

بررسی سطح سرمی دیگوکسین در بیماران بستری در بیمارستان اکباتان همدان

دکتر فاطمه زراعتی*، دکتر محسن قراخانی**، دکتر ابراهیم نادی***، دکتر ملیحه عراقچیان****
محمدجواد عساری****، دکتر محمدهادی فرجو*****، دکتر محمد فلاح*****

دریافت: ۹۰/۳/۲۰ ، پذیرش: ۹۰/۱۲/۱۱

چکیده:

زمینه و هدف: گلیکوزیدهای قلبی از داروهای قدیمی در درمان نارسایی قلب می باشند و امروزه دیگوکسین که از اعضای این گروه است کاربرد بالینی وسیعی دارد. به دلیل کوچک بودن ایندکس درمانی، کوچکترین تغییر در خصوصیات کینتیکی دارو می تواند سطح سرمی سمی از دارو ایجاد کند. هدف از این تحقیق بررسی سطح سرمی دیگوکسین در بیماران بستری در بیمارستان اکباتان همدان در سال ۱۳۸۴ بود.

روش کار: این تحقیق یک پژوهش توصیفی - مقطعی بود که در آن ۲۲۵ بیمار که به هر دلیل در بخش قلب وریه بیمارستان اکباتان بستری شدند و تحت درمان با دیگوکسین قرار داشتند، تشکیل می داد. سطح سرمی دارو توسط HPLC اندازه گیری و در مورد هر بیمار پرسشنامه ای که ضمیمه می باشد و شامل خصوصیات دموگرافیک، وضعیت بالینی و داروهای که دریافت می کند می باشد توسط مجری تکمیل می گردید. داده ها پس از جمع آوری با استفاده از آزمونهای آماری تی، آنالیز واریانس و ضریب همبستگی اسپیرمن تجزیه و تحلیل و $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شده است.

نتایج: نتایج حاصل از این پژوهش نشان می دهد که سطح سرمی دیگوکسین در ۷۶/۹ درصد بیماران در طیف درمانی، ۸/۹ درصد در طیف ناکافی، ۵/۸ درصد در طیف بینابینی و ۸/۴ درصد در طیف سمی می باشد. بیمارانی که شاخص توده بدنی کوچکتری داشتند، از سطح سرمی دیگوکسین بالاتری برخوردار بودند

نتیجه نهایی: می توان گفت با وجود اینکه سطح سرمی دیگوکسین بصورت معمول در بیماران بستری در بیمارستان اکباتان اندازه گیری نمیشود ولی سطح سرمی دیگوکسین در بیمارستان اکباتان از سطح مطلوبی برخوردار است.

کلید واژه ها: دیگوکسین / سنجش دارو / مسمومیت

مقدمه:

طولانی و کاربرد وسیع در بیماران قلبی. مطالعات زیادی ارتباط بین سطح خونی دارو و آثار درمانی و سمی این دارو را مطرح می کنند. نشان داده شده است که افزایش سطح سرمی، این دارو با افزایش خطر مرگ و میر همراه می باشد (۱).

گلیکوزیدهای قلبی از داروهای قدیمی در درمان نارسایی قلب می باشند و امروزه دیگوکسین که از اعضای این گروه است کاربرد بالینی وسیعی دارد. دیگوکسین دارویی است با ایندکس درمانی کوچک، نیمه عمر

* دانشیار گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

** استادیار گروه قلب و عروق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

*** دانشیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (nadi@umsha.ac.ir)

**** عضو هیأت علمی گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

***** عضو هیأت علمی گروه بهداشت حرفه ای دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی همدان

***** استادیار گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

***** استاد گروه انگل شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

دیگوکسین در اینگونه بیماران وجود ندارد و اندازه گیری سطح سرمی دارو معمول نیست لذا هدف از انجام این تحقیق این است که در یک مقطع مشخص زمانی، سطح سرمی دیگوکسین در بیماران بستری تعیین گردد تا توصیف دقیق تری از وضعیت بیماران داشته و نهایتاً مشکلات درمان با این دارو را بهتر مطرح و درصدد برطرف کردن آن بود.

