

## تعیین سطح سرمی دیگوکسین در بیماران با نارسایی قلبی

بابک بهاروند<sup>۱</sup>، مهرداد نامداری<sup>۱</sup>، یعقوب شیرخانی<sup>۲</sup>، افشین نظری<sup>۳</sup>

۱- استادیار - عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان (گروه قلب و عروق)

۲- مربی - عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان (گروه علوم آزمایشگاهی)

۳- مربی - عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان (گروه فیزیولوژی)

یافته / دوره هفتم / شماره ۱ / بهار ۸۴ / مسلسل ۱۴

### چکیده

دریافت مقاله: ۸۳/۸/۱۰ پذیرش مقاله: ۸۳/۱۱/۱۹

**\* مقدمه:** نارسایی قلبی یکی از بیماری‌های شایع قلبی و عروقی است و داروی دیگوکسین در فهرست درمان‌های دارویی لازم است. این دارو با توجه به تأثیر مثبت آن بر نارسایی قلب متاسفانه سطح سرمی درمانی و توکسیک آن در افراد مختلف، متفاوت و بسیار به هم نزدیک می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی سطح سرمی دیگوکسین در بیماران دچار نارسایی قلبی بود.

**\* مواد و روش‌ها:** در این مطالعه توصیفی - مقطعی ۳۱ بیمار با نارسایی قلبی و مصرف‌کننده دیگوکسین، مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان تأمین اجتماعی و شهدای عشایر خرم‌آباد، مورد بررسی قرار گرفتند. برخی عوامل مهم و دخیل در تعیین سمیت دیگوکسین از قبیل سن، جنس، کراتینین، کلیرنس کراتینین، تخلیه قلبی، سطح اوره، پتاسیم، کلسیم و دیگوکسین، اندازه‌گیری شد.

**\* یافته‌ها:** تحلیل آماری نشان داد که با افزایش سن سطح سرمی دیگوکسین افزایش می‌یابد ( $p < 0/01$ ). افزایش سطح سرمی دیگوکسین با سطح سرمی اوره، کراتینین و پتاسیم ارتباط داشت ( $p < 0/01$ ).

**\* نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد جهت پیشگیری از افزایش سطح دیگوکسین سرم و مسمومیت با آن کنترل مداوم سطح سرمی این دارو به صورت اندازه‌گیری سرمی و یا با توجه به آن کلیرنس امری ضروری است.

واژه‌های کلیدی: دیگوکسین، نارسایی قلب، کراتینین

## مقدمه

نارسایی قلبی به عنوان ناتوانی در برطرف نمودن نیاز متابولیک بدن است و به حالتی گفته می شود که بطن به علت آسیب میوکارد، جریان خون ناکافی کروبر و یا هر حالتی که به طور مستقیم عملکرد مکانیکی عضله قلب را دچار اشکال می سازد (۱) به عبارت دیگر یک سندرم بالینی با علل مختلف که بیانگر نقص اصلی در عملکرد مؤثر مکانیکی قلب است و در نتیجه برون ده قلبی برای برآورده ساختن نیاز های بدن کفایت نمی کند. در ابتدا فقط در حین فعالیت تظاهر می نماید؛ ولی با پیشرفت بیماری، قدرت انقباضی قلب نیز بدتر می شود و پایین بودن برون ده قلبی حتی در حال استراحت با علائم و نشانه های احتقان و خستگی همراه می شود (۲). اختلال در فعالیت سیستمولیک بطن چپ و نارسایی آن باعث کاهش ظرفیت تخلیه ای یا کسر تخلیه تا ۴۵٪ می شود که در نتیجه حجم پایان دیاستولیک افزایش می یابد (۳). در مطالعه فرامینگهام<sup>۱</sup> شیوع نارسایی قلبی در محدوده سنی ۴۵-۵۴ سالگی، ۲ در هزار در مردان و ۱ در هزار در زنان و در محدوده سنی ۶۵-۷۴ سالگی حدود ۷ در هزار، در زن و مرد برآورد شده است (۴).

