

OTROVANJE VISOKOM DOZOM DIGITALISA

Z. Duraković¹, M. Gjurašin¹ i F. Plavšić²

Klinika za unutrašnje bolesti s poliklinikom Rebro Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu¹ i Zavod za kliničko-laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar u Zagrebu, Zagreb²

(Primljeno 4. VI 1984)

Prikazan je tijek bolesti 63-godišnje bolesnice koja je u suicidalnoj namjeri uzela *per os* oko 10 mg medigoksina. Imala je znakove intoksikacije digitalisom: mučninu i povraćanje, u elektrokardiogramu atrioventrikularnu disocijaciju s fibrilacijom atrija i koncentraciju digoksina u plazmi od 19,9 nmol/L. Imala je znakove akutnog zatajenja bubrega i, u povezanosti s renalnom insuficijencijom, poluživot digoksina u plazmi iznosio je od 30 do 90 sati. EKG promjene korigiranog Q-T-intervalu i P-T-Q-indeksa bile su u korelaciji s ostalim znakovima intoksikacije digitalisom. Sedmog dana bolesti koncentracija digoksina u plazmi iznosila je 2,5 nmol/L.

Glikozidi digitalisa u povišenim i uobičajenim dozama mogu izazvati različite smetnje stvaranja i provođenja podražaja u srcu (1—4). Otrovanje visokom dozom digitalisa je rijetko (5—10), a koncentracije koje se opisuju iznose u plazmi od 15,5 do 38,7 ng/ml (6, 8) uz preživljenje te intoksikacije. Nedavno smo se susreli s bolesnicom koja je uzela visoku dozu digitalisa *per os*; kliničkom slikom dominirali su mučnina i povraćanje, uz poremetnju rada srca i visoku koncentraciju digoksina u plazmi.

PRIKAZ BOLESNICE

Bolesnica A. Č., rođena 1921, primljena je u Kliniku zbog pokušaja samoubojstva visokim dozama lijekova.

Iz anamneze je značajno da je god. 1942. liječena prvi put na Psihijatrijskom odjelu i nakon toga u više navrata. Ekstrauterina trudnoća bila je 1953, a šećerna je bolest verificirana 1966, zbog čega se od 1969. god. liječi insulinom. 1971. verificirana je arterijska hipertenzija, bez drugih podataka o tome. Zbog »slabosti srca« zadnjih nekoliko godina uzimala je kardiotonik. U više navrata utvrđene su infekcije mokraćnih putova. Godine 1972. pokušala je suicid, zbog čega je liječena u psihijatrijskoj ustanovi. Zadnji je put boravila u toj ustanovi u kolovožu 1983. zbog depresivne psihoze.

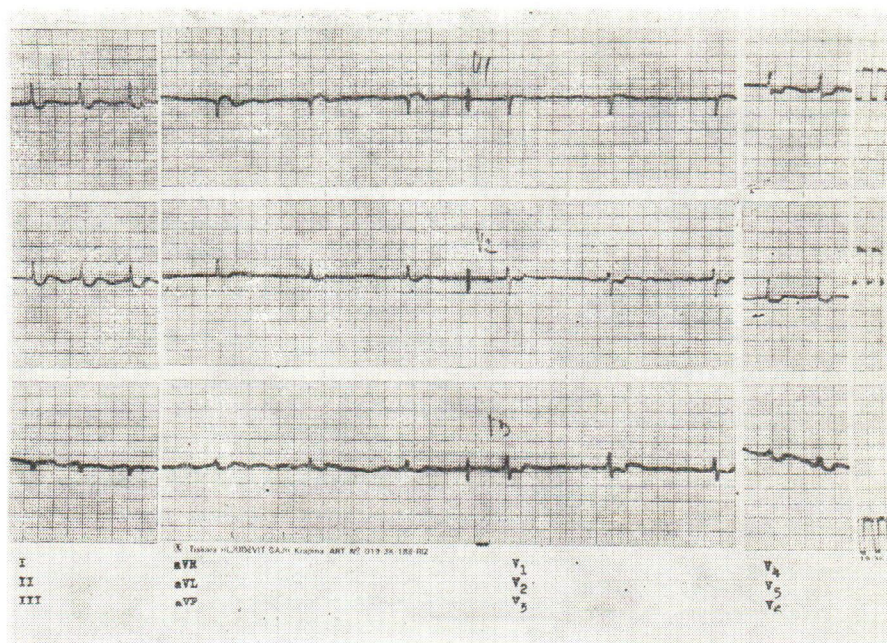
Sadašnja bolest počela je 16. svibnja 1984. oko 06,45 sati nakon što je uzela veću količinu različitih lijekova (podatke je dala kći): vjerojatno oko 100 tbl medigoksina, veću količinu psihofarmaka i veću količinu antihipertenziva. Otprilike 1—2 sata nakon uzimanja tableta obilno je u više navrata povraćala i imala je proljev. Liječena je nekoliko sati u Stanici hitne medicinske pomoći Zagreb, nakon čega je premještena u Kliniku zbog aritmije srca i porasta dušičnih supstancija u serumu, uz pomućeno stanje svijesti. Imala je u laboratorijskim nalazima GuK 10,0 mmol/L, kreatinin u serumu 126—157 μ mol/L, kalij 5,1 mmol/L. Nije zabilježena hipotenzija. Zadnja injekcija insulina primljena je 15. svibnja 1984, a doza je u zadnje vrijeme iznosila 40 j. Lente insulina i 40 j. kristaliničnog insulina.

