

Investigation of Cause and Prevalence of Digoxin Poisoning in Cardiac Patients Hospitalized in Firoozgar Hospital in Tehran between 2011 and 2015

Abbas Aghabiglouei^{2,1*}, Zahra Mousavi³, Shiva Mahdizadeh⁴

1. Fellowship of Clinical Toxicology and Poisoning, Firoozgar Hospital, Tehran, Iran
2. Professor, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Associate Professor of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. MSc in Toxicology, University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info

Received: 01 Feb 2017

Accepted: 25 Sep 2017

Published Online: 03 Dec 2017

DOI: 10.30699/epub.sjfm.23.3.190

Original Article



Abstract

Background: Due to prescribing high doses of digoxin for cardiac patients and the importance of its poisoning, this study aimed to survey the correlation between prevalence of digoxin serum level with poisoning symptoms, determining the role of interventional factors such as underlying diseases, electrolyte and metabolic disorders in association with the occurrence of poisoning, determination of the prevalence of cardiac and non-chronic signs of chronic poisoning with digoxin in cardiac patients who receive digoxin.

Materials and Methods: This was a cross sectional study which was conducted on 531 hospitalized patients using. Patient information including cardiac and non-cardiac symptoms, and laboratory findings, especially digoxin serum levels, were extracted from clinical records and analyzed statistically.

Findings: Poisoning prevalence with Digoxin in patients were 10% and 97.9% out of 52 patients with Digoxin poisoning, related to Chronic poisoning in patients treated with digoxin and only 2 cases were acute poisoning due to attempted suicide. 60% of patients were females and the mean age of patients was 78 ± 11.3 . The mean level of digoxin serum in male and female groups were 2.81 ± 0.13 ng/ml and 2.94 ± 0.07 ng/ml, respectively. There was a significant difference in the mean serum level of patients over 65 and under 65 years old (3.28 ± 0.14 ng/mL and 2.66 ± 0.09 ng/mL respectively). In 62% of patients, renal function enzymes were increased. Subacute renal disease or acute renal failure was the most important cause of digoxin poisoning.

Conclusion: The high age and subacute renal disease or acute renal failure are the most important factors in prediction of the occurrence probability of Digoxin poisoning in patients treated with this drug. The risk of poisoning increases up to 2 or 3 times for people over 65 years old.

Keywords: Poisoning, Digoxin, Cardiac Patients

Corresponding Information

Abbas Aghabiglouei, Fellowship of Clinical Toxicology and Poisoning, Firoozgar Hospital, Professor, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Email: aghabikloo@yahoo.com, Tell: 021-82141321

Copyright © 2017, Ir J Forensic Med. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

How to Cite This Article:

Aghabiglouei A, Mousavi Z, Mahdizadeh S. Investigation The Cause and Prevalence of Digoxin Poisoning in Cardiac Patients Hospitalized in Firoozgar Hospital in Tehran between 2011 and 2015. Ir J Forensic Med. 2017; 23 (3):190-196

بررسی علل و شیوع مسمومیت با دیگوکسین در بیماران قلبی بستری در بیمارستان فیروزگر تهران در طی سال‌های ۱۳۹۰ - ۱۳۹۴

عباس آقابیکلوئی^{۱*}، زهرا موسوی^۲، شیوا مهدیزاده^۴

۱. فلوشیپ سم‌شناسی بالینی و مسمومیت، بیمارستان فیروزگر، تهران، ایران

۲. استاد، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳. دانشیار، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد تهران، تهران، ایران

