



مَنْ يَتَّقِ اللَّهَ يَجْعَلْ لَهُ مَخْرَجًا  
وَيَرْزُقْهُ مِنْ حَيْثُ لَا يَحْتَسِبُ  
وَمَا يَرْزُقْهُ اللَّهُ مِنْ شَيْءٍ إِلَّا  
يُضَاعِفْ لَهُ أَكْثَرَ مِنْ ذَلِكَ  
بِإِذْنِ اللَّهِ وَاللَّهُ غَفُورٌ رَحِيمٌ



# APPROACH

## در مسمومیت با دیگوکسین

دکتر غلامعلی دوروشی

۱۴۰۰/۴/۲۷



# مقدمه

- ژن فرد و سیستم ایمنی وی تعیین کننده دوز داروها در سطح سلول است.
- نژاد ایرانی نسبت به داروها حساس تر است و باید حداقل دوز دارو را مصرف کند.
- کتاب های استاندارد علمی غرب دوز دارو را بیش از تحمل بیماران شرقی مشخص کرده اند.
- مانند دیگوکسین و پرانول که کتاب هاریسون دوز آنها را یک قرص در روز تعیین کرده است در حالی که این دوز در ایرانی ها ایجاد مسمومیت می کند.
- همچنین دوز وارفارین را بسیار بیشتر از تحمل ایرانی ها مشخص کرده است و اگر فقط این کتاب را ملاک و راهنما قرار دهیم بیماران را در اثر خونریزی از دست خواهیم داد.
- اینجانب همیشه عرض کرده ام که بیمار را درمان کنید و نه بیماری را.

دکتر منوچهر قارونی

زمستان ۹۸

# گلیکوزیدهای قلبی

- ❖ همگی یک هسته استروئیدی و یک حلقه لاکتون و غالباً یک یا چند عامل قندی دارند.
- ❖ جذب دیگوکسین کند (متوسط ۷۵ دقیقه) و پیک اثر آن ۶ تا ۱۲ ساعت پس از مصرف است. محل ذخیره آن در بدن عضلات اسکلتی است.
- ❖ سطح درمانی دیگوکسین : 0.5-2ng/ml (1.0 ng/mL برای جلوگیری از مسمومیت)
- ❖ نیمه عمر آن 30 تا 50 ساعت (۱/۶ روز) است.
- ❖ ۶۰-۸۰٪ از طریق کلیه و ۲۰-۴۰٪ از طریق کبد دفع می شود. روزانه ۱/۳ دیگوکسین بدن دفع می شود.
- ❖ باند پروتئینی 25٪ و حجم توزیع بالا (L/Kg 5-16) دارد. در نتیجه قابل دیالیز نیست.

## مکانیسم عمل

- مهار پمپ  $\text{Na/k ATPase}$  در غشای سلول
- افزایش سدیم و در نتیجه افزایش کلسیم داخل سلولی = افزایش قدرت انقباض عضله قلب
- افزایش تون و آگ، کاهش حساسیت رسیپتورها = کاهش سرعت هدایت در گره دهلیزی بطنی و میوکارد، افزایش Refractory period در گره دهلیزی بطنی = کاهش ضربان قلب

## گیاهانی که دارای گلیکوزیدهای قلبی هستند

- خرزهره (nerium oleander- common oleander)
- سوسن- موگه بهار (lily of the valley- convallaria majalis)
- گل معین التجاری (rhododendron)
- گل انگشتانه قرمز (purple foxglove-digitalis purpurea)
- گل انگشتانه سمی (woolly foxglove-digitalis lanata)
- پیاز دشتی دریایی (squill)
- اواباین (ouabain)

