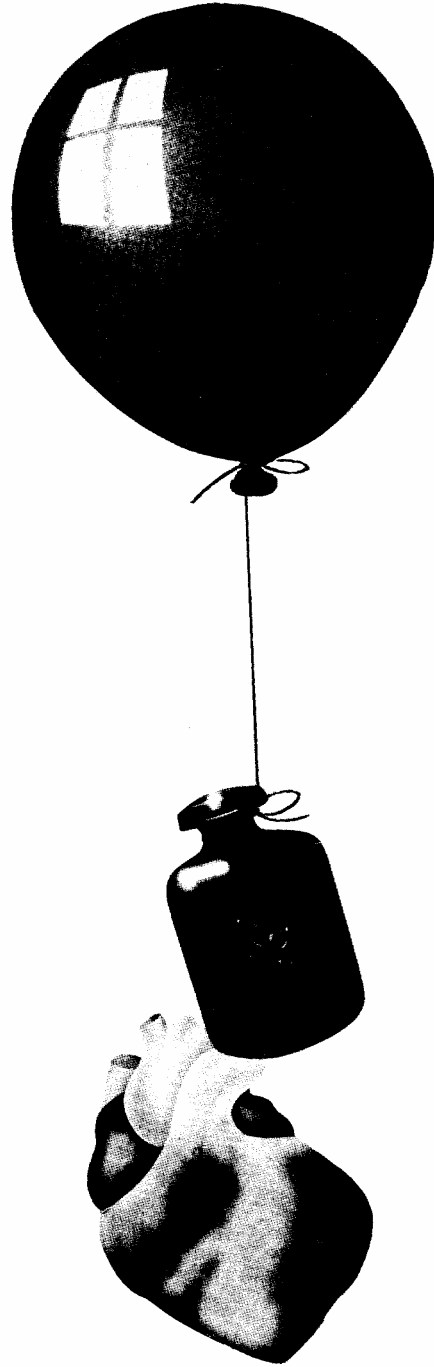


ترجمه: دکتر محمدحسین پورغلامی

گروه فارما کولوژی دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

# اهمیت سنجش سطح پلاسمایی دیگوکسین



## خلاصه:

دیگوکسین یکی از اساسی‌ترین داروها در درمان اختلالات قلبی نظیر نارسایی احتقانی قلب و فیبریلاسیون دهلیزی می‌باشد. دارو دارای ایندکس درمانی بسیار باریک بوده مسمومیت با آن بسیار شایع می‌باشد. مسمومیت با دیگوکسین بسیار خطرناک بوده و عوامل مختلفی از جمله هیپوکالمی، هیپوتریوئیدی و هیپرکلمی می‌توانند موجب تشدید این مسمومیت گردند. سنجش سطح پلاسمایی دیگوکسین در تعیین دوز مناسب دارو امری اساسی در درمان می‌باشد.

## مقدمه

دیگوکسین یک گلیکوزید قلبی است که در فیبریلاسیون دهلیزی و نارسایی احتقانی قلب مورد استفاده قرار می‌گیرد. در بیمارانی که یک دوز ثابت دارو را دریافت می‌دارند غلظت پلاسمایی دارو به شدت متغیر و بین  $0/5$  تا  $3/5$  نانومول در لیتر

(nmol/L) می‌باشد. بنابراین جهت دستیابی به یک غلظت خاص پلاسمایی ضرورت دارد تا با تغییر دوز و اندازه گیری غلظت در بیمار به دوز مناسب دارو رسید. در این نوشتار شرایط و اصول لازم جهت رسیدن به این غلظت پلاسمایی مورد بررسی قرار خواهد گرفت. آیا مشکلی در تفسیر علائم بالینی اثرات درمانی یا سمی دارو وجود دارد؟