۴. کارشناس ارشد سم‌شناسی، دانشگاه علوم دارویی، تهران، ایران

اطلاعات مقاله	چکیده
تاریخ وصول: ۹۵/۱۱/۱۳ تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۶/۰۵ انتشار آنلاین: ۹۶/۰۹/۱۲ نویسنده مسئول: عباس آقابیکلوئی فلوشیپ سم‌شناسی بالینی و مسمومیت، بیمارستان فیروزگر، تهران، ایران تلفن: ۰۲۱-۸۲۱۴۱۳۲۱ پست الکترونیک: aghabikloo@yahoo.com	<p>زمینه و هدف: داروی دیگوکسین به وفور برای بیماران قلبی تجویز می‌شود و ورود اتفاقی بویژه در صورت بروز نارسایی کلیوی یا در نتیجه تداخلات دارویی در این بیماران بصورت شایع رخ می‌دهد. هدف از این مطالعه، بررسی رابطه سطح سرمی دیگوکسین با علائم مسمومیت، تعیین نقش فاکتورهای مداخله کننده مانند بیماریهای زمینه‌ای، اختلالات الکترولیتی و متابولیک در رابطه با بروز مسمومیت و تعیین شیوع علائم قلبی و غیر قلبی مسمومیت مزمن با دیگوکسین در بیماران قلبی دریافت کننده دیگوکسین بوده است.</p> <p>روش بررسی: مطالعه از نوع مقطعی - موردی است که بر روی ۵۳۱ بیمار مصرف کننده دیگوکسین که در بیمارستان بستری بوده‌اند، انجام گرفته است. اطلاعات بیمار، شامل علائم قلبی و غیر قلبی و یافته‌های آزمایشگاهی، به‌ویژه سطح سرمی دیگوکسین، از پرونده بالینی بیماران استخراج و آنالیز آماری شد.</p> <p>یافته‌ها: شیوع مسمومیت با دیگوکسین در بیماران دریافت کننده این دارو تقریباً ۵۲ نفر (۱۰ درصد) بود. از مجموع ۵۲ بیمار مسمومیت با دیگوکسین، پنجاه مورد (۹۶٪) مربوط به مسمومیت مزمن غیر عمدی در جریان مصرف دارو می‌شد و تنها دو مورد مربوط به مسمومیت حاد ناشی از اقدام به خودکشی می‌شد. ۶۰٪ بیماران را زنان تشکیل می‌دادند و میانگین سنی بیماران 75 ± 11 سال بود. میانگین سطح سرمی دیگوکسین برای مردان 0.13 ± 0.08 ng/mL و برای زنان 0.07 ± 0.09 ng/mL بود. همچنین تفاوت معنی‌داری بین میانگین سطح سرمی افراد بالای ۶۵ و کمتر از ۶۵ سال وجود داشت (به ترتیب 0.14 ± 0.03 ng/mL و 0.09 ± 0.06 ng/mL). ۶۲٪ بیماران، آنزیم‌های عملکرد کلیوی افزایش یافته بود. تشدید بیماری کلیوی زمینه‌ای یا بروز نارسایی حاد کلیوی مهم‌ترین عامل مستعد کننده مسمومیت با دیگوکسین بود.</p> <p>بحث و نتیجه‌گیری: سن بالا و بیماری زمینه‌ای کلیوی یا بروز نارسایی حاد کلیه از مهم‌ترین علل پیشگویی کننده در احتمال بروز مسمومیت در پی مصرف داروی دیگوکسین در بیماران تحت درمان با این دارو است. سن بالای ۶۵ سال خطر مسمومیت را دو تا سه برابر افزایش می‌دهد.</p> <p>کلیدواژه‌ها: مسمومیت، دیگوکسین، بیماران قلبی</p>

مقدمه

مشکلات مربوط به داروها، از جمله عوارض دارویی، واکنش‌های ناخواسته دارویی (ADR) و اور دوز یا مسمومیت یکی از علل مهم مراجعه به اورژانس‌ها و کلینیک‌ها محسوب می‌گردد. بیشترین مراجعات به بخش اورژانس در اثر عوارض دارویی، در پی استفاده از سه داروی انسولین، دیگوکسین و وارفارین است که تعداد این مراجعات ۳۵ برابر بیشتر از مراجعات در پی استفاده از داروهای دیگر می‌باشد. هرچند در سال‌های اخیر مسمومیت با دیگوکسین کاهش یافته، ولی همچنان در بسیاری از بیماران قلبی دریافت کننده دیگوکسین با دوز مناسب، به دلیل وجود عوامل زمینه‌ساز مانند تداخلات دارویی و یا بروز نارسایی کلیه، مسمومیت رخ می‌دهد.

دیگوکسین از دسته گلیکوزیدهای قلبی با فعالیت اینوتروپیک مثبت در عضله قلب است که با مهار پمپ $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$ باعث بالا رفتن غلظت داخل سلولی سدیم، کاهش پتاسیم سیتوپلاسمی و در نهایت سبب افزایش کلسیم لازم برای پروتئین‌های قابل انقباض قلب و افزایش قدرت انقباضی میوکاردا می‌گردد که در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن احتقانی قلب، فلوتر دهلیزی و تاکی‌کاردی پاروکسیسمال حاد دهلیزی (PAT) استفاده می‌شود (۱، ۲).

از آنجا که دوز درمانی و دوز سمی دیگوکسین بسیار به یکدیگر نزدیک می‌باشد و اندکس درمانی باریکی (Narrow Therapeutic Index) دارد، تغییرات کوچک در سطح سرمی دیگوکسین می‌تواند به مسمومیت شدید بیمار بینجامد، بنابراین ارزیابی دوره‌های سطح سرمی دیگوکسین در حین درمان در پیشگیری از بروز مسمومیت بسیار اهمیت دارد (۳، ۴). سطح سرمی دیگوکسین در موارد درمانی $0.5 - 1.4 \text{ ng/mL}$ است و افزایش غلظت بیش از 2 ng/mL ممکن است سبب بروز مسمومیت شود. یکی از مشکلات اصلی در رابطه با تجویز دیگوکسین این است که در بسیاری از بیماران، حتی در سطح سرمی پایین‌تر از 2 ng/mL نیز علائم مسمومیت دیده شده و از سویی دیگر در غلظت‌های بالاتر از 2 ng/mL هیچ مسمومیتی دیده نشده است (۵).