روش کار:

این تحقیق یک پژوهش توصیفی - مقطعی بوده و در آن ۲۲۵ بیمار که به هر دلیل در بخش قلب و ریه بیمارستان اکباتان در سال ۱۳۸۴ بستری شده و تحت درمان با دیگوکسین قرار داشتند، تشکیل می داد.

با توجه به اینکه هدف مطالعه حاضر تعیین مقادیر عددی و میانگین غلظت دارو در بیماران نبود بلکه مقایسه نسبت افرادی بوده است که در دامنه طیف درمانی، سمی و کمتر از درمانی قرار داشته اند و بررسی ارتباط این نسبت با متغیرهای مورد نظر بوده است. لذا از آنجا که در مطالعات موجود حداقل ۳۳٪ افراد در دامنه درمانی سمی قرار داشتند با در نظر گرفتن $P=30\%$ و میزان خطای ۶٪ و حدود اطمینان ۹۵٪، حجم نمونه مورد نیاز ۲۲۵ نفر برآورد گردید.

$$n = (z_1 + z_2)^2 [p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)] / (p_1 - p_2)^2$$

در این مطالعه بیماران پس از مطالعه و امضاء رضایت نامه از نمونه های مورد نمونه خون جهت آزمایش گرفته میشد. بیمار اگر برای اولین بار دیگوکسین دریافت می کرد یک هفته می بایستی از شروع درمان با دیگوکسین گذشته و ۶ ساعت پس از آخرین دوز خونگیری انجام می شد و در مورد بیمارانی که از قبل دیگوکسین دریافت می کرده اند در صورتی که مطابق با تجویز پزشک و بطور صحیح دیگوکسین دریافت می کرده اند ۶ ساعت پس از آخرین دوز خونگیری بعمل می آمد (۱) بیمارانی که به هر دلیل دوز دارویی تجویز شده توسط پزشک معالج را رعایت نکرده و یا کمتر از یک هفته از شروع مصرف دیگوکسین بیمارستان را ترک میکردند از مطالعه خارج میشدند. در مورد هر بیمار پرسشنامه ای که شامل خصوصیات

به دلیل کوچک بودن ایندکس درمانی، کوچکترین تغییر در خصوصیات کینتیکی دارو می تواند سطح سرمی سمی از دارو ایجاد کند. مواردی را که تعیین سطح سرمی دیگوکسین الزامی است شامل:

۱- زمانی که علائم سمی دارو ظاهر شود مانند آریتمی، اختلال دید و علائم گوارشی ۲- شروع درمان با دیگوکسین ۳- تنظیم دوز در بیماران کلیوی ۴- عدم دریافت پاسخ درمانی لازم علیرغم دریافت دوز مناسب ۵- بیماران با ریسک بالای مسمومیت با دیگوکسین مثل هیپو یا هیپرتیروئیدی ۶- وجود تداخلات دارویی با دیگوکسین ۷- تعیین خصوصیات کینتیکی فرد در بیمار در خصوص دیگوکسین مبی باشند (۲).

در مطالعه ای که توسط Mordasini و همکارانش در سال ۲۰۰۲ بر روی ۲۱۰ بیمار انجام گردید ۵۹٪ سطح خونی نامناسب و ۳۹٪ سطح خونی مناسبی از دارو را داشته اند (۲). همچنین در مطالعه ای توسط Saif و همکارانش در سال ۲۰۰۳ نشان داد که ارتباط بین سطح سرمی بالای دیگوکسین و افزایش مرگ و میر وجود دارد (۳،۴).

در مطالعه دیگری که توسط Jitapunkul و همکارانش در سال ۲۰۰۲ صورت گرفت مشخص گردید که از ۱۲۵ بیمار تحت درمان با دیگوکسین ۳۳/۶٪ دچار مسمومیت با دیگوکسین شده اند. ۷/۲٪ دارای مسمومیت احتمالی و ۵۹/۲٪ علائم مسمومیت با دیگوکسین را نشان نداده اند و از بیماران مسموم با دیگوکسین ۵۷/۱٪ علائم قلبی نشان داده اند و ۱۶/۷٪ بدون علائم قلبی بوده اند (۵).

