

การเกิดพิษจากยาดิจ็อกซิน

ยุพาพร ปรีชากุล, พีรยา สมสะอาด

ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Digoxin Intoxication

Yupaporn Preechagoon, Peeraya Somsa-ard

Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Science, Khon Kaen University

บทนำ (Introduction)

ดิจ็อกซิน (digoxin) เป็นยาในกลุ่ม cardiac glycosides ที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคหัวใจล้มเหลว และโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดย William Withering ได้ค้นพบสารสกัดจากใบของ foxglove หรือ *Digitalis purpurea* ในปี ค.ศ.1785 ดิจ็อกซินมีฤทธิ์ต่อหัวใจ โดยมีฤทธิ์เพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ แต่จากการที่ดิจ็อกซิน มีช่วงความปลอดภัยในการใช้ที่แคบ และอาจทำให้เกิดพิษจากยาได้โดยเฉพาะกรณีระดับยาในเลือดที่สูงกว่าช่วงการรักษา ดังนั้นการตระหนักถึงฤทธิ์ข้างเคียงและอาการพิษจากยาจะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยาดิจ็อกซินได้

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์

(Pharmacology and mechanism of action)

ดิจ็อกซินมีฤทธิ์เพิ่มแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (positive inotropic effect) โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-stimulated adenosine triphosphatase}$ ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญที่ใช้ในการแลกเปลี่ยนโซเดียมและโพแทสเซียมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ การยับยั้งการทำงานโดยดิจ็อกซิน ทำให้โซเดียมคั่งอยู่ในเซลล์มากกว่าปกติ มีผลให้ลดกระบวนการแลกเปลี่ยนโซเดียมกับแคลเซียมผ่านปั๊มการแลกเปลี่ยนโซเดียมและแคลเซียมไอออน ($\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ exchanger) ดังนั้นแคลเซียมในเซลล์ถูกปั๊มออกนอกเซลล์น้อยลงทำให้เพิ่มการจับตัวของแคลเซียมกับโปรตีนที่ทำหน้าที่หดตัว (contractile protein) จึงเพิ่มแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ¹ นอกจากนี้ดิจ็อกซินมีฤทธิ์ลดความเร็วในการนำกระแสไฟฟ้าของ atrioventricular node (AV node) ทำให้การตอบสนองของผนังหัวใจด้านซ้ายช้าลงมีผลกระตุ้นประสาทพาราซิมพาเทติก และมีผลต่อระบบฮอร์โมนโดยทำให้ลดผลของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก²

การเกิดพิษจากยาดิจ็อกซิน

(Digoxin intoxication)

จากการที่ดิจ็อกซินมีช่วงระดับยาระหว่างการรักษาและการเกิดพิษที่แคบ ทำให้มีอุบัติการณ์การเกิดพิษและการเสียชีวิตสูง จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยเกิดภาวะพิษจากดิจ็อกซิน 7-20% และในผู้ป่วยจำนวนนี้เสียชีวิตสูงถึง 40%³ การตรวจวัดระดับยาในเลือดมีส่วนสำคัญในการช่วยวินิจฉัยและป้องกันการเกิดพิษจากดิจ็อกซิน อย่างไรก็ตามควรมีการประเมินอาการและอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วยร่วมด้วย²

อาการและอาการแสดงของการเกิดพิษ

จากดิจ็อกซิน

อาการและอาการแสดงของการเกิดพิษจากดิจ็อกซิน มีความหลากหลายมากและยากที่จะทำการประเมินแยกจากอาการของโรคหัวใจที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ เช่น ความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่แสดง ventricular หรือ atrial arrhythmia ร่วมกับการยับยั้งการส่งสัญญาณไฟฟ้าที่ atrioventricular (AV) ซึ่งปกติอาจพบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเช่นเดียวกัน⁴ อาการและอาการแสดงของการเกิดพิษจากดิจ็อกซินแบ่งเป็นพิษต่อระบบหัวใจ (cardiac toxicity) และพิษต่อระบบอื่นๆ (extracardiac toxicity)

