Original Article

Serum digoxin level among patients referred to Kashan cardiovascular clinic during 2009-10

Rajabi-Moghadam H[1], Raygan F[1], Moravveji AR[2*], Nasr-Esfahani F [3]

1- Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
2- Trauma Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
3- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received July 13, 2011; Accepted October 23, 2011

Abstract:

Background: Considering that the Digoxin's therapeutic level is very close to its toxic level, it is important to determine the digoxin dose. Digoxin serum level is affected by multiple pharmacokinetic factors. Therefore, this study aimed to evaluate the serum digoxin level and its relation with the initial dose and other related factors in patients referred to Kashan cardiovascular clinic.

Materials and Methods: This cross-sectional study was carried out on 125 patients for whom digoxin was prescribed for at least one month. The patients were excluded in the case of having simultaneous history of thyroid disease and other antiarrhythmic drugs. Serum digoxin, creatinine and potassium level and also the demographic characteristics of the patients for the first time were checked out.

Results: The mean age of patients was 63.7±13.42 years. Sixty-six (52.8%) cases were male. The most common reason for drug implication was systolic dysfunction (63.2%) and the most common cause of systolic dysfunction the coronary artery disease (56.61%). Most patients (70.4%) had a glomerular filtration rate (GFR) between 30-90 ml/min. Moreover, Fifty-nine patients (47.2%) with the highest frequency in treatment group were treated with 3.5 tablets per week. Serum digoxin level was significantly associated with the age and GFR (P=0.001 and P=0.008, respectively), but not with gender, potassium level and the reason for drug use and left ventricular ejection fraction.

Conclusion: The main factor in determining the digoxin dose is the patient's GFR that includes all pharmacokinetic variables of drug plasma level.

Keywords: Digoxin, Heart failure, Atrial fibrillation, GFR

* **Corresponding Author.**
Email: moraveji@kaums.ac.ir
Tel: 0098 913 263 4208
Fax: 0098 361 555 1112

Conflict of Interests: **No**

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences May, 2012; Vol. 16, No 2, Pages 154-162

Please cite this article as*:** Rajabi-Moghadam H, Raygan F, Moravveji AR, Nasr-Esfahani F. Serum digoxin level among patients referred to Kashan cardiovascular clinic during 2009-10. ***Feyz 2012; 16(2): 154-62.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

بررسی سطح سرمی دیگوکسین در بیماران مراجعه کننده به کلینیک بیماری‌های قلب و عروق شهرستان کاشان

حسن رجبی‌مقدم [۱]، فریبا رایگان [۱]، سید علیرضا مروجی [۲*]، فاطمه نصر اصفهانی [۳]

خلاصه:

سابقه و هدف: باتوجه به نزدیکی سطح سرمی درمانی و توکسیک دیگوکسین، انتخاب دوز این دارو مهم است. با در نظر گرفتن تأثیر عوامل فارماکوکینتیکی متعدد بر روی سطح سرمی این دارو، بر آن شدیم تا برای اولین بار در منطقه کاشان سطح سرمی دیگوکسین و رابطه آن با دوز شروع دارو و سایر عوامل مرتبط را ارزیابی نماییم.

مواد و روش‌ها: مطالعه مقطعی حاضر بر روی ۱۲۵ بیمار مراجعه‌کننده به کلینیک قلب که حداقل یک‌ماه مصرف دیگوکسین داشته‌اند انجام شد. معیار خروج شامل مصرف هم‌زمان داروهای آنتی‌آریتمیک و وجود بیماری تیروئیدی بود. سطح سرمی دیگوکسین برای اولین بار، کراتینین و پتاسیم سرمی و خصوصیات دموگرافیک بیماران پس از جمع‌آوری تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: میانگین سنی بیماران ۱۳/٤±٦۳/۷ سال بوده و ۵۲/۸ درصد افراد مذکر بودند. شایع‌ترین علت مصرف دارو، نارسایی سیستولی(٦۳/۲ درصد) و شایع‌ترین علت نارسایی سیستولی، بیماری عروق کرونر (٥٦/٦۱ درصد) بود. اکثر بیماران (۷۰/٤ درصد) در محدوده GFR (سرعت فیلتراسیون گلومرولی) ۳۰ تا ۹۰ بودند. ۵۹ نفر (٤۷/۲ درصد) با بیشترین فراوانی در گروه درمان با ۳/۵ قرص در هفته بودند. اگرچه سطح سرمی دیگوکسین با جنس، سطح پتاسیم، علت مصرف دارو، EF (کسر جهشی) بطن چپ ارتباط معنی‌دار نداشت، ولی با سن (P=۰/۰۰۱) و GFR (P=۰/۰۰۸) ارتباط معنی‌دار داشت.

نتیجه‌گیری: اصلی‌ترین معیار دوز شروع دیگوکسین، GFR بیمار است که در برگیرنده اکثر متغیرهای فارماکوکینتیک موثر بر سطح دارو می‌باشد.

واژگان کلیدی: دیگوکسین، نارسایی قلبی، فیبریلاسیون دهلیزی، GFR

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره شانزدهم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۱، صفحات ۱٦۲-۱٥٤

مقدمه

دیگوکسین از دسته دارویی گلیکوزیدها با فعالیت اینوتروپی مثبت می‌باشد که قدرت انقباضی قلب را افزایش می‌دهد و در گروه درمانی ضد آریتمی (به‌ویژه آریتمی‌های فوق بطنی) و ضد نارسایی قلب سیستولی قرار دارد [۱]. دیگوکسین معمولا روزی یک‌بار به‌صورت خوراکی تجویز می‌شود. مهم است که دارو هر روز در ساعت یکسانی مصرف شود. معمولا بهتر است صبح‌ها ناشتا مصرف شود تا کمتر فراموش شود. از آن‌جا که حاشیه امنیت یا محدوده بی‌خطر بودن سطح سرمی دیگوکسین بسیار باریک می‌باشد، تغییرات اندک دوز دارو می‌تواند باعث مسمومیت با آن شود [۳،۲].

