



دیگوکسین، مسمومیت و درمان

دکتر حمید همتیار

مرکز کنترل مسمومیت و اطلاعات دارویی مرکز اورژانس کل کشور

دکتر مجتبی مجتهڈزاده

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

فارماکوکینتیک

در بیمارانی با عملکرد کلیوی مناسب، نیمه عمر دیگوکسین ۳۶ ساعت می‌باشد. نیمه عمر حذف دارو در نارسایی کلیه افزایش پیدا می‌کند. دیگوکسین توسط کبد متابولیزه و توسط کلیه دفع می‌شود. کاردیوگلیکوزیدها توسط دیالیز یا

اصطلاح کاردیوگلیکوزیدها بر ترکیباتی که واجد ساختمان کاردنولید متصل به یک یا چند گلیکوزید هستند دلالت دارد. این ترکیبات واجد اثرات اینوتروپیک مثبت بر قلب هستند. علاوه بر کل انگشتانه، ترکیبات دیژیتال در گیاهانی نظیر Lily of valley و وجود دارند (۱، ۴).

(یکی از مکانیسمهای مسمومیت با دیژیتال همین اثر است که باعث فیریلاسیون دهیزی می شود) از طرف دیگر دیژیتال باعث کاهش سرعت هدایت امواج در گره AV و افزایش زمان تحریک ناپذیری موثر گروه AV شده و این مکانیسم استفاده از دیگوکسین در کاهش پاسخ بطئی با ریتم فیریلاسیون دهیزی است و به همین دلیل در فیریلاسیون دهیزی ایجاد شده با دیگوکسین، پاسخ بطئی یا منظم و طبیعی است و یا اینکه همراه برادی کاردی بطئی است (۲۵).

دیگوکسین همچنین واجد اثراتی بر رفلکس پریکاردی است که تظاهرات بالینی آن نامشخص است. دیگوکسین با اعمال اثر بر پمپ Na-K ATPase قلب شاخه صعودی قوس هنله، ایجاد دیورز می کند.

% ۶۶-۹۰	جذب خوراکی
% ۲۵	متابولیسم پیش سیستمیک
ساعت ۲۰-۵۰	نیمه عمر پلاسمایی: محدوده میانگین
ساعت ۳۶	حجم توزیع
کیلوگرم ۷۱	احتمال پروتئینی پلاسما % ۲۵-۳۰

جدول ۱ - فارماکوکینتیک دیگوکسین

ترانسفیوژن از بدن خارج نمی شوند (۱، ۲، ۴).

موارد مصرف

- ۱- فلوتر دهیزی و تاکی کاردی فوق بطئی
- ۲- نارسایی حاد و مزمن بطن چپ
- ۳- نارسایی احتقانی

کلیرانس کراتینین (mp/min)	نسبت دوز نگهدارنده به دوز اولیه
۱۰۰	۱:۲
۵۰	۱:۴
۲۵	۱:۵
۱۰	۱:۶
.	۱:۷

جدول ۲ - تعیین دوز نگهدارنده

نحوه دیژیتالیزه کردن
شروع اثر بعد از مصرف خوراکی ۳۰ تا ۶۰ دقیقه و در تجویز داخل رگی ۱۵ دقیقه می باشد. تجویز داخل عضلانی دیگوکسین به خاطر احتمال درد و همچنین فراهمی زیستی کم و غیرقابل اعتماد انجام نمی شود، در صورتی که دیگوکسین از راه خوراکی قابل مصرف نباشد،

فارماکودینامیک
کلیه مشتقات دیژیتال با کمی تفاوت دارای اثرات یکسانی بوده و با مهار آنزیم - Na - K ATPase و افزایش یون کلسیم داخلی سلولی، باعث بالا رفتن قدرت انقباض میوکارد می شوند (۴). همچنین بر روی هسته عصبی خودکار اثر کرده و باعث حساس شدن بارو- رسپتورهای سینوس کاروتید، تحریک هسته واگ و افزایش پاسخ قلب به تحریکات واگ و آثار استیل کولین می شوند. همچنین به علت داشتن اثرات کولیبریزیک، باعث کاهش سرعت ضربان گره سینوسی شده ولی از طریق تسريع در ریولاریزاسیون و کاهش زمان تحریک ناپذیری نسبی دهیزی، باعث احتمال ایجاد ضربان خودکار در دهیزی می شوند