1. อาการพิษต่อระบบหัวใจ (Cardiac manifestation)

อาการพิษของดิจ็อกซินต่อระบบหัวใจเป็นภาวะที่อันตรายและอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้โดยมีลักษณะการเกิดพิษต่อหัวใจดังต่อไปนี้

Atrium and atrioventricular node: การใช้

ดิจ็อกซิน จะทำให้การนำกระแสไฟฟ้าที่ AV node ช้าลง โดยการเพิ่มกระแสประสาทพาราซิมพาเทติกและลดกระแสประสาทพาราซิมพาเทติก ยาในระดับสูงอาจทำให้เกิดการยับยั้ง

การส่งสัญญาณไฟฟ้าที่ AV node (AV junctional block) ในรูปแบบต่างๆ ได้ โดยพบการยับยั้งระดับแรก (First-degree AV block) มากที่สุดและอาจเกิดการยับยั้งในระดับที่รุนแรงกว่าได้ เช่น Mobitz type I (Wenckebach) Second-degree AV block และ AV junctional exit block^{2,4}

Sinoatrial (SA) node: ดิจ็อกซินในขนาดสูงอาจชักนำให้เพิ่ม sinus rate หรือ sinus arrest หรือ sinus exit block ได้⁴

Atrium: ยาในระดับปกติไม่มีผลต่อเนื้อเยื่อส่วนของ atrium แต่ยาในระดับสูงอาจทำให้เกิดการเพิ่ม automaticity และลดความเร็วในการนำกระแสไฟฟ้าได้ดังนั้นผลของดิจ็อกซินอาจทำให้เกิด atrial และ SA nodal arrhythmia ในรูปแบบต่างๆ ได้แก่ atrial tachycardia, atrial fibrillation, atrial flutter, atrial premature complexes, sinus bradycardia, SA arrest, SA exit block และ sinus tachycardia ได้^{2,4,5}

Perkinje fibers และ ventricular muscle: การเกิดพิษจากการเพิ่ม automaticity และ triggered activity ทำให้เกิดภาวะ spontaneous depolarization หรือ delayed after-depolarizations อาการแสดงของ ventricular arrhythmia ที่อาจพบได้แก่ ventricular premature complexes (VPCs) ซึ่งภาวะ multifocal VPCs ได้แก่ bigeminy และ trigeminy ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ ventricular tachycardia มักมีอัตราการเสียชีวิตสูงเนื่องจากอาจเกิดภาวะ ventricular fibrillation หรือ asystole ตามมาได้

อย่างไรก็ตามภาวะพิษจากดิจ็อกซินโดยการเพิ่ม automaticity ร่วมกับการลดความเร็วในการนำกระแสไฟฟ้า อาจเกิดขึ้นได้แม้ว่าระดับยาอยู่ในช่วง 1-2 µg/L² (ตารางที่ 1) สรุปอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติในรูปแบบต่างๆ จากการเกิดพิษจากดิจ็อกซิน

ตารางที่ 1 อุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติจากการเกิดพิษจากดิจ็อกซิน⁵

ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ	ร้อยละ
Ventricular premature beats	33
Ventricular tachycardia	8
Nonparoxysmal AV junctional tachycardia	17
AV junctional escape rhythms	12
Atrial tachycardia with blocks	10
Second and Third AV block	18
Sinus arrest	2

2. อาการพิษต่อระบบอื่น (Extracardiac manifestation)

อาการพิษของดิจ็อกซินต่อระบบอื่นๆ แม้จะไม่ค่อยมีความจำเพาะเจาะจง แต่มีอุบัติการณ์การเกิดสูง โดยผู้ป่วยส่วนมากมักจะเริ่มมีอาการเหนื่อยเพลีย เบื่ออาหาร ตามด้วยอาการคลื่นไส้ อาเจียน นอกจากนั้นอาจเกิดความผิดปกติของประสาทตาทำให้การมองเห็นผิดปกติไปและมีอาการทางระบบประสาทได้