لذا، ارزیابی سطح سرمی‌دیگوکسین در بیماران با علایم سمیت و غیر سمیت از نظر درمان و جلوگیری از عوارض بسیار با اهمیت می‌باشد. مشخص شده است که سطح سرمی دیگوکسین در موارد درمانی ۰/۵ تا ۱/٤ نانوگرم در دسی لیتر سرم می‌باشد. افزایش غلظت بالاتر از ng/dl ۲ دیگوکسین ممکن است سبب بروز علایم مسمومیت شود [٤]. یک مطالعه در نیوزیلند اندیکاسیون‌های مانیتورینگ سطح درمانی دارو را به ٤ مورد زیر محدود کرده است: ۱- اثبات آزمایشگاهی مسمومیت با دیگوکسین در صورت شک بالینی به آن؛ ۲- ارزیابی اثر فاکتورهای دخیل در فارماکوکینتیک دارو؛ ۳- شکست درمان با دیگوکسین؛ ٤- اطمینان از مصرف صحیح دارو توسط بیمار و این درحالی است که استفاده نامناسب از اندازه‌گیری سطح دیگوکسین در سراسر دنیا شایع است و اغلب اندیکاسیون واضحی از بررسی آن وجود ندارد؛ نمونه‌گیری نیز در زمان صحیحی انجام نمی‌شود [۵]. در بیماران سالخورده و بیمارانی که از دستگاه ضربان ساز مصنوعی استفاده می‌کنند، تنظیم دقیق مقدار مصرف دارو با استفاده از اندازه‌گیری سطح سرمی دیگوکسین ضروری است؛ زیرا ممکن است دچار مسمومیت جدی‌تری شوند [۷،٦]. بیان شده است که

[۱] استادیار، گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[۲] استادیار، مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[۳] دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

***نشانی نویسنده مسئول:**

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، بیمارستان شهید بهشتی، مرکز تحقیقات تروما

تلفن: ۰۹۱۳ ۲٦۳۴۲۰۸ **دورنویس:** ۰۳٦۱ ٥٥٥ ۱۱۱۲

پست الکترونیک: moraveji@kaums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۰/۴/۲۲ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۰/۸/۱

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

اصولا تعیین دوز دیگوکسین توسط پرسنل درمانی به‌صورت تجربی انجام می‌شود و بیشتر هم براساس ملاک سن فرد این دوزاژ تعیین می‌شود و این در حالی است که سطح سرمی این دارو در افراد ٦٥ سال به بالا به‌صورت معنی‌داری بیشتر از افراد جوان‌تر می‌باشد. بنابراین، چون در سنین بالا میزان کلیرانس کراتینین کاهش دارد، دوز این دارو باید بیشتر از معمول تعدیل شود. از طرف دیگر تداخلات دارویی در انتخاب دوز دارو موثر می‌باشد [٨]. در بررسی انجام شده در استان گیلان مشخص شد که ٦٩/٥ درصد بیماران قلبی دارای سطح سرمی غیر طبیعی دیگوکسین بوده‌اند که این آمار بسیار بیشتر از مطالعات انجام شده در خارج از کشور بوده است [٩]. در تحقیقات انجام شده دیگری در کشورمان سطوح مسمومیت‌زایی دیگوکسین اندازه‌گیری شده که در نهایت به این نتیجه رسیده‌اند که سطح سرمی دیگوکسین پایین‌تر از ng/dl ٢ هم می‌تواند در افراد مسن باعث مسمومیت خطرناک شود [١٠]. درمان با دیگوکسین به‌طور شایع با دوز mg ٠/١٢٥-٠/٢٥ روزانه شروع می‌شود و جهت اکثر بیماران به‌خصوص در مسن‌ترها، افراد لاغرتر و افراد با عملکرد کلیوی مختل دوز کمتر مصرف شده و سطح سرمی مطلوب باید در محدوده ng/ml ٠/٥-٠/٩ باشد. سطح سرمی بالاتر از ng/ml ٢ موید مسمومیت بارز بوده، ولی احتمال مسمومیت در سطوح سرمی ng/ml ٢-١/٥ نیز در شرایط خاصی وجود دارد. سطح سرمی بین ng/ml ٢-١ نیز در صورت عدم وجود علایم مسمومیت، اگرچه سمی نبوده ولی با خطر مرگ و میر بیشتر همراه است [١]. با توجه به اینکه مطالعات محدودی در ایران برای تعیین دوز موثر در شروع درمان انجام شده و از طرف دیگر تجربیات عملی ما و همکاران در شهرستان کاشان مؤید سطح خونی غیر موثر و زیر حد درمانی بسیاری از بیماران با دوزهای پیشنهادی در سایر جوامع بوده و نتوانسته سطح سرمی ایده آلی که در مراجع عنوان شده برای بیمار ایجاد کند، لذا بر آن شدیم تا برای اولین بار با مطالعه‌ای در شهرستان کاشان بر روی بیمارانی که دیگوکسین دریافت می‌کنند با توجه به شرایط اقلیمی و نژادی این موضوع را ارزیابی کرده و با لحاظ کردن عوامل فارماکوکینتیکی مهم و موثر بر سطح سرمی دارو مانند سن، جنس، وزن و عملکرد کلیوی بتوانیم راهکار مناسب و عملی جهت مطالعات بعدی به‌منظور تعیین دوز موثر در شروع درمان پیدا کرده و بدین طریق با جلوگیری از اتلاف وقت و هزینه برای بیمار و سیستم بهداشتی و درمانی زودتر به سطح سرمی ایده‌آل دارو رسیده و در نهایت کمک موثری به سیر درمان بیماران قلبی بنماییم.