# مسمومیت

## ❖ مسمومیت

خوردن بیش از ۵۰ mcg/kg (1mg) در بچه ها و بیش از ۳-۲ mg در بالغین

incidence of digoxin  
toxicity =11-30% in those taking it  
therapeutically

## ❖ مرگ

بیش از ۱۰ mg در بالغین و بیش از ۴mg در اطفال


Mortality ranging from 3-50%



## مسمومیت حاد یا مزمن-علایم :

حاد: از چند دقیقه تا چند ساعت بدون علامتند. تهوع ، استفراغ و درد شکم اولین علامت است، علایم CNS (لتارژی، کانفیوژن و ضعف)، هیپوکالمی، برادیکاردی سینوسی، ایست سینوسی دهلیزی، بلوک AV درجه ۲ یا ۳، تاکیکاردی یا فیبریلاسیون بطنی (در درجات بعد)

مزمن: ضعف، کاهش اشتها، درد شکم و کاهش وزن، دیلییریوم، خواب آلودگی، (بندرت تشنج)، هیپوکالمی و هیپومنیزیمی (ناشی از مصرف مزمن دیورتیک)، اختلالات بینایی (تاری دید، اختلال در درک رنگ ها)، ضعف، برادیکاردی سینوسی، فیبریلاسیون دهلیزی با پاسخ های کند شده بطنی یا ریتم فرار جانکشنال، آریتمی های بطنی (تاکیکاردی بطنی یا دو طرفه و فیبریلاسیون)، غالباً تاکیکاردی تسریع شده جانکشنال و تاکیکاردی حمله ای دهلیزی یا بلوک

- 
- Trial with 150 patients with dig toxicity overdose occurred with:
    - 50% taking long-term therapy
    - 10% large accidental overdose
    - 40% suicidal attempt



# Conditions leading to Dig Toxicity

- **Renal insufficiency/ESRD**
  - **ESRD prolongs half-life and reduces volume of distribution**
- **Advanced age**
- **Cardiac diseases**
  - **Active ischemia, myocarditis, cardiomyopathy, amyloidosis, cor pulmonale**
- **Metabolic factors**
  - **Hypokalemia, hypomagnesemia, hypoxemia, hypernatremia, hypercalcemia, alkalosis**
  - **Hypothyroidism**



# Drugs Affecting Dig Levels

- Quinidine, Amiodarone, cyclosporine, verapamil, diltiazem, tetracycline, erythromycin, SSRI's
  - Most drugs raise levels by reducing excretion
- Rifampin
  - Induces enzymes--look out for toxicity when rifampin discontinued

# ارزیابی و پاراکلینیک

➤ تشخیص: شرح حال + آریتمی های مشخص

➤ هیپرکالمی = مسمومیت حاد و یا مسمومیت شدید مزمن

➤ سطح ممکن است خصوصا در مسمومیت حاد و قبل از توزیع بافتی (۶-۱۲ ساعت) بطور دقیق با شدت مسمومیت مرتبط نباشد. سطح بالای  $2 \text{ ng/mL}$  شش ساعت پس از آخرین دوز دیگوکسین و یا هر زمان بیشتر یا مساوی  $15 \text{ ng/mL}$  توکسیک است.

➤ بررسی:  $\text{Na/K-Ca- BUN/Cr- Mg}$  ... ECG و مانیتورینگ

**Hyperkalemia in acute settings shows degree of Na-K-ATPase poisoning**

**If  $K < 5$  then mortality 0%**

**If  $K > 5$  mortality 50%**

**$K > 5.5$  mortality 100%**

**Hypokalemia :Potentiates toxicity--correct immediate**

## **TABLE 62–3 Cardiac Dysrhythmias Associated With Cardioactive Steroid Poisoning**

### *Myocardial Irritability Causing Dysrhythmias*

- Atrial flutter and atrial fibrillation with AV block
- Bidirectional ventricular tachycardia
- Nonparoxysmal atrial tachydysrhythmias with AV block
- Nonsustained ventricular tachycardia
- Premature and sustained ventricular contractions
- Ventricular bigeminy
- Ventricular fibrillation

### *Primary Conduction System Dysfunction Causing Dysrhythmias*

- Junctional tachycardia
- AV dissociation
- High-degree AV block
- Sinus bradycardia
- Exit blocks
- His-Purkinje dysfunction
- SA nodal arrest