با توجه به نبود یک پروتکل استاندارد برای رویارویی با مسمومیت‌های دارویی در اثر استفاده از دیگوکسین، هدف از این پژوهش بررسی وضعیت سطح سرمی دیگوکسین و نقش فاکتورهای مختلفی چون سن، جنسیت، بیماری‌های زمینه‌ای، اختلالات برخی الکترولیت‌ها و متابولیت‌ها در رابطه با بروز علائم مسمومیت و همچنین شیوع نسبی علائم قلبی و غیر قلبی مسمومیت مزمن با دیگوکسین در بیماران قلبی دریافت‌کننده این دارو بود تا با استفاده از اطلاعات به‌دست‌آمده از این مطالعه و مطالعات گذشته بتوان گامی در راه تبیین و توسعه پروتکلی مناسب در برخورد با مسمومیت‌های دارویی دیگوکسین برداشت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌صورت مقطعی - توصیفی گذشته‌نگر بر روی تمامی بیماران قلبی مصرف‌کننده دیگوکسین که در طول ۵ سال طی سال‌های ۹۰-۹۴ در بخش قلب بیمارستان فیروزگر تهران بستری شده بودند، انجام گرفت. در آغاز اطلاعات پرونده پزشکی موجود در بیمارستان استخراج شد و بیمارانی که طبق تأیید پزشک متخصص بر اساس علائم و نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی به‌عنوان موارد مسمومیت با دیگوکسین ثبت شده بودند، انتخاب شدند (۵۲ مورد)، آنگاه متغیرهای سن، جنسیت، میزان مصرف دیگوکسین، سطح سرمی دیگوکسین، بیماری‌های زمینه‌ای قلبی، کلیوی، کبدی و تیروئیدی، داروهای مصرفی هم‌زمان، علائم مسمومیت شامل علائم قلبی و غیر قلبی (ازجمله گوارشی، عصبی و بینایی)، سطح الکترولیت‌ها (سدیم، پتاسیم، کلسیم، منیزیم، کلر و فسفات) و سطح متابولیت‌ها (اوره و کراتینین سرم) در یک پرسشنامه ثبت شد. پرونده‌های با ثبت ناقص و بدون اطلاعات کامل یا مخدوش و همچنین موارد مسمومیت حاد از مطالعه حذف شدند. بیماران به دو گروه > 65 و ≤ 65 سال تقسیم شدند و رابطه سن با میانگین سطح سرمی در این دو گروه مقایسه شدند.

پروتکل انجام کار با تأیید کمیته اخلاقی بیمارستان و مطابق با معاهده هلسینکی انجام گرفت. داده‌های به‌دست‌آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۱ تحلیل شد و برای داده‌ها شاخص‌های مرکزی و درصد فراوانی و میانگین و انحراف معیار محاسبه شد. نمودارها با استفاده از نرم‌افزار Graph Pad Prism 6 کشیده شدند.

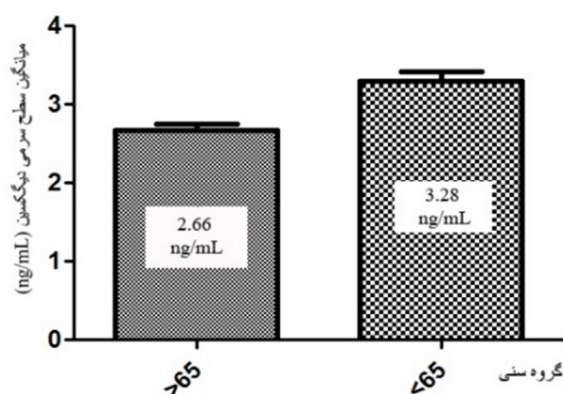
یافته‌ها

از مجموع ۵۳۱ بیمار تحت درمان با داروی دیگوکسین، مسمومیت ۵۰ بیمار (۹/۷۹٪) توسط پزشک متخصص تأیید شده بود. شیوع مسمومیت با دیگوکسین در دریافت‌کنندگان این دارو تقریباً ۱۰ درصد بود. ۶۰٪ از این بیماران را زنان و ۴۰٪ آنان را مردان تشکیل می‌دادند که میانگین سنی آن‌ها $11/3 \pm 78$ سال بود. شیوع مسمومیت در افراد بالای ۶۵ سال نسبت به افراد زیر ۶۵ سال بیشتر و به ترتیب معادل $2/33$ بر روی ۱ بود.

