



Motnje srčnega ritma zaradi hiperdigitalisnega stanja in akutna obravnava zastrupljenцев z digoksinom

Arrhythmias due to digoxin toxicity and acute management of patients with digoxin intoxication

Mark Jovanović,¹ Miran Brvar^{2,3}

Izvleček

Sintetični srčni glikozidi so eno najstarejših skupin zdravil, ki se v sodobni kardiologiji uporabljajo kot dodatek k standardnemu zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem s simptomi in z znižanim iztisnim deležem levega prekata ob sinusnem ritmu ali preddvorni fibrilaciji oz. preddvorni undulaciji ter bolnikov s preddvorno fibrilacijo oz. preddvorno undulacijo s tahikardnim odgovorom prekatov. Zaradi ugodnega farmakodinamičnega in varnostnega profila se med vsemi sintetičnimi srčnimi glikozidi pri vsakdanjem kliničnem delu najpogosteje uporablja digoksin. Čeprav nekateri podatki kažejo trend upadanja uporabe digoksina v zadnjih letih, je zgodnje prepoznavanje zastrupitve z digoksinom še vedno pomemben klinični izziv. Prepoznavanje zastrupitve z digoksinom je težavno predvsem pri starejših bolnikih s številnimi pridruženimi kroničnimi boleznimi, pri katerih zastrupitev pogosto poteka prikrito. Najpomembnejši vzrok umrljivosti zaradi zastrupitve z digoksinom so življenje ogrožajoče motnje srčnega ritma. Čeprav čezmerna serumska koncentracija digoksina spodbuja nastanek različnih motenj srčnega ritma, so nekatere od teh motenj pogosto oz. redko posledica hiperdigitalisnega stanja. Poznavanje motenj srčnega ritma, ki vzbudijo sum na hiperdigitalisno stanje, utegne voditi k zgodnjemu prepoznavanju in zdravljenju predvsem tistih bolnikov, ki imajo kronični potek zastrupitve s prikrito klinično sliko. Prav tako prispeva razumevanje mehanizmov delovanja digoksina na srčno mišico k ugodnejšemu naboru antiaritmikov pri akutni obravnavi motenj srčnega ritma zaradi zastrupitve z digoksinom. Hkrati je odločilno tudi poznavanje možnosti specifičnega zdravljenja teh bolnikov. Prispevek predstavi motnje srčnega ritma zaradi hiperdigitalisnega stanja in prikaže akutno obravnavo zastrupljenцев z digoksinom, vključno z možnostmi specifičnega zdravljenja teh bolnikov.

¹ Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Center za klinično fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Miran Brvar, e: miran.brvar@kclj.si

Ključne besede: srčni glikozidi; digoksin; aritmija; srčno popuščanje; protitelesa proti toksinu digitalisa

Key words: cardiac glycosides; digoxin; arrhythmia; heart failure; digoxin-specific antibody fragments

Prispelo / Received: 7. 9. 2022 | **Sprejeto / Accepted:** 26. 4. 2024

Citirajte kot/Cite as: Jovanović M, Brvar M. Motnje srčnega ritma zaradi hiperdigitalisnega stanja in akutna obravnava zastrupljenцев z digoksinom. Zdrav Vestn. 2024;93(7–8):272–88. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3386>



Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Abstract

Synthetic cardiac glycosides are among the first medications still used in contemporary cardiology for adjuvant treatment of patients with symptomatic congestive heart failure with reduced ejection fraction and patients with atrial fibrillation or atrial undulation with tachycardic ventricular response resistant to standard therapy. Digoxin is the most recognized medication among synthetic cardiac glycosides. Despite the apparent decreasing trend in the number of cardiovascular patients prescribed with digoxin, intoxication with digoxin remains an important medical issue, particularly in patients with comorbidities and chronic course of intoxication, who manifest with subtle clinical presentation. Life-threatening arrhythmias are the leading cause of death among patients with digoxin intoxication. High serum digoxin concentration may cause a wide range of various arrhythmias. Proper understanding of the pathophysiological mechanism of arrhythmogenesis due to digoxin toxicity leads to early recognition of intoxicants with subtle clinical presentation, proper selection of antiarrhythmic drugs used in acute treatment, and, therefore, faster treatment and good clinical outcomes in these patients. Furthermore, specific treatment of these patients should be considered after consultation with a toxicologist. The following article presents arrhythmias due to digoxin toxicity and acute management of patients with digoxin intoxication, including the possibility of specific treatment.

1 Uvod

Čeprav je od prvega opisa ugodnih učinkov srčnih glikozidov iz škrlatnega naprsteca (*lat.* *Digitalis purpurea*) na zmanjšanje kliničnih simptomov in znakov kongestivnega srčnega popuščanja (ortopneja, periferni edemi) minilo približno 200 let (1), avtorji zadnjih priporočil Evropskega združenja za kardiologijo še vedno svetujejo uporabo sintetičnih srčnih glikozidov kot dodatek k standardnemu zdravljenju pri 2 skupinah bolnikov (2,3). Prvo skupino predstavljajo bolniki s srčnim popuščanjem z izraženimi simptomi in znižanim iztisnim deležem levega prekata (< 40 %) (*angl.* heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) kljub najugodnejšemu zdravljenju z zaviralci neprilizina in angiotenzinskega receptorja oz. angiotenzinske konvertaze, z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta (*angl.* beta blockers, BB) in z zaviralci mineralokortikoidnih receptorjev. K drugi skupini sodijo bolniki s preddvorno fibrilacijo (*angl.* atrial fibrillation, AF) oz. preddvorno undulacijo (*angl.* atrial undulation, AU) in tahikardnim odgovorom prekatov (> 110/min) kljub temu, da je najugodnejše zdravljenje z BB oz. zaviralci nedihidropiridinskih kalcijevih kanalov (2-4). V skladu z opisanimi indikacijami strokovnjaki Evropskega združenja za kardiologijo priporočajo uporabo sintetičnih srčnih glikozidov tudi pri bolnikih s sinusnim ritmom, ki imajo izražene simptome HFrEF kljub že najbolje zastavljenemu zdravljenju s standardnimi zdravili.

Med sintetičnimi srčnimi glikozidi poznamo digoksin, metildigoksin in digitoksin, ki se med seboj razlikujejo v farmakodinamičnih in farmakokinetičnih lastnostih (Tabela 1) (5,6). V strokovni literaturi zasledimo največ podatkov o digoksinu, ki se zaradi

ugodnega farmakodinamičnega profila najpogosteje uporablja v vsakdanji klinični praksi v evropskem prostoru. Tako se v Sloveniji med vsemi sintetičnimi srčnimi glikozidi uporabljata digoksin v intravenski obliki in metildigoksin v peroralni obliki. Poleg tega v Sloveniji merimo le serumsko koncentracijo digoksina, ne pa metildigoksina. Torej so podatki o ravni digoksina primerljivi s podatki o ravni metildigoksina. Prispevek se omeji na predstavitev digoksina, saj imamo v strokovni literaturi največ podatkov o tem predstavniku sintetičnih srčnih glikozidov.

Zdravljenje bolnikov z digoksinom zahteva reden nadzor in vzdrževanje serumske koncentracije zdravila znotraj ozkega terapevtskega območja (0,5–1,2 ng/mL oz. 0,6–1,5 nmol/L). Čezmerno odmerjanje zdravila, pomembne pridružene bolezni (kronična ledvična okvara, hipotiroidizem) in pomembno vzajemno delovanje digoksina z drugimi zdravili (amiodaron, karvedilol, verapamil) povečajo tveganje za čezmerni porast serumske koncentracije digoksina nad terapevtsko območje, kar se uradno poimuje hiperdigitalisno stanje. Kolikor se ob tem razvijejo klinični znaki oz. simptomi (palpitacije, motnje zavesti in vida), pa govorimo o zastrupitvi z digoksinom. Pri tem je pomembno poudariti, da se klinična slika zastrupitve z digoksinom lahko razvije celo pri tistih bolnikih, ki prejemajo digoksin in imajo raven serumske koncentracije digoksina ob pregledu še v terapevtskem območju. Podatki kažejo, da utegnejo visoka starost, strukturne bolezni srca (ishemična kardiomiopatija) in hipomagneziemija povečati tveganje za nastanek klinične slike zastrupitve z digoksinom brez ugotovitve sočasnega hiperdigitalisnega stanja (7).

Tabela 1: Prikaz pomembnejših farmakokinetičnih lastnosti digoksina, metildigoksina in digitoksina. Povzeto po P, et al., 2014 in Smith TW, 1985 (5,6).

	Absorpcija	Porazdelitev	Biotransformacija	Izločanje
Digoksin	<ul style="list-style-type: none"> Poteka v zgornjem delu tankega črevesja. Hrana podaljša absorpcijski čas. Absolutna biološka uporabnost digoksina ob peroralnem vnosu znaša 60–80 %. Po 2–8 urah peroralnega in 1–6 urah intravenskega odmerjenja doseže digoksin najvišjo koncentracijo v plazmi. 	<ul style="list-style-type: none"> Povprečni navidezni volumen porazdelitve digoksina znaša 4–7 L/kg. Kopiči se v srčni mišici, jetrih, ledvicah, skeletnih mišicah in črevesju. Razmerje med koncentracijo digoksina v srčni mišici in serumu znaša 70 : 1. Čas porazdelitve digoksina v tkiva znaša 6–8 ur. Vezava na plazemske beljakovine je 25-odstotna (uremija zniža vezavo na plazemske beljakovine). Hipokaliemija in hipotiroidizem spodbujata kopičenje digoksina v srčni mišici in skeletnih mišicah. Hipertiroidizem, hiperkaliemija in hiponatriemija zavirajo kopičenje digoksina v srčni mišici in skeletnih mišicah. 	<ul style="list-style-type: none"> Bakterije prebavil presnovijo približno 40 % odmerka digoksina. Po absorpciji jetra presnovijo 16 % digoksina v 3-beta-digoksigenin, 3-keto-digoksigenin in presnovke, ki se vežejo z glukuronsko ter sulfonsko kislino. Jetrni presnovki v nizkem deležu lahko spodbujajo toksične učinke digoksina na srčno mišico. 	<ul style="list-style-type: none"> Razpolovni čas izločanja digoksina ob ohranjenem ledvičnem delovanju znaša 36–48 ur, pri anuričnih bolnikih pa 3–5 dni. Večina, tj. 50–70 % digoksina, se izloči z urinom.
Metildigoksin	<ul style="list-style-type: none"> Absolutna biološka uporabnost metildigoksina ob peroralnem vnosu je 80- do 100-odstotna. Po 30 min peroralnega odmerjanja doseže metildigoksin najvišjo koncentracijo v plazmi. 	<ul style="list-style-type: none"> Povprečni navidezni volumen porazdelitve metildigoksina znaša 10 L/kg. Vezava na plazemske beljakovine je 10- do 22-odstotna (uremija zniža vezavo na plazemske beljakovine). 	<ul style="list-style-type: none"> Med prvim prehodom skozi jetra se približno 13 % odmerka metildigoksina presnovi v digoksin. Preostali presnovki v nižjem deležu so bisglikozidi in monoglikozidi. 	<ul style="list-style-type: none"> Razpolovni čas izločanja metildigoksina ob ohranjenem ledvičnem delovanju znaša 2 dni. Po 7 dneh se približno 55 % odmerka izloči z urinom in 30 % z žolčem. Z urinom se v nespremenjeni obliki izloči 31 % odmerka metildigoksina, 50 % se izloči v obliki digoksina in 2 % v obliki glikozidov.
Digitoksin	<ul style="list-style-type: none"> Absolutna biološka uporabnost ob peroralnem vnosu znaša 90–100 %. Po 4–12 urah peroralnega odmerjanja doseže najvišjo koncentracijo v plazmi. 	<ul style="list-style-type: none"> Vezava na plazemske beljakovine je 97-odstotna (uremija zniža vezavo na plazemske beljakovine). Visok delež vezanega zdravila na plazemske beljakovine zmanjša njegovo izločanje preko ledvic. 	<ul style="list-style-type: none"> Najvišji delež zaužitega digitoksina se presnavlja v jetrih. Približno 8 % digitoksina se v jetrih presnovi v presnovke, ki spodbujajo učinke digitoksina na srčno mišico. 	<ul style="list-style-type: none"> Razpolovni čas izločanja digitoksina znaša 4–6 dni neodvisno od stopnje okvare ledvičnega delovanja. Večina digitoksina se izloči z žolčem.