مواد و روش‌ها

طی یک مطالعه مقطعی بر روی بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک قلب و عروق در سال ٨٩-١٣٨٨، خصوصیات دموگرافیک، علت و دوز مصرف هفتگی دیگوکسین، EF بطن چپ و GFR، سطح سرمی دیگوکسین، کراتینین و پتاسیم سرم بیماران با انجام آزمایش بر روی ١٠ سی‌سی خون بیمار در آزمایشگاه بیمارستان شهید بهشتی کاشان پس از کسب رضایت آنها مورد بررسی قرار گرفت. دیگوکسین به‌روش الیزا با استفاده از کیت دیگوکسین با حساسیت ng/ml ٠/٠٤ اندازه‌گیری شد. سطح سرمی دیگوکسین بین ng/ml ٠/٩-٠/٥ در محدوده درمانی مطلوب، سطح سرمی کمتر از ng/ml ٠/٥ زیر حد درمانی، سطح سرمی بیشتر از ng/ml ٠/٩ غیر طبیعی و سطح سرمی بالای ng/ml ٢ مسمومیت جدی در نظر گرفته شد [١]. برای اندازه‌گیری GFR از معادله Cockeroft-Gault استفاده شد (برای زنان، این معادله در ٠/٨٥ ضرب می‌شود):

GFR=(١٤٠-سن)×وزن/٧٢×کراتینین سرم

بیماران قلبی مبتلا به ریتم فیبریلاسیون دهلیزی و یا نارسایی سیستولی (EF<٪٤٠ و علامت‌دار) که حداقل مصرف یک‌ماه دیگوکسین داشته و قبلا هرگز سطح سرمی دیگوکسین آن‌ها چک نشده بود، وارد مطالعه شدند و معیارهای خروج از مطالعه شامل مصرف هم‌زمان داروی آمیودارون، کینیدین یا سایر داروهای آنتی‌آریتمیک و ابتلا به هیپوتیروئیدی یا هیپرتیروئیدی (باتوجه به این‌که به‌شدت سطح سرمی‌دیگوکسین را تحت تاثیر قرار می‌دهند و تفسیر نتایج را به‌طور فاحش دچار اختلال می‌کنند) بود. هم‌چنین، کسانی که دوز مصرفی آن‌ها بر اساس اندازه‌گیری سطح سرمی قبلی تنظیم شده بود از مطالعه حذف شدند. پس از ورود اطلاعات به نرم افزار SPSS ویرایش ١٣ و محاسبه میانگین و انحراف معیار در مورد متغیرهای کمی و فراوانی نسبی و مطلق در مورد متغیرهای کیفی، جهت بررسی ارتباط متغیرهای مورد نظر با سطح سرمی دیگوکسین از آزمون‌های t و ANOVA و تعیین ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید.

نتایج

از ١٢٥ بیمار مورد مطالعه ٦٦ نفر (٥٢/٨ درصد) مذکر و بقیه مونث بودند. پراکندگی سنی افراد مورد مطالعه در محدوده‌ی ٣١ تا ١٠٤ سال با میانگین ٦٣/٧ (±١٣/٤٢) و بیشترین فراوانی در گروه سنی ٧٩-٧٠ سال (٣١/٢ درصد) بود (جدول شماره ١). شایع‌ترین علت مصرف دیگوکسین در این مطالعه نارسایی سیستولی قلب (٦٣/٢ درصد) و سایر علل شامل فیبریلاسیون