در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی، کند شدن سرعت دهلیزی معمولاً راهنمای خوبی مبنی بر موثر واقع شدن دارو می‌باشد. ولی در مورد بیماران مبتلا به نارسایی قلبی با ریتم سینوسی که دارو را به خاطر اثرات اینوتروپ مثبت آن استفاده می‌نمایند اثر درمانی دارو به راحتی قابل اندازه گیری نیست. علاوه بر این تشخیص مسمومیت با دیگوکسین نیز دشوار می‌باشد زیرا نشانه‌هایی چون بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، گیجی و آریتمی هم از علائم نارسایی و هم از نشانه‌های مسمومیت به‌شمار می‌آیند. بنابراین اندازه گیری غلظت پلاسمایی دیگوکسین این امکان را فراهم خواهد ساخت تا جهت رسیدن به غلظت درمانی موثر و همین‌طور جهت جلوگیری از بروز مسمومیت، دوز دارو را در هر بیمار تنظیم نمود. البته در اینجا فرض بر آن است که رابطه مستقیمی بین غلظت پلاسمایی دارو از طرفی و اثر درمانی یا نشانه‌های سمی از طرف دیگر وجود داشته باشد.

آیا رابطه خوبی بین غلظت پلاسمایی با اثرات درمانی یا نشانه‌های سمی وجود دارد؟ در مورد فیبریلاسیون دهلیزی مدارک موجود حاکی از آن‌ند که افزایش غلظت پلاسمایی در محدوده درمانی موجب افزایش اثر دارو در کاهش سرعت هدایت بطنی می‌شود. در بیماران با ریتم سینوسی رابطه بین غلظت

## داروهای نظیر کینیدین، وراپامیل و آمیودارون غلظت پلاسمایی دیگوکسین را افزایش می‌دهند.

پلاسمایی و اثر درمانی دارو به خوبی مشخص نشده است. به‌طور کلی بین غلظت‌های پلاسمایی ۱ تا ۲/۶ یا ۳/۸ نانومول در لیتر احتمالاً پاسخ درمانی رضایت‌بخشی حاصل خواهد شد. در غلظت‌های زیر ۱ نانومول در لیتر اثر درمانی دیگوکسین را به سختی می‌توان دید، از طرف دیگر از غلظت ۲/۶ نانومول در لیتر به بالا احتمال ظاهر شدن نشانه‌های مسمومیت افزایش می‌یابد و در غلظت بالاتر از ۳/۸ نانومول در لیتر تقریباً بروز نشانه‌های مسمومیت قطعی خواهد بود. مدارک موجود حاکی از آن‌ند که بین غلظت‌های ۱ تا ۳/۸ نانومول در لیتر یک رابطه مستقیم بین غلظت پلاسمایی و اثر درمانی دارو وجود دارد. با اینکه رابطه خوبی بین غلظت پلاسمایی و بعضی اثرات قابل اندازه گیری دیگوکسین بر روی قلب نظیر تغییر در فواصل زمانی سیستول، تغییرات در الکتروکاردیوگرام مثل کوتاه شدن PR، طولانی شدن فاصله QT و یا تضعیف و معکوس شدن موج T وجود دارد لیکن مشکل بتوان از این تغییرات در تفسیر نتایج درمانی

---

## هormون‌های استروئیدی نظیر کورتیزون و داروهای نظیر اسپیرونولاکتون موجب تداخل در اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی دیگوکسین می‌شوند.