Zastrupitev z digoksinom poteka akutno (poskus samomora) oz. pogosteje kronično (okvara delovanja ledvic, vzajemno delovanje zdravil). Na akutno zastrupitev z digoksinom posumimo predvsem pri bolnikih z nenadnim pojavom simptomov okvare prebavil, živčevja ter srca in ožilja nekaj ur po zaužitju zdravila (diareja, motnje zavesti, motnje vida, palpitacije, dispneja), medtem pa kronična zastrupitev z digoksinom pogosto poteka prikrito (utrujenost, omotica) in se težko prepozna. Tako pri akutnih kot kroničnih zastrupitvah z digoksinom so najpomembnejši vzrok umrljivosti življenjsko ogrožajoče motnje srčnega ritma (8).

2 Epidemiologija zastrupitev z digoksinom

Zaradi hitrega razvoja standardnih zdravil (opisano v uvodu), ki podaljšujejo preživetje bolnikov s HFrEF, nadgradnje tehničnih postopkov pri merjenju serumske koncentracije digoksina in boljšemu razumevanju neugodnih vzajemnih delovanj digoksina z drugimi zdravili se je v zadnjih letih v ZDA incidenca zastrupitev z digoksinom pomembno zmanjšala (9). Nasprotno pa strokovnjaki niso poročali še o jasnem trendu upada števila zastrupitev z digoksinom v evropskem prostoru (10,11). Podatki kažejo, da je v zadnjih 5 letih v evropskih državah zdravnik predpisal digoksin približno 20–25 % bolnikom s HFrEF (11). Čeprav je stopnja priporočila Evropskega kardiološkega združenja za uporabo digoksina pri teh bolnikih primerljiva s stopnjo priporočila Ameriškega združenja za srce (razred priporočila 2b) (2,3,12), nekateri strokovnjaki iz ZDA že poročajo o nižji uporabi digoksina (10 %) oz. o nižjem številu bolnišničnih obravnav zaradi zastrupitve z digoksinom pri srčno-žilnih bolnikih v zadnjem desetletju (9,13). Slednje utegne biti posledica zahtevnosti prepoznavne zastrupljenosti z digoksinom in prikrite klinične slike (14).

2.1 Epidemiološki podatki Registra zastrupitev Republike Slovenije o pogostosti zastrupitve z metildigoksinom v Sloveniji

V Register zastrupitev Republike Slovenije so v zadnjih 10 letih poročali o 28 zastrupitvah z metildigoksinom, kar je 0,2 % vseh poročanih zastrupitev v Sloveniji. V četrtini primerov je šlo za akutno zastrupitev z metildigoksinom zaradi poskusa samomora, v ostalih primerih pa za kronično zastrupitev ob redni terapiji zaradi napake pri jemanju zdravil, zaradi medsebojnega delovanja zdravil ali zaradi poslabšanja delovanja ledvic.

17 bolnikov (61 %) se je zastrupilo le z metildigoksinom, pri ostalih bolnikih pa je šlo za kombinirane zastrupitve z več zdravili. Pri bolnikih, ki so se zastrupili le z metildigoksinom, so zdravniki poročali o naslednjih motnjah ritma: preddvorna fibrilacija, bradikardija, preddvorno-prekatni blok prve stopnje, levokračni blok, prekatni prezgodnji utripi in prekatna tahikardija. Pri teh bolnikih so protitelesa proti digoksinu uporabili le enkrat.

Ob razlagi podatkov Registra zastrupitev moramo upoštevati, da so v register vključeni le bolniki, za katere so se zdravniki posvetovali z dežurnim toksikologom ali pa so poročali o zastrupitvi na obrazcu spletne strani Registra zastrupitev (<http://kt.kclj.si>) (15).

3 Rezultati večjih randomiziranih raziskav o uporabi digoksina pri srčno-žilnih bolnikih

V uvodu predstavljeni indikaciji za uporabo digoksina pri srčno-žilnih bolnikih temeljita na nizki stopnji priporočil in dokazov (razred priporočila IIb pri bolnikih s simptomatskim HFrEF ter razred priporočila IIa pri bolnikih z AF oz. AU in tahikardnim odgovorom prekatov) zaradi pomanjkanja izsledkov večjih, randomiziranih raziskav o ugodnem učinku digoksina na zmanjšanje umrljivosti teh bolnikov (2,3,10). Z najvišjo stopnjo priporočila (razred I) avtorji evropskih smernic svetujejo uporabo digoksina pri tistih bolnikih z AF oz. AU in tahikardnim odgovorom prekatov, ki imajo pridruženo tudi HFrEF (10).

3.1 Rezultati večjih randomiziranih raziskav o uporabi digoksina pri bolnikih s HFrEF in AF oz. AU s tahikardnim odgovorom prekatov

Rezultati edine večje randomizirane raziskave (*angl.* Digitalis Investigation Group, DIG), ki je preučevala učinek digoksina na preživetje in pogostost bolnišnične obravnave bolnikov zaradi akutnega poslabšanja HFrEF ob sinusnem ritmu, so pokazali pomembno nižji delež ponovnega bolnišničnega zdravljenja zaradi akutnega poslabšanja HFrEF pri tistih bolnikih, ki so poleg standardne terapije prejeli še digoksin, in sicer v primerjavi s kontrolno skupino (16). Poleg tega so v post hoc analizi pri bolnikih s HFrEF in nižjo serumsko koncentracijo digoksina (0,5–0,9 ng/mL) raziskovalci ugotavljali nižjo celokupno umrljivost v primerjavi s kontrolno skupino bolnikov, medtem ko so pri bolnikih s HFrEF in višjo serumsko koncentracijo digoksina (> 1,2 ng/L) ugotavljali povišano celokupno umrljivost v primerjavi s kontrolno skupino bolnikov (17–19).

Pomembno je opozoriti, da so izsledki raziskave nastali pred več kot 20 leti oz. v času, ko standardno farmakološko zdravljenje HFrEF še ni vključevalo zdravil, ki danes predstavljajo temeljni kamen zdravljenja bolnikov s HFrEF in so predstavljena v uvodu. Vsa ta zdravila imajo poleg ugodnega učinka na preživetje bolnikov s HFrEF tudi manj neugodnih stranskih učinkov (bradikardije) v primerjavi z digoksinom. V nasprotju z rezultati raziskave DIG izsledki večje randomizirane raziskave DIG-Preserved, ki je preučevala učinek digoksina na preživetje in pogostost ponovne bolnišnične obravnave bolnikov zaradi akutnega poslabšanja srčnega popuščanja z iztisnim deležem levega prekata nad 45 % ob sinusnem ritmu, niso pokazali pomembnega učinka digoksina na zmanjšanje umrljivosti oz. ponovnih bolnišničnih obravnav zaradi akutnega poslabšanja srčnega popuščanja pri tej skupini bolnikov. Kljub temu je slednja raziskava pokazala trend upada števila ponovnih bolnišničnih obravnav zaradi akutnega poslabšanja srčnega popuščanja oz. trend porasta bolnišničnih obravnav zaradi simptomov nestabilne angine pectoris pri bolnikih, ki so ob odpustu iz bolnišnice prejeli digoksin, v primerjavi s kontrolno skupino (20). Slednje utegne biti posledica povečane porabe kisika v srčni mišici zaradi povečane krčljivosti levega prekata (pozitiven inotropni učinek digoksina) in hkratnega zmanjšane pretoka krvi skozi koronarno žilje ob pomembni koronarni bolezni. Poleg tega trenutno poteka večja randomizirana raziskava (21), ki preučuje učinek digoksina na preživetje in pogostost bolnišničnih obravnav zaradi akutnega poslabšanja HFrEF pri bolnikih z najugodnejšim zdravljenjem s standardnimi zdravili. Rezultati raziskave bodo vplivali na zdravljenje bolnikov s HFrEF in pridruženo kronično ledvično okvaro, saj se v primerjavi z digoksinom digoksin pretežno izloča z žolčem (Tabela 1) (5,6). Zato lahko v prihodnje pričakujemo dodaten upad uporabe digoksina pri vsakdanjem kliničnem delu.

V primerjavi z zdravljenjem simptomov HFrEF podpira ugodne učinke digoksina na zmanjšanje srčne frekvence pri bolnikih z AF oz. AU in tahikardnim odgovorom prekatov večje število randomiziranih raziskav (22-26). Temu je sledila višja stopnja priporočila za uporabo digoksina pri teh bolnikih v primerjavi z bolniki s HFrEF s simptomi in sinusnim ritmom (2,3,10).

4 Kontraindikacije za uporabo digoksina

Uporaba digoksina je kontraindicirana pri (27):

- alergijski reakciji na zdravilo;
- hipokaliemiji, hipomagneziji in hiperkalcemiji

(povečano tveganje za motnje srčnega ritma);

- napredovali ledvični okvari (ocena hitrosti glomerulne filtracije $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$);
- hipertrofični obstruktivni kardiomiopatiji (digoksin poveča krčljivost levega prekata, čemur sledi porast tlačnega gradienta skozi levi iztočni trakt in povečanje zožitve levega iztočnega trakta v sistoli);
- preddvorno-prekatni blok (AV-blok) druge in tretje stopnje (digoksin upočasni prevajanje električnega impulza skozi AV-vozel in poslabša bradikardijo);
- prekatni tahikardiji oz. fibrilaciji (digoksin poveča vzdražnost srčnomišičnih celic);
- sindromu Wolff Parkinson White (digoksin poveča vzdražnost srčnomišičnega tkiva preddvorov oz. tveganje za nastanek prezgodnje depolarizacije in tako življenjsko nevarnih motenj srčnega ritma zaradi prevajanja po akcesorni poti);
- sindromu karotidnega sinusa (digoksin zniža srčno frekvenco in poslabša bradikardijo) in
- bolezni sinusnega vozla (digoksin zniža srčno frekvenco in poslabša bradikardijo).

5 Mehanizem učinkovanja digoksina na srčno mišico

Mehanizem učinkovanja digoksina na srčno mišico ni v celoti razjasnjen. Domneva se, da digoksin učinkuje na srčno mišico preko naslednjih patofizioloških mehanizmov (28-31):

- preko neposrednega in reverzibilnega zaviranja transmembranskega izmenjevalca za natrijeve in kalijeve ione (Na^+/K^+ -ATPaza) na membrani srčnomišičnih celic,
- preko neposrednega spodbujanja rianodinskih receptorjev na membrani sarkoplazemskega retikula v srčnomišičnih celicah in
- posredno s spodbujanjem učinka avtonomnega parasimpatičnega živčevja (vagus) oz. zaviranjem učinka simpatičnega živčevja na sinoatrijski in AV-vozel.