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

دهلیزی (۱۵/۲ درصد) و هر دو مورد فوق با هم (۲۱/٦ درصد) بود. درگیری عروق کرونر با ٥٦/٦ درصد بیشترین علت نارسایی سیستولی و DCM با ۲۷/٤ درصد و بیماری‌های دریچه‌ای با ١٦ درصد سایر علل را شامل می‌شدند. در ۷٦/۸ درصد بیماران، EF کمتر و مساوی ٤۰ درصد و بقیه (۲۳/۲ درصد) بالاتر از ٤۰ درصد بود. اکثر بیماران دارای GFR ۹۰-۳۰ (۷۰/٤ درصد) بودند (جدول شماره ۱). میانگین سطح سرمی دیگوکسین در بیماران ۰/۷۳ (±۰/٦) با حداقل ۰/۱ و حداکثر ٥ بود. عمده بیماران (٥۲ نفر، ٤۱/٦ درصد) سطح سرمی کمتر از نرمال (<۰/٥) داشتند (جدول شماره ۱). سطح سرمی پتاسیم در اکثر بیماران (٦۹/٦ درصد) در محدوده نرمال ٥-٤/۱ و در ۱۷ نفر (۱۳/٦ درصد) کمتر از ٤/۱ و در بقیه (۲۱ نفر، ۱٦/۸ درصد) بالاتر از ٥ بود. میانگین سطح سرمی پتاسیم بیماران ٤/٥ (±۰/٤۷) با حداقل ۳/۳ و حداکثر ٥/۹ بود. از بین ۱۲٥ بیمار مورد مطالعه، ٤۷/۲ درصد (٥۹ نفر) تحت درمان با نصف قرص دیگوکسین روزانه (یا ۳/٥ قرص در هفته) با میانگین سطح سرمی دیگوکسین (±۰/٦۲) ۰/۷٥ بودند (جدول شماره ۲). در مطالعه حاضر بین میانگین سطح سرمی دیگوکسین در مردان و زنان تفاوت معنی‌دار وجود نداشت (P=۰/۷٦). هم‌چنین، بین میانگین سطح سرمی دیگوکسین و علت مصرف این دارو (P=۰/۲۲) و نیز علت نارسایی سیستولی (P=۰/٤۱) تفاوت معنی‌داری دیده نشد (جدول شماره ۳). وضعیت سطح سرمی نرمال و غیر نرمال دیگوکسین در گروه‌های مختلف سنی و جنس در جدول ٤ مشاهده می‌شود. ۲۷/۳ درصد آقایان و ۳۹ درصد خانم‌ها دارای سطح نرمال بودند. هم‌چنین، افراد دارای سطح نرمال در گروه سنی ٦۰-٦۹ سال بیشتر از بقیه گروه‌ها وجود داشت (٤۲/۳ درصد). در بررسی ارتباط سطح سرمی دیگوکسین با مقادیر EF، ضریب همبستگی پیرسون بین این دو متغیر (هر دو به‌صورت کمی) ۰/۰٥۳ به‌دست آمد که معنی‌دار نمی‌باشد (P=۰/٥٥). اگرچه ارتباط سطح سرمی دیگوکسین با میزان پتاسیم سرم معنادار نبود (r=۰/۰۷٦ و P=۰/٤۰)، اما بین سن و سطح سرمی دیگوکسین رابطه معناداری دیده شد (r=۰/۲۹۲ و P=۰/۰۰۱). بررسی ارتباط سطح سرمی دیگوکسین با سطح سرمی کراتینین (هر دو به‌صورت کمی) حاکی از عدم معنی‌داری بود (r=۰/۰۰۷ و P=۰/۹۳). از طرف دیگر GFR بیماران با سطح سرمی دیگوکسین رابطه معناداری را نشان داد (r= -۰/۲۳٥ و P=۰/۰۰۸). افراد در گروه GFR کمتر از ۳۰ cc/min با میانگین مصرف ۳/۸ قرص در هفته دارای میانگین سطح سرمی دارو در حد ۱/٤۸ ng/ml بودند. افراد در گروه ۱۲۰>GFR>۳۰ با میانگین مصرف ٤/۳ قرص در هفته دارای میانگین سطح سرمی دارو در حد ۰/۷ ng/ml بودند. افراد گروه GFR بالای ۱۲۰ نیز دارای میانگین سطح سرمی ۰/٤۳ ng/ml بودند (جدول شماره ٥).

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه بر حسب سن، GFR و سطوح دیگوکسین

متغیر		تعداد (درصد)
سن (سال)	< ٥۰	(۱٦/۸)۲۱
	٥۰-٥۹	(۲۱/٦)۲۷
	٦۰-٦۹	(۲۰/۸)۲٦
	۷۰ ۷۹	(۳۱/۲)۳۹
	≥ ۸۰	(۹/٦)۱۲
	جمع	(۱۰۰)۱۲٥
GFR	≤ ۳۰	(۸)۱۰
	۳۱-٦۰	(۳۹/۲)٤۹
	٦۱-۹۰	(۳۱/)۳۹
	۹۱-۱۲۰	(۱٦/۰)۲۰
	≥ ۱۲۰	(٥/٦)۲۷
	جمع	(۱۰۰)۱۲٥
سطح سرمی دیگوکسین	زیر نرمال (<۰/٥)	(٤۱/٦)٥۲
	نرمال (۰/٥-۰/۹)	(۳۲/۸)٤۱
	بیش از نرمال (>۰/۹)	(۲٥/٦)۳۲
	جمع	(۱۰۰)۱۲٥

بحث

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان دادند که شایع‌ترین علت مصرف دارو، نارسایی سیستولی بود (٥٦/٦۱ درصد) که عمدتا به خاطر بیماری عروق کرونر بوده است. بیشتر بیماران ۳/٥ قرص در هفته مصرف می‌کردند و GFR بیشتر بیماران در محدوده ۳۰ تا ۹۰ بود. هم‌چنین، رابطه معناداری بین سطح دیگوکسین با سن و GFR بیمار دیده شد. در مطالعه‌ی Lleva و همکاران که بر روی ۱۳٦ بیمار آمریکائی انجام شد، نشان داد که علت عمده مصرف دیگوکسین، فیبریلاسیون دهلیزی مزمن (٦۰ درصد) و پس از آن، نارسایی سیستولی علامت‌دار (۳٥ درصد) و فیبریلاسیون دهلیزی گذرا (٥ درصد) می‌باشد. هم‌چنین، متوسط سن بیماران ۷۲ سال بود [۱۱] که حدود ۱۰ سال کمتر از متوسط سن بیماران مصرف‌کننده دیگوکسین در شهر کاشان می‌باشد و این امر احتمالا بیان‌گر این مطلب است که پیشگیری و درمان بیماران نارسایی قلبی و فیبریلاسیون دهلیزی در منطقه ما نسبت به جوامع پیشرفته در سطح پایین‌تری قرار دارد. هم‌چنین، از نظر علل مصرف دیگوکسین شایع‌ترین علت در مطالعه حاضر نارسایی سیستولی قلب می‌باشد، در حالی‌که در مطالعه Lleva و همکاران شایع‌ترین علت فیبریلاسیون دهلیزی ذکر شده است [۱۱].