---

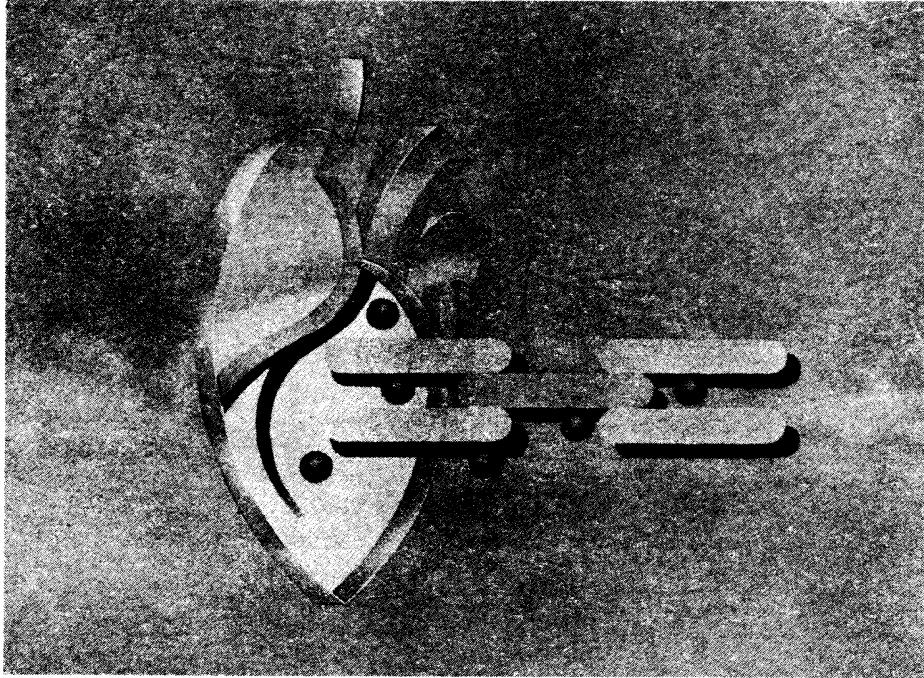
دیگوکسین می‌باشد علاوه بر غلظت پلاسمایی دیگوکسین و پتاسیم هر عامل دیگر که حساسیت بیمار نسبت به دارو را تغییر می‌دهد باید در نظر گرفته شود. در صورتی که وجود مسمومیت حتمی باشد باید بلافاصله مصرف دارو قطع گردد در غیر اینصورت می‌توان با مراقبت و نظارت مصرف دارو را ادامه داد. البته در صورت وجود شک به مسمومیت بهتر است مصرف دارو را قطع نمود. اصول فوق‌الذکر در کودکان بالای یک سال نیز مصداق دارد اما در نوزادان تفسیر غلظت پلاسمایی دیگوکسین امری دشوار می‌باشد.

### آیا دیگوکسین تبدیل به متابولیت‌های فعال می‌شود؟

اکثر بیماران کمتر از ۲۰ درصد دیگوکسین را متابولیزه می‌نمایند بنابراین متابولیت‌های فعال اهمیتی ندارند. البته حدود ۱۰ درصد از بیماران تا ۵۵ درصد از دیگوکسین را متابولیزه و به متابولیت‌های مختلف تبدیل می‌نمایند. در این میان بعضی از متابولیت‌ها نظیر دیگوسکی‌ژنین، بیسیس دی‌ژیتوکسیدها و مونودیژیتوکسیدها دارای فعالیت فارماکولوژیک می‌باشند. به نظر می‌رسد که این امر در روده و تحت تأثیر باکتری‌های روده‌ای صورت می‌گیرد و استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های نظیر اریتروماکسین و تتراسیکلین‌ها متابولیزم را کاهش می‌دهد. حداقل از نظر تئوری اگر می‌توانستیم فعالیت فارماکولوژیک مجموعه دارو و متابولیت‌های آن را اندازه‌گیری نمائیم تغییر در غلظت مشکلی را ایجاد نمی‌کرد. اما روش‌های ایمونواسی که به کار می‌روند ضرورتاً تمامی متابولیت‌ها را اندازه‌گیری ننموده و در بعضی مواقع ممکن است غلظت بسیار پائینی از گلیکوزیدهای قلبی فعال را نشان دهند این امر می‌تواند علت وجود مسمومیت در بعضی بیماران با غلظت پلاسمایی طبیعی را روشن نماید.

دارو استفاده نمود. در ارتباط با مسمومیت بزرگترین مشکل تشخیص وجود مسمومیت در یک بیمار می‌باشد. بدون شک غلظت پلاسمایی تنها را نمی‌توان جهت اثبات وجود مسمومیت در یک بیمار در نظر گرفت بلکه غلظت پلاسمایی در کنار نشانه‌های بالینی و آزمایشات بیوشیمیائی معنی‌دار و قابل تفسیر خواهد بود. در موارد زیر احتمال مسمومیت وجود دارد:

- غلظت پلاسمایی بیشتر از ۳/۸ نانومول در لیتر
  - غلظت پلاسمایی کمتر از ۳/۸ نانومول در لیتر و غلظت پلاسمایی پتاسیم کمتر از ۳/۵ میلی‌مول در لیتر
  - غلظت پلاسمایی دیگوکسین کمتر از ۳/۸ نانومول در لیتر به همراه دو مورد از موارد زیر:
- الف -** پتاسیم پلاسمایی کمتر از ۵ میلی‌مول در لیتر
- ب -** کراتینین پلاسمایی بیشتر از ۱۵۰ میکرومول در لیتر
- ج -** سن بالای ۶۰ سال
- د -** دوز روزانه بیش از ۶ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن
- بنابراین در بیماری که مشکوک به مسمومیت با



## روش اندازه گیری

ماده شبه دیژیتال داخلی می باشد که در اندازه گیری دیگوکسین تداخل می نماید.