میانگین سطح سرمی دیگوکسین برای مردان $2/13 \pm 0/11 \text{ ng/mL}$ و برای زنان $2/94 \pm 0/07 \text{ ng/mL}$ بود که این اختلاف بین دو گروه، یعنی ارتباط بین سطح سرمی دیگوکسین و جنسیت بیماران، معنی‌دار نیست. برای بررسی ارتباط سن با مسمومیت دیگوکسین، بیماران به دو گروه < 65 و ≥ 65 سال بخش شدند که میانگین سطح سرمی برای گروه با سن بالاتر از ۶۵ سال برابر با $3/28 \pm 0/14 \text{ ng/mL}$ و برای گروه کمتر از ۶۵ سال ین معادل $2/66 \pm 0/09 \text{ ng/mL}$ بود.

۳۴٪ بیماران دچار دیابت و ۱۰٪ آنان دچار هیپوتیروئیدیسم بودند. بیشترین علائم قلبی مربوط به دیسریتمی بود (۹۶٪). به جز دو مورد، همه بیماران دست کم یک علامت در ECG داشتند که دو علامت شایع تر از نظر فراوانی به ترتیب PVCs (۳۴٪)، AF with slowing tachycardia (۲۶٪) بودند که با نتایج بیشتر مطالعات همخوانی داشت.

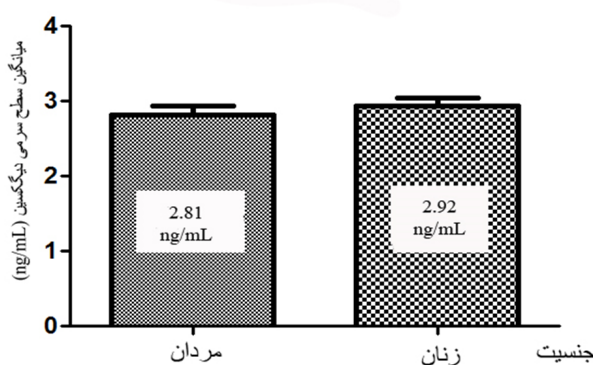
در حدود ۸۶٪ بیماران دارای دست کم یک عارضه گوارشی شامل تهوع و استفراغ، درد شکم، بی‌اشتهایی و اسهال و یا یبوست بودند. در این میان ۸۰٪ از آن‌ها دچار دو عارضه اول بودند؛ ۶۴٪ دچار تهوع و استفراغ و ۲۴٪ دچار درد شکمی. در بیش از نیمی از بیماران (۵۲٪) تاری دید بعنوان یک علامت مسمومیت دیده شد.



شکل ۲. میانگین سطح سرمی دیگوسین در افراد بالا و زیر ۶۵ سال

حدود ۶۲٪ از بیماران دارای اختلال عملکرد کلیوی بودند و اوره و کراتینین بالا داشتند و ۲۶٪ آن‌ها تحت درمان دیالیز مزمن بودند. در بررسی متابولیت‌ها و الکترولیت‌های سرم بیماران مشاهده شد که ۶۲٪ از بیماران در زمان مراجعه دارای اوره بالا و یا کراتینین بالا بودند که در ۴۸٪ این افراد، هم اوره و هم کراتینین سرم هردو بالا بود. همچنین در میان اختلالات الکترولیتی، بیشترین آمار مربوط به هیپوناترمی (۲۲٪) بود و اختلالات دیگر به ترتیب عبارت بودند از: هیپوکالمی و هیپرمنزیومی، هر دو ۱۲٪، هیپرکالمی ۸٪، هیپوکالمی و هیپرکسمی، هر دو ۶٪ و هیپرناتریومی و هیپرمنزیومی، هر دو ۴٪.

در ۲۴٪ موارد، بیماران اختلال عملکرد کبدی داشتند که بیشترین آن مربوط به کبد چرب می‌شد (۱۸٪). همچنین



شکل ۱. مقایسه میانگین سطح سرمی دیگوسین در زنان و مردان

دیگوسین، امکان سنجش و پایش سریع و دقیق غلظت سرمی آن و آگاهی بیشتر پزشکان در مورد تداخلات دیگر داروها با دیگوسین بوده است. تجویز همزمان برخی داروها با دیگوسین از جمله کینیدین (۹-۷)، وراپامیل (۱۱، ۱۰)، پروپافنون (۱۲)، آمیودارون (۱۵-۱۳)، آنتی‌بیوتیک‌ها (۱۷)، ایندومتاسین (۱۸) و عوامل ضد کولینرژیک می‌تواند در جذب دیگوسین تأثیرگذار بوده و موجب مسمومیت گردد (۶).