در مطالعه دیگری که توسط Sonnenblick و همکارانش انجام شد نشان داده شده که از بیماران تحت درمان با دیگوکسین بیمارانی که علائم گوارشی مسمومیت با دیگوکسین را نشان داده بودند نسبت کلسیم به پتاسیم ۳۱٪ و در بیمارانی که علائم مسمومیت قلبی را نشان داده بودند این نسبت ۳۸٪ محاسبه شده که نشاندهنده افزایش این نسبت در بیماران فوق می باشد (۶).

با توجه به اینکه تا بحال مطالعه مشابهی در این زمینه در همدان صورت نگرفته و اطلاع دقیقی از سطح سرمی

نتایج:

سطح سرمی دیگوکسین در ۲۲۵ (۹۳ مرد و ۱۳۲ زن) بیمار بستری تعیین گردید. ۸/۹٪ سطح سرمی ناکافی داشتند (۰/۵۳ ± ۰/۰۴)، ۵/۸٪ سطح سرمی بینابینی داشتند (۲/۱۹ ± ۰/۰۴)، ۷۶/۹٪ سطح سرمی درمانی داشتند (۱/۳ ± ۰/۰۲)، ۸/۴٪ دارای سطح سرمی سمی ۲/۶۲ ± ۰/۲۲، ۱۹ بودند.

میانگین وانحراف معیار سن بیماران در گروهی که سطح سرمی ناکافی داشتند ۶۱/۶ ± ۱۳/۹ در گروهی که سطح سرمی بینابینی داشتند ۶۴/۴ ± ۱۳/۵ در گروه با سطح سرمی درمانی ۶۴/۷ ± ۱۴/۳ و در گروه با سطح سرمی سمی ۶۳/۱۵ ± ۱۵/۹ بود. از نظر آماری تفاوت معنی داری بین سن و سطح سرمی دیگوکسین وجود نداشت (جدول ۱).

جدول ۱: توزیع فراوانی بیماران براساس سطح سرمی دیگوکسین

تعداد	درصد	سطح سرمی دیگوکسین (ng/dl)
۲۰	۸/۹	۰/۵۳ ± ۰/۰۴*
۱۷۳	۷۶/۹	۱/۳ ± ۰/۰۲
۱۳	۵/۸	۲/۱۹ ± ۰/۰۴
۱۹	۸/۴	۲/۶۲ ± ۰/۲۲

* نتایج بصورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده اند.

از نظر مقادیر سرمی پتاسیم، کلسیم و کراتینی نیز ارتباط معنی داری با سطح سرمی دیگوکسین وجود نداشت (جدول ۲). نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد که ارتباط معنی داری بین سطح سرمی دیگوکسین و شاخص توده بدنی وجود داشته است (P < ۰/۰۵) (جدول ۲).

جدول ۲: بررسی ارتباط فاکتورهای اندازه گیری شده در

بیماران تحت درمان با دیگوکسین با سطوح مختلف

دیگوکسین در بیماران

سطح سرمی ناکافی	سطح درمانی سطح بینابینی	سطح سمی ارزش P
۴/۲۹ ± ۰/۱۱	۴/۱۸ ± ۰/۰۴	۴/۲۴ ± ۰/۱۳
۹/۲۸ ± ۰/۱۹	۹/۰۲ ± ۰/۰۷	۸/۸۷ ± ۰/۱۷
۱/۴۴ ± ۰/۱۷	۱/۲۴ ± ۰/۰۴	۱/۴۵ ± ۰/۱۳
۳/۱ ± ۰/۰۸	۳/۱۲ ± ۰/۰۶	۳/۲۵ ± ۰/۱۳

نتایج بصورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده اند.

