

## BÖLÜM 47



# Digoksin İntoksikasyonu Yönetimi

Adnan Duha CÖMERT<sup>1</sup>

Digoksin, konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda sistolik disfonksiyonu iyileştirmek ve atriyal taşiaritmilerin yönetiminde hız kontrolü sağlamak için kullanılan bir kardiyoaktif steroiddir (KAS). Digoksin toksisitesi kendini akut veya kronik formlarda gösterebilir. Bu bölümde, digoksin toksisitesinin kliniği, değerlendirilmesi ve yönetimi gözden geçirilecektir.

### GİRİŞ

Yüksükotu bitkisinden (digitalis türleri) elde edilen ve geçmişte ödem tedavisinde kullanılan digoksin, günümüzde KKY olan hastalarda pozitif inotropik etkileri nedeniyle sistolik disfonksiyonu iyileştirici ve atriyal taşiaritmilerin yönetiminde atriyoventriküler (AV) nod iletimini bloke edici ajan olarak kullanılan bir kardiyak glikozittir. Digoksin KKY hastalarında yaşam kalitesini iyileştirebilir, ancak mortalite yararını sağlamaz ve digoksinin dar terapötik indeksi kullanımını kısıtlar. Digoksin toksisitesi, kasıtlı veya kazara aşırı doz ile akut olarak veya digoksin kullanan hastalarda akut böbrek hasa-

rı geliştiğinde olduğu gibi kronik olarak ortaya çıkabilir. Daha az kullanılan diğer kardiyoaktif steroidler arasında lanatosid C, digitoksin, ouabain, gitalin ve deslanosid bulunur. Zakkum, vadi zambağı, kırmızı squill ve dogbane gibi bitkilerdeki veya bufo kurbağaları gibi hayvanlardaki kardiyoaktif steroidlere maruz kaldıktan sonra da benzer toksisite bulguları meydana gelebilir.[1][2][3][4]

### ETİYOLOJİ

Digoksin toksisitesi kendini akut ve kronik formlarda gösterebilir. Akut toksisite esas olarak dozaj hatalarının, intihar amaçlı alımların ve KAS içeren bitkilerin tüketilmesinin bir sonucudur. Kronik toksisite ise genellikle ilaç-ilaç etkileşimleri, ilacın proteinle bağlanmasını değiştiren koşullar nedeniyle artan serbest KAS miktarı, ilacın bağırsak emilimindeki değişiklikler ve ilacın böbrek klirensinin bozulmasından kaynaklanır. Kinidin, verapamil, spironolakton, flekainid, propafenon ve amiodaronun birlikte kullanımı serum digoksin düzeylerini

<sup>1</sup> Uzm. Dr., SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, adnanduhacomert@outlook.com.tr

konsantrasyonunu etkiler ve bu durumda, proteinsiz ultrafiltratlardaki digoksin konsantrasyonunun izlenmesi gerekebilir.

Ayrıca digoksin toksisitesi için patognomonik olarak tanımlanan çift yönlü ventriküler taşikardi, akonitin (kurtboğan, keşşik) zehirlenmelerinde ve ailesel katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardisi (KPVT) olan hastalarda da görülebilir.[25]

## PROGNOZ

Doğru tedaviyi alan digoksin toksisitesi olan hastaların prognozu iyidir. Hiperkalemi önemli bir prognostik göstergedir. Digoksin toksisitesi olan hastaların retrospektif bir çalışmada, potasyum seviyeleri 5.5 mEq/L'nin üzerinde olan tüm hastalar öldü. Buna karşılık, potasyum seviyesi 5 mEq/L'nin altında olan grupta hiçbir hasta ölmedi. Potasyum seviyeleri 5 ila 5.5 mEq/L arasında olduğunda mortalite %50 idi.[14] Kronik digoksin toksisitesi ile başvuran ve tedavi edilmeyen hastalarda mortalite %5-13 arasında değişmektedir.[26] Artan serum digoksin seviyeleri, artan mortalite ile ilişkilidir.