در تعیین درصد فراوانی مسمومیت با دیگوسین بر اساس سن در بیماران قلبی بستری‌شده در بیمارستان فیروزگر، یافته‌ها نشان می‌دهد که میانگین سن در این مطالعه برابر با $78 \pm 11/3$ سال بوده است. در این مطالعه مقایسه سطح سرمی دیگوسین با سن و بروز علائم بالینی مسمومیت ارتباط معنی‌داری را نشان داد؛ به طوریکه بیماران با سن بالای ۶۵ سال به وضوح در غلظت‌های پایین‌تری از سطح سرمی دیگوسین علائم بالینی مسمومیت را نشان داده‌اند. مطالعه Miura و همکارانش نشانگر آن است که حساسیت به دیگوسین با افزایش سن، افزایش می‌یابد (۲). البته از آنجایی که مصرف دیگوسین در سنین پیری شایع‌تر است،

بحث

در بعضی مطالعات که در بیست سال گذشته انجام شده، درصد شیوع مسمومیت با دیگوسین، در بیماران بستری که این دارو را دریافت می‌کردند، یازده تا سی درصد گزارش شده است. در مطالعات اپیدمیولوژیک اخیر، میزان آن در یک سوم بیماران بستری‌شده در بیمارستان گزارش شد (۳۲). مطالعه DIG در ۱۹۹۰ مسمومیت دیگوسین در بیماران قلبی دریافت‌کننده دیگوسین را ۴ درصد گزارش کرد. شیوع مسمومیت با دیگوسین در مطالعه Steiner (۱)، ۱/۴ درصد و در مطالعه مدرس و همکاران (۳۸) حدود ۲ درصد گزارش شده است، درحالی‌که در مطالعه پیش رو، شیوع مسمومیت در بیماران مصرف‌کننده دیگوسین حدود ۱۰ درصد بود که در مقایسه با مطالعات بسیار بیشتر بوده است و این می‌تواند ناشی از عدم سنجش دوره ای دیگوسین توسط پزشکان ایرانی و یا عدم توجه بیمار و مصرف داروهای مختلف که دارای تداخل با دیگوسین هستند، باشد. این در حالی است که در کشورهای پیشرفته در طول دهه‌های اخیر درصد مسمومیت با دیگوسین در بیماران قلبی مصرف‌کننده این دارو کاهش یافته است. این کاهش مسمومیت به دلیل کاهش تجویز

بین علائم بینایی، ۵۴ درصد بیماران در مطالعه حاضر دارای علائم بینایی بودند که ۵۲ درصد این علائم به صورت تاری دید و ۴ درصد به شکل دیدن هاله‌های نور بودند. همچنین ۲۶ درصد از بیماران کاهش هوشیاری داشتند.

تظاهرات کاردیوواسکولار مسمومیت

یافته‌های ECG در تشخیص و درمان مسمومیت دیگوکسین بسیار حیاتی هستند. بین مطالعات مختلف تفاوت‌هایی در یافته‌های ECG وجود دارد. Ma و همکاران شایع‌ترین یافته ECG را PVCs گزارش کرده‌اند (۲۹). در مطالعه Mahdyoon شایع‌ترین یافته‌ها AV Block (۶۶٪) و برادی کاردی سینوسی (۲۶٪) بودند (۳۰). در مطالعه Pita-Fernandez و همکاران هم بیشترین یافته مربوط به AF (۸۵٪) بوده است (۳۱). در پژوهش Limon و همکاران، بیشترین یافته‌ها AF با نبض بطنی آهسته (۴۶/۳٪) و AF با نبض بطنی نرمال (۲۶/۸٪) بودند. در مطالعه حاضر، به جز دو مورد، دیگر بیماران دارای دست‌کم یک علامت در ECG بودند که ۴ علامت شایع‌تر از نظر فراوانی به ترتیب عبارت بودند از: PVCs (۳۴٪)، AF با تاکی کاردی آهسته^۲ (۲۶٪)، VT^۳ (۱۶٪) و ST-depression (۱۲٪) که دو علامت اول، یعنی PVC و AF با تاکی کاردی آهسته، با نتایج بیشتر مطالعات انجام‌شده تطبیق دارند.

رایج‌ترین آریتمی در بیماران با مسمومیت دیگوکسین، انقباضات نارس بطنی است که ممکن است به صورت چند کانونی یا بای‌ژمین^۴ نمایان شود. آریتمی‌هایی چون Junctional tachycardia، Junctional escape rhythm، Parasystole و تاکی کاردی بطنی دوطرفه به احتمال زیاد به دلیل شروع اتوماتیک جریان از یک کانون در اثر دیگوکسین پیش می‌آیند. از طرف دیگر، فلوتر دهلیزی، PVCs، تاکی کاردی/فلوتر/فیبریلاسیون بطنی، به احتمال زیاد در اثر یک مکانسیم بازگشتی (Reentry) به وجود می‌آیند.