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

جدول شماره ۲- سطح سرمی دیگوکسین در بیماران مورد مطالعه براساس میزان مصرف قرص دیگوکسین در هفته

میزان مصرف قرص در هفته	تعداد بیمار (درصد از کل بیماران)	سطح سرمی دیگوکسین (ng/dl)			
		$\overline{x}\pm SD$ (min-max)	نرمال (۰/۵-۰/۹) تعداد (درصد)	بیش از نرمال (۰/۹<) تعداد (درصد)	زیر نرمال (۰/۵>) تعداد (درصد)
۱/۵	(٪۰/۸)۱	۰/۳۹ -	۰	۰	(۱۰۰)۱
۲	(٪٤)۵	۰/۹۹±۰/۵٦ (۰/٤۵-۱/۸)	(٤۰)۲	(۲۰)۱	(٤۰)۲
۲/۵	(٪٤/۸)٦	۰/۳٦±۰/۱۸ (۰/۲۲-۰/۷۲)	(۱٦/۷)۱	(۸۳/۳)۵	۰
۳	(٪٤)۵	۰/٦۳±۰/۲٤ (۰/۳۲-۰/۹)	(۸۰)٤	(۲۰)۱	۰
۳/۵	(٪٤۷/۲)۵۹	۰/۷۵±۰/٦۲ (۰/۱-۳/۱۵)	(۳۵/٦)۲۱	(۳۹)۲۳	(۲۵/٤)۱۵
٤	(٪۲/٤)۳	۰/۳۷±۰/۱۱ (۰/۲٦-۰/٤۸)	۰	(۱۰۰)۳	۰
۵	(٪۱۲/۸)۱٦	۰/۷۹±۰/٤۵ (۰/۱۳-۱/۵۸)	(۳۷/۵)٦	(۲۵)٤	(۳۷/۵)٦
٦	(٪۸)۱۰	۰/٤۹±۰/۳۵ (۰/۱۲-۱)	(۱۰)۱	(٦۰)٦	(۳۰)۳
۷	(٪۱٦)۲۰	۰/۸۸±۱/۰۳ (۰/۲۱-۵)	(۳۰)٦	(٤۰)۸	(۳۰)٦

جدول شماره ۳- سطح سرمی دیگوکسین در بیماران مورد مطالعه براساس متغیرهای جنس، علت مصرف دیگوکسین و علت نارسایی سیستولی

	متغیر	سطح سرمی دیگوکسین(ng/dl)			P
		$\overline{x}\pm SD$	min	max	
جنس	مرد n=٦٦	۰/۷٤±۰/۵٦	۰/۱٤	۳/۱۵	۰/۷٦
	زن n=۵۹	۰/۷۱±۰/۷۳	۰/۱۰	۵/۰	
علت مصرف دیگوکسین	نارسایی سیستولی قلب n=۷۹	۰/۷۳±۰/۵۹	۰/۱۰	۳/۱۵	۰/۲۲
	فیبریلاسیون دهلیزی n=۲۷	۰/۹۳±۱/۰۹	۰/۲۲	۵/۰	
	هر دو n=۱۸	۰/۵۹±۰/۲۷	۰/۱٤	۱/۱	
علت نارسایی سیستولی	بیماری عروق کرونر n=٦۰	۰/۷۵±۰/۵۸	۰/۲۱	۳/۱۵	۰/٤۱
	بیماری دریچه‌ای n=۱۳	۰/۵۹±۰/۳۲	۰/۱۲	۱/۰۵	
	DCM n=۲۸	۰/٦۳±۰/۵۲	۰/۱۰	۲/٦۰	

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

جدول شماره ٤- وضعیت سطوح سرمی نرمال و غیر نرمال دیگوکسین در بیماران براساس سن و جنس

	تعداد بیمار (درصد از کل بیماران)	سطح سرمی دیگوکسین (ng/dl)			
		$\bar{x}\pm SD$ (min-max)	نرمال (۰/۵-۰/۹) تعداد (درصد)	بیش از نرمال (>۰/۹) تعداد (درصد)	زیر نرمال (<۰/۵) تعداد (درصد)
گروه سنی (سال)	<۵۰ (n=۲۱)	۰/٦٦±۰/۵۸ (۰/۱-۲/٦)	(۲۳/۸)۵	(۲۳/۸)۵	(۵۲/٤)۱۱
	۵۰-۵۹ (n=۲۷)	۰/۵۵±۰/۳٦ (۰/۱۳-۱/۵۲)	(۳۷)۱۰	(۱۱/۱)۳	(۵۱/۹)۱٤
	٦۰-٦۹ (n=۲٦)	۰/٦۸±۰/۳۸ (۰/۲٤-۲/۱۲)	(٤۲/۱۱۳	(۲٦/۹)۷	(۳۰/۸)۸
	۷۰-۷۹ (n=۳۹)	۰/۸±۰/٦٦ (۰/۲۱-۳/۱۵)	(۲۸/۲)۱۱	(۲۸/۲)۱۱	(٤۳/٦)۱۷
	≥ ۸۰ (n=۱۲)	۱/۱۷±۱/۲٦ (۰/۲۲-۵)	(۳۳/۳)٤	(۵۰)٦	(۱٦/۷)۲
جنس	مرد n=٦٦	۰/۷٤±۰/۵٦ (۰/۱٤-۳/۱۵)	(۲۷/۳)۱۸	(۳۰/۳)۲۰	(٤۲/٤)۲۸
	زن n=۵۹	۰/۷۱±۰/۷۳ (۰/۱-۵)	(۳۹)۲۳	(۲۰/۳)۱۲	(٤۰/۷)۲٤