زمینه‌ای (خصوصاً قلبی) دارد. معمولاً در مقادیر کمتر از ۵mg مسمومیت بارز بروز نمی‌کند هر چند که با مقادیر ۲-۳mg ۲- مسمومیت شدید در افراد سالم نیز گزارش شده است (۲،۵).

مسمومیت با دیگوکسین
صرف گسترده و نمایه درمانی باریک دیگوکسین عمدتاً بر قلب اعصاب مرکزی و

طرف ۲۰ دقیقه و به صورت داخل رگی تزریق می‌شود زیرا تزریق سریع دیگوکسین ایجاد پرفشاری خون و آریتمی می‌نماید (۳).

جهت شروع درمان از دوز $\mu\text{g/kg}$ ۱۲-۲۰ استفاده می‌شود، این مقدار دارو و در ۳ دوز منقسم با فواصل ۶ ساعت تجویز می‌شود. دوز نگهدارنده بر حسب دوز اولیه و عملکرد کلیه تجویز می‌گردد (۱،۲،۳).

مسمومیت مزمن	مسمومیت حاد	اختلالات
تهوع و استقراغ	تهوع و استقراغ	دستگاه گوارش
اختلال هوشیاری و اغما	سردرد، ضعف و بی‌حالی، سرگیجه اختلال هوشیاری و اغما	CNS
تقریباً هر نوع آریتمی ممکن است دیده نشود آریتمی بطئی شایع می‌باشد	برادی آریتمی فوق بطئی، آریتمی بطئی نامشخص است	قلبی-عروقی
در محدوده طبیعی یا مختصر افزایش یافته	بطور مشخص افزایش یافته است	پتانسیم سرم

جدول ۳- خصوصیات بالینی مسمومیت حاد و مزمن با دیگوکسین

گوارش و پتانسیم خلاصه می‌گردد.
تابلوی اصلی مسمومیت با دیگوکسین استقراغ، آریتمی قلبی و اختلال هوشیاری است.
مسمومیت با دیگوکسین به دو فرم حاد و مزمن تقسیم می‌شود که تا حدودی تظاهرات و درمان آنها با هم متفاوت است (جدول ۳).
مهترین و شایعترین تظاهر مسمومیت با دیژیتال، آریتمی قلبی است. که به دو صورت برادی آریتمی و تاکی آریتمی تظاهر می‌کند. برادی آریتمی اغلب در زمینه

دیگوکسین در نوزادان از آنجاکه دیگوکسین از طریق کلیه دفع می‌شود ممکن است تصویر شود که نوزادان دوز کمتری از دیگوکسین را نسبت به بچه‌ها و بزرگسالان نیاز دارند ولی بافت‌های آنها به علت ناشناخته به اثرات دیگوکسین مقاومتر است. دوز اولیه و نگهدارنده توصیه شده در نوزادان به ترتیب $\mu\text{g/kg}$ ۳۰ و $10 \mu\text{g/kg}$ می‌باشد (۱،۲).

مقادیر سمی
بستگی زیادی به وضعیت بالینی و بیماری

علایمی از سمیت قلبی وجود نداشته باشد شستشوی معدی یا ایجاد استفراغ توسط شربت اپیکانجام می‌شود. اگر بیمار در حال اغما، تشنج و یا فاقد رفلکس gag باشد این اقدامات باید با قرار دادن تیپ داخل تراشه صورت پذیرد. از تجویز اپیکا بهتر است خودداری گردد زیرا با تحریک واگ ممکن است موجب تشدید مسمومیت شود. باید طی شستشوی معدی همواره آتروپین در دسترس باشد (۲۵).