Bolesnica je pri pregledu bila nepokretna, somnolentna do soporozna, tahipnoična (32 u minuti), afebrilna. Ždrijelo je bilo hiperemično, a na plućima lijevo bazalno čule su se krepitacije. Srce je imalo aritmičnu akciju, tonovi su bili tiši a šumovi se nisu čuli. RR je iznosio 130/90 mm Hg (17,3/12,0 kPa). Frekvencija srca bila je 48—98/min. Trbuh je imao elastičnu stijenku, ispod razine prsišta, jetra ni slezena se nisu pipale. Obostrano osjetile su se slabije pulzacije arterije tibialis posterior.

Iz laboratorijskih nalaza ističemo sljedeće vrijednosti: GuK/17,2/15,9/19,0/15,7/14,8/14,0 mmol/L; K 4,9/5,1/3,6 mmol/L; kolesterol 5,6, trigliceridi 3,3 mmol/L, alfa-lipoproteini 28%, pre-beta 30%, beta 42% (tip IV). Ostali laboratorijski nalazi bili su u granicama normale. Kreatinin u serumu bio je (17.5.) 269 μ mol/L, acidum uricum 524 μ mol/L, u kontrolama: kreatinin 163 do 131 μ mol/L (19.5. i 22.5.). Koncentracija digoksina u plazmi određena je radioimunokemijskim putem (11, 12): 19,9 (16.5.), 11,8 (17.5.), 8,3 (18.5.), 6,9 (19.5.), 4,2 (20.5.) i 2,5 nmol/L (23.5.), terapijske koncentracije 0,9—2,6 nmol/L. Kreatinin u urinu iznosio je 4,5 mmol/L odn. 15,5 mmol/24 sata, uz diurezu od 3 450 ml, a korigirani klirens kreatinina (19.5.) iznosio je 55 ml/min. Na tablici 1 prikazani su parametri bubrežnog oštećenja.

Bolesnica je liječena hidratacijom: infuzijskim otopinama NaCl 0,9% uz kristalinični insulin prema vrijednostima GuK. RR se kretao u granicama normale: 125/90 (16,7/12,0) do 160/70 mm Hg (21,3/9,3 kPa). U toku liječenja održavala se dobra diureza: 1200/2950/2600 ml, specifične težine urina 1018/1011/1012. Elektrokardiogrami su prikazani na slikama 1 i 2. Fundus obaju oka ukazivao je na dijabetičku retinopatiju I. stupnja a psihijatrijski nalaz na depresivnu psihozu. Preporučena je terapija: mianscrin, promazin, i dalje liječenje u psihijatrijskoj ustanovi (zbog rizika ponovnog pokušaja suicida).