## KOMPLİKASYONLAR

Kardiyak aritmiler ve elektrolit dengesizlikleri için dikkatli olunmalıdır. Digoksinin AV düğümü bloke edici etkilerine sekonder doz aşımı ile herhangi bir kardiyak aritmi görülebilir. Elektrolit dengesizlikleri arasında hiperkalemi, hipokalemi ve hipomagnezemi bulunur. Digoksinin doğrudan toksik etkileri veya yaygın serebral hipoperfüzyon nedeniyle SSS depresyonu da ortaya çıkabilir. Nadir olmakla birlikte nonobstrüktif mezenterik iskemi de görülebilir. [27]

## SAĞLIK EKİBİ SONUÇLARININ İYİLEŞTİRİLMESİ VE HASTA EĞİTİMİ

Digoksin toksisitesi birçok şekilde ortaya çıkabilir ve kardiyolog, acil servis doktoru, dahiliye uzmanı ve nefrologdan oluşan bir ekip tarafından yönetilmelidir. Bu vakaların yönetimine dahil olan doktorlar, bir toksikologdan veya bir zehir kontrol merkezinden uzman tavsiyesi almalıdır. Digoksin toksisitesi yaşamı tehdit eden aritmilere neden olabileceğinden hızlı tanı ve tedavi hayati önem taşır.

Hastalar, uzun süreli digoksin tedavisine başlamadan önce ilgili hekim veya klinik eczacı tarafından ilaç güvenliği konusunda uygun şekilde eğitilmelidir. Bu tür hastalar, kazara aşırı doz alımı ve ilaç-ilaç etkileşimleri açısından risk altındadır. Hastalar bir sonraki planlanan doz 12 saat içindeyse, bir dozun kaçırılması durumunda "tamamlayıcı doz" almamaları konusunda bilgilendirilmelidir. Ebeveynler ilacı çocukların erişemeyeceği kilitli bir dolapta saklamalıdır. Ayrıca eski haplar eczacıya iade edilmelidir. Digoksin intoksikasyonu hızlı tedavi edildiğinde sonuçlar iyidir, ancak tedavideki herhangi bir gecikme ölüme neden olabilir.[28][29]

## KAYNAKLAR

1. Ershad M, Meredith A, Shah N, Khalid MM. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Sep 13, 2021. Cardioactive Steroid Toxicity. [PubMed]
2. Supervía Caparrós A, Salgado García E, Calpe Perarnau X, Galicia Paredes M, García Gibert L, Córdoba Ruiz F, Clemente Rodríguez C, Nogué Xarau S. Immediate and 30 days mortality in digoxin poisoning cases attended in the Hospital Emergency Services of Catalonia, Spain. *Emergencias*. 2019 Feb;31(1):39-42. [PubMed]
3. Chan BS, Isbister GK, Page CB, Isoardi KZ, Chiew AL, Kirby KA, Buckley NA. Clinical outcomes from early use of digoxin-specific antibodies versus observation in chronic digoxin poisoning (ATOM-4). *Clin Toxicol (Phila)*. 2019 Jul;57(7):638-643. [PubMed]
4. Botelho AFM, Pierzezan F, Soto-Blanco B, Melo MM. A review of cardiac glycosides: Structure, toxicokine-

