

عوامل تعیین کننده در انتخاب دوز دیگوکسین در بیماران

دکتر منیره مدرس مصدق^۱ - دکتر سید محمود صدر بافتی^۲

چکیده

دیگوکسین از داروهای مهم در درمان نارسائی احتقانی قلبی و آریتمی های فوق بطنی به شمار می رود. فاصله بین حداقل سطح سرمی مورد نیاز این دارو و حداکثر آن بسیار کم است. هدف از این مطالعه این است که آیا فاکتورهائی نظیر فعالیت کلیوی، کلیرانس دارو، سن بیمار و تداخل داروئی هنگام تجویز دیگوکسین لحاظ می شوند یا خیر؟

این مطالعه به صورت آینده نگر در سال ۱۳۷۹ در یزد انجام گرفت. خصوصیات دموگرافیک، نوع بیماری، سابقه بیماریهای دیگر، میزان فشار خون، علائم کلینیکی و پاراکلینیکی، آریتمی ها، نتایج الکتروکاردیوگرام، دوز دیگوکسین و طول مصرف آن و همچنین دیگر داروهای مورد مصرف ۱۵۲ بیمار در پرسشنامه ها منعکس و سطح سرمی دیگوکسین، الکترولیتها، اوره و کراتینین بیمار اندازه گیری میشد. سپس دوز هر شرکت کننده با توجه به فاکتورهای ذکر شده در بالا مورد بررسی قرار می گرفت. بیماران بر حسب دوز مصرفی به ۵ گروه تقسیم شدند: یک قرص در روز (A)، نصف قرص در روز (B)، یک قرص ۶ روز در هفته (C)، یک قرص ۵ روز در هفته (D)، و نصف قرص پنج روز در هفته (E). میانگین دوز دیگوکسین $62/36 \text{ mcg/day} \pm$ و میانگین سطح سرمی آن $0/47 \text{ ng/ml} \pm 0/95$ بود. میانگین سطح سرمی برای دوزهای A, B, C, D, E به ترتیب: $1/05 \pm 0/40 \text{ ng/ml}$ ، $0/87 \pm 0/41$ ، $0/95 \pm 0/37$ ، $0/91 \pm 0/51$ و $0/94 \pm 0/16$ بود. میانگین کلیرانس کراتینین $23/17 \pm 55/35 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ تفاوت چشمگیری مابین فعالیت کلیوی ۵ گروه دوزینگ دیده نشد ($p > 0.05$). تداخل داروئی در مورد کینیدین و آمیودارون در نظر گرفته شده بود ولی درباره تریامترین، اسپرنولاکتون و وراپامیل چنین نبود. سن و اختلالات الکترولیتی از عوامل دیگری بودند که هنگام دوزینگ مورد توجه قرار گرفته بودند. در مقابل به کلیرانس بعنوان نشانگر فعالیت کلیوی توجه ای نشده بود. بطور کلی $26/32\%$ از بیماران سطح زیر $0/5 \text{ ng/ml}$ و $14/47\%$ سطحی بالاتر از $1/5 \text{ ng/ml}$ داشتند. $1/97\%$ از بیماران به علت مسمومیت با دیگوکسین در بیمارستان بستری شدند. انتخاب دوز در بیماران بر اساس سن، برآورد کلینیکی و نیاز بالینی و تجربه پزشک بوده است و عواملی نظیر فعالیت کلیوی و تداخلهای دارویی در نظر گرفته نشده اند که این امر سبب شده است بعضی از بیماران دوز ناکافی یا بیش از حد دریافت نمایند.