Koncentracija digoksina po danima i biološki poluživot digitalisa prikazani su na slici 3. Biološki poluživot digoksina (medigoksina) izračunat je na osnovi nagiba koncentracije krivulje (15, 16) u beta-fazi



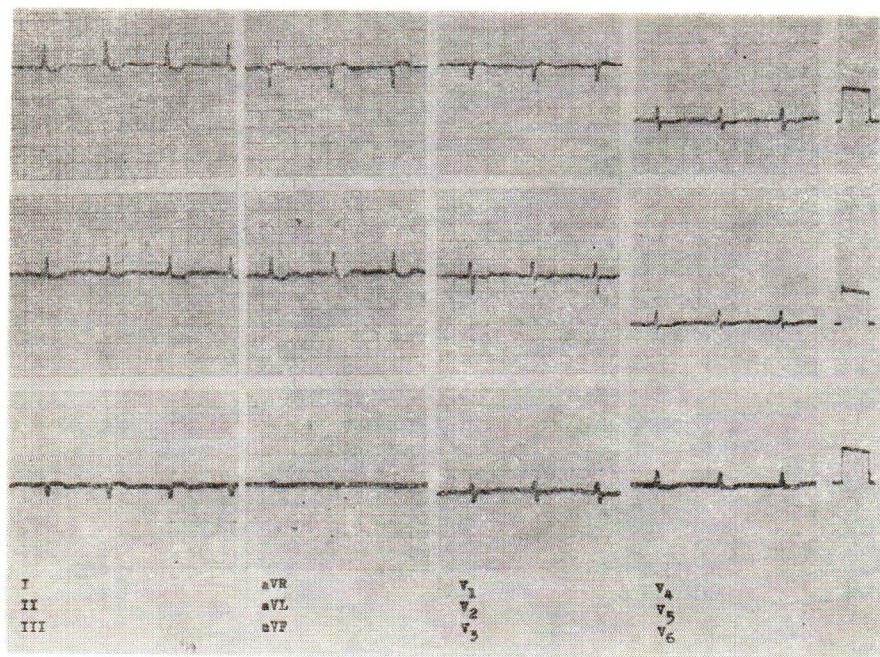
Sl. 1. EKG 16. 5. 1984: semihorizontalna električna os, atrioventrikularna disocijacija uz fibrilaciju atrija, ventrikularni ritam frekvencije 94/min. zatim fibrilacija atrija s bradiaritmijom ventrikula prosječne frekvencije 46/min., pa ponovo atrioventrikularna disocijacija s fibrilacijom atrija. I. korigirani Q-T-interval iznosi 0,45 sekundi. II. korigirani Q-T-interval iznosi 0,42 sekunde. Koncentracija digoksina u plazmi iznosi 19,9 nmol/L.

kada je uspostavljena distribucija i kada su prevladali procesi eliminacije, prema definiciji da je: $C = C_0 e^{-K_e t}$, pri čemu C = koncentracija u vremenu t , C_0 = koncentracija u vremenu 0 , K_e = konstanta brzine eliminacije digoksina, t = vrijeme, e = baza prirodnog logaritma (\ln). Nagib krivulje izračunat je prema formuli (iz dviju točaka):

$$K_e = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{T_2 - T_1}$$

i daje slične rezultate za vrijednost konstante eliminacije digoksina. Biološki poluživot izračunat je iz formule:

$$T_{1/2} = \frac{0,693 (\ln 2)}{K_e}$$



Sl. 2. EKG 17. 5. 1984: semihorizontalna električna os, sinusni ritam frekvencije 78/min., atrioventrikularni blok I. stupnja.

I. korigirani Q-T-interval iznosi 0,32 sekunde.

I. korigirani Q-T-interval iznosi 0,30 sekundi.

P-T-Q indeks iznosi 0,88.

Koncentracija digoksina u plazmi: 11,8 nmol/L.