# Afib with accelerated Junctional Rhythms





# Bidirectional Ventricular Tachycardia





# Ventricular Bigeminy



# درمان

- اقدامات اورژانسی و CPR
- لاواژ معده، شارکول تا ۸ ساعت بعد، تجویز دوز مکرر هر ۲-۴ ساعت تا ۴ دوز (سیکل انتروهپاتیک)
- آتروپین: برادیکاردی و بلوک (0.5-2mg)-(ایزوپروترنول و آدرنالین توصیه نمی شود)
- لیدوکائین، آمیودارون (5mg/kg iv-at 30min)، فنی توپین (100mg- هر ۵ دقیقه تا کنترل آریتمی-  
(15mg/kg at 50mg/min) همراه با اصلاح k/Mg: آریتمی بطنی (transvenous pacing)
- الکتروشوک: ۲۰-۵۰ ژول سینکرونایز ( تنها در موارد تاکیکاردی و فیبریلاسیون بطنی) بعلت خطر آسیستول و فیبریلاسیون
- هیپرکالمی: انسولین، دکستروز، بی کربنات، رزین سدیم پلی استیرن سولفونات
- هیپومنیزیمی: ۲ گرم طی ۲۰ دقیقه
- Fab:

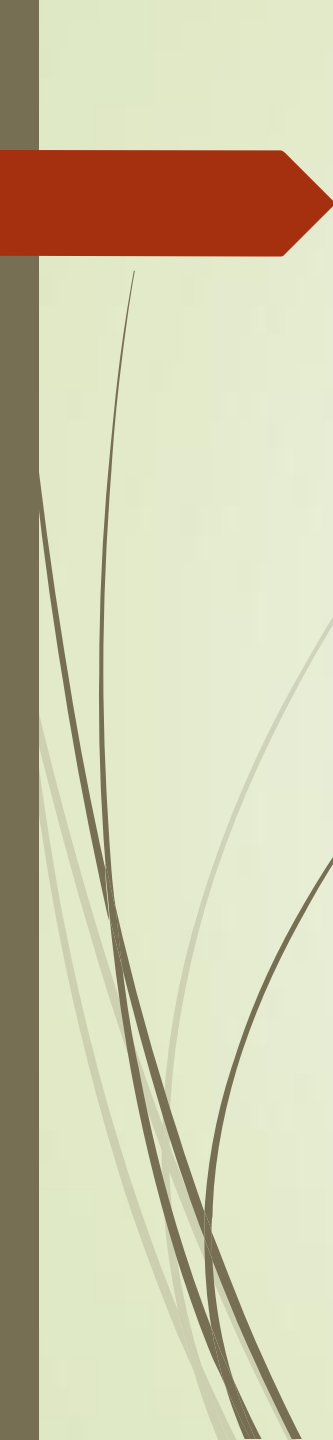
Empiric therapy for acute poisoning:

10–20 vials (adult or pediatric {must watch for volume overload})

Empiric therapy for chronic poisoning:

Adults: 3–6 vials

Children: 1–2 vials



**Phenytoin and lidocaine were used to manage CAS-induced ventricular tachydysrhythmias and ventricular irritability. These xenobiotics depress the enhanced ventricular automaticity without significantly slowing, and perhaps enhancing, AV nodal conduction.<sup>96</sup> In fact, phenytoin reverses digitalis-induced prolongation of AV nodal conduction while suppressing digitalis-induced ectopic tachydysrhythmia without diminishing myocardial contractile forces.<sup>49</sup> In addition, phenytoin terminates supraventricular dysrhythmias induced by digitalis more effectively than lidocaine.<sup>96</sup> Underlying atrial fibrillation and flutter typically do not convert to a normal sinus rhythm with administration of phenytoin or lidocaine. When used, phenytoin should be slowly IV infused (~50 mg/min) or in boluses of 100 mg repeated every 5 minutes until control of the dysrhythmias is achieved or a maximum of 1,000 mg has been given in adults or 15 to 20 mg/kg in children.<sup>9,78</sup> Fosphenytoin has not been evaluated in this setting. Maintenance PO doses of phenytoin (300–400 mg/day in adults and 6–10 mg/kg/day in children) should be continued until digoxin toxicity is resolved. Lidocaine is given as a 1- to 1.5-mg/kg IV bolus followed by continuous infusion at 1 to 4 mg/min in adults or as a 1- to 1.5-mg/kg IV bolus followed by 30 to 50 mcg/kg/min in children as required to control the rhythm disturbance.**

A retrospective study was performed in Khorshid Hospital, affiliated with Isfahan University of Medical Sciences, from October 2008 to September 2018.