همه آزمایشگاهها با استفاده از رادیو ایمنونواسی غلظت دیگوکسین را اندازه گیری می نمایند و اکثریت نیز در روش اندازه گیری از آنتی بادی دیگوکسین و دیگوکسین نشاندار شده با ید ۱۲۵ استفاده می کنند. همچون سایر روشهای ایمنونواسی احتمال تداخل در اندازه گیری وجود داشته و در مورد دیگوکسین تداخل هورمونهای استروئیدی نظیر کورتیزول و یا داروهای چون اسپرونولاکتون وجود دارد. علاوه بر این سرم نوزادان، خانمهای باردار و بیماران مبتلا به نارسایی حاد کلیوی و هیپرتانسیون، حاوی ماده ای موسوم به

## عواملی که بر غلظت دیگوکسین تأثیر می گذارند

عواملی که بر غلظت پلاسمایی دیگوکسین تأثیر می گذارند عبارتند از تغییر در جذب، تغییر در دفع دارو توسط کلیه ها و تداخلات دارویی. به طور مثال کاهش عملکرد کلیوی منجر به کاهش دفع دیگوکسین و در نتیجه افزایش غلظت پلاسمایی آن خواهد گشت. به همین ترتیب داروهای که دفع کلیوی دیگوکسین را

کاهش می‌دهند نیز موجب افزایش غلظت پلاسمایی آن خواهند گشت که به طور مثال می‌توان به وراپامیل، کینیدین و آمیودارون اشاره نمود. علاوه بر این کاهش متابولیزم روده‌ای دیگوکسین توسط آنتی‌بیوتیکها نیز منجر به افزایش غلظت دارو خواهد گشت.

---

## ■ غلظت پلاسمایی دیگوکسین فقط در کنار نشانه‌های بالینی و آزمایشات بیوشیمیایی معنی‌دار و قابل تفسیر خواهد بود.

---

**عوامل مداخله‌گر در تفسیر غلظت پلاسمایی**  
اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی دیگوکسین به تنهایی جهت اخذ تصمیم مناسب درمانی کافی نخواهد بود. عوامل متعددی که موجب تغییر پاسخ بدن به دیگوکسین می‌شوند نیز باید در نظر گرفته شوند.

**اختلالات الکترولیتی - هیپوکالمی مهم‌ترین و رایج‌ترین عامل در افزایش حساسیت بافتی نسبت به اثرات دیگوکسین می‌باشد، به طور مثال کاهش غلظت پلاسمایی پتاسیم از  $3/5$  به  $3/0$  میلی‌مول در لیتر حساسیت بافتی را در حدود ۵۰ درصد افزایش خواهد داد. اهمیت این قضیه به حدی است که همیشه همراه اندازه‌گیری غلظت دیگوکسین غلظت پلاسمایی پتاسیم را نیز باید اندازه‌گیری نمود و اگر غلظت پتاسیم پایین باشد باید انتظار مسمومیت داشت. هیپرکلسمی و هیپومگنزمی نیز سبب افزایش پاسخ بافتها نسبت به دیگوکسین می‌شوند و در این حالت تفسیر نتایج**

آزمایشگاهی مشکل می‌باشد.

**بیماری تیروئید - هیپوتیروئیدی** موجب افزایش و هیپرتیروئیدی سبب کاهش حساسیت بافتی نسبت به دیگوکسین گردیده و در اینجا نیز تفسیر نتایج مشکل خواهد بود.

سن - سالمندان ممکن است نسبت به اثرات دیگوکسین حساستر باشند که علت احتمالی این امر کاهش فعالیت آنزیم  $Na^+/K$  ATPase می‌باشد. هر چند که در حال حاضر دستورات دارویی موجود بیشتر براساس مطالعات انجام شده در سالمندان تدوین شده است.