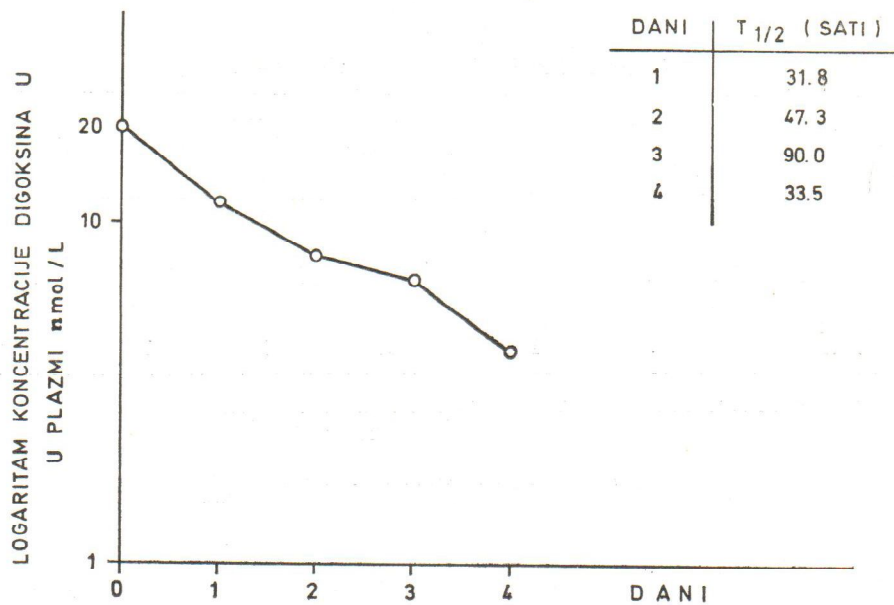
a dobivena je vrijednost za pojedine dane navedena na slici 3, za poluživot digoksina (medigoksina.)

Bolesnica je boravila u Klinici do 23. svibnja 1984, kada je premještena radi daljeg liječenja u psihijatrijsku ustanovu.

Parametri u elektrokardiogramu utjecaja digitalisa analizirani su na sljedeći način (17, 18):

$$\text{I. korigirani Q-T-interval} = \frac{\text{izmjereni Q-T (s)}}{\sqrt{\text{R-R-interval (s)}}}$$

$$\text{II. korigirani Q-T-interval (19)} = \frac{\text{izmjereni Q-T-interval (s)}}{\sqrt[3]{\text{R-R-interval (s)}}}$$



Sl. 3. Prikaz koncentracije digoksina.

$$\text{P-T-Q-indeks (20, 21)} = \text{P-R-interval (s)} \times \frac{\text{negativni T-val (mm)}}{\text{korigirani Q-T-interval}}$$

Korigirani Q-T-interval od 0,37 sekundi ili manje, upućuje na učinak digitalisa.

RASPRAVA

Radilo se o bolesnici koja je, prema heteroanamnezi, u svrhu suicida, uzela mnogo različitih lijekova, a u serumu je nađena visoka koncentracija digoksina i terapijska koncentracija fenotiazina. Bolesnica je imala ranije česte urinarne infekcije, pa se vjerojatno radilo o ranijoj renalnoj leziji, a u toku ove bolesti akutno zatajenje bubrega nastalo je zbog dehidracije tokom intoksikacije digitalisom (zbog povraćanja i proljeva). Akutno zatajenje bubrega bilo je razlogom da biološki poluživot digoksina (koji se izlučuje pretežno bubrezima) postane povišen do dvostrukih vrijednosti trećeg dana bolesti, da bi se poboljšanjem renalne funkcije ponovo smanjio i sveo u granice normale. Možda je u tome sudjelovala malim dijelom tzv. lažna koncentracija digoksina, što se može naći u preko 60% bolesnika s uremijom (22—24). Nađena je

Tablica 1.
 Parametri bubrežnog oštećenja (12 — 14)

Akutno zatajenje bubrega	Natrij u urinu mmol/L	Kreatinin $\frac{U}{P}$	Osmolalnost urina mOsm/kg	Osmolalnost $\frac{U}{P}$	IBO*	FE _{Na} **
prerenalno	<20	>40	>500	>1,5	<1	<1
renalno	>25(40)	<20	<350	≤1,1 (1,5)	$\frac{>1}{>2}$	>1
bolesnica A. Č.	108	28,0	460	1,39	3,9	2,9

IBO* = indeks bubrežnog oštećenja: $\frac{\text{natrij u urinu mmol/L}}{\text{kreatinin U/P}}$