درفهرست درمان های لازم برای این بیماری داروی دیگوکسین (گلیکوزید های دیجیتالی) است که دارای تأثیر تقویتی برخاصیت انقباض میوکارد است (۲). گلیکوزید های دیجیتالی کلسیم داخل سلولی را با مهار پمپ سطح غشایی *Na-K ATPase* تقویت می کنند و برون ده قلبی را تقویت می کنند (۵،۶). این دارو (دیگوکسین) از طریق خوراکی ۷۵-۵۰٪ جذب می شود، نیمه عمر آن ۳۸-۴۰ ساعت است و ۸۵٪ آن از طریق کلیه ها و ۱۵٪ از طریق صفرا و مدفوع دفع می شود (۴). متأسفانه سطح سرمی درمانی و توکسیک دیگوکسین در افراد مختلف، متفاوت است و فاصله بین سطح سرمی دیگوکسین و سطح توکسین آن بسیار کم است. از طرفی سطح سرمی آن تابع عوامل مختلفی از قبیل وضعیت کلیه ها، دفع کبدی (به میزان کم) و تاثیر دارو های دیگر می باشد. از آنجائی که بیماران مسن

بیشتر مستعد مسمومیت با دیگوکسین هستند لذا برای جلوگیری از مسمومیت با آن بر حسب مورد ۲-۱ روز در هفته دارو را قطع می کنند و بهتر است برای همین منظور مقدار دارو بر اساس غلظت سرمی دیگوکسین، علائم و یافته های بالینی و آزمایشگاهی تعدیل شود (۴).

هدف از انجام پژوهش حاضر بررسی سطح سرمی دیگوکسین در بیماران دچار نارسایی قلبی بود.

## مواد و روش ها

این تحقیق یک مطالعه مقطعی است. کلیه بیمارانی که دچار نارسایی قلبی بودند و به درمانگاه بیمارستان تأمین اجتماعی و شهدای عشایر خرم آباد مراجعه نمودند در صورت داشتن شرایط لازم اعم از مصرف دیگوکسین به صورت نمونه برداری آسان انتخاب شدند. تعداد مراجعه کنندگان ۳۲ نفر (۱۳ نفر زن، ۱۹ نفر مرد) بود. ابتدا پرسشنامه ای حاوی سؤالاتی پیرامون سن، جنس، وزن و مدت بیماری بود، توسط بیماران تکمیل شد. سپس میزان  $10CC$  خون برای اندازه گیری سطح سرمی کراتینین، اوره، کلسیم، پتاسیم و دیگوکسین ۲۴ ساعته گرفته شد و با استفاده از ادرار ۲۴ ساعته بیمار کلیرنس کراتینین اندازه گیری شد. اطلاعات پس از جمع آوری مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گردید. برای اندازه گیری عوامل موردنظر از کیت پارس آزمون (ایران) استفاده شد.

نتایج حاصله به صورت میانگین و خطای معیار ارائه گردید. همچنین داده ها با آزمون های ضریب همبستگی پیرسون تحلیل شد و مقدار  $p$  کوچک تر از ۰/۰۵ تفاوت معنی دار در نظر گرفته شد. نرم افزار آماری مورد استفاده *SPSS* نسخه ۱۱/۵ بود.

## یافته ها

ضریب همبستگی ( $r=0/57$ ) رابطه مثبتی بین سطح سرمی دیگوکسین و سن بیماران نشان داد به نحوی که با افزایش سن بیماران سطح سرمی دیگوکسین نیز افزایش یافت ( $p<0/01$ ). میانگین سرمی اوره در دو جنس  $17/18(mg/dl)$

سرمی دیگوکسین سطح سرمی پتاسیم نیز افزایش معنی داری را از خود نشان داد ( $r=0/47$ ) و ( $p<0/01$ ). میانگین کسر تخلیه در دو جنس  $31/16 \pm 17/81$  درصد بود که کمتر از حد طبیعی ( $0/70$ ) بود و درن هایت کلیرنس کراتینین در دو جنس با میانگین  $46/86 \pm 26/05$  mlit/min پایین تر از محدوده طبیعی  $88-137$  mlit/min بود. با افزایش سطح سرمی دیگوکسین میزان کلیرنس کراتینین کاهش یافت ( $r=-0/32$ ). ولی از نظر آماری معنی دار نبود. در بقیه موارد تفاوت معنی داری مشاهده نشد. اطلاعات در جدول شماره ۱ مشاهده می شود.