- ➔ **Out of 150 cases with digoxin toxicity, 38% (n=57) were acute and 62% (n=93) were chronic. About 64.7% (n=97) were female. The most common non-cardiac manifestations of toxicity were gastrointestinal (67.3%, n=101) and neurological symptoms (52.7%, n=79). Bradyarrhythmia (80.5%, n=33) was the most cardiac manifestation in patients with acute (15.8% n=9) and chronic (25.8%, n=24) toxicity. A total of 144 (96%) cases fully recovered with supportive care, and 6 patients (4%) died. None of the cases received anti-digoxin Fab.**

Variables	No. (%)			P	
	Total (n=150)	Type of Toxicity			
		Acute (n=57)	Chronic (n=93)		
Type of toxicity	Acute (Intentional)	22 (14.7)	22 (38.6)	0 (0)	<0.001
	Acute (Accidental)	7 (4.7)	6 (10.5)	1 (1.1)	
	Chronic (Unintentional, or Iatrogenic)	121 (80.6)	29 (50.9)	92 (98.9)	
Hospitalization; day Mean±SD		5.20±3.48	3.96±3.29	5.88±3.40	0.001
Severity grades at admission *	None	21 (14)	16 (28.1)	15 (16.1)	0.715
	Minor	69 (46)	29 (50.9%)	40 (43)	
	Moderate	32 (21.3)	12 (21.1%)	20 (21.5)	
	Severe	28 (18.7)	12 (21.1%)	16 (17.2)	
	Fatal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Toxicity Manifestations	No. (%)			P	
	Total (n=150)	Type of Poisoning			
		Acute (n=57)	Chronic (n=93)		
No symptoms	21 (14)	11 (19.3)	10 (10.7)	0.154	
Gastrointestinal symptoms (67.3%, n=101) *	Nausea	92 (91.1)	37 (64.9)	55 (59.1)	0.109
	Vomiting	82 (81.2)	38 (66.7)	44 (47.3)	
	Stomach ache	7 (6.9)	3 (5.3)	4 (4.3)	
	Diarrhea	9 (8.9)	4 (7)	5 (5.4)	
	Other	20 (19.8)	11 (19.3)	10 (10.7)	
Neurological symptoms, (52.6%, n=79)	Headache	9 (11.4)	3 (5.3)	6 (6.5)	0.018
	Dizziness	17 (21.5)	6 (10.5)	11 (11.8)	
	Coma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	General weakness	55 (69.6)	13 (22.8)	42 (45.2)	
	Others	12 (15.2)	3 (5.3)	9 (9.7)	



Toxicity Manifestations		No. (%)			P
		Total (n=150)	Type of Poisoning		
			Acute (n=57)	Chronic (n=93)	
Cardiac symptoms, (27.3%, n=41)	Brady arrhythmia	33 (80.5)	9 (15.8)	24 (25.8)	0.142
	Tachyarrhythmia	3 (7.3)	0 (0)	3 (3.2)	
	Block	5 (12.2)	3 (5.3)	2 (2.2)	
	Other	5 (12.2)	3 (5.3)	2 (2.2)	
Electrolyte disorder, (28.6%, n=43)	hyperkalemia	28 (65.1)	2 (3.5)	26 (27.9)	<0.001
	hypokalemia	8 (18.6)	1 (1.7)	7 (7.5)	
	hypomagnesemia	7 (16.3)	5 (8.8)	2 (2.2)	
Visual symptoms, (6%, n=9)	Photopsia	1 (11.1)	1 (1.7)	0 (0)	0.105
	Reduced vision	5 (55.6)	2 (3.5)	3 (3.2)	
	Visual impairment	3 (33.3)	1 (1.7)	2 (2.2)	