FE_{Na} %** = ekskrecijska frakcija filtriranog natrija: $\frac{\text{natrij U/P}}{\text{kreatinin U/P}} \cdot 100$

korelacija EKG nalaza drugog korijena iz Q-T-intervalu, i trećeg korijena iz Q-T-intervalu, određivanjem korigiranog Q-T-intervalu, što je upućivalo na utjecaj digitalisa u EKG-u (19): ako se u nazivniku upotrijebio izraz trećeg korijena iz Q-T-intervalu, vrijednost je bila ipak nešto niža nego ako se upotrijebio izraz drugog korijena iz Q-T-intervalu, što je sukladno literaturnom navodu (19). Poznato je da se korelacija tih dviju metoda vidi kod viših koncentracija (3, 4) digitalisa, takvih kao u opisane bolesnice. No zašto pri koncentraciji od 19,9 nmol/L nije nađena korelacija tih metoda, a nađena je pri koncentraciji u serumu od 11,8 nmol/L, otvoren je problem i trebalo bi ga detaljnije analizirati u skupini intoksiciranih digitalisom.

Iako se u navedene bolesnice radilo o anamnestičkom podatku uzimanja visoke doze antihipertenziva, antidepresiva, benzodiazepina, nije zabilježena arterijska hipotenzija, nađena je terapijska koncentracija fenotiazina i visoka koncentracija digoksina, ali ne i znakovi koji bi upućivali na učinke ostalih lijekova (25). Bolesnica je, prije pokušaja suicida u svibnju 1984, duže vrijeme uzimala preparate digitalisa. S obzirom na stanje kardijalne kompenziranosti i praktički gotovo normalnu sjenu srca radiološkim pregledom, radilo se očito o bolesnici koja nije trebala glikozide digitalisa u dugotrajnoj primjeni, jer se nije radilo o kardijalnoj dekompenzaciji.

U liječenju otrovanja digitalisom treba ovaj izostaviti iz terapije, kao i diuretike, dati kalijeve soli (ne u slučaju zatajivanja bubrega ili totalnog a-v bloka), dati lidokain ili fenitoin u aritmijama, ponekad i privremeni električni stimulator srca (5, 8, 9). Postupak hemodijalize nije djelotvoran u liječenju otrovanja digitalisom, kao ni peritonealna dija-

liza. Digoksin ima velik volumen distribucije, a vezan je na proteine plazme 30—40%, dok digitoksin ima malen volumen distribucije i gotovo je 100% vezan na proteine plazme. Stoga se razmišlja o metodi plazmaseparacije u otrovanju digitoksinom (26). Mišljenja o primjeni hemoperfuzije u liječenju otrovanja digitalisom su oprečna: neki zagovaraju tu metodu (27, 28), dok joj drugi odriču vrijednost (29, 30) u liječenju najtežih stanja intoksikacije digitalisom. Pokušava se primjenom Fab fragmenta digitalisnih specifičnih protutijela (31), koja mogu ukloniti inhibiciju miokardijalne Na, K, ATP-aze zbog digitalisa. Opisano je 26 bolesnika (32) vitalno ugroženih od intoksikacije digitalisom, koji su liječeni iv. primjenom Fab fragmenata digitalisnih protutijela. Od toga su 4 bolesnika podlegla otrovanju zbog promjene mozga ili srca tijekom produženog stanja smanjenog minutnog volumena, a u 21 su aritmija srca i hiperkalemija ubrzo nestale. No taj je postupak prikladan samo za neke centre.