واژه های کلیدی: دیگوکسین، دوز، سطح ثابت، تداخل داروئی، مسمومیت

مقدمه

خود جلب نموده و میزان تجویز آن افزایش یافته است^(۵). این امر ناشی از چند عامل گوناگون است که از جمله می توان به مطالعات راندوم، دوسوکور و کنترل شده توسط دارونما اشاره نمود^(۱,۶,۷). بعلاوه دیگر داروهای اینوتروپ خوراکی غیر دیژیتال مشخصاً سبب افزایش مرگ و میر در مبتلایان به CHF می شوند و گمان نمی رود که این داروها در آینده نزدیک

دیگوکسین عمدتاً در درمان نارسائی احتقانی قلبی

۱- مری گروه فارماکولوژی

۲- دانشیار گروه قلب و عروق

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

(CHF) و آریتمی های فوق بطنی بکار می رود^(۱,۲,۳,۴). در چند

سال اخیر، بعد از یک دوره رکود، دو مرتبه توجه بسیاری را به

قرصهای ۰/۲۵ mg دیگوکسین حداقل به مدت یکماه استفاده می نمودند، بنابر این سطح ثابت سرمی (C_{ss}) در آنها حاصل شده بود. بیماران زیر ۱۵ سال، حامله و کسانی که از ناراحتیهای کبدی و تیروئیدی رنج می بردند، در این مطالعه شرکت داده نشدند. پس از آنکه بیمار توسط پزشک متخصص قلب و عروق حائز شرایط لازم جهت شرکت در طرح شناخته می شد، نتایج معاینات وی مشتمل بر خصوصیات دموگرافیک، نوع بیماری، سابقه بیماریهای دیگر، میزان فشار خون، علائم کلینیکی و پاراکلینیکی، آریتمی ها، و EKG در پرسشنامه ای منعکس می گردید. بعلاوه دوز و طول مصرف دیگوکسین و همچنین دیگر داروهای مورد مصرف نیز یادداشت می گردید. سپس بیمار به آزمایشگاه مرکزی شهرستان یزد معرفی می گردید. از آنجا که فعالیت بدنی سبب کاهش سطح سرمی دیگوکسین (SDC) می شود،^{۱۴،۱۵} بیماران سرپائی قبل از خون گیری یک ساعت استراحت می نمودند. از بیمار، ده میلی لیتر خون گرفته می شد. اوره، کراتینین سرم، سدیم، پتاسیم و کلسیم همان موقع اندازه گیری می گردید. بقیه سرم فریز می شد تا در موقع مناسب، میزان دیگوکسین آن اندازه گیری شود. دیگوکسین مورد استفاده با روش رادیوایمونواسی اندازه گیری و از کیت دیگوکسین استفاده شده است.^{125I} نشان داده شده بود (AMERLEX DIGOXIN RIA KIT) که حساسیت آن ۰/۰۶ ng/ml می باشد.

چون دیگوکسین عمدتاً از طریق کلیه ها دفع می شود، برای اندازه گیری فعالیت کلیوی، کلیرانس کراتینین (CL_{CR}) توسط معادله Cockcroft-Gault محاسبه شد.^{۱۶}

$$\times \frac{(140 - \text{age}) \times \text{LBW}}{72 \times \text{sr}_{\text{Cr}}} \text{Cl}_{\text{Cr}} (\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = \frac{1.73}{\text{BSA}}$$

(برای زنان، این معادله در ۰/۸۵ ضرب می شود)

CL_{CR} نشان دهنده سطح کراتینین سرم و BSA، مساحت سطح بدن است. LBW (وزن بدون چربی) توسط فرمولهای زیر بدست آمد^(۱۷).

$$\text{LBW} (\text{مردان}) = 50 \text{ kg} + (0.906 \text{ kg} \times (\text{قد} - 152 \text{ cm}))$$

بتوانند جانشین دیگوکسین گردند^(۸). از دیگر عوامل رشد مصرف این دارو، افزایش دانش در مورد اثرات، تداخلات و تقلیل دوز آن، و در نتیجه کاهش احتمال بروز مسمومیت است.^(۹، ۱۰)

اثر دیگوکسین در افزایش مرگ و میر بیماران مبتلا به CHF مشخص نیست. دوباره نگرانی بسیاری از مطالعات قبلی و حذف عوامل مخدوش کننده نشان داده که دیگوکسین یا روی مرگ و میر اثری ندارد و یا اثر بسیار محدودی دارد^(۹، ۱۰، ۱۱). همچنین بعضی از بررسی ها نشان داده اند که قطع دیگوکسین از رژیم دارویی بیماران با CHF، سبب افزایش تشدید بیماری آنها و افزودن دیگوکسین به مهار کننده های تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACEI) موجب کاهش زمان بستری شدن در بیمارستان می شود^(۳).