در نارسایی قلبی معمولاً هیپوکالمی در اثر مصرف دیورتیک‌ها و یا هیپرآلدوسترونیزم ثانویه به وجود می‌آید؛ بنابراین هیپوکالمی در مسمومیت‌های رخ داده در درمان مزمن با دیگوکسین شایع است (۳۲، ۳۳). در مطالعه Smith و همکاران، میانگین سطح BUN در گروه بیماران دچار مسمومیت دیگوکسین به طور معنی‌داری بالاتر از گروه مصرف‌کنندگان دیگوکسین که مسمومیت نداشتند بود (۸)، ولی در مطالعه Limon و همکاران، سطح پتاسیم در مسمومیت با دیگوکسین به طور معنی‌داری بالاتر بود. هیپرکالمی معمولاً در مسمومیت مزمن با دیگوکسین مشاهده نمی‌شود، مگر اینکه هم‌زمان نارسایی کلیوی نیز وجود داشته باشد (۹). در مطالعه حاضر، ۶۲ درصد از بیماران اوره یا کراتینین بالا دارند و در ۴۸ درصد موارد، هم اوره و هم کراتینین سرم بالا بود.

این مسئله تا حدی قابل پیش‌بینی است. در مطالعه Steiner و همکارانش (۱) در سال ۱۹۹۴، در بررسی پرونده بالینی ۱۸۳ بیمار، متوسط سنی بیماران ۶۹ سال بود و در مطالعه Hickey و همکاران، ۶۰ درصد بیماران مطالعه شده بالای ۷۰ سال سن داشتند (۳). به گزارش Budnitz و همکاران، دلایل دارویی که به بستری شدن منجر میشوند، در افراد بالای ۶۵ سال، ۷ برابر بیشتر است (۴) و در مصرف‌کنندگان سه داروی دیگوکسین، انسولین و وارفارین احتمال بروز اوردوز ۳۵ برابر شایع‌تر از دیگر داروها است (۲۲).

پژوهش پیش رو نشان داد میانگین سطح سرمی دیگوکسین در بیماران بالای ۶۵ سال به طور معناداری پایین‌تر از بیماران زیر ۶۵ سال است ($p < 0.05$). این نتیجه تأییدکننده نتایج پژوهش‌های دیگر است (۲۳، ۲۴). پاسخ به درمان با دیگوکسین بین دو جنس، متفاوت است و مرگ در اثر دیگوکسین در زنان شایع‌تر است (۲۵). Aarnoudse و همکاران مسمومیت دیگوکسین را در زنان ۱/۴ برابر بیشتر از مردان گزارش کردند (۵). در مطالعه Limon و همکاران در سال ۲۰۱۶ بر روی ۱۳۸ بیمار دچار مسمومیت با دیگوکسین، ۷۳/۲ درصد بیماران را زنان تشکیل می‌دادند. در مطالعه پیش رو نیز دوسوم (۶۶ درصد) بیماران زن بودند، ولی از نظر میانگین سطح سرمی دیگوکسین و همچنین میانگین سنی بیماران، بین دو گروه مردان و زنان تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($p > 0.05$). هرچند مطالعات انجام‌گرفته نشان می‌دهند تفاوت معنی‌داری در حساسیت به دیگوکسین در زنان وجود ندارد، با این حال باور ما بر این است که خطر مسمومیت با دیگوکسین در زنان باید مورد توجه و دقت بیشتری قرار بگیرد.

تظاهرات غیر قلبی مسمومیت

علائم مهم خارج قلبی مسمومیت با دیگوکسین شامل اختلالات بینایی است؛ اختلالاتی چون: تاری دید، فلاش‌های نور و اختلال دید رنگی به صورت دید زرد و سبز رنگ. نیز علائم گوارشی مانند بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ و دیگر علائم غیراختصاصی گوارشی نیز در ۳۰-۷۰ درصد بیماران با مسمومیت دیگوکسین مشکوک دیده شده است. در مطالعه Mahdyoon و همکاران بر روی ۲۱۹ بیمار دچار مسمومیت دیگوکسین، کمی بیش از نیمی از بیماران دچار تهوع بودند و ۴۸ درصد استفراغ داشتند (۶) که در مطالعه ما این دو علامت یکجا منظور شده‌اند. در مطالعه Pita-Fernandez و همکاران، تهوع و استفراغ شایع‌ترین عارضه بیماران بوده است (۷). در پژوهش Limon و همکاران ۳۵٪ بیماران تهوع و استفراغ داشتند و ۲۷ درصد دچار درد شکمی بودند. در پژوهش پیش رو، در مجموع ۸۶ درصد از بیماران دارای دست‌کم یک عارضه گوارشی شامل: تهوع و استفراغ، درد شکم، بی‌اشتهایی و اسهال یا یبوست بودند که ۸۰ درصد از این افراد دچار دو عارضه اول بودند؛ ۶۴ درصد دچار تهوع و استفراغ و ۲۴ درصد دچار درد شکم که از بین آن‌ها ۸ درصد هر دوی این علامت‌ها را باهم داشتند. همچنین از