$37/59 \pm$  بود که در محدوده طبیعی ( $10-50$  mg/dl) قرار داشت؛ اما از نظر ضریب همبستگی ( $r=0/46$ ) با افزایش سطح سرمی دیگوکسین، سطح سرمی اوره نیز افزایش معنی داری داشت ( $p<0/01$ ). میانگین سطح سرمی کراتینین در دو جنس  $1/09 \pm 0/15$  mg/dl بود که تقریباً در محدوده طبیعی ( $0/6-1/4$  mg/dl) قرار داشت. اما با افزایش سطح سرمی دیگوکسین سطح سرمی کراتینین نیز افزایش معنی داری را پیدا نمود ( $r=0/49$ ) ( $p<0/01$ ). میانگین سطح سرمی پتاسیم در دو جنس ( $4/13 \pm 0/41$  Meq/l) بود که در محدوده طبیعی ( $3/5-5$  Meq/l) قرار داشت. در این مورد نیز با افزایش سطح

جدول شماره ۱ - میانگین متغیرهای موثر بر مصرف دیگوکسین در بیماران با نارسایی قلبی مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستانهای تأمین اجتماعی و شهدای عشایر شهرستان خرم آباد

فاکتور	زن $n=13$	مرد $n=19$	هر دو جنس $n=32$	ضریب همبستگی $r$	محدوده طبیعی
دیگوکسین (ng/ml)	$1/11 \pm 0/53$	$0/18 \pm 0/34$	$0/92 \pm 0/45$		$0/5-2$
اوره (mg/dl)	$36/46 \pm 18/92$	$38/36 \pm 16/38$	$37/59 \pm 17/18$	$**r = 0/46$	$10-50$
کراتینین (mg/dl)	$1/09 \pm 0/71$	$1/1 \pm 0/31$	$1/09 \pm 0/5$	$**r = 0/49$	$0/6-1/4$
کلیرنس کراتینین (mlit/min)	$32/85 \pm 19/01$	$56/44 \pm 26/25$	$46/86 \pm 26/05$	$***r = -0/32$	$88-137$ (Adult)
کلسیم (mg/dl)	$9/1 \pm 0/45$	$8/98 \pm 0/57$	$8/98 \pm 0/53$		$8/8-10/2$
پتاسیم (Meq/l)	$4/2 \pm 0/53$	$4/08 \pm 0/31$	$4/13 \pm 0/41$	$**r = 0/47$	$3/5-5$
سن (سال)	$54/46 \pm 18/46$	$56/42 \pm 15/35$	$56/64 \pm 16/1$	$**r = 0/57$	-
وزن (Kg)	$59/92 \pm 10/87$	$73/21 \pm 13/2$	$68/14 \pm 13/58$		-
مدت بیماری (سال)	$2/35 \pm 1/73$	$2/31 \pm 2/73$	$2/4 \pm 2/21$		-

\* عدم قرارگیری در محدوده طبیعی، \*\*  $p < 0/01$  (ضریب همبستگی نسبت به دیگوکسین)، \*\*\*  $p = 0/07$  (ضریب همبستگی نسبت به دیگوکسین)  
 $n$ : تعداد افراد

## بحث

سرمی دیگوکسین نیز افزایش یافت و این طور به نظر می رسد که افزایش سن عامل خطر برای مسمومیت با دیگوکسین باشد. از نظر ضریب همبستگی با افزایش سطح سرمی اوره و کراتینین سرم در دو جنس که بیانگر کارآیی کلیوی است، میانگین سطح سرمی دیگوکسین نیز به طور معنی داری نیز افزایش یافت ( $p<0/01$ ).

در مطالعه ای که توسط دیمنت<sup>۱</sup> و همکاران او در سال ۱۹۷۸ انجام دادند ارزش بالینی اندازه گیری مداوم و پایش

افزایش سمیت دیگوکسین با افزایش سن به ویژه در بیماران با نارسائی احتقانی قلبی و فیبریلاسیون دهلیزی وجود دارد و افراد پیر و کهنسال استعداد بیشتری به سمیت دیگوکسین دارند که این امر می تواند به علت کاهش فعالیت کلیوی و کاهش حجم توزیع دیگوکسین می باشد (۷). در مطالعه حاضر رابطه مثبتی بین سطح سرمی دیگوکسین و سن بیماران وجود داشت به طوری که با افزایش سن بیماران، سطح

مداوم سطوح دیگوکسین سرمی در ۵۱ بیمار کهنسال با بیماری قلبی را بررسی نمودند و در یافتند که تعیین سطح سرمی مناسب دیگوکسین می تواند تحت تأثیر نظارت های پزشکی از جمله گرفتن الکتروکاردیوگرام، تعیین الکترولیت های سرم و آزمایش های عملکرد کلیوی (کلیرنس کلیوی، کراتینین و اوره سرم) باشد (۸). همچنین کلیرنس دیگوکسین ممکن است تحت تأثیر کراتینین سرم باشد (۹).