۳- **زغال فعال**: تجویز زغال فعال در چند نوبت همراه مسهل در افزایش دفع دیگوکسین موثر است. دوز آن ۶۰-۲۰ گرم هر ۱۲ ساعت می‌باشد.

۴- **درمانهای علامتی**: در مسمومیت با دیگوکسین در صورت لزوم CPR پایه و پیشرفته، تجویز اکسیژن، کنترل استفراغ با متولکوپرامید و اصلاح اختلالات الکترولیتی صورت می‌پذیرد.

در صورت عدم وجود هیپرکالمی ($K > 5 \text{ meq/lit}$) عدم وجود نارسایی کلیه، عدم وجود بلوك دهليزی بطنی و عدم وجود نقص هدایتی (فاصله PR کمتر از 26° ثانیه) و در مسمومیتها خفیف تا متوسط بهتر است به مسمومین پتابسیم تجویز شود. برای این منظور ۴/۵ گرم پودر کلرید پتابسیم (معادل $40 \text{ meq} - 60$) را داخل نصف لیوان آب میوه ریخته به مسموم داده شود. در مواردی که هیپوکالمی شدید وجود نارد ($K < 2/5 \text{ meq/lit}$) برای پیشگیری از هیپوکالمی متناقض بهتر است پتابسیم را به صورت انفузیون با نرمال سالین تجویز کرد.

بیماریهای قلبی (خصوصاً در کودکان و جوانان) ایجاد شده و به صورت برادیکاردی سینوسی، ایست سینوسی و یا بلوك درجه ادھلیزی - بطنی بروز می‌کند. تاکی کاردی به صورت PVC دوتایی یا مولتی فرم، تاکی کاردی سینوسی یا فیبریلاسیون دهليزی (غلب با ریتم بطنی آهسته و منظم) تظاهر می‌کند. باستی توجه داشت که در مسمومیت بادیژیتال (خصوصاً نوع مزمون) بجز بلوك موبیتز تیپ II، ممکن است هر نوع آریتمی قلبی دیده شود (۱، ۵).

در حدود نیمی از موارد مسمومیت حاد، همراه با هیپرکالمی است و شدت آن رابطه مستقیمی با شدت مسمومیت و میزان مرگ و میر دارد (در مسمومیتها مزمن قهرآ هیپوکالمی که عمدهاً بواسطه مصرف مذر بروز می‌کند سبب تشدید مسمومیت خواهد شد) (۱، ۲، ۳، ۵).

ارزیابی و یافته‌های پاراکلینیکی

- ۱- اندازه‌گیری سطح سرمی دیگوکسین
- ۲- اندازه‌گیری الکترولیتها (خصوصاً پتابسیم، منزیم و کلسیم)
- ۳- انجام ABG و X Ray (در صورت وجود علایم تنفسی)
- ۴- ارزیابی EKG
- ۵- اندازه‌گیری BUN، کراتینین و گلوکز خون (در صورت وجود اختلالات عصبی)

تدابیر درمانی

- ۱- قطع فوری مصرف دیگوکسین
- ۲- **شستشوی معدی**: در صورتی که مسمومیت در ساعات اخیر باشد و هیچگونه

چندین مطالعه نشان داده شده است که آمیودارون در درمان تاکی آریتمی های مقاوم به درمانهای معمولی بسیار موثر است. ولی جهت استفاده معمول از آن به مطالعات کامل تری نیاز است. در صورت وجود هیپرکالمی از گلوكوز ۰/۰۵٪، انسولین، Kayexalate یا همودیالیز استفاده می شود. در این موارد باید از مصرف کلسیم خودداری کرد. در مسمومیتهای شدید و کشنده، آریتمی های خطرناک و مقاوم به درمان کلاسیک و هیپرکالمی شدید می توان از آنتی بادی اختصاصی ضد دیگوکسین استفاده نمود. آنتی بادی ضد دیگوکسین است که در اثر تزریق های پن دیگوکسین به گوسفند تولید شده است، یک میلی گرم از آن به ۱۵ میکرو گرم دیگوکسین باند می گردد. متأسفانه در ایران digibind وجود ندارد و از ذکر جزئیات آن خودداری می شود.