2.1 พิษต่อระบบทางเดินอาหาร

พิษต่อระบบทางเดินอาหารสามารถเกิดได้จากการให้รูปแบบฉีดหรือรับประทาน โดยอาจเกิดอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งอาจเกิดก่อนหรือหลังการเกิดอาการพิษต่อระบบหัวใจโดยอาการอาจเกิดขึ้นหรือหยุดอย่างทันทีทันใด อาการอื่นๆ ทางระบบทางเดินอาหารที่อาจพบได้แก่ ปวดท้อง ท้องเสีย²

2.2 พิษต่อระบบประสาท

อาการทางระบบประสาทที่พบได้บ่อยคือปวดศีรษะ อ่อนเพลีย ง่วงซึม นอกจากนี้อาจทำให้เกิดอาการ

คล้ายโรคจิตเช่น ความจำสับสน ซึมเศร้า ผันรำย และประสาทหลอนได้ และอาการที่รุนแรงคือ neuralgic pain โดยเกิดอาการปวดกล้ามเนื้อส่วน upper extremities และ lumbar area ได้²

2.3 พิษต่อตา

อาการมองเห็นผิดปกติเกิดจากยาในระดับสูงมีผลโดยตรงต่อเรตินา ผู้ป่วยอาจมองเห็นแสงสีเหลืองเขียว สายตาพร่ามัว หรือ เห็นแสงเป็นรัศมีรอบๆ วัตถุได้²

ความถี่ของการเกิดพิษจากยาดิจ็อกซินต่อระบบต่างๆ (ตารางที่ 2) จากการศึกษารายชื่อของ Sonnenblick⁶ พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการพิษของดิจ็อกซินที่ระบบทางเดินอาหารมักมียาดิจ็อกซินในระดับสูงกว่าช่วงการรักษา ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบหัวใจมักมีระดับยาในช่วงการรักษา

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษจากดิจ็อกซิน

การประเมินภาวะพิษจากดิจ็อกซินควรพิจารณาถึงปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อการเกิดพิษร่วมด้วย ได้แก่ ภาวะขาดออกซิเจน ความไม่สมดุลของอิเล็กโทรไลต์ในเลือด ความไม่สมดุลของกรดเบสในเลือด ความผิดปกติของรียรอยด์ฮอร์โมน อายุ

ตารางที่ 2 ความถี่ของการเกิดพิษจากยาดิจ็อกซินต่อระบบต่างๆ^{4,14}

Signs	Definite*	Possible**	Nontoxic***
Nausea	52	30	27
Vomiting	48	30	27
Anorexia	34	27	18
Dizziness	14	19	23
Fatigue	14	16	11
Visual disturbances	9	5	7
Syncope	6	3	2
Abdominal pain	6	4	0
Diarrhea	2	2	2
Headache	0	2	0
Delirium	0	1	0

* Definite: ผู้ป่วยที่มีอาการและ/หรือมีภาวะ arrhythmias เนื่องมาจากพิษจากยาดิจ็อกซิน โดยอาการดังกล่าวดีขึ้นเมื่อหยุดยาดิจ็อกซิน

** Possible: ผู้ป่วยที่มีอาการและ/หรือมีภาวะ arrhythmias เนื่องมาจากพิษจากยาดิจ็อกซิน โดยไม่มีข้อมูลว่าอาการดังกล่าวดีขึ้นเมื่อหยุดยาดิจ็อกซิน หรือ อาจมีอาการทางคลินิกอย่างอื่นที่อาจเข้าได้กับการเกิดพิษจากยาดิจ็อกซิน

*** Nontoxic: ผู้ป่วยที่มีอาการหรือมีความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจโดยมีข้อมูลชัดเจนว่าเกิดเนื่องมาจากความเจ็บป่วยอื่น ๆ และอาการยังคงอยู่แม้ว่าหยุดใช้ยาดิจ็อกซิน