Leor و همکارانش اذعان دارند که اثرات مخرب دیگوکسین بر روی طول عمر بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد حاد رابطه مستقیمی با دوز آن دارد^(۱۱). عوامل متعددی روی پاسخ شخص به دیگوکسین اثر می گذارد که از آن جمله می توان به نوع بیماری قلبی و وسعت آن، بیماریهای دیگر مانند اختلالات تیروئیدی، غلظت الکترولیت های گوناگون، تداخلات دارویی، سن بیمار و عملکرد کلیه ها اشاره نمود^(۱۲، ۱۳). لذا هنگام برگزیدن دوز برای هر شخص باید فاکتورهای گوناگونی را در نظر گرفت. به بیان دیگر، دوز را باید فردی نمود.

از آنجا که اثرات درمانی و نامطلوب دیگوکسین رابطه نزدیکی با سطح دیگوکسین و مقدار تجویز آن دارد، هدف ما از این مطالعه آن بود که آیا فاکتورهای مورد نظر جهت تجویز دوز صحیح توسط پزشکان کاردیولوژیست لحاظ می شود یا خیر؟

روش بررسی

این مطالعه به روش آینده نگر در نیمه دوم ۱۳۷۹ در تمام بیماران واجد شرایط مبتلا به CHF و یا فیبریلاسیون دهلیزی (AF) که به مطب کاردیولوژیستهای همکار مراجعه نموده و یا در بخش قلب یکی از بیمارستانهای سیدالشهداء، شهدای کارگر، شهید رهنمون یزد و تفت بستری بودند، انجام گرفت. تمام بیماران از

مختلف دوزینگ مشاهده نگردید. تعداد داروهای دریافتی $2/20$ \pm $4/58$ بود. همانطور که انتظار می رفت افراد بستری در بیمارستان به نسبت داروی بیشتری دریافت می کردند. میانگین تعداد داروهای مصرفی اشخاص بستری $2/25 \pm 7/48$ و بیماران سرپائی $1/16 \pm 3/75$ بود. لازم به ذکر است که 71 نفر از داروهای مهار کننده ACE، 70 نفر از نیتراها، 65 نفر از دیورتیکها، 56 نفر از ضد انعقادها، 30 نفر از بلوکه کننده های کلسیم و 24 نفر از بلوکه کننده های رسپتور β استفاده می نمودند. 15 نفر نیز یکی از داروهای آرامبخش نظیر اکسازپام و دیازپام دریافت می کردند. 64 نفر داروهای مصرف

$LBW_{(ZAN)} = 45/5 \text{ kg} + (0/906 \text{ kg} \times (\text{قد} - 152 \text{ cm}))$
همچنین سطح بدن توسط معادله زیر محاسبه گردید⁽¹⁷⁾.
 $BSA (m^2) = (0/007184 \times (\text{قد})^{1/720} \times (\text{وزن})^{1/420})$
آنالیز آماری توسط regression analysis, student t-test, ANOVA توسط نرم افزار SPSS انجام شد و چنانچه p-value کمتر از 0/05 بود، اختلاف معنی دار در نظر گرفته می شود.

نتایج

بر اساس شرایط ذکر شده در روش بررسی، 165 نفر در این طرح شرکت داده شدند، ولی اطلاعات کامل مربوط به 152 نفر بدست آمد. همانطور که در جدول (1) مشاهده می شود تعداد زنان و مردان شرکت کننده با هم برابر بوده و اکثریت بیماران به صورت سرپایی مورد درمان قرار می گرفتند. میانگین سن و قد آنها به ترتیب $55/3 \pm 15/3$ سال و $162/29 \pm 10/32$ cm بود. میانگین کلیرانس کراتینین برای این بیماران $23/17 \text{ ml/min/1.73m}^2 \pm 55/35$ محاسبه شد. میانگین وزن واقعی و ایده آل آنها به ترتیب $63/39 \pm 12/64$ kg و $9/65 \pm 56/54$ kg بود که اختلاف این دو وزن معنی دار ($p=0/01$) محسوب می شود.