Preko neposrednega zaviranja Na^+/K^+ -ATPaze se poveča znotrajcelična koncentracija natrija, ki vodi k zmanjšanju koncentracijskega gradienta med znotraj- in zunajceličnimi natrijevimi ioni. Vse to upočasni iztok kalcijevih ionov preko ionskega izmenjevalca za natrij in kalcij, kar vodi h kopičenju znotrajceličnega kalcija. Porast znotrajceličnega kalcija nato poveča krčljivost srčne mišice (pozitiven inotropni učinek), upočasni prevodni sistem srca na ravni sinoatrijskega oz. AV-vozla preko podaljšanja refraktarne dobe srčnomišičnih

celic zaradi upočasnjene vstopa zunajceličnih kalcijevih ionov v citosol (negativen kronotropni in dromotropni učinek) ter poveča vzdražnost srčne mišice zaradi povečanja vzdražnosti (sposobnosti spontanega proženja akcijskega potenciala) in skrajšanja refraktarne dobe srčnomišičnih celic v preddvorih in prekatih (pozitiven batmotropni učinek).

Na koncentracijo znotrajceličnega kalcija v srčnomišičnih celicah vpliva digoksin neposredno tudi preko spodbujanja rianodinskih receptorjev na membrani sarkoplazemskega retikuluma, kar poveča sproščanje kalcijevih ionov iz sarkoplazemskega retikuluma v citosol.

Poleg tega deluje digoksin na srčno mišico tudi posredno preko spodbujanja avtonomnega živčnega sistema. Tako nižje oz. terapevtske serumske koncentracije digoksina spodbudijo avtonomni parasimpatični živčni sistem (vagus), čemur sledi negativen kronotropni in dromotropni učinek na srčno mišico zaradi zaviranja prevajanja električnega impulza skozi sinoatrijski in AV-vozel. Nasprotno višja serumska koncentracija digoksina dodatno spodbudi avtonomni simpatični živčni sistem, čemur sledi pozitiven inotropni in batmotropni učinek na srčno mišico (32).

6 Klinično pomembno vzajemno delovanje digoksina z drugimi zdravili

Izločanje digoksina poteka preko transmembrankega prenašalca glikoproteina-p, ki v svetlino ledvičnih tubulov izloča številne organizmu tuje snovi. Na delovanje glikoproteina-p vplivajo številna zdravila, ki tako povečajo oz. zmanjšajo hitrost izločanja digoksina iz organizma. Tako zaviralci glikoproteina-p (amiodaron, karvedilol, verapamil, makrolidi, itd.) povečajo serumsko koncentracijo digoksina in spodbujevalci glikoproteina-p (karbamazepin, fenitoin, rifampicin, lorlatinib, itd.) zmanjšajo serumsko koncentracijo digoksina (33).

7 Povezava med serumsko koncentracijo digoksina in motnjami srčnega ritma

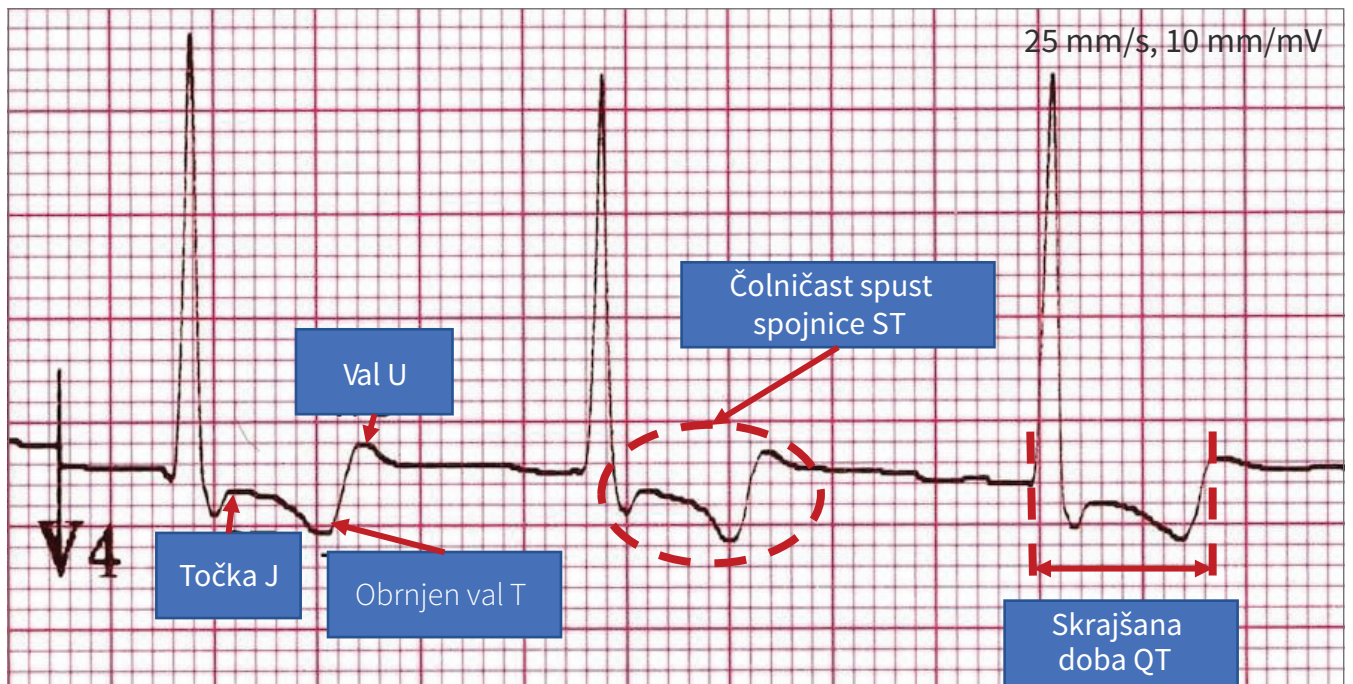
Podatki kažejo, da se tveganje za življenjsko ogrožajoče motnje srčnega ritma pomembno poveča pri vrednostih serumskega digoksina nad 2,0 ng/mL oz. 2,6 nmol/L. Kljub temu se življenjsko ogrožajoče motnje srčnega ritma lahko pojavijo tudi pri nižjih vrednostih serumske koncentracije digoksina (1,3–1,5 ng/mL oz. 1,7–1,9 nmol/L), predvsem pri bolnikih z akutno

zastrupitvijo z digoksinom s pridruženimi motnjami elektrolitskega ravnovesja in pri bolnikih s HFrEF, ki so starejši od 65 let (34).

Na podlagi izsledkov raziskave DIG o varnostnem profilu digoksina tako svetujejo strokovnjaki iz Evropskega združenja za kardiologijo vzdrževanje serumske koncentracije digoksina pri bolnikih s HFrEF pod 1,2 ng/mL oz. 1,5 nmol/L (2,3), medtem ko ameriški strokovnjaki priporočajo vzdrževanje nižjih serumskih koncentracij digoksina (0,5–0,8 ng/mL oz. 0,6–1,0 nmol/L) (35). Hkrati se zaradi pomanjkanja zanesljivih podatkov iz literature svetuje vzdrževanje nižjih serumskih koncentracij digoksina (0,5–0,8 ng/mL oz. 0,6–1,0 nmol/L) pri bolnikih z AF oz. AU in tahikardnim odgovorom prekatov (36).

8 Spremembe v EKG zaradi delovanja digoksina na srčno mišico

Pri bolnikih z akutno zastrupitvijo z digoksinom se spremembe v elektrokardiogramu pojavijo pri nižjih serumskih koncentracijah digoksina v primerjavi z bolniki s kronično zastrupitvijo z digoksinom. Tako pri akutnem kot tudi pri kroničnem poteku zastrupitve opazimo številne neznačilne spremembe zapisa električne aktivnosti srca, ki so šibko povezane s serumsko koncentracijo digoksina. Te spremembe predstavljajo obrnjen oz. aplaniran val T s pridruženim valom U ter čolničasti spust spojnice ST, predvsem v sprednjih oz. stranskih prekordialnih odvodih (Slika 1) (37,38). Slednje spremembe so posledica skrajšanja refraktarne dobe in tako sekundarnih sprememb repolarizacije srčnomišičnih celic na ravni prekatov. Poleg tega se preko učinkovanja parasimpatičnega živčevja na sinoatrijski in AV-vozel podaljša interval PR, zaradi kopičenja znotrajceličnega kalcija pa skrajša doba QT. Pri tem je potrebno poudariti, da se opisane spremembe v EKG lahko pojavijo tudi pri terapevtskih vrednostih serumske koncentracije digoksina in tako klinično kažejo terapevtski učinek digoksina na srčno mišico (*angl.* digoxin effect) (39). Ti učinki utegnejo biti pogostejši pri starejših bolnikih (> 70 let) s pridruženimi strukturnimi boleznimi srca in motnjo elektrolitskega ravnovesja, ki prejemajo zdravila iz skupine zaviralcev glikoproteina-p (7,33). V primerjavi s terapevtskimi učinki digoksina na srčno mišico, ki se kažejo z opisanimi spremembami v EKG, zastrupitev z digoksinom pogosteje spremljajo tudi motnje srčnega ritma s simptomi (sinusna bradikardija, prekatna bigeminija, preddvorna tahikardija itd.).



Slika 1: Prikaz elektrokardiograma v prekordialnem odvodu V4 s spremembami v zapisu električne aktivnosti srca, ki so posledica hiperdigitalisnega stanja. Hitrost snemanja je 25 mm/s in napetostna ločljivost je 10 mm/mV. Dolžina 1 majhnega kvadratika je 1 mm. Povzeto po Burns E, 2022 (38).

9 Motnje srčnega ritma zaradi hiperdigitalisnega stanja

Motnje srčnega ritma zaradi hiperdigitalisnega stanja razvrstimo glede na:

- frekvenco prekatov (bradikardija, normokardija, tahikardija);
- prijemališče delovanja digoksina v srčni mišici (sinoatrijski vozal, srčnomišično tkivo preddvorov, AV- vozal, srčnomišično tkivo prekatov) in
- njihovo pogostost.

9.1 Frekvenca prekatov pri motnjah srčnega ritma zaradi hiperdigitalisnega stanja

Bradikardije zaradi hiperdigitalisnega stanja so pogostejše pri bolnikih brez pomembnih strukturnih bolezni srca oz. pri bolnikih brez pomembne okvare krčljivosti srčne mišice, medtem ko so tahikardije zaradi hiperdigitalisnega stanja pogostejše pri bolnikih s pomembnimi strukturnimi boleznimi srca (fibroza srčne mišice) oz. pri bolnikih s pomembno okvaro krčljivosti srčne mišice (40). Pogostejše bradikardije zaradi hiperdigitalisnega stanja pri bolnikih brez pomembnih strukturnih bolezni srca oz. pri bolnikih brez pomembne okvare krčljivosti srčne mišice utegne pojasniti prevladujoči posredni učinek digoksina na

srčno mišico preko spodbujanja avtonomnega parasimpatičnega živčevja. Nasprotno pa pogostejše tahikardije zaradi hiperdigitalisnega stanja pri bolnikih s pomembnimi strukturnimi boleznimi srca oz. pri bolnikih s pomembno okvaro krčljivosti srčne mišice delno pojasni povečan batmotropni učinek digoksina na srčno mišico zaradi spremenjenih električnih lastnosti srčnomišičnih celic. Temu sledi povečana vzdražnost srčnomišičnih celic in nastanek tahikardije (ob fibrozi srčne mišice zaradi kroženja depolarizacije po počasni in hitri poti). Poleg tega je slednja skupina bolnikov zaradi pomembnih pridruženih bolezni (kronična ledvična okvara) pogosteje izpostavljena čezmernim serumskim koncentracijam digoksina, kar lahko posredno spodbuja nastanek tahikardije zaradi čezmernega delovanja avtonomnega simpatičnega živčevja na srčno mišico (30).