جدول شماره ۵- سطح سرمی دیگوکسین در بیماران مورد مطالعه براساس میزان GFR

GFR	میانگین تعداد قرص مصرفی در هفته	سطح سرمی دیگوکسین(ng/dl)			
		$\bar{x}\pm SD$ (min-max)	نرمال (۰/۵-۰/۹) تعداد (درصد)	بیش از نرمال (>۰/۹) تعداد (درصد)	زیر نرمال (<۰/۵) تعداد (درصد)
≤ ۳۰ n=۱۰	۳/۸	۱/٤۹±۱/٤ (۰/۲۲-۵)	(۱۰)۱	(٦۰)٦	(۳۰)۳
۳۱-٦۰ n=٤۹	۳/۹	۰/٦۸±۰/٤۰ (۰/۱-۲/۱۲)	(۳۸/۸)۱۹	(۳٤/۷)۱۷	(۲٦/۵)۱۳
٦۱-۹۰ n=۳۹	٤/۷	۰/۷۱±۰/٦۵ (۰/۱۲-۳/۱۵)	(۲۸/۲)۱۱	(۵۱/۳)۲۰	(۲۰/۵)۸
۹۱-۱۲۰ n=۲۰	٤/٤	۰/٦۱±۰/۲۸ (۰/۲۱-۱/۱)	(٤۵)۹	(۳۵)۷	(۲۰)٤
≥ ۱۲۰ n=۷	۵/۳	۰/٤۳±۰/۳ (۰/۲۲-۱/۱)	(۱٤/۳)۱	(۷۱/٤)۵	(۱٤/۳)۱

در مطالعه‌ای که توسط یوسفی کما و همکاران در استان گیلان انجام شد، دیده شد که ٦۹/۵ درصد بیماران دارای سطح سرمی غیرطبیعی دیگوکسین بودند [۹]. هم‌چنین، در مطالعه‌ای که در بیمارستان امام خمینی تهران بر روی ۱۲۳ بیمار انجام شد مشخص شد که ۷۳/۳۳ درصد بیماران با دوز نصف قرص در روز دارای سطح خونی زیر درمانی بودند. به‌علاوه، ٦۲/۵ درصد بیماران با دوز یک قرص دارای سطح سرمی در حد درمانی بوده و وضعیت بالینی مناسبی داشتند [۱۲]. در مطالعه‌ای که توسط Holden و همکاران بر روی افراد بالای ٦۰ سال انجام شده بود، ۳۷ درصد بیماران دارای سطح سرمی دیگوکسین در حد زیر درمانی بودند و نشان داده شد که متوسط دوز مصرفی دیگوکسین به‌طور فاحش کمتر از میزان پیش‌بینی‌شده بوده است [۱۳]. در مطالعه‌ای دیگر که توسط مدرس مصدق و صدر بافقی در یزد انجام شد نشان داده شد که از ۱۵۲ بیمار، ۲٦/۳۲ درصد دارای سطح سرمی دیگوکسین زیر ۰/۵ و ۱٤/٤۷ درصد سطحی بالاتر از ۱/۵ و ۵۹/۲۱ درصد بیماران سطح سرمی ۱/۵-۰/۵ داشته‌اند. هم‌چنین، میانگین GFR در کل بیماران ۵۵/۳۵ بود [۱٤]. سطح سرمی دیگوکسین در بیماران مورد بررسی ما در شهر کاشان بیانگر بیشتر دیده شدن سطح سرمی دیگوکسین زیر حد نرمال بود که این مسئله بیانگر تجویز دوز ناکافی دارو در شروع درمان این بیماران می‌باشد. در مطالعه‌ای که توسط Joubert و همکاران بر روی ۱۰۵ بیمار بالای ۱٦ سال انجام شده بود، نشان داده شد که دوز ۰/۲۵ میلی‌گرم در

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

روز نسبت به دوزهای بالاتر ارجح است و خطر مسمومیت با دیگوکسین به‌طور چشم‌گیری کمتر می‌شود [۱۵]. در مطالعه‌ی حاضر بین سطح سرمی دیگوکسین با جنس بیماران، سطح سرمی پتاسیم، علت مصرف دارو، علت و شدت نارسایی سیستولی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. در مطالعه‌ای که توسط Abad-Santos و همکاران در مادرید اسپانیا انجام شد، بین سطح سرمی دیگوکسین با سطح سرمی پتاسیم و دیگر الکترولیت‌ها، علت مصرف دارو و شدت و علت نارسایی قلبی ارتباط معنی داری وجود نداشت [۷]. در بزرگ‌ترین مطالعه در مورد دیگوکسین (Dig Trial) که بر روی ۶۸۰۰ بیمار نارسایی سیستولی قلب انجام گردید، نشان داده شد که رابطه معکوسی بین مرگ و میر و میزان GFR به‌عنوان شاخص عملکرد کلیوی بوده است؛ به‌طوری‌که در GFR>۶۰ مرگ و میر ۲۱ درصد و در ۶۰>GFR>۳۰ مرگ و میر ٤٦ درصد و در GFR<۳۰ مرگ و میر درحد ٦٢ درصد بوده است. این مطالعه بیان می‌دارد لازم است در بیماران با عملکرد کلیوی ضعیف‌تر و به‌خصوص GFR<۳۰ که با خطر مرگ و میر بیشتری مواجه‌اند دقت بیشتری در دوزاژ شروع صورت گرفته و با توجه بیشتر به میزان GFR دوز کمتری شروع شده و بررسی دقیق‌تر و منظم‌تر سطح سرمی دارو اعمال گردد [١٦]. به‌طور مثال در مطالعه حاضر میانگین سطح سرمی دارو در GFR کمتر از ۳۰ در حد ۱/٤۹ ng/ml بوده که با خطراتی چون افزایش مرگ و میر همراه است ولی در GFR بین ۱۲۰-۳۰ میانگین سطح دارو درحد مطلوب ۰/۹-۰/۵ است. هم‌چنین، در GFR بالای ۱۲۰ سطح دارو در حد کمتر از ۰/۵ (۰/٤۳) می‌باشد. در مطالعه‌ی van Veldhuisen و de Boer نشان داده شد که در بیماران CHF به‌خصوص در افراد مسن که اختلال عملکرد کلیوی دارند، دیگوکسین دارای محدوده‌ی درمان تا سمیت باریک‌تری می‌باشد و اگر در این افراد با دوز کمتری داده شود و دقیقا سطح آن مانیتور گردد، نقش مهمی در درمان این دسته از بیماران داشته و باعث بهبود علایم CHF می‌شود [۱۷]. Ahmed و همکاران بیان می‌کنند از آنجایی که اکثر بیماران HF مسن بوده و تعدادی از آنها از اختلال عملکرد کلیوی رنج می‌برند، دوز شروع mg ۰/۱۲۵ روزانه (۳/۵ قرص در هفته) می‌تواند برای این بیماران معقول باشد و اگر علایم بالینی ادامه یابد در افراد جوان‌تر و جنس مذکر با عملکرد کلیوی نرمال دوز را باید افزایش داد و هم‌چنین ایشان نشان دادند که سطح سرمی دیگوکسین در محدوده (ng/ml ۰/۹-۰/۵) باعث کاهش مرگ و میر کلی و تعداد بستری بیمارستانی بیماران HF می‌شود و مهم‌ترین عامل جهت رسیدن به چنین سطحی از دیگوکسین دوز mg/day ۰/۱۲۵ ≤ بوده است [۱۸].