* P < ۰/۰۵

دموگرافیک، وضعیت بالینی و داروهای که دریافت می کرده است می باشد توسط مجری تکمیل می گردید. خونگیری از هر نمونه از ورید دست و به میزان ۱-۲ میلی لیتر بود. خونهای تهیه شده در وبالهای از قبل تعیین شده و دارای کد، وارد و جهت تعیین سطح سرمی دیگوکسین به آزمایشگاه دانشکده بهداشت منتقل می شد. تعیین سطح سرمی دیگوکسین: پلاسمای نمونه های ارسال شده جدا می گردید و پس از مراحل آماده سازی نمونه بوسیله محلول Ethinyl estradiol، دی کلرومتان، ورتکس بمدت ۵ دقیقه سانتریفوژ می شد. پس از خشک کردن آن تحت جریان نیتروژن و اختلاط آن با ۲۰۰ میکرولیتر از فاز متحرک حاوی دیکلرومتان-دوپروپانول-متانول و آب (۴-۰/۰-۹-۰/۰-۴۰-۰/۰-۴۷-۰/۰)، به مقدار ۵۰ میکرولیتر از آن به دستگاه HPLC (مدل k-2600 Colum{C18,5µm(4.6*250)} (knauer-germany) با سرعت جریان ۱ ml/min تزریق می گردید و جذب آن در طول موج ۲۲۰ نانومتر قرائت می شد و از طریق منحنی کالیبراسیون غلظت مربوطه محاسبه می گردید.

در این مطالعه سطح سرمی دیگوکسین بصورت کمتر از ۰/۸ ng/dl ناکافی، بین ۲/۵-۲ ng/dl بینابینی، بین ۲-۰/۸ ng/dl درمانی، بیش از ۲/۵ ng/dl سمی تعریف شده است (۷).

مقادیر درمانی پتاسیم، کلسیم و کراتینین نیز پتاسیم ۳/۵-۵ mEq/l، هاپیوکالمی کمتر از ۳/۵ mmol/l، هاپیرکالمی بیشتر از ۵ mmol/l، کلسیم ۹-۱۰/۵ mg/dl، کراتینین کمتر از ۱/۵ mg/dl تعریف شده است (۷). لازم به ذکر است در مورد کلسیم و کراتینی نیز مقادیر کمتر و بیشتر از اعداد ذکر شده بعنوان هاپیو و هایپر تعریف می شود و حد خاصی برای آن تعریف نشده است. با توجه به توزیع غیر نرمال داده های کمی غلظت دیگوکسین، پتاسیم، کلسیم، کراتینین و BMI. داده ها پس از جمع آوری با استفاده از آزمونهای آماری تی، آنالیز واریانس و آزمون ناپارامتری همبستگی اسپیرمن تجزیه و تحلیل و P < 0.05 به عنوان سطح معنی دار اختلافها در نظر گرفته شده است.

بحث:

مؤید این مطلب می باشد (۱۱). بنابراین ضروری است دوز دیگوکسین بر اساس BMI تعیین شود تا از بروز مسمومیت‌های احتمالی پیشگیری گردد.

در پژوهش حاضر ارتباط معنی داری بین سطح سرمی دیگوکسین با سن بیماران یافت نشد. در حالیکه مطالعه Halkin و همکارانش نشان داده است که سطح سرمی دیگوکسین در کودکان کمتر از ۳ ماه بسیار بالاتر از سایرین بود (۱۲) که می توان علت آن را به نقص در فیلتراسیون گلومرولی و دفع لوله ای کودکان کمتر از ۳ ماه نسبت داد. لازم به ذکر است که در بین بیماران تحت مطالعه ما کودک کمتر از ۳ ماه وجود نداشت و همچنین مطالعه Abad-Santos F نشان داده است که بیماران مسموم با دیگوکسین مسن تر بوده اند (۱۳). ضمناً بیماران فوق عملکرد کلیوی سالم نداشتند. لذا لازم است هنگام شروع درمان با دیگوکسین چگونگی عملکرد کلیه بیماران نیز ارزیابی گردد.