9.2 Motnje srčnega ritma zaradi hiperdigitalisnega stanja glede na prijemališče delovanja digoksina v srčni mišici

Glede na prijemališče delovanja digoksina v srčni mišici poznamo naslednje motnje srčnega ritma zaradi hiperdigitalisnega stanja;

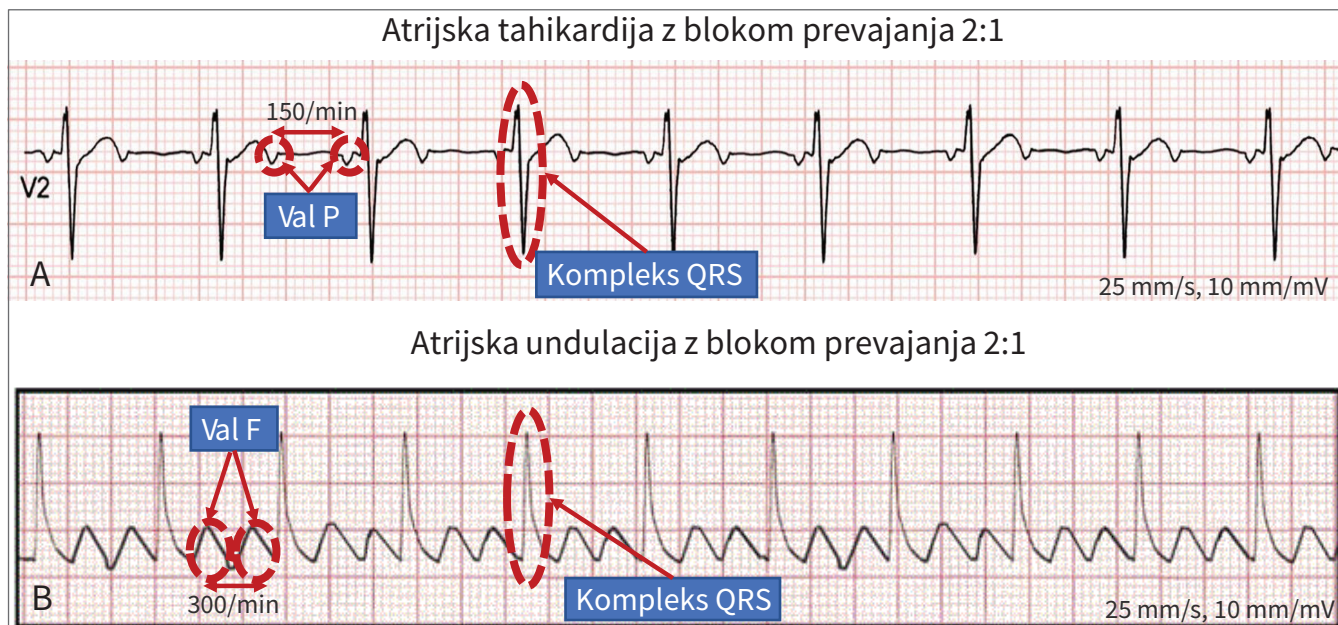
- sinusna bradikardija in tahikardija oz. sinoatrijski blok in zastoj (sinoatrijski vozal),

- preddvorna tahikardija z AV-blokom oz. AF ali AU (srčnomišično tkivo preddvorov),
- AV-blok oz. ubežni nodalni ritem (AV-vozel),
- pospešeni idioventrikularni ritem (mreža Purkynejevih niti) in
- prezgodnja depolarizacija prekatov, prekatna tahikardija oz. fibrilacija (srčnomišično tkivo prekatov).

Najpogostejša motnja srčnega ritma zaradi posrednega učinkovanja digoksina na sinoatrijski vozel preko delovanja avtonomnega parasimpatičnega živčevja je sinusna bradikardija. Ta nastopi tako pri terapevtskih kot tudi čezmernih serumskih koncentracijah digoksina. Zato gre za nizkospecifičen klinični znak zastrupitve z digoksinom. Izjema so bolniki z denervirano srčno mišico (bolniki s presajenim srcem), pri katerih je sinusna bradikardija redko posledica zastrupitve z digoksinom (41). Zaradi čezmernega učinkovanja digoksina na sinoatrijski vozel nastopita poleg sinusne bradikardije tudi sinoatrijski blok različnih stopenj (podaljšano zamudo med nastajanjem električnega impulza v sinoatrijskem vozlu in njegovim prevajanjem v preddvore najpogosteje odkrije elektrofiziološka preiskava) oz. sinoatrijski zastoj (popolna odsotnost električne aktivnosti sinoatrijskega vozla, ki se v EKG kaže z odsotnostjo vala P oz. z ubežnim ritmom). Nasprotno je sinusna tahikardija redko posledica učinkovanja digoksina na sinoatrijski vozel.

Pozitiven batmotropni učinek digoksina na srčnomišično tkivo preddvorov nastopi predvsem pri čezmernih serumskih koncentracijah digoksina. Tako povečana vzdražnost preddvorov spodbuja nastanek preddvorne tahikardije, ki jo zaradi hkratnega posrednega učinka digoksina na AV-vozel pogosto spremlja AV-blok s prevajanjem 2:1. V primerjavi s preddvorno tahikardijo je AF oz. AU redko posledica zastrupitve z digoksinom. Električni zapis AU s prevajanjem 2:1 lahko posnema preddvorno tahikardijo z blokom prevajanja 2:1 (Slika 2) (42), ki ju ločimo na podlagi srčne frekvence preddvorov. Pri AU slednja znaša 250–350/min in je višja kot pri preddvorni tahikardiji.

Razlikovanje med preddvorno tahikardijo in AU s tahikardijo je klinično pomembno zaradi različnega hemodinamskega učinka digoksina na obe motnji srčnega ritma. Tako digoksin utegne dodatno zvišati srčno frekvenco pri bolnikih s preddvorno tahikardijo zaradi prevladujočega pozitivnega batmotropnega učinka na srčnomišično tkivo preddvorov, kar učinkuje neugodno na hemodinamsko stanje bolnika. Nasprotno pa je zaradi pomembno višje srčne frekvence preddvorov pri AU batmotropni učinek digoksina na preddvore zanemarljiv. Tako se pri bolnikih z AU in tahikardijo, ki prejmejo digoksin, srčna frekvenca zmanjša zaradi prevladujočega negativnega dromotropnega učinka digoksina na AV-vozel, kar učinkuje ugodno na hemodinamsko stanje bolnika.



Slika 2: Elektrokardiogram A prikazuje preddvorno tahikardijo s frekvenco preddvorov 150/min in z blokom prevajanja 2:1. Elektrokardiogram B prikazuje preddvorno undulacijo s frekvenco undulacijskih valov F 300/min in z blokom prevajanja 2:1. Hitrost snemanja je 25 mm/s in napetostna ločljivost je 10 mm/mV. Dolžina 1 majhnega kvadratika je 1 mm. Povzeto po Strong E, 2017 (42).

Serumska koncentracija digoksina vpliva na stopnjo AV-bloka. Tako pri terapevtskih serumskih koncentracijah digoksina nastopi AV-blok prve stopnje, med tem ko pri čezmerni serumski koncentraciji digoksina nastopijo višje stopnje AV-bloka, predvsem AV-blok druge stopnje tipa Mobitz I in popolni AV-blok. Nasprotno je AV-blok druge stopnje tipa Mobitz II redko posledica zastrupitve z digoksinom. Slednje delno pojasni verjetno večja občutljivost AV-vozla (AV-blok druge stopnje tipa Mobitz I je posledica motenega prevajanja električnega impulza skozi AV-vozel) na negativen dromotropni učinek digoksina v primerjavi s Hisovim snopom (AV-blok druge stopnje tipa Mobitz II je posledica motenega prevajanja električnega impulza skozi Hisov snop) (37,43).

Negativen kronotropni in dromotropni učinek digoksina na sinoatrijski in AV-vozel spodbudi nastanek ubežnega nodalnega (frekvenca prekatov 40–60/min) oz. pospešenega idioventrikularnega ritma (frekvenca prekatov 60–120/min). Pojav novonastalega ubežnega srčnega ritma je tako lahko prvi znak zastrupitve z digoksinom (bolniki z znano AF in z novonastalim rednim ubežnim srčnim ritmom) (Slika 3) (36,38).

Pozitiven batmotropni učinek digoksina na srčnomišično tkivo prekatov nastopi tako pri terapevtskih kot tudi čezmernih serumskih koncentracijah

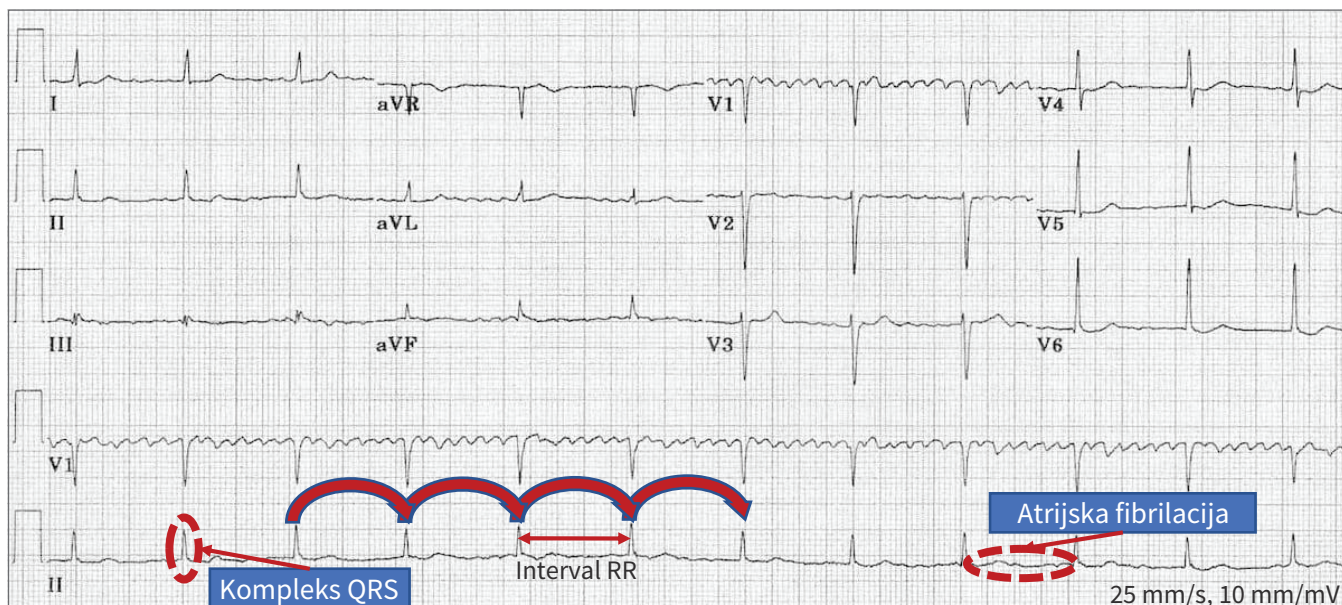
digoksina in se kaže s povečano vzdražnostjo prekatov. Temu sledi prezgodnja depolarizacija prekatov, ki se lahko kaže s prekatno bigeminijo. Slednja je pogosto zgodnji znak hiperdigitalisnega stanja. Nasprotno pa sta prekatna tahikardija oz. fibrilacija redko posledici hiperdigitalisnega stanja (40).