میزان دفع دیگوکسین در بیماران ۸۵٪ تابع عوامل کلیوی و ۱۵٪ تابع دفع کبدی است و میزان دفع کلیوی تابع کلیرنس کلیوی بیماران می باشد (۱۰، ۱۱). با توجه به اینکه افزایش اوره و کراتینین سرم در این مطالعه نمایانگر کاهش عملکرد کلیوی بود؛ بنابراین خطر مسمومیت با دیگوکسین را افزایش داده بود. همچنین مصرف دیگوکسین در بیماران کلیوی می تواند باعث افزایش تجمع توکسین های مترشحه داخله از جمله اوره شود (۱۲). با افزایش میانگین سطح سرمی دیگوکسین، میانگین سطح سرمی پتاسیم نیز افزایش یافت. مطالعات قلبی در خصوص دیگوکسین و تأثیر آن در افزایش قدرت انقباضی قلب از طریق مهار آنزیم *Na-K ATPase* تاکید دارد (۱۳) که این امر با تأثیر بر پمپ سدیم پتاسیم و مهار آن باعث افزایش سدیم داخل سلولی و افزایش پتاسیم خارج سلولی می شود. نتیجه حاصل از این مطالعه نیز موید این موضوع است. بر خلاف نتیجه حاصله هیپوکالمی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی که دیگوکسین مصرف می کنند ممکن است منجر به تحریک تشدید آریتمی های کشنده شود (۳) لذا بیماران مصرف کننده دیگوکسین باید برای جلوگیری از مسمومیت با هیپوکالمی به طور مرتب کنترل شوند.

در مطالعه ای که در کشور اسپانیا روی بیماران مبتلا به نارسایی قلبی که تحت درمان با دیگوکسین انجام شد، برای کاهش مسمومیت دیگوکسین تصحیح دوز با توجه به کلیرنس کراتینین بهترین نتیجه را داشت و برای جلوگیری از آثار سمی دیگوکسین تعیین دوز با توجه به فعالیت کلیوی (کلیرنس

کراتینین) بیشتر از قطع درمان به مدت دو روز در هفته کارآیی داشت (۱۴). همچنین کلیرنس دیگوکسین ممکن است تحت تأثیر متغیرهایی مانند سن، وزن بدن، کراتینین سرم و در آن هایت کلیرنس کراتینین باشد (۹). سطح دیگوکسین حدود  $5 \text{ ng/ml}$  /  $0.7-1$  یا  $(0.9-2 \text{ nMol/l})$  و طبیعی در نظر گرفته می شود؛ اما با این حال در این سطوح نیز ممکن است تحت شرایط خاص مانند بیماری های ریوی سخت یا هنگام اختلالات متابولیک یا الکترونیکی خاص مسمومیت با دیگوکسین به وجود آید. دوز نگهدارنده مناسب دیگوکسین بستگی به مقدار آماده شده یا محاسبه شده بوسیله معادله جلیف<sup>۱</sup> دارد که این معادله بیشتر بر اساس کلیرنس کراتینین بیماران است (۱۵).

مطالعه زوگوا<sup>۲</sup> و همکاران در سال ۱۹۹۳ نشان داد مقدار دوز دیگوکسین، باید برای هر فرد جداگانه در نظر گرفته شود و در صورت ممکن سطح سرمی آن کنترل شود (۱۶) و جهت کاهش مسمومیت دیگوکسین تصحیح دوز با توجه به کلیرنس کراتینین انجام شود (۱۵). همچنین در تجویز روزانه دیگوکسین بایستی با ملاحظه بیماری های موجود و داروهای مصرفی باشد که این عوامل قطعاً می توانند حجم توزیع دارو، انتقال دارو یا ترشح کلیوی آنرا تحت تأثیر قرار دهند (۱۵).