دسته بندی بیماران بر اساس فشار خون طبق پیشنهاد JNC VI، در شکل (1) آمده است⁽¹⁸⁾. همانطور که مشاهده می شود 7 نفر در مرحله 3 هیپرتانسیون قرار داشتند. شایعترین بیماریها پس از AF, CHF, MI عبارت بودند از: تنگی دریچه میترال، RHD، بیماریهای ایسکمیک قلبی، دیابت و بیماریهای ریوی. افراد شرکت کننده بر اساس دوز دریافتی به 5 دسته تقسیم گردید: یک قرص در روز (A)، نصف قرص در روز (B)، یک قرص 6 روز در هفته (C)، یک قرص 5 روز در هفته (D) و نصف قرص پنج روز در هفته (E). تعداد افراد شرکت کننده در هر گروه دوزینگ به ترتیب 39، 26، 48، 37 و 2 نفر بوده اند. جدول (2)، SDC هر یک از گروههای دوزینگ را نشان می دهد. به طور کلی، میانگین دوز افراد $62/36 \pm 202/56$ mcg/day و میانگین SDC آنها $0/59 \pm 0/87$ ng/ml بود. لازم به ذکر است که تفاوت معنی داری بین سطوح دیگوکسین در گروههای

شکل 1: توزیع فراوانی بیماران در دسته بندی های مختلف فشار خون

شکل 2: درصد بیماران در دامنه درمان در گروههای مختلف دوزینگ می نمودند که به گونه ای روی سطح دیگوکسین اثر می گذارند. این داروها عبارت بودند از: تریامترین، وراپامیل، اسپیرنولاکتون، آمیودارون، متوکلوپرامید و کینیدین. تداخل

مقایسه ای نیز از لحاظ دوز، Cl_{Cr} ، سطح و نیمه عمر دیگوکسین در زنان و مردان شرکت کننده انجام گرفت که تفاوت آماری چشمگیری مشاهده نشد.

در سالهای اخیر، بسیاری از صاحب نظران سطح مطلوب دیگوکسین را بین $1/5-0/5$ ng/ml اعلام کرده اند (۲۱ و ۱۹).

براین اساس، چهل نفر under-treatment بودند که $26/32\%$ افراد شرکت کننده را تشکیل می دادند. درصد افرادی که در هر گروه دوزینگ، مقدار ناکافی از دیگوکسین را دریافت می داشتند به قرار زیر بود: گروه A ($23/61\%$)، گروه B ($34/62\%$)، گروه C ($38/89\%$) و گروه D ($19/44\%$). بدین ترتیب بیشترین احتمال under treatment در گروههای دیده می شد که روزانه نصف قرص و یا ۶ روز در هفته یک قرص دیگوکسین مصرف می نمودند. لازم به ذکر است که در بررسی دیگری که توسط نویسندگان این مقاله صورت گرفت (تحت چاپ)، حتی در اشخاصی که دستور پزشک معالج را انجام می دهند (compliant) نیز، با این دو گروه دوزینگ بیشترین احتمال under treatment وجود داشت. در مقابل ۲۲ نفر SDC بالاتر از $1/5$ ng/ml داشتند. در صد افرادی که در گروههای B، C، D سطحی بالاتر از $1/5$ ng/ml داشتند به ترتیب عبارتند از: $23/08\%$ ، $23/08\%$ ، $6/25\%$ و $10/81\%$. شکل شماره (۲) درصد افرادی که در گروههای مختلف دوزینگ در دامنه مطلوب قرار داشتند را نشان می دهد. چنانچه مشاهده می شود، بیشترین احتمال داشتن سطح مطلوب در کسانی است که پنج روز در هفته دیگوکسین مصرف می نمودند. مسمومیت با دیگوکسین در سه نفر از بیماران کاملاً مشخص بود (definite) که $1/97\%$ کل بیماران را تشکیل میدادند.