Dvosmerna prekatna tahikardija (*angl.* bidirectional ventricular tachycardia) je podskupina prekatne tahikardije in je nespecifičen znak hiperdigitalisnega stanja, saj nastopi tudi pri kateholaminergični polimorfni prekatni tahikardiji. Življenjsko ogrožajoča dvosmerna prekatna tahikardija lahko posnema prekatno bigeminijo, zato je njuno razlikovanje klinično pomembno (Slika 4) (39,44). Ločimo ju na podlagi razlik v razmiku med zobci R v zaporednih kompleksih QRS; pri dvosmerni prekatni tahikardiji je razmik med zaporednimi zobci R enak, med tem ko je pri prekatni bigeminiji razmik med zobci R različen (44).

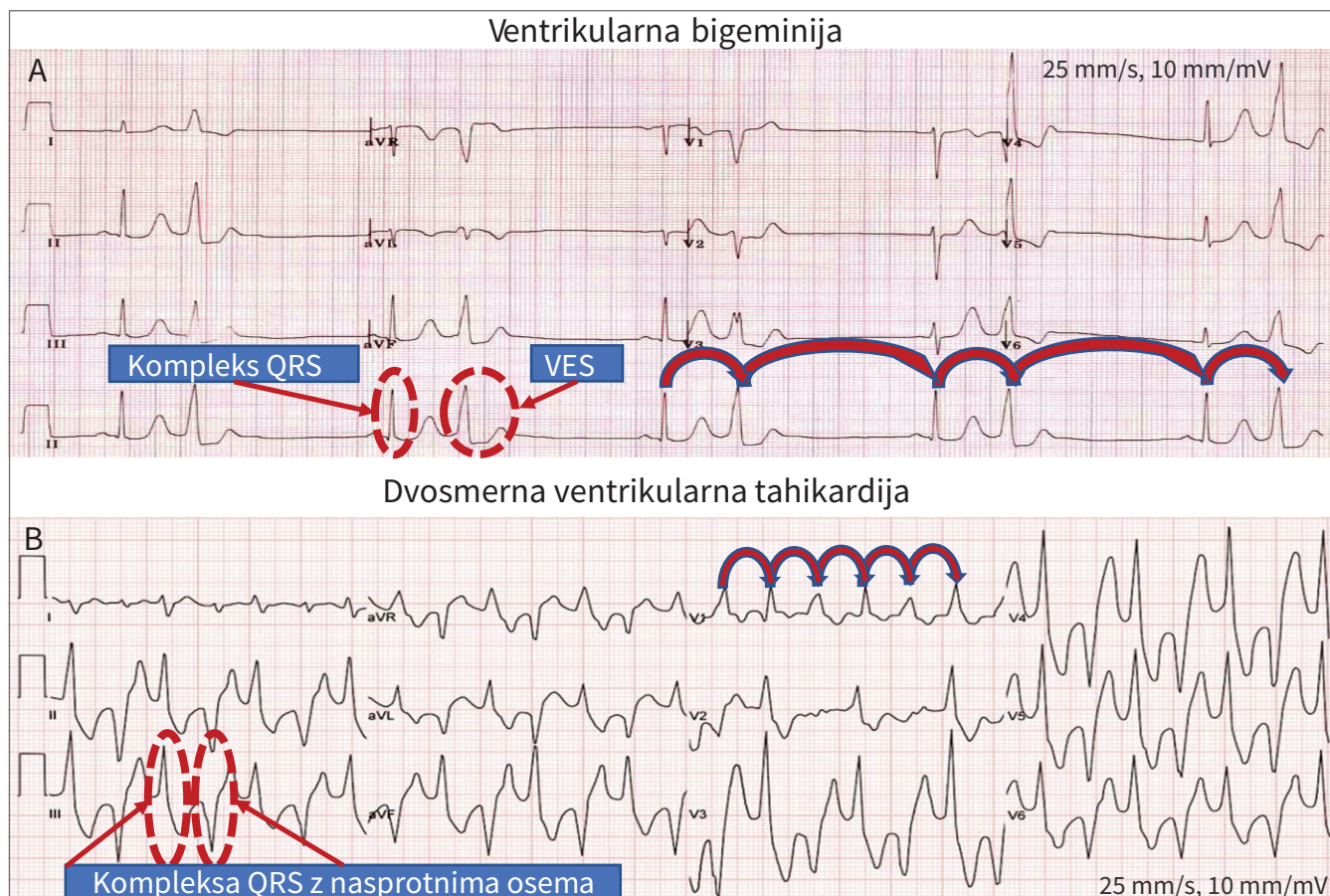
10 Akutna obravnava zastrupljenec z digoksinom

Akutna obravnava zastrupljenec z digoksinom vključuje:

- pristop po načelih ABCDE (*angl.* airway, breathing, circulation, disability, exposure);



Slika 3: Elektrokardiogram. Ubežni nodalni ritem s srčno frekvenco 75/min ob popolnem AV-bloku, leva srčna os, ozki kompleksi QRS, čolničast spust spojnice ST v odvodih II in V6. Časovni interval med zobci R (interval RR) je reden in znaša približno 480 ms (označen s polkrožnimi rdečimi puščicami). V ozadju prepoznamo preddvorno fibrilacijo preko plapolanja izoelektrične spojnice med kompleksi QRS (predvsem prekordialni odvod V1) ob odsotnosti jasnih valov P. Hitrost snemanja je 25 mm/s in napetostna ločljivost je 10 mm/mV. Dolžina 1 majhnega kvadratka je 1 mm. Povzeto po Burns E, 2022 (38).



Slika 4: Elektrokardiogram A prikazuje prekatno bigeminijo, pri kateri vsakemu sinusnemu utripu sledi prezgodnji prekatni utrip. Zato je časovni razmik med zobci R različen. Elektrokardiogram B prikazuje dvosmerno prekatno tahikardijo s frekvenco 150/min, pri kateri vsak drugi kompleks QRS spremeni os glede na predhodni utrip (najbolj izraženo v odvodih II, III, aVF, aVL, V3-6). V primerjavi s prekatno bigeminijo je časovni razmik med zobci R pri dvosmerni prekatni tahikardiji enak, saj vsi utripi izvirajo iz istega žarišča (prekordialni odvod V1). Hitrost snemanja je 25 mm/s in napetostna ločljivost je 10 mm/mV. Dolžina 1 majhnega kvadrata je 1 mm. Povzeto po Strong E, 2017 (42).

Legenda: VES – prekatni prezgodnji utrip.

- simptomatsko zdravljenje hemodinamsko pomembnih motenj srčnega ritma;
- določitev serumske koncentracije digoksina;
- presojo glede uporabe specifičnega zdravljenja s protitelesi proti toksinu digitalisa;
- spodbujanje izločanja digoksina preko ledvic s tekočinskimi in diuretičnim zdravljenjem;
- zdravljenje pridruženih motenj elektrolitskega ravnovesja in
- uporabo aktivnega oglja pri akutni zastrupitvi z digoksinom.

Pri vsakdanjem kliničnem delu v urgentni ambulanti najpogosteje obravnavamo bolnike z motnjami srčnega ritma nejasnega izvora, ki potrebujejo takojšnje zdravljenje. Prav tako je prepoznavanje zastrupljenec z digoksinom težavno pri bolnikih z vstavljenim

srčnim spodbujevalnikom, saj ocena sprememb v EKG, ki utegnejo biti posledica hiperdigitalisnega stanja, ni zanesljiva. Poleg tega zahteva akutna obravnava motenj srčnega ritma zaradi hiperdigitalisnega stanja previdnost pri izbiri antiaritmikov. Zaradi teh razlogov se najprej predstavi simptomatsko zdravljenje in nato vzročno zdravljenje motenj srčnega ritma zaradi zastrupitve z digoksinom. Natančen pregled akutnih ukrepov pri obravnavi zastrupljenca z digoksinom povzema [Tabela 2 \(8,45\)](#).

10.1 Simptomatsko zdravljenje bradikardij ob sumu na zastrupitev z digoksinom

Pri bolnikih s hemodinamsko pomembnimi oz. z bradikardijami s simptomi, ki utegnejo biti posledica hiperdigitalisnega stanja, strokovnjaki priporočajo

Tabela 2: Povzetek urgentnih ukrepov pri obravnavi zastrupljenca z digoksinom. Povzeto po Wesley P, et al., 2014 in Toxbase 2022 (5,45).

Klinična slika zastrupitve z digoksinom	Ukrep	Opis ukrepa oz. odmerek zdravila
Hemodinamsko pomembna motnja srčnega ritma oz. motnja srčnega ritma s simptomi ± hiperkaliemija (serumski kalij > 5–5,5 mmol/L) ± stanje šoka	Simptomatsko zdravljenje življenjsko ogroženega bolnika oz. motenj srčnega ritma ob sumu na zastrupitev z digoksinom.	Atropin 0,5 mg i.v. do največ 3 mg pri bradikardiji s simptomi. Transvenska vstavitev srčnega spodbujevalnika pri hemodinamsko pomembni bradikardiji ob neučinkovitosti atropina. Uporaba kratkodelujočega BB (npr. metoprolol 10 mg i.v. oz. 50 mg p. o.) pri bolnikih z nadprekatno tahikardijo s simptomi. Uporaba antiaritmikov skupine IB (npr. lidokain 1 mg/kg telesne teže i. v. oz. fenitoin 5–15 mg/kg telesne teže i. v.) pri bolnikih s prekatno tahikardijo s simptomi. Poskus EK pri hemodinamsko pomembnih tahikardijah ob neuspešnem farmakološkem zdravljenju. Pred EK se svetuje zdravljenje z lidokainom 1 mg/kg telesne teže i. v. (najvišji enkratni odmerek 100 mg). ECMO pri šokovnih stanjih. Zdravljenje srčnega zastoja po zadnjih priporočilih dodatnih postopkov oživljanja.
	Izotonični kristaloidi (previdnost pri napredovalem srčnem popuščanju).	500 mL raztopine za infundiranje.
	Posvet s kliničnim toksikologom o zdravljenju s protitelesi proti toksinu digitalisa.	(1 viala = 40 mg protistrupa) Število vial, potrebnih za prekinitev toksičnega učinka digoksina, izračunamo po obrazcu in rezultat zaokrožimo na celo število: $\text{Število vial} = (\text{serumska koncentracija digoksina v ng/ml}) \times (\text{telesna teža bolnika v kg}) / 100$ Specifična protitelesa se vnašajo v infuzijski raztopini, ki teče vsaj 30 min.
Hipokaliemija	Nadomeščanje kalija.	Kalij s citronsko kislino 1 tbl. p. o. oz. 20–30 mEq KCl v 500 mL 0,9-odstotni NaCl i. v./teče 3 ure.
Hipomagneziemija	Nadomeščanje magnezija.	Magnezijev citrat 150–300 mg p. o. oz. 10 mEq MgSO ₄ v 500 mL 0,9-odstotni NaCl/teče 30 min.
Hiperkalcemija	Izotonični kristaloidi in diuretiki zanke (previdnost pri napredovalem srčnem popuščanju).	500 mL raztopine za infundiranje. Furosemid 20–40 mg i. v. Ob nezadostnih urnih diurezah razmisliti o kontinuiranem intravenskem zdravljenju s furosemidom (npr. furosemid 125 mg do 100 mL 0,9-odstotni NaCl i. v./teče 8 mL/uro).
Akutna ledvična okvara	Izotonični kristaloidi in diuretiki zanke (previdnost pri napredovalem srčnem popuščanju).	500 mL raztopine za infundiranje. Furosemid 20–40 mg i. v. Ob nezadostnih urnih diurezah razmisliti o kontinuiranem intravenskem zdravljenju s furosemidom (npr. furosemid 125 mg do 100 mL 0,9-odstotni NaCl i.v./teče 8 mL/uro).
Akutna zastrupitev z digoksinom znotraj 1–2 ur od zaužitja zdravila	Aktivno oglje 1g/kg telesne teže p. o. (največ 50 g).	