Serum Electrolyte and Digoxin levels		Mean±SD		P
		Acute (n=57)	Chronic (n=93)	
Sodium; mEq/L	Admission	136.55±17.88	136.85±5.72	0.883
	Discharge	137.71±2.91	133.73±19.00	0.313
Potassium; mEq/L	Admission	4.48±0.66	4.87±1.29	0.045
	Discharge	4.69±0.63	4.25±0.81	<0.001
Digoxin; ng/mL	Admission	3.94±2.81	3.74±1.69	0.703
	Discharge	3.43±3.15	1.32±0.82	0.008
Calcium; mg/dL	Admission	9.41±3.52	8.88±0.85	<0.001
	Discharge	10.36±5.63	7.61±1.11	<0.001
Magnesium; mEq/L	Admission	3.92±2.71	7.94±3.76	<0.001
	Discharge	2.80±1.17	3.12±1.06	0.685



ECG*	No. (%)					
	Admission			Discharge		
	Total (n=150)	Type of Poisoning		Total (n=150)	Type of Poisoning	
		Acute (n=57)	Chronic (n=93)		Acute (n=57)	Chronic (n=93)
Normal	25 (16.7)	18 (31.6)	7 (7.5)	27 (18)	19 (33.3)	8 (8.6)
AF	64 (42.7)	15 (26.3)	49 (52.7)	52 (34.7)	14 (24.6)	38 (40.9)
AV Block	20 (13.2)	7 (12.3)	11 (11.8)	15 (10)	7 (12.3)	8 (8.6)
PVCs	2 (1.3)	0 (0)	2 (2.1)	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.1)
SB	10 (6.7)	5 (8.8)	5 (5.4)	8 (5.3)	4 (7)	4 (4.3)
RBBB	1 (0.7)	1 (1.7)	0 (0)	2 (1.3)	1 (1.7)	1 (1.1)
LBBB	17 (11.3)	9 (15.8)	8 (8.6)	17 (11.3)	9 (15.8)	8 (8.6)
LVH	2 (1.3)	1 (1.7)	1 (1.1)	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)
External Pacing	0 (0)	0 (3.5)	0 (0)	8 (5.3)	0 (0)	8 (8.6)
Bigeminy	4 (2.7)	1 (1.7)	3 (3.2)	3 (2)	0 (0)	3 (3.2)
CHB	3 (2)	2 (3.5)	1 (1.1)	3 (2)	1 (1.7)	3 (3.2)
Other	25 (16.7)	7 (12.3)	18 (19.3)	31 (20.7)	10 (17.9)	21 (22.6)

Treatment*	No. (%)			P
	Total (n=150)	Type of Poisoning		
		Acute (n=57)	Chronic (n=93)	
Atropine	22 (14.7)	10 (17.5)	12 (12.9)	0.323
External pace maker	13 (8.7)	1 (1.8)	12 (12.9)	0.016
Direct cardioversion	6 (4)	2 (3.5)	4 (4.3)	0.773
Supportive measures for renal failure (dialysis)	2 (1.3)	1 (1.8)	1 (1.1)	0.729
Other**	49 (32.6)	17 (11.3)	32 (34.4)	0.347