شرح حال بیمار

بیماری در CCLU از انفالکتوس میوکارد حاد بهبود یافته است. وی از سه سال قبل روزانه ۰/۲۵ میلی گرم دیگوکسین، مصرف می کند. به علاوه از پرستار خواسته می شود که فردا صبح نمونه ای از پلاسما را برای کنترل سطح دارو بفرستد، بعد از ظهر آن روز غلظت پلاسمایی دیگوکسینی که در ۹/۳۰ صبح مصرف شده بود به ۵ng/ml (سمی) می رسد. ارزیابی شما چیست؟

فارماکوکنیتیک دیگوکسین عادی نیست. زیرا این دارو به علت داشتن مکانهای وسیع و

تظاهرات	شیوع %
خستگی	۹۵
اختلال بینایی	۹۵
ضعف و بی حالی	۸۲
تهوع	۸۱
بی اشتہایی	۸۰
اختلالات روانی	۶۵
درد شکم	۶۵
سرگیجه	۵۹
سردرد	۴۵
اسهال.	۲۱

جدول ۴- شیوع علایم و نشانه های مسمومیت با دیگوکسین

در صورت وجود برادی کاردی و بلوک AV علامت دار از آتروریپن و در صورت عدم پاسخ به درمان، از فنی توانی استفاده می شود. در صورتی که به درمانهای فوق پاسخ داده نشده باشد اقدام به گذاشتن پیس میکر موقت داخل قلبی نمود. در برادی آریتمی حاصل از مسمومیت با دیجیتال از تجویز محركهای سمپاتیکی نظری آدرنالین و ایزوپرترنول باید خودداری شود زیرا ممکن است باعث بروز آریتمی خطرناک بطنی شوند. در صورت وجود تاکی آریتمی غیر کشنده (نظری PVC های بی زمینه، پلی مورفیسم تاکی کاردی دهلیزی و غیره) پس از اصلاح اختلالات الکترولیتی، خصوصاً پتاسیم، درمان انتخابی لیدوکائین یا فنی توانی است. مصرف سولفات منیزیم و ریدی ممکن است کمک کننده باشد. در

گسترده اتصال در قلب و سایر بافتها، حجم توزیع گسترده‌ای دارد. علت ایجاد فاز آلفای طولانی و غیرعادی در منحنی زمان- غلظت پلاسمایا به مکانهای بافتی وقتگیر است. به بیان دیگر ۸ ساعت بعد از تجویز یک دوز دارو، غلظت پلاسمایی دارو برقرار می‌شود که این امر بطور صحیح منعکس کننده سطوح ثابت پلاسمایی یا بافتی نیست. نمونه‌های خونی نباید قبل از کامل شدن فاز آلفاگرفته شوند. این نمونه قبل از آنکه پخش کامل گردد، گرفته شده است در نتیجه تفسیر و تعبیر نتیجه حاصل غیر ممکن است. به علاوه در مورد سطح غلظت دارو در هنگام اولین تجویز، مدرک واضح و مبرهنی در دست نیست روی این اصل تشخیص مسمومیت با دیگوکسین باید بر اساس علایم و نشانه‌های بیمار و الکتروکار迪وگرام انجام پذیرد.

منابع:

1. American hospital formulary service. Am SOC Health sys Pharm; 1994: 950 - 954.
2. Smith TW. Haber E. Digitalis. N Engl J Med. 1993; 289:949.
3. Mowry J. Furbee B. Poisoning. Pharmacol Appr Criti ILL Patient. 1994; 3:975.
4. Hoffman B. Digitalis and allied cardiac glycosides in: Godman, Gillmans. Pharmacological Basis Of Therapeutic; 1997: 814.