Legenda: i. v. – intravensko; p. o. – peroralno; tbl. – tableta; BB – zaviralec receptorjev beta; EK – elektrokonverzija; ECMO – zunajtelesna membranska oksigenacija (*angl.* extracorporeal membrane oxygenation).

zdravljenje z atropinom (antiholinergični učinek zavira delovanje parasimpatičnega živčevja na srčno mišico) oz. vstavitev transvenskega srčnega spodbujevalnika, če ne učinkuje atropin (46). Razen pri hipomagneziemiji pa nekateri avtorji ne priporočajo zdravljenja teh bolnikov z magnezijem, saj slednji zavira napetostno odvisne kalcijeve kanale na membrani srčnomišičnih celic in tako spodbuja negativen dromotropni učinek, predvsem na AV-vozel (47). Temu sledi dodatno poslabšanje bradikardije. Previdnost zahteva tudi zdravljenje z dobutaminom, ki poleg pozitivnega kronotropnega in inotropnega učinka na srčno mišico spodbuja tudi vzdražnost srčnomišičnih celic. Slednje utegne povečati tveganje za hemodinamsko pomembne tahikardije pri zastrupljenih z digoksinom, predvsem ob pridruženih motnjah elektrolitskega ravnovesja (48,49).

10.2 Simptomatsko zdravljenje tahikardij ob sumu na zastrupitev z digoksinom

Pri bolnikih s hemodinamsko pomembnimi tahikardijami oz. s tahikardijami s simptomi, ki utegnejo biti posledica hiperdigitalisnega stanja, strokovnjaki priporočajo zdravljenje z antiaritmiki skupine IB (lidokain, fenitoin), saj slednji skrajšajo čas repolarizacije srčnomišičnih celic in tako zmanjšajo tveganje za nastanek življenjsko nevarnih tahikardij ob povečani vzdražnosti srčne mišice zaradi hiperdigitalisnega stanja (50,51). Poleg tega podatki kažejo, da je sorazmerno varna uporaba kratkodelujočih BB (metoprolol, propranolol) pri bolnikih z nadprekrotnimi tahikardijami in sumom na zastrupitev z digoksinom, saj BB zmanjšajo vzdražnost srčnomišičnih celic (52). Kljub temu so nekateri predstavniki neselektivnih BB (karvedilol) hkrati tudi zaviralci glikoproteina-p, ki upočasnijo izločanje digoksina preko ledvic in ob vzajemnem zaviranju prevajanja električnega impulza skozi AV-vozel utegnejo povečati tveganje za nastanek hemodinamsko pomembnih bradikardij (33). Prav tako se zaradi vzajemnega delovanja na AV-vozel ne svetuje uporaba adenoзина za prekinjanje nadprekrotnih tahikardij pri bolnikih s sumom na zastrupitev z digoksinom. V primerjavi z antiaritmiki skupine IB antiaritmiki skupine IA (kvinidin, dizopiramid), III (amiodaron, sotalol) in IV (verapamil, diltiazem) podaljšajo čas repolarizacije srčnomišičnih celic in tako povečajo tveganje za nastanek hemodinamsko pomembnih tahikardij ob povečani vzdražnosti srčnomišičnih celic zaradi hiperdigitalisnega stanja. Nekateri predstavniki teh skupin zdravil so hkrati tudi zaviralci

glikoproteina-p (amiodaron) (33,53). Če farmakološko zdravljenje hemodinamsko pomembnih oz. simptomatskih tahikardij ni uspešno, svetujejo nekateri avtorji poskus z elektrokonverzijo, čeprav slednja utegne spodbuditi nastanek prekatnih tahikardij ob povečani vzdražnosti srčne mišice zaradi hiperdigitalisnega stanja (54). V primeru srčnega zastoja veljajo priporočila dodatnih postopkov oživljanja (defibrilacija ob prekatni fibrilaciji oz. prekatni tahikardiji brez pulza) (55). Poleg tega se pri bolnikih s srčnim zastojem zaradi hiperdigitalisnega stanja ob odsotnosti pomembnih pridruženih boleznih (huda nevrološka okvara, terminalna onkološka bolezen) svetuje razmislek o zdravljenju z zunajtelesno membransko oksigenacijo (*angl.* extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) (55,56).

10.3 Vzročno zdravljenje zastrupljenec z digoksinom

Po uspešnem stabiliziranju bolnika s sumom na zastrupitev z digoksinom sledi iskanje vzroka za motnje srčnega ritma oz. za klinične simptome in znake okvare drugih organskih sistemov zaradi hiperdigitalisnega stanja. Slednje vključuje okvaro živčevja (motnje zavesti, glavobol), motnje vida (ksantopsija) in okvaro prebavil (slabost, diareja, bolečine v trebuhu). K vzročnemu zdravljenju zastrupljenec z digoksinom sodi tudi presoja o uporabi specifičnega zdravljenja s protitelesi proti toksinu digitalisa.

Pri sumu na akutno zastrupitev z digoksinom avtorji svetujejo določitev serumske koncentracije digoksina ob nastanku klinične slike in nato 4–6 ur od zaužitja zdravila (6,8). Če se ponovna serumska koncentracija digoksina določi predčasno, utegne biti raven digoksina v krvi lažno povišana, saj je čas za vzpostavitev porazdelitvenega ravnotežja digoksina približno 4–6 ur (6). Prav tako je lahko lažno povišana serumska koncentracija digoksina posledica povišane ravni endogenih snovi, ki so po biokemijskih lastnostih podobne digoksinu. Slednje so pogostejše pri nosečnicah, novorojenčkih, bolnikih z akromegalijo in subarahnoidno krvavitvijo ter okvaro jeter ali ledvic (57). V primerjavi z akutno zastrupitvijo strokovnjaki priporočajo enkratno določitev serumske koncentracije digoksina ob nastanku klinične slike zastrupitve z digoksinom s kroničnim potekom (8).

Pri bolnikih z motnjami srčnega ritma zaradi zastrupitve z digoksinom, ki so hemodinamsko stabilni oz. so brez simptomov, zadostuje prekinitev zdravljenja z digoksinom in tekočinsko zdravljenje s podporo

ledvičnemu delovanju do normaliziranja serumske koncentracije digoksina. Nasprotno je pri bolnikih z motnjami srčnega ritma zaradi zastrupitve z digoksinom, ki so življenjsko ogroženi oz. pri katerih se utegne zdravstveno stanje akutno poslabšati, smiselno presojati glede zdravljenja s protitelesi proti toksinu digitalisa, saj je zaradi velike molekulske mase zdravila njegovo izločanje s hemoperfuzijo oz. hemodializo neučinkovito (56). Kljub temu v novejši literaturi zasledimo posamezne klinične primere, ki prikazujejo uspešno zdravljenje zastrupljenцев z digoksinom z uporabo hemoadsorpcije s Cytosorbom®, vendar se zaradi pomanjkanja večjih randomiziranih raziskav ta metoda ni uveljavila pri vsakdanjem kliničnem delu (58).

10.3.1 Zdravljenje s protitelesi proti toksinu digitalisa

Protitelesa proti toksinu digitalisa ponujajo možnost specifičnega zdravljenja zastrupljenca z digoksinom. Priporočila glede uporabe tega učinkovitega, vendar dragega protistrupa, niso enotna (59). Kljub temu nekateri avtorji svetujejo uporabo specifičnih protiteles pri več skupinah bolnikov (60). Prva skupina so bolniki s hemodinamsko nestabilnimi oz. motnjami srčnega ritma s simptomi (obstojna prekatna tahikardija, popolni AV-blok). Druga skupina so bolniki s serumsko koncentracijo kalija nad 5-5,5 mmol/L. Slednje je posledica zaviranja delovanja Na^+/K^+ -ATPaze zaradi hiperdigitalisnega stanja in utegne predstavljati edino priporočilo za specifično zdravljenje zastrupljenцев z digoksinom in vstavljenim srčnim spodbujevalnikom. Tretja skupina so bolniki s kliničnimi znaki šoka oz. odpovedi posameznih organov (akutna ledvična odpoved, motnje zavesti). Poleg tega nekatera priporočila o uporabi specifičnih protiteles vključujejo tudi vrednosti serumske koncentracije digoksina ob nastanku klinične slike zastrupitve z digoksinom (8) Tako se pri akutnem oz. kroničnem poteku zastrupitve z digoksinom svetuje uporaba specifičnih protiteles pri serumski koncentraciji digoksina nad 10 ng/ml ali 13 nmol/L oz. nad 4 ng/ml ali 5,1 nmol/L. Pri tem je potrebno poudariti, da je glavno vodilo pri odločanju o uporabi specifičnega zdravljenja klinična slika zastrupljenca z digoksinom in ne stopnja hiperdigitalisnega stanja. Zadržek o uporabi specifičnih protiteles pa je znana alergija na antigene ovac.

Pred uporabo protiteles proti toksinu digitalisa se pri možni alergijski reakciji na zdravilo priporoča premedikacija z antihistaminikom oz. kortikosteroidom. Prav tako je pred specifičnim zdravljenjem zastrupljenцев z

digoksinom potrebno urediti pridružene elektrolitske motnje (hipomagneziemija, hipokaliemija), saj vnos specifičnih protiteles zniža serumsko koncentracijo kalija (prekinitiv zaviranja delovanja Na^+/K^+ -ATPaze zaradi hiperdigitalisnega stanja). Podatki kažejo, da je hipokaliemija posledica zdravljenja s specifičnimi protitelesi v 4 % vseh primerov (8,61). Poleg hipokaliemije je drugi neželeni učinek zdravljenja s specifičnimi protitelesi tudi povratni fenomen zastrupitve z digoksinom (*angl.* rebound toxicity), ki se pojavi od 12–24 ur do 10 dni po vnosu protiteles proti toksinu digitalisa (odvisno od stopnje ledvične okvare) pri 2 % bolnikov (8,61,62). Hkrati lahko pri 3 % bolnikov vnos specifičnih protiteles spodbudi nastanek klinične slike akutnega poslabšanja HFrEF oz. AF ali AU s tahikardnim odgovorom prekatov zaradi zaviranja ugodnih učinkov digoksina (pozitiven inotropni učinek, negativen kronotropni učinek) na srčno mišico (8,63). Zaradi opisanih neželenih učinkov zdravljenja s protitelesi proti toksinu digitalisa nekateri avtorji svetujejo vsaj 24-urno opazovanje oz. spremljanje srčnega ritma pri bolnikih, ki prejmejo specifična protitelesa (8).

