1988;255(1):H7-H14. doi: 10.1152/ajpheart.1988.255.1.H7
3. Benjamin C, Dustin W, Dronacharya L. Pyridostigmine induced heart block requiring ICU admission. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018;8(5):283-284. doi: 10.1080/20009666.2018.1527668
4. Mohammad SK, Abhinav T, Zubair K, et al. Pyridostigmine Induced Prolonged Asystole in a Patient with Myasthenia Gravis Successfully Treated with Hyoscyamine. *Case Reports in Cardiology.* 2017;2017:4. doi: 10.1155/2017/6956298
5. Edward LA, Norman GB, Tatsuji N, et al. Adverse Cardiovascular Effects of Anticholinesterase Medications. *Am J Med Sci.* 1987;293(1):18-23. doi: 10.1097/0000441-198701000-00005
6. Gehi A, Benatar M, Langberg J. Treatment of pyridostigmine-induced AV block with hyoscyamine in a patient with myasthenia gravis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19(2):214-216. doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.00938.x
7. Sarmad S, Chad JC, Haider A, et al. Pyridostigmine-induced high grade SA-block in a patient with myasthenia gravis. *Am J Case Rep.* 2013;14:359-361. doi: 10.12659/AJCR.889484

## CONCLUSION

With this clinical case report, the authors are trying to draw attention to the drug-induced bradycardia, which are a common reason for hospitalization. Looking for rare causes of bradycardia when taking patient history, outside of the classic “culprits”- beta-blockers, digoxin, non-dihydropyridine calcium channel blockers, should not be omitted. This case reports a drug that rarely leads to symptomatic bradycardia (the parasympathomimetic pyridostigmine bromide). Knowing this effect of the drug determines the management of these patients, on one hand implanting a permanent pacemaker due to the symptomatic bradycardia and on the other hand monitoring and waiting for drug clearance, saving the patient from an unnecessary and invasive procedure.

*No conflict of interest was declared*

8. Charlotte G, Adam I, Amit KJM, et al. Drug-related bradycardia precipitating hospital admission in older adults: an ongoing problem. *Eur J Hosp Pharm.* 2022;29(6):336-339. doi: 10.1136/ejpharm-2020-002603
9. Rujichanuntagul S, Sri-on J, Traiwanatham M, et al. Bradycardia in Older Patients in a Single-Center Emergency Department: Incidence, Characteristics and Outcomes. *Open Access Emerg Med.* 2022;14:147-153. doi: 10.2147/OAEM.S351548
10. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci.* 2010;6(1):11-18. doi:10.5114/aoms.2010.13500.
11. Fred MK, Mark HS, Coletta B, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2019;140(8):e382-e482. doi: 10.1161/CIR.0000000000000628
12. Michael G, Jens CN, Mads BK, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2021;42(35):3427-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehab364