

Jarosław SZPONAR  
 Michał TCHÓRZ  
 Grzegorz DRELICH  
 Leszek GNYP  
 Hanna LEWANDOWSKA-STANEK

## Ciężkie zatrucie digoksyną - opis przypadku

### Severe digoxin poisoning a case study

Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki  
 im. Jana Bożego w Lublinie  
 Regionalny Ośrodek Toksykologii Klinicznej  
 Ordynator:  
 Dr n. med. *Hanna Lewandowska-Stanek*

#### Dodatkowe słowa kluczowe:

glikozydy naporstnicy  
 digoksyna  
 zaburzenia przewodzenia  
 stymulacja endokawitarna

#### Additional key words:

digitalis glycosides  
 digoxin  
 conduction disorders  
 endocardial pacing

Glikozydy naporstnicy są jednymi z najstarszych leków używanych w kardiologii. Aktualnie ze względu na ograniczone wskazania do ich stosowania (zaawansowana niewydolność krążenia, najczęściej współistniejąca z migotaniem przedsionków), rzadko spotykamy się z przypadkami zatrucia tą grupą leków. Digoksyna wywiera wpływ na serce poprzez działanie inotropowe i batmotropowe dodatnie oraz chronotropowe i dromotropowe ujemne. Glikozydy nasercowe charakteryzują się wąskim oknem terapeutycznym, dlatego podczas leczenia nimi łatwo dochodzi do wystąpienia objawów "przenaporstnicowania". U osób przyjmujących preparaty digoksyny stężenie terapeutyczne leku powinno utrzymywać się w zakresie 1-2 ng/ml, a objawy toksyczne występują przy stężeniu > 2,8 ng/ml i związane są głównie z zaburzeniami pracy serca i układu krążenia, jak również dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego i OUN. Przedstawiamy przypadek 45-letniej pacjentki, która w celach samobójczych przyjęła około 100 tabletek digoksyny a 0,25 mg. Mimo szybko zastosowanego płukania żołądka oraz podawania węgla aktywowanego, wyjściowo stężenie leku we krwi chorej wynosiło 12,0 ng/ml. Podczas pobytu na oddziale obserwowano typowe objawy ciężkiego zatrucia: począwszy od dolegliwości gastrycznych (silnych nudności, wymiotów), do licznych i ciężkich zaburzeń rytmu i przewodzenia. Stwierdzono blok AV I, II i III stopnia, liczne, w tym gromadne pobudzenia dodatkowe pochodzenia komorowego i ponadkomorowego. Zaburzenia przewodzenia wymagały zastosowania czasowej stymulacji endokawitarnej. Ze względu na niedostępność swoistej odtrutki (przeciwciała przeciwdigoksynie), nieskuteczność metod pozaustrojowej eliminacji leku, najskuteczniejszą metodą leczenia pozostaje leczenie objawowe, wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych i kontrola pracy serca.

Digitalis glycosides are among the oldest drugs used in cardiology. Nowadays, due to the limited indications for their use (advanced heart failure, usually concomitant with atrial fibrillation), cases of poisoning induced by this class of drugs are rarely observed. Digoxin produces a positive inotropic and bathmotropic effect on the heart, but has a negative chronotropic and dromotropic effect. Cardiac glycosides have a narrow therapeutic window, so digitalis treatment can easily lead to symptoms of overdose. In patients taking digoxin, the drug therapeutic level should be maintained at 1-2 ng/ml; the toxic effects occur at concentrations > 2.8 ng/ml and are mainly related to disturbances of cardiac function and of the circulatory system, as well as gastrointestinal symptoms and CNS disturbances. We present, a 45-years-old patient who was hospitalized following the ingestion with suicidal intent of 100 0.25 mg tablets of digoxin. In spite of rapidly applied gastric irrigation and administration of activated charcoal, the drug level in the patient's blood was estimated at 12.0 ng/ml. During her stay on the ward, typical symptoms of severe poisoning were observed: from gastric symptoms (severe nausea, vomiting) to numerous severe arrhythmias and conduction disturbances. Type I, II and III AV blocks were detected, as well as numerous ventricular and supraventricular extrasystoles. These conduction disorders required the use of temporary endocardial pacing. Due to the unavailability of specific antidotes (anti-digitalis antibodies) and lack of efficient methods of extracorporeal elimination of the drug, symptomatic treatment comprising the correction of electrolyte disturbances and heart rate control remains the most effective

Adres do korespondencji:  
 Dr n. med. Jarosław Szponar  
 SPSzW im. Jana Bożego w Lublinie  
 Regionalny Ośrodek Toksykologii Klinicznej  
 20-089 Lublin, ul. Biernackiego 9  
 Tel. 81 740-89-83  
 e-mail: szponar.jarek@gmail.com

#### Wstęp

Glikozydy nasercowe, to leki, które od ponad 200 lat znajdują zastosowanie w kardiologii. Już w roku 1785 angielski lekarz

*William Withering* wykazał, że przetwory z liści naporstnicy wspomagają leczenie obrzęków towarzyszących niewydolności krążenia pochodzenia sercowego. Glikozy-

dy składają się z pierścienia steroidowego połączonego z pierścieniem laktonowym (aglikon) oraz z części cukrowej, cząsteczek monosacharydów (genina). Aglikon odpowiada za działanie na mięsień sercowy, natomiast genina warunkuje fizykochemiczne właściwości tych leków [9]. Obecnie w leczeniu stosuje się glikozydy naporstnicy purpurowej (digoksyna, digitoksyna, lantozyd C) oraz glikozydy cebuli morskiej (scillarinen i proscillaridyna). Digoksyna- glikozyd wyizolowany z naporstnicy wełniastej (*Digitalis lanata*) [16], podany doustnie dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. W 20 - 30% wiąże się z białkami osocza. Działanie leku ujawnia się po 1-2 godzinie, a maksymalny efekt obserwuje się po upływie 6-8 godzin. Wydalana jest głównie przez nerki w niezmięnionej postaci, a t<sub>1/2</sub> w surowicy wynosi 36-43 h [9]. Digoksyna wpływa na mięsień sercowy, mięśnie poprzecznie prążkowane i gładkie, cewki nerkowe i ośrodek nerwu błędnego. Działanie to jest zróżnicowane i wykazuje największe powinowactwo do kardiomiocytów. Główny mechanizm działania na poziomie komórkowym polega na swoistym blokowaniu trifenolowej adenylicznej, a przez to wymiany jonów Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> i zwiększeniem uwalniania jonów Ca<sup>2+</sup> z siateczki śródplazmatycznej. Jony wapniowe wpływają na szybkości i zakres skracania elementów kurczliwych miocytów - działanie inotropowododatnie [10]. Wpływają także na układ przewodzący serca poprzez zmniejszenie szybkości powstawania impulsów w węźle zatokowo-przedsionkowym oraz przewodzenie w węźle przedsionkowo-komorowym - ujemne działanie dromotropowe (wtórne do stymulacji nerwu błędnego oraz hamowania aktywności współczulnej). Poprzez działanie na włókna Purkiniego zwiększają pobudliwość mięśni komórek serca (batmotropizm). Digoksyna wpływa także na ośrodkowy układ nerwowy, receptory α-adrenergiczne i zmniejszenie wydzielania reniny [4,9]. Aktualnie lek ten stosuje się w ściśle określonych wskazaniach. Znajduje zastosowanie w leczeniu przewlekłej niewydolności krążenia, zwłaszcza u pacjentów z migotaniem lub trzepotaniem przedsionków z szybką akcją komór [6,15]. Największą wadą tego leku jest wąski indeks terapeutyczny. U chorych leczonych digoksyną stężenie leku powinno wynosić 1 - 2 ng/ml, a objawy toksyczne występują przy stężeniu > 2,8 ng/ml. Działania niepożądane związane są z zaburzeniami pracy serca i układu krążenia oraz dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego i OUN [2].

### Opis przypadku

Pacjentka lat 45, z wieloletnim wywiadem zaburzeń depresyjnych, została skierowana z izby przyjęć szpitala powiatowego i przyjęta do Regionalnego Ośrodka Toksykologii Klinicznej z powodu zatrucia glikozydami naporstnicy. Z wywiadu chora zażyła w celu samobójczym około 100 tabletek digoksyny po 0,25 mg. W IP szpitala powiatowego wykonano płukanie żołądka oraz podano węgiel aktywowany. W chwili przyjęcia do ROTK (około 3 godziny po zatruciu) pacjentka była w stanie ogólnym ciężkim, w logicznym kontakcie, spowolniona psychoruchowo. W zapisie ekg stwierdzono całkowity blok przedsionkowo-komorowy, z czynnością komór ok 33/min (rycyna 1), RR - 110/60 mmHg, temp. ciała 36,8 st.C. W badaniach laboratoryjnych poziom digoksyny 12 ng/ml.



**Rycina 1**  
EKG pacjentki w dniu przyjęcia. Blok AV III°.  
ECG during admission day. AV III° bloc.



**Rycina 2**  
Badanie holterowskie. Perodyka Wenckebacha  
Holter examination. Wenckebach's periodicity.



**Rycina 3**  
Badanie holterowskie. Zaburzenia rytmu serca.  
Holeter examination. Cardiac arrhythmias.

**Tabela I**  
Wybrane badania laboratoryjne z pierwszej doby hospitalizacji.  
Selected laboratory results during admission Day.

RBC (4,00-5,20 M/uL)	4,43	Glukoza (60-99 mg/dl)	85
HGB (12,0-16,0 d/dl)	12,9	Bilirubina (0,3-1,2 mg/dl)	0,4
WBC (4,3-10,0 K/uL)	12,6	ALT (1-32 U/L)	19
PLT (130-400 K/uL)	198	AST (1-32 U/L)	34
INR	1,00	Sód (132-145 mmol/l)	140
pH (7,35-7,45)	7,367	Potas (3,7-5,1 mmol/l)	4,5
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	45,8	Chlor (95-107 mmol/l)	99
pO <sub>2</sub> (mmHg)	57,1	Wapń całkowity (2,12-2,62 mmol/l)	2,15
BE (mmol/l)	0,0	Kreatynina (0,6-1,1 mg/dl)	0,8

Pozostałe badania: morfologia, parametry wątrobowe, nerkowe, poziom elektrolitów, równowaga kwasowo-zasadowa pozostawały w granicach normy (tabela I).

Ze względu na ciężkie zaburzenia ryt-

mu serca, chora została objęta intensywnym nadzorem kardiologicznym oraz wymagała zastosowania stymulacji serca - założono elektrodę endokawitarną. W kolejnej dobie hospitalizacji wykonano dobowe monitoro-

wanie pracy serca metoda Holtera. W zapisie uwidoczniło liczne zaburzenia rytmu, tj. blok przedsionkowo-komorowy (A - V) IIo, blok A - V II<sup>o</sup> typ 2:1, okresowo periodykę Wenkebacha (rycina 2), blok A-V I<sup>o</sup>, liczne pobudzenia dodatkowe pochodzenia ponadkomorowego i komorowego układające się w bigeminie, trigeminie oraz pobudzenia gromadne (rycina 3).

Właściwa terapia wymagała monitorowania pracy serca, wielokrotnego oznaczenia parametrów laboratoryjnych (elektrolitów, parametrów nerkowych, równowagi kwasowo-zasadowej oraz poziomu leku). W kolejnych badaniach poziom digoksyny wynosił 3,9; 3,8; 1,4 ng/ml (4 doba). W ciągu pierwszych trzech dni hospitalizacji u chorej obserwowano uporczywe nudności i wymioty. Pacjentka zgłaszała ból i zawroty głowy. W kontrolnym badaniu holterowskim, wykonanym w czwartej dobie, nie obserwowano istotnych zaburzeń pracy serca. Elektroda endokawitarna została usunięta w 5 dobie pobytu na oddziale. W leczeniu stosowano: plynoterapię, KCl, MgSO<sub>4</sub>, atropinę, lignokainę, ranitydynę, metoclopramid, cefuroxim, dexametazon, diazepam. W trakcie pobytu pacjentkę konsultowano psychologicznie i psychiatrycznie. W stanie ogólnym dobrym, w ósmej dobie, chora została wypisana ze szpitala z zaleceniem dalszego leczenia w poradni zdrowia psychicznego.

#### Dyskusja

Zatrucia digoksyną są powszechnym problemem w praktyce klinicznej, jednak wykorzystywanie glikozydów naparstnicy w celach samobójczych jest rzadkie. Z objawami „przenaparstnicowania” spotykają się najczęściej lekarze internści i kardiolodzy. Starsze badania wykazały, iż przedawkowanie glikozydów występowało u 8 - 35% osób stosujących te leki, a śmiertelność wahała się w granicach 3 - 21 - 41% [3,11,18]. Według nowych badań, szacuje się, że objawy przedawkowania mogą dotyczyć około 4% pacjentów przyjmujących glikozydy [3]. Duża toksyczność tych leków wiąże się z niewielką różnicą między dawką leczniczą, a toksyczną. To zjawisko nasila się w niewydolności nerek i zaburzeniach elektrolitowych tj.: hipokaliemia, hipomagnezemia, hiperkalcemia [14]. Objawy przedawkowania u osób starszych obserwuje się już przy terapeutycznych dawkach leku [1,17,19]. Związane jest to często z chorobami współistniejącymi (niedoczynnością tarczycy, przewlekłymi chorobami płuc, wyniszczeniem, ostrą hipoksemią), czy stosowanym leczeniem (leki moczopędne, werapamil, barbiturany, fenytoina, amiodaron, cyklosporyna, propafenon). W różnicowaniu należy zwrócić uwagę, iż niekiedy objawy zatrucia związane są z działaniem substancji immunologicznie podobnych do digoksyny (*digoxin-like immunoreactive substance* - DLIS) [13]. Najczęstszymi objawami zatrucia gli-

kozydami naparstnicy są zaburzenia gastroenterologiczne (jadłowstręt, nudności, wymioty, wzdęcia i biegunka) oraz zmiany neurologiczne w postaci zaburzeń czucia, orientacji, snu i widzenia. Charakterystycznym objawem neurologicznym jest zmiana percepcji widzenia - widzenie na żółto. Kardiotoxyczność jest najbardziej niebezpiecznym symptomem zatrucia glikozydami. Występuje w postaci różnych zaburzeń rytmu i przewodzenia: ekstrasystolie ponadkomorowe, częstoskurcz nadkomorowy, trzepotanie przedsionkowe, bloki A-V I<sup>o</sup>, II<sup>o</sup> i III<sup>o</sup>, ekstrasystolie komorowe (w tym wieloogniskowe i gromadne), do rzadko występujących tachykardii komorowych i migotania komór [3,4,8]. W przypadku ostrego zatrucia, gdy krótki jest czas od przyjęcia substancji, stosuje się dekontaminację przewodu pokarmowego (płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego) [4]. W trakcie leczenia istotne jest wykrywanie i wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych i stała ocena czynności elektrycznej serca. W terapii zaburzeń przewodzenia stosuje się atropinę, w tachykardii komorowej lidokainę, fenytoinę, beta-blokery i siarczan magnezu. W poważnych zaburzeniach rytmu wykonuje się kardiowersję (rozpoczynając od małego napięcia prądu) lub elektrostymulację serca. Ciężkie zatrucia są wskazaniem do podania swoistych przeciwciał przeciwdigoksynowych (*Digoxin-Specific Fab Antibody Fragments*) [5]. Stosuje się je w przypadku wystąpienia częstoskurczu komorowego, bloku A-V II<sup>o</sup> i III<sup>o</sup> opornym na działanie atropiny, hiperkalcemii > 5,5 mmol/l, zażyciu ponad 10 mg digoksyny, czy gdy stężenie leku w surowicy wynosi ponad 10 ng/ml [15]. Digoksyna nie jest skutecznie usuwana z ustroju przez hemodializę i dializę otrzewnową. Istnieją pojedyncze doniesienia o zastosowaniu plazmaferezy w leczeniu ciężkiego zatrucia digoksyną [7]. Na modelach szczurzych wykazano kardioprotekcyjny wpływ wlewu glukozy z insulina na przebieg zatrucia glikozydami [12].

Samobójcze zatrucia glikozydami nasicowymi nie należą do częstych. U chorej obserwowano typowe objawy zatrucia, począwszy od objawów gastrycznych, poprzez neurologiczne, aż do tych związanych z układem sercowo-naczyniowym. Nie zgłaszała charakterystycznych dla intoksykacji digoksyną zaburzeń widzenia. Za ciężkim przebiegiem zatrucia przemawia wysokie stężenie leku oznaczone w surowicy krwi (12 ng/ml) oraz groźne dla życia zaburzenie rytmu serca, wymagające stosowania czasowej stymulacji serca (elektroda endokawitarna). Mimo wskazań do zastosowania przeciwciał przeciwdigoksynowych, nie zastosowano takiego leczenia ze względu na brak dostępności preparatu. Wobec braku udokumentowanej skuteczności plazmaferezy oraz nieskuteczności hemodializy, zrezygnowano z próby pozaustrojowej eliminacji leku. Na przebieg zatrucia korzystny wpływ miał nie-

wątpliwie młody wiek pacjentki brak chorób współistniejących i terapii lekami, które mogły nasilać toksyczność digoksyny. Mimo, że wskazania do stosowania glikozydów naparstnicy są ograniczone, wielu lekarzy styka się z przypadkami przedawkowania tych leków. Objawy „przenaparstnicowania” mogą wystąpić już przy terapeutycznym poziomie leku i stanowić zagrożenie dla życia pacjenta. Bardzo ważne jest wczesne rozpoznanie zagrożenia i modyfikacja terapii. W przypadkach ostrych zatruc konieczne jest właściwe postępowanie objawowe i ściśle monitorowanie w oddziale intensywnej opieki.

#### Piśmiennictwo

1. Ahmed A., Allman R., DeLong J.: Inappropriate Use of Digoxin in Older Hospitalized Heart Failure Patients. *The Journals of Gerontology*. 2001, 57, 2
2. Ashraf A.: Digoxin Intoxication. *Shiraz E-Medical Journal*. 2002, 3, 3.
3. Arnsdorf M.: Electrophysiology of arrhythmias due to digitalis toxicity. 1995.
4. Bogdanik T. i wsp.: Toksykologia Kliniczna. PZWL. Warszawa 1988.
5. Booze L.: Digoxin Intoxication and the Use of Digoxin-Specific Fab Antibody Fragments. *Toxalert*. 1998, 15, 1.
6. Grupa robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008". *Europ. Heart J*. 2008, 29, 2388.
7. Jankowski K., Kaźmierczak A., Grzeszczyk M. i wsp.: Zastosowanie plazmaferezy w leczeniu ciężkiego zatrucia digoksyną - opis przypadku. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych*. 2010, 3, 92-194.
8. Kodikara K.A.S.: Suicide with massive digoxin overdose (a case report). *Sri Lanka Journal of Forensic Medicine, Science & Law*. 2010, 1, 1.
9. Kostowski W. i wsp.: Farmakologia. wydanie II, PZWL. 2001.
10. Lelievre L.G., Lechat P.: Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity. *Heart Metab*. 2007, 35, 9.
11. Nicholls D.: Fatal digoxin overdose. *Postgraduate Med. J*. 1977, 53, 280-281.
12. Oubaassine R., Bilbault P., Roegel J.C. et al.: Cardio protective effect of glucose-insulin infusion on acute digoxin toxicity in rat. *Toxicology* 2006, 25, 224, 238.
13. Rostoff P., Gackowski A., Konduracka E. i wsp.: Niezwiązane z leczeniem utrwalone zmiany elektrokardiograficzne imitujące wpływ glikozydów naparstnicy. *Kardiol. Pol*. 2007, 65, 1506.
14. Sonnenblick M., Abraham S., Abraham Meshulam Z.: Correlation between manifestations of digoxin toxicity and serum digoxin, calcium, potassium, and magnesium concentrations and arterial pH. *Brit. Med. J*. 1983, 286.
15. Szczeklik A., Tendera M. i wsp.: Kardiologia. tom II, Medycyna Praktyczna. Kraków 2010.
16. Szkolnicka B., Satora L., Szpak D. i wsp.: Rośliny kardiotoxyczne. *Przegl. Lek*. 2005, 62, 6.
17. Wieczorowska-Tobis K., Józwiak A.: Niespecyficzność objawów klinicznych towarzyszących wysokim stężeniom digoksyny u starszych chorych hospitalizowanych w oddziale geriatrycznym. *Geriatrics* 2008, 2, 112.
18. Williamson K., Thrasher K., Fulton K. et al.: Digoxin Toxicity. An Evaluation in Current Clinical Practice. *Arch. Intern. Med*. 1998, 158, 2444.
19. Wołkowska K.: Wpływ poziomu digoksyny w surowicy na umieralność i objawy niewydolności serca u kobiet w Digitalis Investigation Group Trial - analiza retrospektywna. [www.ptkardio.pl](http://www.ptkardio.pl) - doniesienia naukowe 2005.