متوکلوپرامید و دیگوکسین قابل پیش بینی نیست، بنابراین معمولاً پیشنهادی در مورد تغییر دوز داده نمی شود. در تمام مواردی که آمیودارون و کینیدین مصرف می شدند، دوز دیگوکسین به نصف تقلیل یافته بود. ولی تفاوت معنی داری در دوز دیگوکسین کسانی که تریامترین، اسپیرنونلاکتون یا وراپامیل دریافت می داشتند با سایر افراد دیده نمی شد (p-value به ترتیب $0/45$ ، $0/65$ و $0/88$ بود). دو نفر هیپوکالمیک بودند ($3/5$ mEq/l K^+) و چهار نفر هیپرکالمیک ($10/4$ mg% Ca^{2+}) بودند. سطح دیگوکسین تمام این بیماران در دامنه نرمال بود و هیچکدام علائم مسمومیت و آریتمی از خود نشان ندادند. Cl_{Cr} یکی از فاکتورهای مهم در انتخاب دوز مناسب دیگوکسین می باشد. از این رو مقایسه ای بین افراد با Cl_{Cr} کمتر از نرمال (65 ml/min/1.73m²) و بقیه صورت گرفت (جدول ۳). همانطور که مشاهده می شود، با وجود اختلاف معنی دار در عملکرد کلیه ها، تفاوتی در دوز مصرفی دیده نمی شود. در واقع چنانکه در جدول (۱) دیده می شود، تفاوت قابل توجهی در Cl_{Cr} گروههای مختلف دوزینگ وجود ندارد. این امر نیز مؤید آن است که هنگام تجویز دیگوکسین متأسفانه عملکرد کلیه ها در نظر گرفته نشده است.

گروههای مختلف دوزینگ از لحاظ سن، جنس، تعداد دارو و طول مصرف دیگوکسین، مورد مقایسه قرار گرفتند و تنها اختلاف چشمگیر بین آنها، فاکتور سن بود ($p = 0/02$). سن بیمار به عنوان فاکتور تعیین کننده دوز مورد توجه پزشکان بوده است. بطوری که دوز دارو بطور معنی داری در افراد سن بالای ۶۵ سال کمتر از جوانترها بود (به ترتیب $52/54 \pm 182/04$ mcg/day و $63/86 \pm 208/65$). با این حال C_{ss} در افراد مسن $0/73$ ng/ml و $1/23 \pm 0/85$ در جوانتر ($p < 0/05$) بود.

جدول ۱: توزیع فراوانی بیماران بستری و سرپایی

وضعیت جنس	سرپایی		بستری		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مرد	۵۸	۳۸/۱۶	۱۸	۱۱/۸۴	۷۶	۵۰
زن	۶۰	۳۹/۴۷	۱۶	۱۰/۵۳	۷۶	۵۰
جمع	۱۱۸	۷۷/۶۳	۳۴	۲۲/۳۷	۱۵۲	۱۰۰

جدول ۲: سطح سرمی دیگوکسین و کلیرانس کراتینین در گروههای مختلف دوزینگ

کلیرانس کراتینین $1.73m^2$ / ml/min	سطح سرمی دیگوکسین (ng/ml)	دوز
$58/19 \pm 23/05$	0.98 ± 0.4	روزی یک قرص
$45/92 \pm 19/73$	0.79 ± 0.41	روزی نصف قرص
$60/72 \pm 24/49$	0.89 ± 0.37	یک قرص ۶ روز در هفته
$51/92 \pm 21/37$	0.85 ± 0.51	یک قرص ۵ روز در هفته
$52/42 \pm 26/35$	0.88 ± 0.16	نصف قرص ۵ روز در هفته
P= ۰/۰۷	P= ۰/۱۶	Pvalue

جدول ۳: مقایسه پارامترهای فارماکو کنتیکی دیگوکسین در بیماران با Clcr نرمال و پایین تر از نرمال