در مطالعه‌ی شعله‌ور و همکاران در اصفهان بر روی ۸۰ بیمار با عملکرد کلیوی نرمال در گروه‌های با دوزهای مختلف نشان داده شد که فقط در گروهی که دوز را به‌صورت روزانه یک قرص (۷ قرص در هفته) مصرف می‌کردند، سطح سرمی دیگوکسین در حد قابل قبول و درمانی بوده است [۱۹]. در مطالعه‌ی Ahmed و همکاران حدود نیمی از بیماران زیر ٦٥ سال بودند و ۷۳ درصد بیماران یک قرص روزانه دریافت می‌کردند و سطح سرمی آن‌ها در حد ۰/۹-۰/۵ بود. هم‌چنین، آن‌ها بیان می‌دارند عواملی چون سن بالا، جنس مونث، اختلال عملکرد کلیوی مزمن، احتقان ریوی یا مصرف دیورتیک‌ها باعث خطر مسمومیت می‌شوند و لذا بیماران HF در صورت وجود چندین عامل خطر فوق باید نصف قرص دیگوکسین را یک روز در میان دریافت کنند [۱۸]. با این همه، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در بیماران با GFR بالای ۳۰ باید دوز شروع دیگوکسین در حدود ٤/٥ قرص در هفته باشد. ولی سایر مطالعات انجام شده در ایران برای کسانی که عملکرد کلیوی قابل قبول داشته‌اند دوز یک قرص روزانه را برای رسیدن به سطح سرمی دیگوکسین قابل قبول توصیه کرده‌اند [۱۹]. البته در مطالعه‌ای که توسط Bauman و همکاران روی ٥٤ بیمار با متوسط سن ٦٨ سال و با میانگین GFR در حد ۵۰ سی‌سی در دقیقه انجام شد، باتوجه به روش جدید برای شروع دوز دیگوکسین بر اساس نوموگرافی که شامل GFR، وزن ایده‌آل بدن یا قد بیمار است، سه رژیم شروع درمان بر اساس GFR پیشنهاد شده که در GFR<۳۰ دوز ۰/۰٦۲۵ میلی‌گرم روزانه (یا ۰/۱۲۵ یک روز در میان) و در GFR بین ۳۰ تا ۸۰، دوز ۰/۱۲۵ روزانه و در GFR بین ۸۰ تا ۱۲۰، دوز یک روز ۰/۱۲۵ میلی‌گرم و روز دیگر ۰/۲۵ میلی‌گرم و در نهایت در GFR>۱۲۰ دوز ۰/۲۵ میلی‌گرم روزانه توصیه شده است [۲۰]. مطالعه حاضر نشان داد که علی‌رغم عدم ارتباط معنی‌دار بین سطح سرمی دارو با سطح کراتینین سرم بیمار، بین سطح سرمی دارو با GFR ارتباط معنی‌داری وجود دارد؛ به‌طوری‌که هرچه GFR بالاتر باشد میانگین، سطح سرمی دارو پایین‌تر است و برعکس. هم‌چنین، دوز مصرفی دارو در GFR کمتر از ۳۰، میانگین ۳/۸۵ قرص در هفته و در GFR بین ٦٠-۳۰، میانگین ۳/۹ قرص در هفته می‌باشد که تقریباً دوز مصرفی این دو گروه برابر است. در مجموع گروه‌های GFR بالای ۳۰ در مقایسه با زیر ۳۰، میانگین دوز دارو ٤/٣٦ قرص در برابر ۳/۸ قرص در هفته بوده که تفاوتی در حد نصف قرص در هفته دارد. نتایج مطالعه حاضر موید این است که در گروه‌های GFR با عملکردهای کلیوی مختلف، تعدیل دوز کافی انجام نگرفته و پزشکان بنابر توصیه کلی مراجع در شروع درمان همه

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

معیارهای لازم مثل سن، جنس، وزن و عملکرد کلیوی بیمار را لحاظ نکرده‌اند. از آنجایی‌که لحاظ کردن تک‌تک عوامل فوق در شروع درمان کار مشکلی است، لذا به‌نظر می‌رسد با معیار قرار دادن GFR که طبق فرمول Cockeroft-Gault در برگیرنده معیارهای وزن، سن، جنس و سطح کراتینین سرم می‌باشد، می‌توان دوز شروع دارو را در گروه‌های مختلف بیماران به‌طور متناسبی تعدیل کرد و از این طریق بهتر و سریع‌تر به سطح سرمی مطلوب رسید. در این مطالعه در محدوده GFR بین ۱۲۰-۳۰، میانگین دوز مصرفی دارو حدود ٤/۳ قرص در هفته و میانگین سطح سرمی دارو در محدوده مطلوب ۰/۹-۰/۵ بود. ولی در گروه GFR کمتر از ۳۰، میانگین دوز مصرفی دارو ۳/۸ قرص در هفته با میانگین سطح سرمی ng/ml ۱/٤۹ بود که این گروه را در معرض خطر بیشتر مسمومیت و مرگ و میر [۱٦] قرار می‌دهد. پس به‌نظر می‌رسد دوز شروع دارو در گروه GFR کمتر از ۳۰ بیشتر از حد نیاز بوده و بهتر است کاهش یابد. برای اطمینان از نتایج به‌دست آمده توصیه می‌شود در مطالعه دیگری، دوزهای پیشنهادی در گروه‌های مختلف GFR استفاده گردیده و سپس سطح سرمی دارو اندازه‌گیری شود.