**استفاده از سنجش سطح پلاسمایی دیگوکسین**  
با سنجش غلظت پلاسمایی دارو در حالت ثابت  $(C_{P_{ss}})$  می‌توان دوز لازم جهت تغییر غلظت پلاسمایی را محاسبه نمود. رابطه مستقیمی بین دوز دارو و غلظت پلاسمایی آن وجود دارد بنابراین افزایش دوز دارو به همان تناسب موجب افزایش غلظت دارو خواهد گشت. به طور مثال اگر بیماری ۲۵۰ میکروگرم دارو در روز مصرف می‌نماید و غلظت پلاسمایی دیگوکسین در وی  $1/2$  نانومول در لیتر باشد افزایش دوز دارو به میزان ۵۰ درصد (۱۲۵ میکروگرم) موجب خواهد گشت تا غلظت پلاسمایی نیز ۵۰ درصد ( $0/6$ ) افزایش یافته و به  $1/8$  نانومول در لیتر برسد. بنابراین می‌توان حدس زد که چه دوزی می‌تواند غلظت پلاسمایی دارو را به حد غلظت درمانی برساند. در عمل بهتر است ابتدا غلظت پلاسمایی ۱ تا ۲ نانومول در لیتر را هدف گرفت ولی در صورت عدم دستیابی به اثرات درمانی می‌توان غلظت را تا حداکثر ۳ نانومول در لیتر نیز بالا برد.

## زمان اندازه گیری غلظت دارو

در این مورد باید دو نکته را در نظر گرفت:

### ۱- زمان بعد از مصرف یک دوز از دارو

غلظت پلاسمایی دیگوکسین یک ساعت بعد از مصرف به حداکثر رسیده و درست قبل از دوز بعدی در حداقل خواهد بود. در موقعی که غلظت پلاسمایی به حالت ثابت (CP<sub>ss</sub>) رسیده است بهتر است که غلظت دارو را حداقل ۶ و حداکثر ۱۲ ساعت بعد از آخرین نوبت مصرف دارو سنجید. اگر بیمار دارو را به

---

## □ هیپوتیروئیدی و هیپرکلسمی سبب افزایش پاسخ بافتها نسبت به اثرات دیگوکسین می شوند.

---

صورت شبانه مصرف می نماید این امکان خواهد بود تا نمونه گیری و سنجش صبح روز بعد انجام گیرد.

### ۲- زمان لازم برای رسیدن به غلظت ثابت پلاسمایی

نمونه گیری قبل از رسیدن به حالت ثابت پلاسمایی موجب خواهد گشت تا غلظت دارو را نتوان به درستی تعیین نمود. در صورتی که درمان بدون دوز بالابرنده شروع شده باشد حدود ۵ نیمه عمر لازم است تا دارو به غلظت پلاسمایی ثابت برسد. بنابراین تحت عملکرد طبیعی کلیه ها حدود ۸ روز یعنی ۲۰۰ ساعت وقت لازم است تا غلظت دارو به حد ثابت برسد (نیمه عمر دیگوکسین ۴۰ ساعت است). البته اگر قبل از رسیدن به غلظت پلاسمایی علائم یا احتمال مسمومیت در بیمار وجود داشته باشد باید سنجش

غلظت پلاسمایی انجام گیرد.

### مشکلات مربوط به نارسایی کلیوی

یک مرد ۵۵ ساله با نارسایی مزمن کلیوی (کلیرانس کراتینین ۵۰ میلی لیتر در دقیقه) و هیپرتانسیون بانارسایی قلبی به بیمارستان آورده شد. در بررسی بالینی مشخص شد که بیمار به فیبریلاسیون دهلیزی شدید و ضربان ۱۷۰ در دقیقه نیز دچار می باشد. بعد از مصرف ۵۰۰ میکروگرم دیگوکسین ضربان به ۱۲۰ در دقیقه کاهش یافت. با دوز نگاهدارنده ۱۲۵ میکروگرم در روز ضربان در حد ۱۲۰ باقی ماند. غلظت پلاسمایی ثابت دیگوکسین در وی ۱/۶ نانومول در لیتر اندازه گیری شد. سپس متعاقب آن دوز روزانه دیگوکسین ۶۲/۵ میکروگرم افزایش داده شد و ضربان به ۹۵ و غلظت دارو به ۲/۴ نانومول در لیتر رسید.