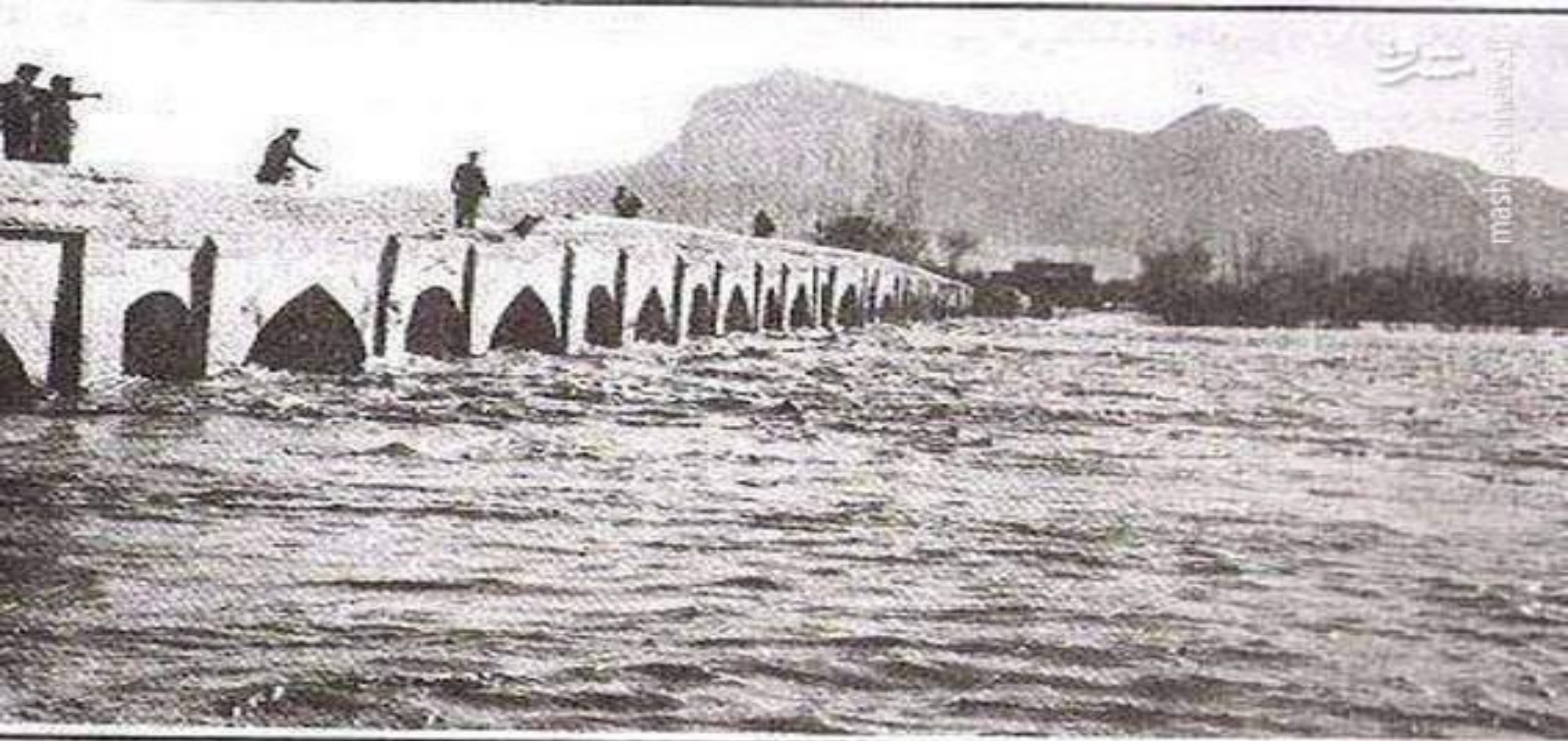
\*The patients with no specific recorded treatment were under reassessment, observation, and supportive care;

\*\*Carvedilol, Furosemide, Finasteride, Captopril, Atorvastatin, and others.

Characteristics	No. (%) / Mean ± SD		P	
	Expired (n=6)	Survived (n=144)		
Sex	Male	3 (50)	50 (34.7)	0.666
	Female	3 (50)	94 (65.3)	
Age (y)		79.67 ± 6.22	68.18 ± 20.14	0.003
Type of toxicity	Acute (Intentional)	0 (0)	22 (15.3)	0.470
	Acute (Accidental)	0 (0)	7 (4.9)	
	Chronic (Unintentional, or Iatrogenic)	6 (100)	115 (79.8)	
Serum Electrolyte and Digoxin levels	Sodium; mEq/L	135.67 ± 7.87	136.79 ± 11.84	0.819
	Potassium; mEq/L	5.28 ± 1.39	4.71 ± 1.11	0.218
	Digoxin; ng/mL	3.11 ± 0.83	3.86 ± 2.23	0.508
	Calcium; mg/dL	7.88 ± 1.66	12.17 ± 9.82	0.600
	Magnesium; mEq/L	7.03 ± 9.53	3.75 ± 0.25	0.860