نتیجه‌گیری

به‌نظر می‌رسد بهتر است اصلی‌ترین معیار دوز شروع دیگوکسین، GFR بیمار باشد که در برگیرنده اکثر متغیرهای فارماکوکینتیک موثر بر سطح دارو می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه دکترای پزشکی عمومی خانم فاطمه نصر اصفهانی (شماره ۲۹/۸۰/۲۳۳٦) می‌باشد.

References:

[1] Douglas L. Mann, Management of Heart Failure Patient with reduced ejection fraction in Bonow, Mann, Ziper, Libby, Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Elsevier Saunders; 2012. p. 543-68.

[2] Lopez-Lazaro M. Digoxin, HIF-1, and cancer. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2009; 106(9): E26; author reply E27.

[3] Eyer F, Steimer W, Müller C, Zilker T. Free and Total Digoxin in Serum during Treatment of Acute Digoxin Poisoning With Fab Fragments: Case Study. ***Am J Crit Care*** 2010; 19(4): 391-87.

[4] Rajska-Neumann A, Chmielewski Z, Jóźwiak A, Wieczorowska-Tobis K. Symptoms of severe digoxin intoxication in patients hospitalized in geriatric wards. ***Przegl Lek*** 2004; 61(4): 401-4.

[5] Barolay M, Begg E. The practice of digoxin theraprutic drug monitoring. ***N Z Med J*** 2003; 116(1187): U704.

[6] Jitapunkul S, Kongsawat V, Sutheparak S. Digoxin toxicity in Thai medical patients: clinical manifestations and an appropriate diagnostic serum level. ***Southeast Asian J Trop Med Public Health*** 2002; 33(3): 608-12.

[7] Abad-Santos F, Carcas AJ, Ibáñez C, Frías J. Digoxin level and clinical manifestations as determinants in the diagnosis of digoxin toxicity. ***Ther Drug Monit*** 2000; 22(2): 163-8.

[8] Vlase L, Popa DS, Muntean D, Mihu D, Leucuta S. A new, high-throughput high-performance liquid chromatographic/mass spectrometric assay for therapeutic level monitoring of digoxin in human plasma. ***J AOAC Int*** 2009; 92(5): 1390-5.

[9] Yousefikoma A, Sobhani AR, Prnohmoghaddam S. Assessment of abnormal Serum Digoxin Concentration. ***J Med Fac Guilan Univ Med Sci*** 2000; 9(33-34): 96-102. [in Persian]

[10] Salehi Omran MT, Hhosoosi Niaki MR, Hahemi SA, Soberian F. The measurement of Digoxin Serum Level (DSL) in patients with heart disease and its relation with age. ***J Babol Univ Med Sci*** 2005; 7(27): 69-72. [in Persian]

[11] Lleva P, Aronow WS, Gutwein AH. Prevalence of Inappropriate use of Digoxin in 136 patients on Digoxin and prevalence of use of Warfarin or Aspirin in 89 patients with persistant or paroxysmal Atrial fibrillation. ***Am J Ther*** 2009; 16(6): e41-3.

[12] Sadry S, Namazi S, Gholami Kh, Eslami M, Lesanpezeshki M, Fani H. Assessment of digoxin serum concentration in continuous and interrupted digoxin regimen. ***DARU*** 2003; 11: 123: 31.

[13] Holden K, Sheldon W, Eavle P, Dawson A, Frator J. Poor correlation between predicted ideal and prescribed digoxin dose: a community-based pharmacokinetic study in the elderly. ***Int J Pharm Pr`act*** 2001: 9 (suppl): R23.

[14] Modarres Mosadegh M, Sadr Bafghi SM. Determining Factors in choosing dose of Digoxin. ***J Shahid Sadoughi Univ Med Sci*** 2002; 10(2): 22-8. [in Persian]

[15] Joubert PH, Muller FO, Pansegrouw DF. Importance of pharmacokinetics and dosage in digoxin maintenance therapy. ***S Afr Med J*** 1974; 48(21): 907-9.

[16] Shlipak MG, Smith GL, Rathore SS, Massie BM, Krumholz HM. Renal function digoxin therapy and heart failure outcomes: Evidence from the digoxin intervention group trial. ***J Am Soc Nephrol*** 2004; 15(8): 2195-203.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

[17] van Veldhuisen DJ, de Boer RA. Low-dose digoxin in heart failure. ***Int J Cardiol*** 2009; 136(1): 90-1.
[18] Ahmed A, Pitt B, Rahimtoola SH, Waagstein F, White M, Love TE, et al. Effects of Digoxin at low serum concentrations on Mortality and hospitalization in Heart Failure: A propensity-matched study of the DIG trial. ***Int J Cardiol*** 2008; 123(2): 138-46.
[19] Shoaleh Var M. Serum Level of Digoxin in Patients on different maintenance dose. ***J Isfahan Med Sch***1998; 16(52): 78-81. [in Persian]
[20] Bauman JL, DiDomenico RJ, Viana M, Fitch M. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era. ***Arch Intern Med*** 2006; 166(22): 2539-45.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]