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดพิษจากยาดิจ็อกซิน⁵

<p>มีระดับยาดิจ็อกซินในเลือดสูง โดยมีสาเหตุดังต่อไปนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> การขับออกของยาดิจ็อกซินทางไตลดลง ได้แก่ <ul style="list-style-type: none"> เด็กคลอดก่อนกำหนดและทารกแรกเกิดครบกำหนด ผู้ป่วยโรคไต การใช้ยาในขนาดสูง (เช่น ขนาดยาสำหรับการรักษาภาวะ arrhythmias) ภาวะที่ต่อมธัยรอยด์ผลิตฮอร์โมนน้อยกว่าปกติ อันตรกิริยาระหว่างยา (เช่น quinidine, verapamil, amiodarone) <p>ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจมีความไวต่อยามากขึ้น โดยมีระดับยาในเลือดปกติ ซึ่งมีสาเหตุดังต่อไปนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> สภาวะของกล้ามเนื้อหัวใจ <ul style="list-style-type: none"> กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (โรคหัวใจรูมาติก, การติดเชื้อไวรัส) การเปลี่ยนแปลงระบบร่างกาย <ul style="list-style-type: none"> ความไม่สมดุลของอิเล็กโทรไลต์ในเลือด (โพแทสเซียมในเลือดต่ำ, แคลเซียมในเลือดสูง) ภาวะขาดออกซิเจน ภาวะเลือดเป็นด่าง การใช้ยากระตุ้นระบบประสาทพาราซิมพาเทติก ภาวะภายหลังการผ่าตัดหัวใจโดยมีการใช้เครื่องปอด-หัวใจเทียม (cardiopulmonary bypass)

ภาวะการทำงานของไต การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา^{2,3,7} (ตารางที่ 3) ในภาวะที่ต่อมธัยรอยด์ผลิตฮอร์โมนน้อยกว่าปกติ (hypothyroid) ผู้ป่วยจะมีความไวต่อผลจาก

ดิจ็อกซินมากทำให้มีโอกาสเกิดพิษจากยาได้ง่าย และมีผลตรงข้ามในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมธัยรอยด์ผลิตฮอร์โมนออกมามากกว่าปกติ (hyperthyroid)³ ความเข้มข้นของโพแทสเซียม

และแคลเซียมในเลือดเป็นปัจจัยสำคัญในการตอบสนองต่อ ยาดิจ็อกซิน โดยโพแทสเซียมจะแย่งดิจ็อกซินจับที่ตำแหน่ง การออกฤทธิ์คือเอนไซม์ $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ดังนั้นภาวะ โพแทสเซียมในเลือดสูงจะลดฤทธิ์ของยาดิจ็อกซิน ในขณะที่ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำจะเพิ่มฤทธิ์ของยาดิจ็อกซินทั้งที่ ระดับยาเท่าๆกันส่วนภาวะแคลเซียมในเลือดสูงและแมกนีเซียม ในเลือดต่ำจะเพิ่มอุบัติการณ์ของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ จากดิจ็อกซิน⁹ จากการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดพิษจาก ดิจ็อกซินสูงขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น โดยเกิด 26.5% ในผู้ป่วยที่มี อายุมากกว่า 71 ปี ทั้งๆ ที่มีระดับยาในเลือด 1.4-2 $\mu\text{g/L}$ ซึ่ง อยู่ในระดับการรักษา สาเหตุคาดว่าน่าจะเกี่ยวข้องกับภาวะ การทำงานของไตที่ลดลง ปริมาตรการกระจายตัวของยาใน ร่างกายลดลง การมีโรคร่วมหลายโรค การได้รับยาอื่นร่วม เช่น ยาขับปัสสาวะที่อาจทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ และแมกนีเซียมในเลือดต่ำ¹⁰