نتیجه گیری: تجویز دوز مناسب دیگوکسین برای بیماری که نارسایی کلیوی دارد نتوانست فیبریلاسیون را کنترل نماید. سنجش سطح پلاسمایی دیگوکسین این امکان را فراهم نمود تا بدون ایجاد مسمومیت دوز دارو به نحو مقتضی افزایش داده شود.

### افزایش حساسیت نسبت به دیگوکسین

یک خانم ۶۹ ساله با ضعف، بی اشتها، تهوع و گیجی به بیمارستان آورده شد. او سابقه نارسایی احتقانی قلب داشته و هر روز یک دیورتیک تیازیدی به همراه ۲۵۰ میکروگرم دیگوکسین مصرف می کرده است. دو روز قبل، سنجش سطح پلاسمایی، دیگوکسین غلظت، را ۱/۶ نانومول در لیتر نشان داده بود. غلظت پلاسمایی پتاسیم بیمار در ورود به بیمارستان ۲/۹ میلی مول در لیتر بود. اصلاح

هیپوکالمی موجب بهبود چشمگیر وضعیت بیمار گردید. از آن به بعد به همراه دیورتیک تیازیدی یک دیورتیک نگاهدارنده پتاسیم نیز برای وی تجویز گردید.

### نتیجه گیری:

این مورد دو مسئله را نشان می‌دهد، اول تفسیر غلظت پلاسمایی دیگوکسین به تنهایی و بدون غلظت پتاسیم و دوم افزایش حساسیت بیمار نسبت به دیگوکسین در حضور هیپوکالمی که منجر به مسمومیت شده بود و این در حالی است که غلظت دیگوکسین در محدوده مجاز بوده است.

### کاهش حساسیت نسبت به اثرات دیگوکسین

یک مرد ۷۰ ساله با نارسایی احتقانی قلب و فیبریلاسیون دهلیزی شدید به بیمارستان آورده شد.

### ■ هیپوکالمی مهمترین و رایج‌ترین عامل در افزایش حساسیت بافتی نسبت به دیگوکسین می‌باشد.

دیگوکسین ۲/۲ نانومول در لیتر بود. دیگر به او دیگوکسین داده نشد و در عوض برایش آمیودارون تجویز گردید. این درمان باعث شد تا ضربان به ۹۰ برسد. در آزمایشات مشخص شد که غلظت تری‌یدوتیرونین ( $T_3$ ) در حد بالای ۸ میکرومول در لیتر بوده است. بعد از درمان با کربامازول وضعیت ( $T_3$ ) او به حد نرمال رسیده و به خاطر کاردیوورژن موفقیت‌آمیز مصرف آمیودارون و دیورتیک قطع شد.

### نتیجه گیری:

هیپرتیروئیدسم موجب کاهش حساسیت بافتی نسبت به دیگوکسین می‌شود. علیرغم اینکه غلظت پلاسمایی دیگوکسین در بیمار به محدوده درمانی رسیده بود اما فیبریلاسیون دهلیزی به خوبی نسبت به دارو جواب نمی‌داد. افزایش دوز دیگوکسین ممکن بود منجر به بروز مسمومیت با دارو شود. لذا با تشخیص اینکه آمیودارون و همین‌طور اصلاح هیپرتیروئیدی ضروری است و نظر به اینکه آمیودارون می‌تواند غلظت پلاسمایی دیگوکسین را افزایش دهد، دیگوکسین قطع و با آمیودارون فیبریلاسیون بیمار درمان گردید.

### منبع:

Aronson, J.K & Hardman, M.: ABC of therapeutic drug monitoring - Digoxin. *BMJ*, 305: 1149-1152, 1992.

غلظت سرمی اوره و الکتrolیت‌های او در حد طبیعی بود. به او ۸۰ میلی‌گرم فوروزمید به صورت داخلی وریدی و ۱/۲۵ میلی‌گرم در سه دوز منقسم با فواصل ۶ ساعته دیگوکسین از طریق خوراکی داده شد. هر چند که نارسایی او بهتر شده بود اما ضربان هنوز در حد ۱۵۰ در دقیقه باقی بود. غلظت پلاسمایی