P-Value	Clcr < 65ml/min /1.73m ² (n = 113) انحراف معیار \pm میانگین	65ml/min /1.73m ² \geq Clcr (n = 39) انحراف معیار \pm میانگین	پارامتر
۰/۲۸	$201/05 \pm 68/38$	$206/96 \pm 41/52$	دوز
<۰/۰۵	$1/3 \pm 0/56$	$0/69 \pm 0/34$	سطح سرمی دیگوکسین (ng/ml)
<۰/۰۵	$44/28 \pm 11/25$	$85/99 \pm 19/84$	کرانس کلیرانس $1.73m^2$ / ml/min (l)
<۰/۰۵	$60/12 \pm 6/92$	$42/77 \pm 5/13$	نیمه عمر (h)

بحث

۳۰٪ تغییر دهند، مورد توجه قرار نگرفته اند. تفاوت قابل ملاحظه ای بین کلیرانس کراتینین گروههای مختلف دوزینگ مشاهده نگردید که نشان دهنده عدم توجه به اهمیت فعالیت کلیوی در دفع دیگوکسین است.

میانگین دوز دریافتی در بیماران ما بسیار کمتر از دوزهای بود که در خارج از کشور داده می شوند^(۱,۳,۷). ولی با کمال تعجب مشاهده می شود که اختلاف چشمگیری بین SDC در این بررسی و مطالعات مذکور وجود ندارد. در واقع SDC در بیماران ما در همان دامنه ای است که در بسیاری از مقالات دیگر بدست آمده است^(۷, ۱۹, ۲۳). این امر می تواند دو عامل اصلی داشته باشد یکی تفاوتهای فارماکو کنتیکی در افراد مختلف نظیر جذب، پخش و دفع دارو و دیگر عدم compliance که احتیاج به بررسی بیشتر در این زمینه وجود دارد.

نتایج حاصل از این بررسی مبین آن است که دوزینگ دیگوکسین بیشتر بصورت تجربی (empiric) بوده و هنگام تجویز دیگوکسین عمدتاً سن افراد را به عنوان یکی از فاکتورهای تعیین کننده دوز دارو در نظر گرفته می شود. ولی با این وجود سطح دیگوکسین در افراد بالای ۶۵ سال بطور معنی داری بیشتر از بیماران جوانتر بود. بنابراین، چون در افراد مسن دفع کلیوی و غیر کلیوی دیگوکسین کاهش پیدا می کند، باید میزان دوز بیش از آنچه که معمول است، تعدیل یابد. بخصوص آنکه، افزایش احتمال مسمومیت در افراد مسن حتی در دامنه نرمال نیز وجود دارد^(۲۲).

تداخل دارویی دیگوکسین با آمیودارون و کینیدین و همچنین اختلالات الکترولیتی که می توانند در حساسیت افراد به دیگوکسین اثر گذارند، هنگام تعیین دوز در نظر گرفته شده اند. هر چند که متأسفانه تداخلات داروهای نظیر تریامترین، اسپرنولاکتون و وراپامیل که می توانند سطح دیگوکسین را ۴۰-

در بعضی از موارد با وجود دوز متفاوت، درصد افراد با سطح خونی زیر درمانی و بالای درمانی مشابه هم بودند. تفاوت‌های فارماکوکنتیکی مانند جذب، پخش و دفع دارو، عدم رعایت دستور پزشک (non-compliance) و تداخل با سایر داروها می‌توانند از عوامل موجد این امر باشد.

بطور کلی ۴۰٪ از بیماران در دامنه مطلوب قرار نداشتند و اشخاصی که ۵ روز در هفته یک قرص دیگوکسین مصرف می‌کردند، SDC آنها بیشتر از سایرین در دامنه مطلوب قرار داشت. ولی چون عوامل متعددی در پاسخ دهی بیمار به دیگوکسین دخیل هستند، نمی‌توان این دوز را به تمام بیماران تعمیم داد.

نتیجه گیری:

این تحقیق نشان داد که انتخاب دوز دیگوکسین معمولاً به صورت تجربی بوده و برآورد کلینیکی، نیاز بالینی بیمار و سن وی در نظر گرفته می‌شود در مقابل فعالیت کلیوی و بعضی از تداخلات دارویی مورد توجه قرار نمی‌گیرد در نتیجه سطح خونی دیگوکسین در تعداد قابل توجهی از بیماران در دامنه درمانی (۱/۵ - ۰/۵ ng/ml) نمی‌باشد. از آنجا که این دارو دارای دامنه درمانی کوچکی است، پیشنهاد می‌شود در انتخاب دوز فاکتورهای مؤثر بر سطح خونی این دارو مانند کلیانس کراتینین و تداخلات دارویی نیز در نظر گرفته شود.