การรักษาภาวะการเกิดพิษจากดิจ็อกซิน

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยหรือสงสัยว่าเกิดพิษจากยา ดิจ็อกซิน ควรหยุดการใช้ยาดิจ็อกซินทันทีและติดตามอาการ ร่วมกับคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างใกล้ชิด อาจพิจารณาให้ activated charcoal กรณีที่พิษเกิดจากการรับประทานยาเกินขนาด เพื่อลดการดูดซึมของยา⁴ ในผู้ป่วยที่มีภาวะ dysrhythmias การพิจารณาให้การรักษานั้นขึ้นอยู่กับองค์ประกอบหลายประการ ได้แก่ ภาวะ hemodynamic instability, ชนิดของ dysrhythmia และการมีภาวะความไม่สมดุลของอิเล็กโทรไลต์ในเลือด โดยมีแนวทางดังนี้¹⁰

1. ผู้ป่วยที่เกิด bradyarrhythmias และมี hemodynamic stable ให้ทำการหยุดยาและติดตามอาการ
2. ผู้ป่วยที่เกิด bradyarrhythmias และมี hemodynamic unstable ควรพิจารณาให้ digoxin-specific antibody fragments (d-Fab) (ข้อมูลการใช้ d-Fab ดังระบุในข้อที่ 6) และอาจให้ atropine ร่วมด้วย
3. ผู้ป่วยที่เกิด ventricular tachycardia ควรพิจารณาให้ d-Fab และอาจให้ lidocaine หรือ phenytoin โดยให้ lidocaine เริ่มต้นในขนาด 100 mg ตามด้วย infusion 1-4 mg/min หรือ ให้ phenytoin เริ่มต้นในขนาด 100 mg ทุก 5-10 นาที จนได้ loading dose 15 mg/kg
4. พิจารณาให้แมกนีเซียมในกรณีที่ผู้ป่วยเกิด ventricular tachycardia หรือ ventricular fibrillation โดยให้ magnesium เริ่มต้นในขนาด 2 g intravenous ตามด้วย maintenance infusion 1-2 g/h ร่วมกับการติดตามระดับแมกนีเซียมในเลือด ทุก 2 ชั่วโมง ให้ระดับแมกนีเซียมในเลือดอยู่ในช่วง 4-5 mEq/L

5. พิจารณารักษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง เมื่อระดับ โพแทสเซียมในเลือดสูงกว่า 5.5 mEq/L โดยสามารถให้การ รักษาด้วย sodium bicarbonate และ/หรือ glucose ร่วมกับ insulin, kayexalate (0.5 g/kg โดยการรับประทาน) ทั้งนี้ควร ระวังการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำตามมา

6. Digoxin-specific antibody fragments (d-Fab) เป็น polyclonal, digoxin-specific antibodies ที่มีสัมพรรคภาพสูง จับกับดิจ็อกซิน และเนื่องจาก d-Fab มีค่าการกระจายตัวสูง จึงสามารถกำจัดดิจ็อกซินจากกล้ามเนื้อหัวใจและเนื้อเยื่อ ต่างๆ แบบไม่ผันกลับได้อย่างรวดเร็วมีประสิทธิภาพและมีผล ข้างเคียงต่ำ ผลข้างเคียงที่อาจพบได้บ่อยได้แก่ การเกิด โพแทสเซียมในเลือดต่ำ (ประมาณร้อยละ 4) โดยอาจเกิด ร่วมกับ dysrhythmia¹¹ และอาจเกิดอาการทางระบบทาง เติ้นอาหารได้¹² โดย d-Fab มีข้อบ่งใช้ในกรณีที่เกิด dysrhythmia ร่วมกับ hemodynamic instability, high-degree AV block, severe ventricular arrhythmia ได้แก่ ventricular fibrillation และ ventricular asystole, refractory ventricular tachycardia การเปลี่ยนแปลงสภาพทางจิต ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง หรือพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดมากกว่า 10 mg ใน ผู้ใหญ่และ 0.3 mg/kg ในเด็ก^{4,10} โดยขนาดการให้ พิจารณา จากการใช้ d-Fab 40 mg (1 vial) สามารถจับกับดิจ็อกซินได้ 0.6 mg ดังนั้นในกรณีที่ไม่ทราบระดับยาดิจ็อกซิน แต่ทราบ ขนาดยาดิจ็อกซินที่ให้ทางปาก สามารถคำนวณขนาด d-Fab ที่ต้องใช้ได้จาก d-Fab dose (no. of vial) = body load (digoxin in mg) / 0.6 (mg/vial) และในกรณีที่ทราบระดับยาในดิจ็อกซิน ในเลือด สามารถคำนวณขนาด d-Fab ที่ต้องใช้ได้จาก d-Fab dose (mg) = (Serum digoxin concentration (ng/ml) x Vd x body weight (kg) / 1000)¹³ อย่างไรก็ตามข้อมูลจนถึงปี 2549 ยังไม่มีการนำเข้า d-Fab ในประเทศไทย

สรุป

ถึงแม้ว่าดิจ็อกซินจะถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคหัวใจมา มากกว่า 200 ปี แต่ภาวะการเกิดพิษจากยายังมีความสำคัญ และเป็นอาการยากในการวินิจฉัย เนื่องจากอาการและอาการ แสดงของการเกิดพิษไม่จำเพาะเจาะจงและอาจเกิดได้ทั้งที่ ระดับยาอยู่ในช่วงการรักษาดังนั้นการมีข้อมูลและตระหนักถึง อันตรายของการเกิดพิษจากดิจ็อกซินการระมัดระวังในการสั่ง ใช้ยาและการใช้ยาอย่างถูกต้องเหมาะสมของผู้ป่วยจะช่วยลด อุบัติการณ์การเกิดพิษจากดิจ็อกซินได้

References

1. Kelly RA, Smith TW. Pharmacological treatment of heart failure. In: Hardman TG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996: 809-38.
2. McEvoy GK. AHFS drug information 2002. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 2002.
3. Mutnick AH. Digoxin In: Schumacher GE, ed. Therapeutic Drug Monitoring. Norwalk: Connecticut: Appleton & Lange, 1995: 469-91.
4. Kelly RA, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. Am J Cardiol 1992; 69: 108G-9G.
5. วัลภา อนันตศาสตร์. ยาในระบบหัวใจและหลอดเลือด พิมพ์ครั้งที่ 1. ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2523.
6. Sonnenblick M, Abraham AS, Meshulam Z, Eylath U. Correlation between manifestations of digoxin toxicity and serum digoxin, calcium, potassium, and magnesium concentrations and arterial pH. Br Med J 1983; 286: 1089-91.
7. Lisalo E. Clinical pharmacokinetics of digoxin. Clin Pharmacokinet 1977; 2: 1-16.
8. Park MK. Use of digoxin in infants and children, with specific emphasis on dosage. J Pediatr 1986; 108: 871-7.
9. Katzung BG, Parmley WW. Cardiac glycosides and other drugs used in congestive heart failure. In: Katzung BG, ed. Basic and clinical pharmacology. 7th ed. Connecticut: Appleton & Lange, 1997: 197-215.
10. Schreiber D. Toxicity, Digitalis [serial online] 2006 [cited 2006 May 21]. Available from: www.emedicine.com/EMERG/topic137.htm
11. Woolf AD, Wenger T, Smith TW, Lovejoy FH Jr. The use of digoxin-specific Fab fragments for severe digitalis intoxication in children. New Eng J Med 1990; 326: 1739-44.
12. Latifi S, Lidsky K, Blumer JL. Pharmacology of inotropic agents in infants and children. Prog Pediatr Cardiol 2000; 12: 57-79.
13. Wells TG, Young RA, Kearns GL. Age-related differences in digoxin toxicity and its treatment. Drug Safety 1992; 7: 135-51.
14. Mahdyoon H, Battilana G, Rosman H, Goldstein S, Gheorghide M. The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988. Am Heart J 1990; 120: 1189-94.