در این مطالعه ارتباطی بین الکترولیت‌های سرم با سطح سرمی دیگوکسین وجود نداشت. از نظر پتاسیم ، در ۹۳٪ بیماران سطح پتاسیم طبیعی بود و فقط ۲/۷ درصد از بیماران هیپوکالمی داشتند. در ۵۳/۸ درصد بیماران کلسیم خون در سطح طبیعی بود در حالیکه ۴۳/۴ درصد هیپوکلسمی و ۲/۷ درصد دچار هیپرکلسمی بودند. با این حال اختلاف معنی داری بین سطح خونی کلسیم با سطح سرمی دیگوکسین وجود نداشت. پژوهش Abd-Santos و همکارانش نیز نشان داده است که هیچگونه اختلاف معنی داری از نظر الکترولیت‌های سرم در بیماران تحت درمان با دیگوکسین که در طیف سمی یا غیر سمی بودند وجود نداشت. در مطالعه فوق ۰/۴ درصد بیماران هیپوکالمی داشتند (۱۳). Williamsn و همکارانش نیز در تحقیق ، نتیجه گرفتند که اختلاف معنی داری بین سطح سرمی پتاسیم در بیمارانی که سطح دیگوکسین سرمی آنها سمی یا غیر سمی بوده وجود ندارد (۱۴).

در مطالعه حاضر اندازه کراتینین بیماران نشان داد که اختلاف معنی داری بین غلظت کراتینین با سطوح مختلف سرمی دیگوکسین وجود ندارد. مطالعه Mary Bayhs و

غالباً " آثار فارماکودینامیک یک دارو از طریق اندازه گیری مستقیم پاسخهای درمانی ایجاد شده ، سنجیده می شود. با اینحال در مورد بسیاری از این داروها این روش امکان پذیر نبوده و یا به اندازه کافی دقیق نیست. در مورد داروهایی که شاخص درمانی کوچکی دارند ، تفاوت‌های فردی از نظر فارماکوکینتیک در ایجاد اثرات درمانی یا سمی دارو ، بسیار مهم است و از سنجش سطح درمانی دارو (TDM) بطور کامل نوشته شود. بعنوان یک وسیله مفید در این مورد استفاده میشود. TDM واکنشهای جانبی وابسته به غلظت دارو را به حداقل می رساند. در مورد دیگوکسین نیز که در سطح وسیعی در درمان نارسایی احتقانی قلب و فیبریلاسیون بطنی مورد استفاده قرار می گیرد ، TDM بسیار مفید است.

نتایج حاصل از این پژوهش نشان می دهد که سطح سرمی دیگوکسین در ۷۶/۹ درصد بیماران در طیف درمانی ، ۸/۹ درصد در طیف ناکافی ، ۵/۸ درصد در طیف بینابینی و ۸/۴ درصد در طیف سمی می باشد . در مطالعه Sidwell و همکارانش ۴۲ درصد بیماران دارای سطح سرمی دیگوکسین در طیف درمانی و ۳۹ درصد ناکافی و ۱۹ درصد بالاتر از سطح درمانی بوده اند (۸). ضمناً پژوهش Rathore و همکارانش بیانگر کاهش معنی دار در مرگ و میر بیماران بستری می باشد که دارای سطح سرمی دیگوکسین ۱-۰/۶ nmol/l بوده اند (۹). همچنین Ahmed و همکارانش در تحقیقی بیان نمودند که دیگوکسین با سطح سرمی ۰/۵-۰/۹ ng/ml باعث کاهش مرگ و میر و بستری شدن در کلیه بیماران مبتلا به نارسایی قلبی می شود (۱۰). با توجه به مطالب فوق می توان گفت از نظر سطح سرمی دیگوکسین ، درمان با این دارو در بیماران بستری در بیمارستانهای آموزشی دانشگاه علوم پزشکی همدان از سطح مطلوبی برخوردار است.

در پژوهش حاضر بیمارانی که شاخص توده بدنی کوچکتری داشتند ، از سطح سرمی دیگوکسین بالاتری برخوردار بودند. مطالعه Abed-Santos و همکارانش نیز