Characteristics		No. (%) / Mean ± SD		P
		Expired (n=6)	Survived (n=144)	
Toxicity manifestations	Gastrointestinal	3 (50)	98 (68.1)	0.393
	Neurological	3 (50)	76 (52.8)	0.894
	Cardiac	3 (50)	38 (26.4)	0.346
	Electrolyte disorder	4 (66.7)	39 (27.1)	0.030
	Visual	1 (16.7)	6 (5.6)	0.253
Treatments	Atropine	3 (50)	19 (13.2)	0.068
	External pace maker	1 (16.7)	12 (8.3)	0.415
	Direct cardioversion	4 (66.7)	2 (1.4)	<0.001
	Supportive measures for renal failure(dialysis)	0 (0)	2 (1.4)	0.755
	Other	5 (83.3)	44 (30.6)	0.453
Hospitalization (d)		6.50±3.78	5.14±3.47	0.350





مشهد

www.mashhadnews.com

منظره طغیان زاینده رود در پل مارتان (پل مهر بینان = پل ماریانان) و دورنمای رشته کوه صفه در آذرماه ۱۳۳۳



# Treatment



Support treatment if needed-intubation, etc ➤

Symptomatic bradycardia-atropine ➤

Do not use transvenous pacing-can lead to arrhythmias ➤

Avoid Beta agonists (isoproterenol) ➤

Gut decontamination with activated charcoal (w/in 6-8 hours of acute ingestion) ➤

Manage K as usual except do not use calcium salts ➤

Replace Mg ➤



# Treatment Digibind

Digoxin-specific Fab fragments ➤

Made in sheep ➤

Bind rapidly to intravascular dig ➤

Dig stored in other tissues then goes into intravascular space and digibind binds that also ➤


Digibind/digoxin complex small and is rapidly removed by normal kidneys ➤

ESRD on HD responds clinically the same to digibind except elimination of complex slow ➤

Theoretically can get rebound dig toxicity ➤



# When to Use Digibind

- Hemodynamic instability ➤
  - Life-threatening arrhythmias ➤
  - Severe Bradycardia-even if atropine works ➤
  - Plasma K above 5 ➤
  - Plasma Dig above 10 ➤
  - Presence of dig toxicity rhythm combined with dig toxic level ➤
- 





# Response Time



Mean response time 19 minutes ➤

Range of complete response 30min to 4 hours ➤



# Side effects of Digibind

Exacerbation of CHF ➤

Increase in vent response to afib/flutter ➤

Hypokalemia ➤

Allergic reactions ➤

Plasma Dig level measurement unreliable after given digibind ➤





# Dosing Digibind

Give over 30min ➤

Vials of digibind= [dig level(ng/ml) X mass (kg)]/100. ➤

Round up results ➤

Ex. 4.2 rounds to 5 ➤

If digitalis toxic due to herbs give 5-10 vials ➤



# References

[http://www.sciencedirect.com.libproxy.lib.unc.edu/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6T8B-42C07N1-8&\\_user=130907&\\_coverDate=02%2F28%2F2001&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sort=d&view=c&\\_acct=C000004198&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=130907&md5=461c196c5db7aa1916fb4a1dec1035dd](http://www.sciencedirect.com.libproxy.lib.unc.edu/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T8B-42C07N1-8&_user=130907&_coverDate=02%2F28%2F2001&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000004198&_version=1&_urlVersion=0&_userid=130907&md5=461c196c5db7aa1916fb4a1dec1035dd) ➤

Ismail, Nuhad, MD. Digitalis (cardiac glycoside) intoxication. UpToDate. 2007. ➤

Arnsdorf, Morton, MD. Electrophysiology of arrhythmias due to digitalis toxicity. UpToDate. 2007. ➤