1. Premature Ventricular Complex
2. With Slowing Tachycardia
3. Ventricular Tachycardia
4. Bigemini

نتیجه گیری

سپاسگزاری

از پرسنل اورژانس بیمارستان فیروزگر و همچنین پرسنل مدارک پزشکی بیمارستان فیروزگر به جهت همکاری در انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می نمایم.

محققین اظهار می دارند که این مقاله برگرفته از پایان نامه سرکار خانم شیوا مهدیزاده برای دریافت درجه کارشناسی ارشد سم شناسی بوده است و منبع مالی توسط ایشان تامین شده است.

در بیماران با سن بالا، علائم اووردوز در سطوح پایین تری از غلظت سرمی دیگوسین (حتی غلظت های زیر ۲ ng/mL) بروز می کند. اووردوز در بیماران تحت درمان با دیگوسین با سن بالای ۶۵ سال نسبت به افراد با سن زیر ۶۵ بیشتر رخ میدهد و سن یک فاکتور پروگنوستیک و تشخیصی محسوب می گردد. بروز علائم گوارشی یا بینایی، تشدید علائم قلبی و یا هرگونه تغییر در نوار الکتریکی قلب، حتی در دوزهای درمانی، بایستی به بروز مسمومیت در بیمار مشکوک شد و سطح سرمی دیگوسین درخواست گردد. بروز اختلال در عملکرد کلیوی یکی از علل شایع اووردوز در بیماران تحت درمان با دیگوسین محسوب می گردد و شناسایی و درمان به موقع بیماری کلیوی می تواند احتمال بروز مسمومیت مزمن در این بیماران را بطور قابل ملاحظه ای کاهش دهد.

References

- Steiner JF, Robbins LJ, Hammermeister KE, Roth SC, Hammond WS. Incidence of digoxin toxicity in outpatients. *West J Med*. 1994;161(5):474-8
- Miura T, Kojima R, Sugiura Y, Mizutani M, Takatsu F, Suzuki Y. Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *The Annals of pharmacotherapy*. 2000;34(4):427-32 <https://doi.org/10.1345/aph.19103>
- Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP, Tilson HH, Hlatky MA, Furberg CD, et al. Digoxin Immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17(3):590-8 [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(10\)80170-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(10)80170-6)
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *The New England journal of medicine*. 2011;365(21):2002-12 <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1103053>
- Aarnoudse AL, Dieleman JP, Stricker BH. Age- and gender-specific incidence of hospitalisation for digoxin intoxication. *Drug safety*. 2007;30(5):431-6 <https://doi.org/10.2165/00002018-200730050-00006>
- Mahdyoon H, Battilana G, Rosman H, Goldstein S, Gheorghiadu M. The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988. *American heart journal*. 1990;120(5):1189-94 [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90135-K](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90135-K)
- Pita-Fernandez S, Lombardia-Cortina M, Orozco-Veltran D, Gil-Guillen V. Clinical manifestations of elderly patients with digitalis intoxication in the emergency department. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2011;53(2):e106-10 <https://doi.org/10.1016/j.archger.2010.07.003>
- Smith TW, Antman EM, Friedman PL, Blatt CM, Marsh JD. Digitalis glycosides: mechanisms and manifestations of toxicity. Part III. Progress in cardiovascular diseases. 1984;27(1):21-56 [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(84\)90018-5](https://doi.org/10.1016/0033-0620(84)90018-5)
- Limon G, Ersoy G, Oray NC, Bayram B, Limon O. Retrospective evaluation of patients with elevated digoxin levels at an emergency department. *Turkish journal of emergency medicine*. 2016;16(1):17-21 <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2015.10.001>
- Marvin HM. Digitalis and diuretics in heart failure with regular rhythm, with special reference to importance of etiologic classification of heart disease. *J Clin Invest*. 1927;3(3):521-539 <https://doi.org/10.1172/JCI100098>
- Wiggers CJ, Stimson B. Studies on the cardio-dynamic actions of drugs III. The mechanism of cardiac stimulation by digitalis and g-strophanthin. *J Pharmacol Exp Ther*. 1927;30(3):251-269
- Cattell M, Gold H. The influence of digitalis glucosides on the force of contraction of mammalian cardiac muscle. *J Pharmacol Exp Ther*. 1938;62(1):116-125
- Bloomfield RA, Rapoport B, Milnor JP, Long WK, Mebane JG, Ellis LB, Lavin MR. The effects of the cardiac glycosides upon the dynamics of the circulation in congestive heart failure. I. Ouabain. *J Clin Invest*. 1948;27(5):588-599 <https://doi.org/10.1172/JCI102004>