Učinek zdravljenja s protitelesi proti toksinu digitalisa se ocenjuje klinično in ne s ponavljanjem meritev serumske koncentracije digoksina. Slednje je nezanesljivo merilo uspešnosti zdravljenja s specifičnimi protitelesi še več dni po njihovem vnosu, saj diagnostični testi zaznavajo tako prosti kot na protitelesa vezan digoksin v serumu, kar utegne preceniti stopnjo hiperdigitalisnega stanja. Prvi ugodni učinek specifičnega zdravljenja nastopi po približno 20 min (do 60 min) od vnosa protiteles, popolni učinek zdravljenja pa nastopi po približno 90 min (30–360 min) (8). Zaradi časovnega razkoraka med vnosom in prvimi učinki specifičnega zdravljenja avtorji priporočil dodatnih postopkov oživljanja svetujejo vsaj 30 min oživljanja pri bolnikih s srčnim zastojem zaradi hiperdigitalisnega stanja, ki so prejeli protitelesa proti toksinu digitalisa (55). Če po približno 30–60 min od vnosa protiteles proti toksinu digitalisa ni jasnega izboljšanja klinične slike zastrupljenca, se svetuje ponavljanje vnosa specifičnih protiteles na 30–60 min do izboljšanja klinične slike zastrupljenca (ob neučinkovitosti specifičnih protiteles je potrebno pomisliti tudi na druge vzroke zastrupitve).

Odmerjanje specifičnih protiteles je odvisno od stopnje hiperdigitalisnega stanja (raven serumske koncentracije digoksina 4–6 ur po zaužitju zdravila) oz. od količine zaužitega digoksina, telesne teže bolnika ter od akutnega oz. kroničnega poteka zastrupitve. V primeru neznanе serumske koncentracije digoksina se svetuje izkustveno zdravljenje. Tako se pri odraslih bolnikih

in pri otrocih z akutnim potekom zastrupitve svetuje vnos 10 vial (1 viala = 40 mg) specifičnih protiteles, ki se v enakem odmerku lahko ponavlja na 30–60 min glede na klinično sliko zastrupljenca. Nasprotno se pri odraslih bolnikih oz. otrocih (lažji od 20 kg) s kroničnim potekom zastrupitve svetuje vnos 5 vial oz. 1 viala specifičnih protiteles, ki se v enakem odmerku lahko ponavlja glede na klinično sliko zastrupljenca (8,64,65). Natančnejša navodila glede odmerjanja specifičnih protiteles pri bolnikih z znano stopnjo hiperdigitalisnega stanja povzema [Tabela 2](#) (8,45).

Specifično zdravljenje zastrupljenca z digoksinom se lahko uporablja tudi pri bolnikih s hudo ledvično okvaro. Kljub temu se pri slednji skupini bolnikov podaljša čas izločanja digoksina preko ledvic. Zato pri tej skupini bolnikov nekateri strokovnjaki svetujejo spremljanje motenj srčnega ritma tudi do 72–90 ur po vnosu protiteles proti toksinu digitalisa (66,67).

10.3.2 Zdravljenje motenj elektrolitskega ravnovesja pri zastrupljencah z digoksinom

Zastrupitev z digoksinom vodi k nastanku elektrolitskih motenj. Tako je hiperkaliemija posledica zaviaranja Na^+/K^+ -ATPaze zaradi akutne zastrupitve z digoksinom in napoveduje neugoden potek zastrupitve s povečano umrljivostjo. Izsledki raziskav so pokazali, da zdravljenje hiperkaliemije s standardnim farmakološkim zdravljenjem (kalcij, inzulin, diuretiki zanke, vezalci kalija) ni znižala umrljivosti bolnikov z akutno zastrupitvijo z digoksinom (68). Poleg tega zasledimo v literaturi različna priporočila glede varnosti in učinkovitosti zdravljenja hiperkaliemije zaradi zastrupitve z digoksinom s kalcijevimi pripravki (69,70). Pri življenjski ogroženosti oz. hemodinamsko pomembnih motnjah srčnega ritma avtorji svetujejo zdravljenje hiperkaliemije zaradi zastrupitve z digoksinom (pri vrednostih serumskega kalija nad 5–5,5 mmol/L) s protitelesi proti toksinu digitalisa.

V primerjavi s hiperkaliemijo je hipokaliemija pogosto posledica kronične zastrupitve z digoksinom in spodbuja vzdražnost srčnomišičnih celic ob hiperdigitalisnemu stanju. Poleg tega sta pogosti elektrolitski motnji pri kroničnem poteku zastrupitve z digoksinom tudi hipomagneziemija in hiperkalcemija, ki sta pogosto posledici zdravljenja kongestivnega srčnega popuščanja z diuretiki zanke in tiazidnimi diuretiki (71).

10.3.3 Uporaba aktivnega oglja pri akutnih zastrupljencah z digoksinom

Pri akutni zastrupitvi z digoksinom v 1–2 urah od zadnjega zaužitja zdravila se svetuje razmislek o uporabi aktivnega oglja (72). Natančnejša navodila glede odmerjanja aktivnega oglja povzema [Tabela 2](#) (8,45).

11 Zaključek

Čeprav je ob današnjem hitrem razvoju zdravil z ugodnim učinkom na preživetje bolnikov s HFrEF in AF oz. AU s tahikardnim odgovorom prekatov zastrupitev z digoksinom redka, je slednjo treba dobro poznati, ker je možno učinkovito specifično zdravljenje. Poznavanje dejavnikov tveganja za hiperdigitalisno stanje in za motnje srčnega ritma, ki utegnejo biti posledica hiperdigitalisnega stanja, igra ključno vlogo pri zgodnji prepoznavi in hitrejšemu zdravljenju bolnikov s kroničnim potekom in prikrito klinično sliko zastrupitve z digoksinom. Prav tako razumevanje mehanizmov delovanja digoksina na srčno mišico prispeva k ugodnejšemu izboru antiaritmikov pri akutni obravnavi motenj srčnega ritma zaradi zastrupitve z digoksinom. Vse to utegne prispevati k dodatnemu upadu števila zastrupitev z digoksinom in tudi k učinkovitejši oz. varnejši obravnavi teh bolnikov.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorja nimava navzkrižja interesov.

Literatura

1. Wade OL. Digoxin 1785-1985. I. Two hundred years of digitalis. *J Clin Hosp Pharm.* 1986;11(1):3-9. PMID: 3514682
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368 PMID: 34447992
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627-39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195 PMID: 37622666

4. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K. Digoxin: pharmacology and toxicology-A review. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020;79. DOI: [10.1016/j.etap.2020.103400](https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103400) PMID: 32464466
5. Palatnick W, Jelic T. Emergency department management of calcium-channel blocker, beta blocker, and digoxin toxicity. *Emerg Med Pract*. 2014;16(2):1-19. PMID: 24883458
6. Smith TW. Pharmacokinetics, bioavailability and serum levels of cardiac glycosides. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(5):43A-50A. DOI: [10.1016/S0735-1097\(85\)80462-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80462-9) PMID: 3921586
7. Raja Rao MP, Panduranga P, Sulaiman K, Al-Jufaili M. Digoxin toxicity with normal digoxin and serum potassium levels: beware of magnesium, the hidden malefactor. *J Emerg Med*. 2013;45(2):e31-4. DOI: [10.1016/j.jemermed.2012.11.111](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.11.111) PMID: 23685098
8. Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Aust Prescr*. 2016;39(1):18-20. DOI: [10.18773/austprescr.2016.006](https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.006) PMID: 27041802
9. Angraal S, Nuti SV, Masoudi FA, Freeman JV, Murugiah K, Shah ND, et al. Digoxin Use and Associated Adverse Events Among Older Adults. *Am J Med*. 2019;132(10):1191-8. DOI: [10.1016/j.amjmed.2019.04.022](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.04.022) PMID: 31077654
10. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa612](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612) PMID: 32860505
11. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85. DOI: [10.1002/ehfj.813](https://doi.org/10.1002/ehfj.813) PMID: 28386917
12. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):895-1032. DOI: [10.1161/CIR.0000000000001063](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063)
13. Patel N, Ju C, Macon C, Thadani U, Schulte PJ, Hernandez AF, et al.; Analysis From the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. Temporal Trends of Digoxin Use in Patients Hospitalized With Heart Failure: Analysis From the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Registry. *JACC Heart Fail*. 2016;4(5):348-56. DOI: [10.1016/j.jchf.2015.12.003](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.12.003) PMID: 26874392
14. Hussain Z, Swindle J, Hauptman PJ. Digoxin use and digoxin toxicity in the post-DIG trial era. *J Card Fail*. 2006;12(5):343-6. DOI: [10.1016/j.cardfail.2006.02.005](https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.02.005) PMID: 16762795
15. Univerzitetni klinični center Ljubljana. Interna klinika. Center za klinično toksikologijo in farmakologijo. Register zastupitev Republike Slovenije. Ljubljana: UKC; 2023 [cited 2022 Sep 12]. Available from: <https://kt.kclj.si/CenterZaZastupitve/landing/index.xhtml>.
16. Digitalis Investigation Group The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525-33. DOI: [10.1056/NEJM199702203360801](https://doi.org/10.1056/NEJM199702203360801) PMID: 9036306
17. 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(7):871-8. DOI: [10.1001/jama.289.7.871](https://doi.org/10.1001/jama.289.7.871) PMID: 12588271
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. DOI: [10.1016/j.ijcard.2006.12.001](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.12.001) PMID: 17382417
19. Brophy JM. Rehabilitating digoxin. *Eur Heart J*. 2006;27(2):127-9. DOI: [10.1093/eurheartj/ehi686](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi686) PMID: 16339158
20. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006;114(5):397-403. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347) PMID: 16864724
21. Bavendiek U, Berliner D, Dávila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, et al.; DIGIT-HF Investigators and Committees (see Appendix). Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):676-84. DOI: [10.1002/ehfj.1452](https://doi.org/10.1002/ehfj.1452) PMID: 30892806
22. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451. DOI: [10.1136/bmj.h4451](https://doi.org/10.1136/bmj.h4451) PMID: 26321114
23. Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1944-51. DOI: [10.1016/j.jacc.2003.07.020](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.020) PMID: 14662257
24. Roth A, Harrison E, Mitani G, Cohen J, Rahimtoola SH, Elkayam U. Efficacy and safety of medium- and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 1986;73(2):316-24. DOI: [10.1161/01.CIR.73.2.316](https://doi.org/10.1161/01.CIR.73.2.316) PMID: 3943166
25. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen JC. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLoS One*. 2018;13(3). DOI: [10.1371/journal.pone.0193924](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193924) PMID: 29518134
26. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al.; Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Team. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: the RATE-AF randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(24):2497-508. DOI: [10.1001/jama.2020.23138](https://doi.org/10.1001/jama.2020.23138) PMID: 33351042
27. Fu JL, Yu Q, Li M, Hu C, Shi G. Deleterious cardiovascular effect of exosome in digitalis-treated decompensated congestive heart failure. *J Biochem Mol Toxicol*. 2020;34(5):e22462. DOI: [10.1002/jbt.2246](https://doi.org/10.1002/jbt.2246) PMID: 32045083
28. Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation*. 1999;99(9):1265-70. DOI: [10.1161/01.CIR.99.9.1265](https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.9.1265) PMID: 10069797
29. Sagawa T, Sagawa K, Kelly JE, Tushima RG, Wasserstrom JA. Activation of cardiac ryanodine receptors by cardiac glycosides. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282(3):H1118-26. DOI: [10.1152/ajpheart.00700.2001](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00700.2001) PMID: 11834511
30. Watanabe AM. Digitalis and the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5(5):35A-42A. DOI: [10.1016/S0735-1097\(85\)80461-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80461-7) PMID: 3886751
31. Smiljanić S. Analiza serumskih koncentracij digoksina pri pacientih s srčno-žilnimi boleznimi. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo; 2011.
32. Maury P, Rollin A, Galinier M, Juilliere Y. Role of digoxin in controlling the ventricular rate during atrial fibrillation: a systematic review and a rethinking. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2014;5:93-101. DOI: [10.2147/RRCC.S44919](https://doi.org/10.2147/RRCC.S44919)
33. Lin JH, Yamazaki M. Clinical relevance of P-glycoprotein in drug therapy. *Drug Metab Rev*. 2003;35(4):417-54. DOI: [10.1081/DMR-120026871](https://doi.org/10.1081/DMR-120026871) PMID: 14705869
34. Ambrosy AP, Pang PS, Gheorghiane M. Digoxin for Worsening Chronic Heart Failure: underutilized and Underrated. *JACC Heart Fail*. 2016;4(5):365-7. DOI: [10.1016/j.jchf.2016.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.03.005) PMID: 27126283
35. Goldberger ZD, Goldberger AL. Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2012;109(12):1818-21. DOI: [10.1016/j.amjcard.2012.02.028](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.02.028) PMID: 22502901