Literatura

1. Duraković, Z., Vrhovac, B., Plavšić, F.: Lij. vjes., 102 (1980) 567.
2. Duraković, Z., Vrhovac, B.: Lij. vjes., 105 (1983) 491.
3. Ingelfinger, J. A., Goldman, P.: N. Engl. J. Med., 294 (1976) 867.
4. Duraković, Z., Vrhovac, B., Plavšić, F.: Int. J. Clin. Pharmacol., 22 (1984) 45.
5. Buffle, P. J., Chavaz, A., Balant, L.: Schweiz. Med. Wochenschr., 106 (1976) 1570.
6. Ranquin, R., Parizel, G.: Acta Cardiol., 30 (1975) 375.
7. Danon, A., Horowitz, J., Ben-Zvi, Z., Kaplanski, J., Glick, S.: Clin. Pharmacol. Ther., 21 (1977) 643.
8. Ahlmark, G.: Acta Med. Scand., 200 (1976) 423.
9. Singh, R. B., Dube, G. P., Dube, K. P., Katiyar, B. C.: Acta Cardiol., 30 (1975) 85.
10. Duraković, Z., Plavšić, F., Čulig, F.: Lij. vjes., 102 (1980) 93.
11. Plavšić, F., Vrhovac, B., Bakran, I. ml., Gjurašin, M., Goldner, V.: Lij. vjes., 100 (1978) 510.
12. Duraković, Z., Gjurašin, M., Gašparović, V., Ivanović, D., Plavšić, F.: Lij. vjes., 105 (1983) 365.
13. Miller, T. R., Anderson, R. J., Linas, S. L., Henrich, W. L., Berns, A. S., Gabow, P. A., Schrier, R. W.: Ann. Intern. Med., 89 (1978) 47.
14. Duraković, Z., Gjurašin, M., Ivanović, D., Gašparović, V., Čvorišćec, D.: Acta med. iug., 37 (1983) 363.
15. Chiou, W. L., Huang, S. M., Huang, Y. C.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 18 (1980) 1.
16. Bonora, M. R., Ottoboni, R., Guaglio, R., Terzoni, A., Rondanelli, R.: Int. J. Clin. Pharmacol., 18 (1980) 73.
17. Bazett, H. C.: Heart, 7 (1920) 353.
18. Kissin, M., Schwarzschild, M. M., Bakst, H.: Am. Heart J., 35 (1948) 990.
19. Staniforth, D. H.: Br. J. Clin. Pharmacol., 16 (1983) 615.
20. Joubert, P., Kroening, B., Wintraub, M.: Clin. Pharmacol. Ther., 18 (1975) 757.
21. Joubert, P. H., Aucamp, B. N., Müller, F. O.: Br. J. Clin. Pharmacol., 3 (1976) 1053.
22. Craver, J. L., Valdes, R.: Ann. Intern. Med., 98 (1983) 483.
23. Graves, S. W., Brown, B., Valdes, R.: Ann. Intern. Med., 99 (1983) 604.

24. Ivanović, D., Duraković, Z., Gjurašin, M., Gašparović, V., Plavšić, F.: Lažna koncentracija digoksina u serumu bolesnika sa zatajivanjem bubreža prije i poslije hemodijalize. Lij. vjes., u tisku.
25. Barbarić, V., Plavšić, F., Parag, M., Arambašin, M., Gjerek, J., Stavljenić, A.: Farm glas., 39 (1983) 341.
26. Gurland, H. J., Heinze, W., Lee, H. A.: Topics in therapeutics plasma exchange: classification of published work. U: Therapeutic plasma exchange, Springer Verlag, Berlin 1981. str. 203.
27. Simley, J. W., March, N. M., DelGuercio, E. T.: J. Am. Med. Assoc., 240 (1978) 2736.
28. Gleeson, G. H., Nicotero, J. R., Duffy, F. C., Kennedy, F. B., Ticzon, A. R.: J. Am. Med. Assoc., 240 (1978) 2731.
29. Risler, T., Arnold, G., Grabensee, B.: Z. Kardiol., 68 (1979) 313.
30. Risler, T., Grabensee, B.: J. Am. Med. Assoc., 242 (1979) 1140.
31. Smith, T. W., Haber, E., Yeatman, L., Butler, V. P. jr.: N. Engl. J. Med., 294 (1976) 797.
32. Smith, T. W., Butler, V. P. jr., Haber, E., Fozzard, H., Marcus, F. I., Brenner, W. F., Schulman, I. C., Phillips, A.: N. Engl. J. Med., 307 (1982) 1357.

Summary

POISONING WITH A LARGE DOSE OF DIGOXIN

The paper describes the course of illness in a 63-year-old woman who ingested 10 mg of digoxin with suicidal intent. The first signs of poisoning were nausea and vomiting. The electrocardiogram showed signs of atrioventricular dissociation and atrial fibrillation, and serum digoxin concentration was 19.9 nmol/L. The patient also had signs of acute renal failure with a renal failure index of 3.9. Digoxin half-life was between 30 and 90 hours, depending on renal damage. ECG signs of digitalis intoxication were in correlation with the corrected Q-T-interval and P-T-Q index. On the seventh day of the illness the serum digoxin concentration was 2.5 nmol/L.

Department of Internal Medicine,
Rebro University Hospital, Zagreb

Received for publication
June 4, 1984