14. Selzer, A, Kelly, J. Action of digitalis upon the non-failing heart: A critical review. *Prog Cardiovasc Dis.* 1964;7(3):273–283 [https://doi.org/10.1016/S0033-0620\(64\)80023-2](https://doi.org/10.1016/S0033-0620(64)80023-2)
15. Arnold SB, Byrd RC, Meister W, et al. Long-term digitalis therapy improves left ventricular function in heart failure. *New Engl J Med.* 1980;303(25):1443–1448 <https://doi.org/10.1056/NEJM198012183032503>
16. Eichhorn EJ, Willard JE, Alvarez L, et al. Are contraction and relaxation coupled in patients with and without congestive heart failure?. *Circulation.* 1992 (85):2132–2139 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.85.6.2132>
17. Fleg L, Gottlieb SH, Lakatta EG. Is digoxin really important in compensated heart failure?. *Am J Med.* 1982(73): 244–250 [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90186-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90186-3)
18. Fleg JL, Rothfeld B, Gottlieb SH. Effect of maintenance digoxin therapy on aerobic performance and exercise left ventricular function in mild to moderate heart failure due to coronary artery disease. A randomized placebo-controlled cross-over trial. *J Am Coll Cardiol.* 1991(17):743–751 [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(10\)80194-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(10)80194-9)
19. German and Austrian Xamoterol study group. Double-blind placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. *Lancet.* 1988 (1):489–493
20. Gheorghiade M, Beller G. Effects of discontinuing maintenance digoxin therapy in patients with ischemic heart disease and congestive heart failure in sinus rhythm. *Am J Cardiol.* 1983 (51):1243–1250 [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(83\)90293-X](https://doi.org/10.1016/0002-9149(83)90293-X)
21. Johnston GC, McDevitt DG. Is maintenance digoxin necessary in patients with sinus rhythm?. *Lancet.* 1979 (i):567–570 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)91002-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(79)91002-X)
22. Hull SM, Mackintosh A. Discontinuation of maintenance digoxin therapy in general practice. *Lancet.* 1977 (47):1054–1055 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(77\)91886-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)91886-4)
23. Smith TW, Antman EM, Friedman PL, et al. Digitalis glycosides: Mechanisms and manifestations of toxicity. *Prog Cardiovasc Dis.* 1984 (26):413–458 [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(84\)90012-4](https://doi.org/10.1016/0033-0620(84)90012-4)
24. Smith TW, Haber E. Digoxin intoxication: The relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. *J Clin Invest.* 1970 (49):2377–2386 <https://doi.org/10.1172/JCI106457>
25. Beller GA, Smith TW, Abelmann WH, et al. Digitalis intoxication: A prospective clinical study with serum level correlations. *N Engl J Med.* 1971 (284):989–997 <https://doi.org/10.1056/NEJM197105062841801>
26. Gheorghiade M, Benatar D, Konstam MA, et al. Pharmacotherapy for systolic dysfunction: A review of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 1997 (80):14H–27H [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00816-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00816-3)
27. Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA.* 1988 (259):539–544
28. Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1988 (61):371–375 [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(88\)90947-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)90947-2)
29. Haerer W, Bauer U, Hetzel M, et al. Long-term effects of digoxin and diuretics in congestive heart failure: Results of a placebo-controlled randomized double blind study. *Circulation.* 1988 (78):48–53
30. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, et al. A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1989 (320):677–683 <https://doi.org/10.1056/NEJM198903163201101>
31. Van Veldhuisen DJ, Man in 't Veld AJ, Dunselman PH, Lok DJ, Dohmen HJ, Poortermans JC, et al. Double-blind placebo-controlled study of ibopamine and digoxin in patients with mild to moderate heart failure: results of the Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMIT). *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(6):1564–73 [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90579-P](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90579-P)
32. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. For the RADIANCE Study. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med.* 1993 (329):1–7 <https://doi.org/10.1056/NEJM199307013290101>
33. Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation.* 1999 (99):1265–1270
34. Gheorghiade M, Ferguson D. Digoxin: a neuro-hormonal modulator in heart failure? *Circulation.* 1991 (84):2181–218 <https://doi.org/10.1161/01.CIR.84.5.2181>