### نتیجه گیری

نتیجه نهایی این که دیگوکسین دارویی است بسیار سمی و با حریم امنیت بسیار محدود که هر بیمار حریم امنیت مخصوص به خود را دارد. در این مطالعه افزایش سطح سرمی دیگوکسین با سطح سرمی اوره، کراتینین، پتاسیم ارتباط داشت. لذا پیشنهاد می شود برای جلوگیری از افزایش سطح دیگوکسین سرم و جلوگیری از مسمومیت با دیگوکسین، کنترل مداوم سطح سرمی دیگوکسین چه به صورت اندازه گیری سرمی و چه با توجه به کلیرانس کراتینین صورت گیرد و با تصحیح دوز تا مدتی طولانی بیمار از نظر اثربخشی مثبت و بروز آثار سمی تحت نظر باشد تا به تدریج مقدار نگهدارنده دارویی آن بیمار مشخص گردد.

1. Jelliffe

2. Zhoughua

## References

- ۱- مورمان دی، هلر ال، (مترجمان: احدی اس، نصیری ق، بدوی ام): فیزیولوژی قلب و عروق. انتشارات علوم پزشکی اهواز، ویرایش اول، ۱۳۷۸، شماره ۱، صص: ۲۶۲
- ۲- منوال ام، (مترجم: حبیبی نیا آ). اختلالات قلبی و عروقی. انتشارات چهر، ویرایش ۱۶م. ۱۳۷۴، صص: ۱۲۷-۱۲۲
3. R. Wayne Alexander, R. Roberts, Spender B. King III, Hein J.J. Wellens; The heart. 10th edition. Volume 1, 2001; pp: 656-705
- ۴- ساداتیان اس. کاردیولوژی، علائم بالینی و کنترل بیماریها. انتشارات سماط، ویرایش اول. ۱۳۷۳. صص: ۱۵۸-۱۳۸
5. Demiryurek AT, Demiryurek S. Cardiotoxicity of digitalis glycosides: roles of autonomic pathways, autacoids and ion channels. *Auton Autacoid Pharmacol.* 2005 Apr;25(2):35-52
6. Paula S, Tabet MR, Ball WJ Jr. Interactions between cardiac glycosides and sodium/potassium-ATPase: three-dimensional structure-activity relationship models for ligand binding to the E2-Pi form of the enzyme versus activity inhibition. *Biochemistry.* 2005 Jan 18;44(2):498-510
7. Wofford JL, Ettingen WH. Risk factors and manifestations of digoxin in the elderly. *Am J Emerg Med;* Mar, 1991; 912 Supp (1): 11-5; discussion 33-4
8. Dimant J, Merrit W. Serum digoxin levels in elderly nursing home patients: appraisal of routine periodic measurement. *J Am Geriatr Soc.* 1978 Aug; 26(8): 378-379
9. Nakamura T, Kakumoto M, Yamashita K, Takara K, Tanigawara Y, Sakaeda T, Okumura K. Factors influencing the prediction of steady state concentrations of digoxin. *Biol Pharm Bull.* 2001 Apr;24(4):403-8
10. Fothergill JM. *Digitalis: Its Mode of Action.* London, 1871
11. The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1977; 336: 525-533
- Matzke GR, Frye RF, Drug administration in patients with renal insufficiency minimizing renal and extrarenal toxicity. *Drug Saf.* 1997 Mar; 16 (3): 205-231
13. Bundgaard H, Kjeldsen: Human myocardial Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase concentration on heart failure. *Mol cell Biochem* Oct-Nov 1996; 163-164: 277-283
14. Gnocchi CA, Mazzocchio, Yaryour C, Khoury MC, Noel ME, Torn A, Risso JA Digoxin: Continuous or discontinuous treatment? *Medicina (B Aires).* 1998; 58(3): 271-276
15. Lambert C, Rouleau JL. How to digitalize to maintain optimal digoxin levels in congestive heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1989 Jan; 2(6): 717-726
16. Shiys, Liu JH, YuXZ. Observation on serum Jigoxin-like immunoreactive substances in patients with cor-pulmonale. *Zhonghua Neike za zhi.* 1993 Mar; 32 (4): 229-231