تقدیر و تشکر

این تحقیق بدون یاری بسیاری از سروران ارجمند امکان پذیر نبود و بر خود لازم می‌دانم از آقایان دکتر رفیعی، دکتر امامی، دکتر متفکر، دکتر طالبان، دکتر سید علی مدرس مصدق، دکتر متألهی، مهندس احمدیه و دکتر دهقان به دلیل همکاری بی دریغشان سپاسگزاری نمایم.

۲۶/۳۲٪ از بیماران دوز ناکافی از دیگوکسین را دریافت می‌داشتند. از ظواهر اوامر چنین بر می‌آید که حتی در کشورهای غربی نیز بسیاری از بیماران در سطح sub-therapeutic قرار دارند که علت اصلی آن واهمه از مسمومیت با دیگوکسین است. تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که دوز پایین دیگوکسین می‌تواند اثرات مفید همودینامیکی و نوروهورمونی داشته باشد^(۲۴). همچنین در مطالعه‌ای که روی بیماران مسن با CHF صورت گرفت، گزارش داده شده که افزایش SDC در کسانی که سطح دیگوکسین آنها بین ۱-۰/۵ ng/ml است، سبب افزایش معنی داری در فراکسیون جهشی آنها نمی‌شود^(۲۵). بنابراین دوزهای پائین دیگوکسین نیز می‌توانند مثر ثمر قرار گیرند، هر چند بهتر است که SDC پائینتر از ۰/۵ ng/ml نباشد. ۱۴/۴۷٪ افراد سطوح بالاتر از ۱/۵ ng/ml داشتند که این میزان حدود دو برابر مطالعه انجام شده توسط Miura و همکاران است^(۲۲). ولی باید متذکر شد که فقط سه نفر از بیماران (۱/۹۷٪) بطور قطع با دیگوکسین مسموم شده بودند که قابل مقایسه با ۲٪ گزارش شده در مطالعه DIG می‌باشد^(۳). در تحقیق Kernan و همکاران که در یک گروه مسن صورت گرفته، میزان بستری شدن ناشی از مسمومیت با دیگوکسین ۴/۲٪ گزارش شده است^(۲۶). در مطالعه Mahdyon و همکاران میزان مسمومیت قطعی ۰/۸٪ و مسمومیت احتمالی ۴٪ بود^(۲۷). جالب توجه است که بیماران ما از بسیاری جهات شبیه به بیماران مطالعه اخیر بودند، یعنی عموماً پتاسیم نرمال داشتند، پیر بودند و حدود ۲۰٪ آنها سابقه MI و نارسائی متوسط کلیوی داشتند. افزایش میزان مسمومیت در بررسی ما می‌تواند به عدم مانیتورینگ SDC بیماران در ایران برگردد.