3. Saif SR , Jephtha PC , Yongfei W , Michad RB , Horlan MK. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA 2003; 289(7): 871-878.
4. Scaott G. Digoxin levels should be kept to a minimum in men with heart failure. BMJ 2003 ; 326(7387): 468.
5. Gitapunkul S, Kongsawat V , Sutheparak S. Digoxin toxicity in Thia medical patients : clinical manifestations and a appropriate diagnostic serum level. South Cast Asian J Throp Med Public Health 2002; 33(3): 608-12.
6. Sonnenblick M , Abraham AS. Correlation between manifestation serum digoxin , calcium , potassium concentrations and arterial pH. Br Med J 1983;286: 2.
7. Longo DL,Fauci AS, Kasper DL, Stephan LH, Hauser SL,Jameson JL,Loscalzo,J (eds). Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hil , 2012: (A-2) to (A-9).
8. Sidwell A , Barclay M , Begg E , Morre F. Digoxin therapeutic drug monitoring : an audit and review. J New Zealand Med Assoc 2003; 116(11): 87
9. Rathore SS , Curtis JP, Wang Y , Bristow MR, Krumholz HM.. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA 2003; 289: 871-8.
10. Ahmed Rich MW, Love TE, Lloyd DM, Aban IB, Colucci WS, Adams KF. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failiure : a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. Eur Heart J 2006; 27(2): 178-186.
11. Abad-Santos F, Carcas AJ, Ibanez C, Frias G. Digoxin level and clinical manifestations as determination in the diagnosis of digoxin toxicity. Therapeutic Drug Monitoring 2000; 22(2): 163-168.
12. Halkin H, Radomsky M, Millman P, Almong S, Bliedex lound Boichis H. Steady state serum concentration and renal clearance of digoxin in neonates, infants and children. Eur J Clin Pharmacol 1978; 13(2): 113-117.
- 13 Abad-Santos F , Carcas AG , Ibanez C , Frias G. Diagnosis level and clinical manifestations as determinants in the diagnosis of digoxin toxicity. Therapeutic Drug Monitoring 2002; 22(2): 163-168.
14. Williamson KM, Thtashor KA, Fulton KB, LaPointe NM, Dunham GD, Cooper AA, et al. Digoxin toxicity : an evaluation in current clinical practice. Arch Intern Med 1998;158: 2444-9.
15. Bayhs ME, Hall MS, Lewis G, Marks V. Effect of renal function on plasma digoxin levels in elderly ambulant patients in domiciary practice. Br Med J 1972; 1(5796): 338-341.

همکارانش نیز مؤید این مطلب می باشد. آنان نیز نشان داده اند که سطح سرمی دیگوکسین ارتباطی با غلظت اوره خون یا کراتینین نداشت (۱۵).

در مطالعه حاضر بیشتر تمرکز روی ارتباط سطح سرمی دیگوکسین با یافته های آزمایشگاهی بوده است در حالیکه به نظر می رسد لازم است در آینده مطالعه ای در سطح وسیعتری از نظر ارتباط بین مصرف دیگوکسین با پیامد نهایی آن (مدت زمان نیاز به بستری شدن و مرگ و میر) صورت گیرد. زیرا برخی مطالعات جدید نشان داده اند که پائین بودن سطح سرمی دیگوکسین باعث کاهش مرگ و میر و بستری شدن در کلیه بیماران مبتلا به نارسایی قلب شده است در حالیکه سطوح سرمی بالای دیگوکسین اگرچه بستری شدن را کاهش داده اما تأثیری روی مرگ و میر ندارد (۱۰).

نتیجه نهائی :

نتایج حاصل از این تحقیق از نظر سطح سرمی دیگوکسین بیانگر وضعیت مطلوب بیماران در بخش قلب و ریه بیمارستان اکباتان در سال ۱۳۸۴ می باشد اگر چه توصیه میشود با توجه به شاخص درمانی کوچک و تداخلات دارویی بالای دیگوکسین اندازه گیری سطح سرمی این دارو در بخشهای مختلف بیشتر مورد توجه قرار گیرد.

سپاسگزاری :

از همکاری معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه به لحاظ تامین بودجه طرح و همچنین از سرکار خانم مرضیه نادری شهاب به لحاظ ویراستاری فارسی و انگلیسی مقاله قدردانی میشود.

منابع :

1. Henry O, Willson C. Pharmacological treatment of heart failure. Goodman Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York:McGraw-Hill,2006.
2. Mordasini MR , Krabenbul S , Scblienger RG. Appropriates of digoxin level monitoring. Swiss Med Wkly 2002; 132: 506-521.