36. Allen LA, Fonarow GC, Simon DN, Thomas LE, Marzec LN, Pokorney SD, et al.; ORBIT-AF Investigators. Digoxin use and subsequent outcomes among patients in a contemporary atrial fibrillation cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(25):2691-8. DOI: [10.1016/j.jacc.2015.04.045](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.045) PMID: 26112191
37. Cvijić M, Fister M, Knafelj R, Radšel P, Štajer D.. EKG pri akutnih stanjih. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2017.
38. Burns E, Buttner R. Digoxin Effect. S.l.: Life in the fast line; 2023 [cited 2022 Sep 12]. Available from: <https://litfl.com/digoxin-effect-ecg-library/>.
39. Djohan AH, Sia CH, Singh D, Lin W, Kong WK, Poh KK. A myriad of electrocardiographic findings associated with digoxin use. *Singapore Med J*. 2020;61(1):9-14. DOI: [10.11622/medj.2020005](https://doi.org/10.11622/medj.2020005) PMID: 32043160
40. Mahdyyoon H, Battilana G, Rosman H, Goldstein S, Gheorghiadu M. The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988. *Am Heart J*. 1990;120(5):1189-94. DOI: [10.1016/0002-8703\(90\)90135-K](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90135-K) PMID: 2239670
41. Goodman DJ, Rossen RM, Ingham R, Rider AK, Harrison DC. Sinus node function in the denervated human heart. *Br Heart J*. 1975;37(6):612-8. DOI: [10.1136/hrt.37.6.612](https://doi.org/10.1136/hrt.37.6.612) PMID: 1096907
42. Strong E. Antiarrhythmics (Lesson 6 - Digoxin, Adenosine, Atropine, Isoproterenol, and Ivabradine). Stanford: Strong medicine; 2017 [cited 2023 Jul 13]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=bbE5Kiq6hGI>.
43. Li-Saw-Hee FL, Lip GY. Digoxin revisited. *QJM*. 1998;91(4):259-64. DOI: [10.1093/qjmed/91.4.259](https://doi.org/10.1093/qjmed/91.4.259) PMID: 9666948
44. Morris SN, Zipes DP. His bundle electrocardiography during bidirectional tachycardia. *Circulation*. 1973;48(1):32-6. DOI: [10.1161/01.CIR.48.1.32](https://doi.org/10.1161/01.CIR.48.1.32) PMID: 4781244
45. National Poisons Information Service. Toxbase. Birmingham: NPIS Birmingham; 2023 [cited 2022 Sept 6]. Available from: <https://www.toxbase.org/login/?ReturnUrl=/>.
46. Miller PH. Efficacy of atropine in the treatment of digitalis induced A-V block. *Dis Chest*. 1969;56(3):229-30. DOI: [10.1378/chest.56.3.229](https://doi.org/10.1378/chest.56.3.229) PMID: 5821789
47. Berns AS, Kollmeyer KR. Magnesium-induced bradycardia. *Ann Intern Med*. 1976;85(6):760-1. DOI: [10.7326/0003-4819-85-6-760](https://doi.org/10.7326/0003-4819-85-6-760) PMID: 999111
48. Gianni C, Sanchez JE, Mohanty S, Trivedi C, Della Rocca DG, Al-Ahmad A, et al. High-Dose Dobutamine for Inducibility of Atrial Arrhythmias During Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(13):1701-10. DOI: [10.1016/j.jacep.2020.07.018](https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.07.018) PMID: 33334450
49. Puddu PE, Papalia U, Schiariti M, Usta C; Do.S.I.M. Investigators of the Italian Interuniversity Cardiology Group. Dobutamine effects on spontaneous variability of ventricular arrhythmias in patients with severe chronic heart failure: the Italian Multicenter Study. *Ital Heart J*. 2004;5(9):693-701. PMID: 15568599
50. Katz MJ, Zitnik RS. Direct current shock and lidocaine in the treatment of digitalis-induced ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1966;18(4):552-6. DOI: [10.1016/0002-9149\(66\)90010-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(66)90010-5) PMID: 5923982
51. Rumack BH, Wolfe RR, Gilfrich H. Phenytoin (diphenylhydantoin) treatment of massive digoxin overdose. *Br Heart J*. 1974;36(4):405-8. DOI: [10.1136/hrt.36.4.405](https://doi.org/10.1136/hrt.36.4.405) PMID: 4842639
52. Turner JR. Propranolol in the treatment of digitalis-induced and digitalis-resistant tachycardias. *Am J Cardiol*. 1966;18(3):450-7. DOI: [10.1016/0002-9149\(66\)90069-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(66)90069-5) PMID: 5922889
53. Mar PL, Horbal P, Chung MK, Dukes JW, Ezekowitz M, Lakkireddy D, et al.; from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council of Clinical Cardiology. Drug Interactions Affecting Antiarrhythmic Drug Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(5). DOI: [10.1161/CIRCEP.121.007955](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.007955) PMID: 35491871
54. Gearty GF, Gilligan DM, Kenny DJ. Ventricular Arrhythmias Induced by Electrical Cardioversion in Digitalised Patients. *American Journal of Noninvasive Cardiology*. 1990;4(4):232-8. DOI: [10.1159/000470541](https://doi.org/10.1159/000470541)
55. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djävrv T, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021;161:115-51. DOI: [10.1016/j.resuscitation.2021.02.010](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.010) PMID: 33773825
56. Mowry JB, Burdman EA, Anseewu K, Ayoub P, Ghannoum M, Hoffman RS, et al.; EXTRIP Workgroup. Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(2):103-14. DOI: [10.3109/15563650.2015.1118488](https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1118488) PMID: 26795743
57. Dasgupta A. Endogenous and exogenous digoxin-like immunoreactive substances: impact on therapeutic drug monitoring of digoxin. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(1):132-40. DOI: [10.1309/3VNP-TWFQ-HT9A-1QH8](https://doi.org/10.1309/3VNP-TWFQ-HT9A-1QH8) PMID: 12109847
58. Scheier J, Nelson PJ, Schneider A, Colombier S, Kindgen-Milles D, Deliargyris EN, et al. Mechanistic Considerations and Pharmacokinetic Implications on Concomitant Drug Administration During CytoSorb Therapy. *Crit Care Explor*. 2022;4(5). DOI: [10.1097/CCE.0000000000000688](https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000688) PMID: 35783552
59. Antman EM, Wenger TL, Butler VP, Haber E, Smith TW. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation*. 1990;81(6):1744-52. DOI: [10.1161/01.CIR.81.6.1744](https://doi.org/10.1161/01.CIR.81.6.1744) PMID: 2188752
60. Thomas E, Tomlinson S, Thomas S, Ward S, Daugherty C, et al. Treatment of life-threatening digoxin toxicity with digoxin-specific antibody fragments: results from a prospective, non-interventional observational UK patient registry study. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2022;0(0):1-2. PMID: 36270792
61. Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP, Tilson HH, Hlatky MA, Furberg CD, et al. Digoxin Immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(3):590-8. DOI: [10.1016/S0735-1097\(10\)80170-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(10)80170-6) PMID: 1993775
62. Mycyk MB, Bryant SM, Cumpston KL. Late rebound digoxin toxicity after digoxin-specific antibody Fab fragments therapy in anuric patient. *J Emerg Med*. 2003;24(1):91. PMID: 12554051
63. Wei S, Niu MT, Dores GM. Adverse Events Associated with Use of Digoxin Immune Fab Reported to the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, 1986-2019. *Drugs Real World Outcomes*. 2021;8(2):253-62. DOI: [10.1007/s40801-021-00242-x](https://doi.org/10.1007/s40801-021-00242-x) PMID: 33721285
64. Chan BS, Isbister GK, Chiew A, Isoardi K, Buckley NA. Clinical experience with titrating doses of digoxin antibodies in acute digoxin poisoning. (ATOM-6). *Clin Toxicol (Phila)*. 2022;60(4):433-9. DOI: [10.1080/15563650.2021.1968422](https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1968422) PMID: 34424803
65. Chan BS, Isbister GK, O'Leary M, Chiew A, Buckley NA. Efficacy and effectiveness of anti-digoxin antibodies in chronic digoxin poisonings from the DORA study (ATOM-1). *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(6):488-94. DOI: [10.1080/15563650.2016.1175620](https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1175620) PMID: 27118413
66. Renard C, Grene-Lerouge N, Beau N, Baud F, Scherrmann JM. Pharmacokinetics of digoxin-specific Fab: effects of decreased renal function and age. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44(2):135-8. DOI: [10.1046/j.1365-2125.1997.00654.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1997.00654.x) PMID: 9278197
67. Ujhelyi MR, Green PJ, Cummings DM, Robert S, Vlases PH, Zarowitz BJ. Determination of free serum digoxin concentrations in digoxin toxic patients after administration of digoxin fab antibodies. *Ther Drug Monit*. 1992;14(2):147-54. DOI: [10.1097/00007691-199204000-00013](https://doi.org/10.1097/00007691-199204000-00013) PMID: 1585401
68. 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. DOI: [10.3109/15563657308990513](https://doi.org/10.3109/15563657308990513) PMID: 4715199
69. Shrager MW. Digitalis intoxication; a review and report of forty cases, with emphasis on etiology. *AMA Arch Intern Med*. 1957;100(6):881-93. DOI: [10.1001/archinte.1957.00260120025004](https://doi.org/10.1001/archinte.1957.00260120025004) PMID: 13478196

70. Levine M, Nikkanen H, Pallin DJ. The effects of intravenous calcium in patients with digoxin toxicity. *J Emerg Med.* 2011;40(1):41-6. DOI: [10.1016/j.jemermed.2008.09.027](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2008.09.027) PMID: [19201134](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19201134/)
71. Lip GY, Metcalfe MJ, Dunn FG. Diagnosis and treatment of digoxin toxicity. *Postgrad Med J.* 1993;69(811):337-9. DOI: [10.1136/pgmj.69.811.337](https://doi.org/10.1136/pgmj.69.811.337) PMID: [8346128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8346128/)
72. Park GD, Goldberg MJ, Spector R, Johnson GF, Feldman RD, Quee CK, et al. The effects of activated charcoal on digoxin and digitoxin clearance. *Drug Intell Clin Pharm.* 1985;19(12):937-41. DOI: [10.1177/106002808501901216](https://doi.org/10.1177/106002808501901216) PMID: [4085353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4085353/)