References

- 1-Uretesky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. **Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure:** results of PROVED Investigation Group. *J Am Coll cardiol* 1993; 22 (4): 955-62.
 - 2-Packer M, Gheorghide M, Young JB, Smith LK, Costantini PJ, Adams KF. **Randomized double-blind placebo- controlled study of digoxin in patients with chronic heart failure treated with converting enzyme inhibitors** (Abstr). *J Am Coll cardio* 1992; 19-260A.
 - 3-The Digitalis Investigation Group (DIG). **The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure.** *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
 - 4-Gheorghide M, Cody RJ, Francis GS, McKenna WJ, Young JB, Bonow RO. **Current medical therapy for advanced heart failure.** *Am Heart J* 1998; 132: 5231-5248.
 - 5-Gheorghide M, Introduction. *Am J Cardiol* 1992; 69 18 1G-3G.
 - 6-Just H, Drexler SH, Siergrist J, Schulgen G, Schumacher M. **Captopril versus digoxin in patients with coronary artery disease and mild heart failure; a prospective double blind, placebo controlled multicenter study :** the CADs study group. *Herz* 1993; 18: 436-443.
 - 7-Packer M, Gheorghide M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, et al. **Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin – converting – enzyme inhibitors.** *N Engl J Med* 1993; 329: 1-7.
 - 8-DiBianco R, Shabetal R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, **Wright R, for the Milrinone Multicenter Trial Group. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of atipents with chronic failure.** *N Engl J Med* 1989; 320: 677-683.
 - 9-Ryan TJ, Baiely KR, Mccable CH, Lusk. S, Fisher LD, Mock MB, Killip T. **The effect of digitalis on survival in high-risk patients with coronary artery disease.** *Circulation* 1983; 67: 735-42.
 - 10-Kober L, Trop pedersen N, Gads boll N, Hilderbrandt P, Hoilund –Carlsen F. **Is digoxin an independent risk factor for long term mortality after acute Myocardial intraction?** *Eur Heart J* 1994 ; 15 : 382-8.
 - 11-Leor J, Goldboury U, Behar S. **Is it safe to prescribe digoxin after acute myocardial infarction? Update on continued controversy.** *Am Heart J* 1995; 130: 1322-6.
 - 12-Smith T W, Kelly RA. **Drugs used in the treatment of heart failure.** In: Braunwald E. (ed). *Heart Diseases: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1997: 471-514.
- ۱۳- صدر بافقی سید محمود ، مدرس مصدق منیره . دیگوکسین : چند سوال و جواب. مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی -درمانی شهید صدوقی یزد. سال سوم، شماره دوم، بهار ۱۳۷۴ .
- 14-Jogestrant T. **Influence of every day physical activity on the serum digoxin concentration in digoxin- treated patients.** *Clin Physiol* 1981; 209-214.
 - 15-Wieland H. Part 2: **Digoxin/Digitoxin: Practical aspects of monitoring cardiac drugs in the blood.** *Wien Klin Wochenschr suppl* 1992; 191: 48 51
 - 16-Cockcroft D, Gault M. **Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.** *Nephron* 1976; 16 31-41.
 - 17-Reuing RH, Geraets DR. Digoxin In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, Harrison H H, (eds). *Applied pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring.* Spokane: Applied Therapeutics, Inc 1989: 570-638.
 - 18-Rose VL. National heart, Lung, and blood institute releases new guidelines for the treatment of hypertension. *Am Fam Physician* 1998; 57(2): 362-6.
 - 19-Lewis RP. **Clinical use of serum digoxin concentrations.** *Am J Cardiol* 1992; 69 : 97G-107G.
 - 20-Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation* 1999, 99: 1265-1270.

- 21-Seifen E. **Cardiac glycosides and other drugs used in myocardial insufficiency.** In: Craig CR, Stitzel RE, (eds.). Modern Pharmacology with Clinical Applications. Boston: Little, Brown and Company, 1997; 162-174.
- 22-Miura T, Kajima R, Sugiura Y, Mizutani M, Takatsu F, Suzuki Y. **Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity.** Ann Pharmac Ther 2000; 34: 427-32.
- 23-Gheorghide M, Pitt B. **Digitalis Investigation Group (DIG) trial:** A stimulus for further research. Am Heart J 1997; 134: 3-12.
- 24-Slatton ML, Irani WN, Hall SA, et al. **Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher dose in patients with mild to moderate heart failure and normal sinus rhythm.** J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1206-13.
- 25-Ware JA, Snow E, Luchi JM, Luchi RJ. **Effect of digoxin on ejection fraction in elderly patients with congestive heart failure.** J Am Geriatr Soc 1984; 32: 631-635.
- 26-Kernan WN, Castellsage J, Perlman GD, Ostfeld A. **Incidence of hospitalization for digitalis toxicity among elderly.** Am J Med 1994; 96: 426-431.
- 27-Mahdyoon H, Battilana G, Rosman H, Goldstein S, Gheorghide M. **The evolving pattern of digoxin intoxication: Observation at a large urban hospital from 1980 to 1988.** Am Heart J 1990; 120: 1189-1194.