- tics, clinical signs, diagnosis and antineoplastic potential. *Toxicol.* 2019 Feb;158:63-68. [PubMed]
5. Barrueto F, Jortani SA, Valdes R, Hoffman RS, Nelson LS. Cardioactive steroid poisoning from an herbal cleansing preparation. *Ann Emerg Med.* 2003 Mar;41(3):396-9. [PubMed]
  6. Brustbauer R, Wenisch C. [Bradycardiac atrial fibrillation after consuming herbal tea]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1997 Jul 25;122(30):930-2. [PubMed]
  7. McRae S. Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng. *CMAJ.* 1996 Aug 01;155(3):293-5. [PMC free article] [PubMed]
  8. Chern MS, Ray CY, Wu DL. Biologic intoxication due to digitalis-like substance after ingestion of cooked toad soup. *Am J Cardiol.* 1991 Feb 15;67(5):443-4. [PubMed]
  9. Jan SL, Chen FL, Hung DZ, Chi CS. Intoxication after ingestion of toad soup: report of two cases. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1997 Nov-Dec;38(6):477-80. [PubMed]
  10. Smolders EJ, Ter Horst PJG, Wolters S, Burger DM. Cardiovascular Risk Management and Hepatitis C: Combining Drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2019 May;58(5):565-592. [PMC free article] [PubMed]
  11. Menezes RG, Usman MS, Hussain SA, Madadin M, Siddiqi TJ, Fatima H, Ram P, Pasha SB, Senthilkumaran S, Fatima TQ, Luis SA. Cerbera odollam toxicity: A review. *J Forensic Leg Med.* 2018 Aug;58:113-116. [PubMed]
  12. Mladěnka P, Applová L, Patočka J, Costa VM, Remiao F, Pourová J, Mladěnka A, Karličková J, Jahodář L, Vopršalová M, Varner KJ, Štěrba M., TOX-OER and CARDIOTOX Hradec Králové Researchers and Collaborators. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Med Res Rev.* 2018 Jul;38(4):1332-1403. [PMC free article] [PubMed]
  13. Smith TW. Pharmacokinetics, bioavailability and serum levels of cardiac glycosides. *J Am Coll Cardiol.* 1985 May;5(5 Suppl A):43A-50A. [PubMed]
  14. Bismuth C, Gaultier M, Conso F, Efthymiou ML. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. *Clin Toxicol.* 1973;6(2):153-62. [PubMed]
  15. Smith SW, Shah RR, Hunt JL, Herzog CA. Bidirectional ventricular tachycardia resulting from herbal aconite poisoning. *Ann Emerg Med.* 2005 Jan;45(1):100-1. [PubMed]
  16. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, DeSimone L, Coltorti F, Bloise R, Keegan R, Cruz Filho FE, Vignati G, Benatar A, DeLogu A. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 2002 Jul 02;106(1):69-74. [PubMed]
  17. Mahdyoon H, Battilana G, Rosman H, Goldstein S, Gheorghiane M. The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988. *Am Heart J.* 1990 Nov;120(5):1189-94. [PubMed]
  18. Cosmi F, Tarquini B, Mariottoni B, Cosmi D. [Digitalis, a drug to be scrapped?] *G Ital Cardiol (Rome).* 2017 Feb;18(2):121-128. [PubMed]
  19. Takahashi N. [Therapeutic Drug Monitoring of Antiarrhythmic Drugs]. *Rinsho Byori.* 2016 Dec;64(12):1390-1394. [PubMed]
  20. Tatlısu MA, Özcan KS, Gungör B, Zengin A, Karatas MB, Nurkalem Z. Inappropriate use of digoxin in patients presenting with digoxin toxicity. *J Geriatr Cardiol.* 2015 Mar;12(2):143-6. [PMC free article] [PubMed]
  21. Chan BS, Buckley NA. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. *Clin Toxicol (Phila).* 2014 Sep-Oct;52(8):824-36. [PubMed]
  22. Fenton F, Smally AJ, Laut J. Hyperkalemia and digoxin toxicity in a patient with kidney failure. *Ann Emerg Med.* 1996 Oct;28(4):440-1. [PubMed]
  23. Van Deusen SK, Birkhahn RH, Gaeta TJ. Treatment of hyperkalemia in a patient with unrecognized digitalis toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41(4):373-6. [PubMed]
  24. Levine M, Nikkanen H, Pallin DJ. The effects of intravenous calcium in patients with digoxin toxicity. *J Emerg Med.* 2011 Jan;40(1):41-6. [PubMed]
  25. Richter S, Brugada P. Bidirectional ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Sep 22;54(13):1189. [PubMed]
  26. Ordog GJ, Benaron S, Bhasin V, Wasserberger J, Balasubramaniam S. Serum digoxin levels and mortality in 5,100 patients. *Ann Emerg Med.* 1987 Jan;16(1):32-9. [PubMed]
  27. Weil J, Sen Gupta R, Herfarth H. Nonocclusive mesenteric ischemia induced by digitalis. *Int J Colorectal Dis.* 2004 May;19(3):277-80. [PubMed]
  28. Hu YH, Tai CT, Tsai CF, Huang MW. Improvement of Adequate Digoxin Dosage: An Application of Machine Learning Approach. *J Healthc Eng.* 2018;2018:3948245. [PMC free article] [PubMed]
  29. Limon G, Ersoy G, Oray NC, Bayram B, Limon O. Retrospective evaluation of patients with elevated digoxin levels at an emergency department. *Turk J Emerg Med.* 2016 Mar;16(1):17-21. [PMC free article] [PubMed]