

Sabit Doz İdame Digoksin Tedavisi Alan Hastalarda

Böbrek Fonksiyonları ile Serum Digoksin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Dr.Haner DİRESKENELİ, Dr.Önder ALPDOĞAN, Uz.Dr.Ruhsar ÖZER,
Doç.Dr.Şule OKTAY, Doç.Dr.Ahmet OKTAY

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Farmakoloji Ana Bilim Dalları, İSTANBUL

ÖZET

Digoksin tedavisi sırasında entoksikasyon ve subterapötik kan düzeyleri sık karşılaşılan sorunlardır. Bu noktaya açıklık getirmek amacıyla 0.25mg/gün idame doz digoksin alan konjestif kalp yetmezlikli (KKY) ve/veya atrial fibrilasyonlu 51 hastada serum digoksin düzeyleri ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişki araştırıldı. Sekiz hastada (%16) subterapötik (<0.8ng/ml), 20 hastada (%40) alt terapötik (0.8-1.0 ng/ml), 13 hastada (%24) terapötik (1.0-1.5 ng/ml), 8 hastada (%16) üst terapötik (1.5-2.0 ng/ml) ve 2 hastada (%4) toksik (>2.0 ng/ml) serum digoksin düzeyleri bulundu. Serum digoksin düzeyleri ile serum kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensi arasında anlamlı ilişki saptandı (P<0.005).

Üst terapötik ya da toksik digoksin düzeyleri olan 10 hastada (>1.5 ng/ml) ileri KKY (NYHA 3. ve 4. fonksiyonel kapasite) ve birlikte çeşitli ek hastalıklar vardı. Bu grupta yaş 71 ±2 yıl, serum kreatinin 1.6 ±0.1 mg/dl, kreatinin klirensi 38.0 ±7.1 ml/dk idi. Subterapötik ve alt terapötik (<1.0 ng/ml) gruba giren 28 hastada ise yaş 64 ±3 yıl, serum kreatinin 1.1 ±0.1 mg/dl, kreatinin klirensi 66.5 ±7.8 ml/dk bulundu. Buna göre entoksikasyon riski yüksek olan grup yaş >70 yıl serum kreatinin >1.5 mg/dl, kreatinin klirensi <40 ml/dk hastalardan oluşurken, subterapötik grupta yaş <60 yıl, serum kreatinin <1.0 mg/dl, kreatinin klirensi >80 ml/dk idi. Bu bulguların ışığında idame doz digoksin tedavisinde entoksikasyonu önlemek ve de sıklıkla karşılaşıldığı gibi subterapötik düzeylerde kalmamak için hastanın böbrek fonksiyonlarının izlenmesi ve serum digoksin düzeylerine göre idame dozun titre edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Digoksin, dijital entoksikasyonu, kreatinin klirensi.

Geliş Tarihi: 13.2.1990

Kabul Tarihi: 7.5.1990

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Ahmet OKTAY

M.Ü.Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.
Altunizade-İSTANBUL

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN RENAL FUNCTIONS AND SERUM DIGOXIN LEVELS IN PATIENTS TREATED WITH A STABLE MAINTENANCE DIGOXIN DOSE

Intoxication and subtherapeutic serum levels are frequent problems in digoxin therapy. In order to enlighten this problem, relationship between serum digoxin levels and renal functions were investigated in 51 patients with congestive heart failure (CHE) and/or atrial fibrillation (AF) who were taking a stable (0.25 mg/day), maintenance digoxin dose. Serum levels were subtherapeutic (<0.8 ng/ml) in 8(%16), lower therapeutic (0.8-1.0 ng/ml) in 20(%40), therapeutic (1.0-1.5 ng/ml) in 13 (%24), upper therapeutic (1.5-2.0 ng/ml) in 8(%16) and toxic (>2.0 ng/ml) in 2(%4) patients. There was a significant relation between serum digoxin levels and serum creatinine and creatinine clearance measurements (P<0.005).

In 10 patients with upper therapeutic and toxic serum digoxin levels (> 1.5 ng/ml), there was severe CHE (NYHA 3. and 4. class) and several other illnesses. In this group age was 71 ±2 years, serum creatinine 1.6 ±0.1 mg/dl, creatinine clearance 38.0 ±7.1 ml/min. In 28 other patients with subtherapeutic and lower therapeutic serum levels (<1.0 ng/ml) age was 64 ±3 years, serum creatinine 1.1 ±0.1 mg/dl and creatinine clearance 66.5 ±7.8 ml/min. According to these results, the group with high risk of intoxication was defined as: age > 70 years, serum creatinine >1.5 mg/dl and creatinine clearance <40 ml/min. Patients with age <60 years, serum creatinine <1.0 mg/dl and creatinine clearance >80 ml/min remained mainly subtherapeutic.

As a result, in maintenance dose digoxin therapy, in order to prevent intoxication and commonly occurring subtherapeutic levels, renal functions should be monitored closely and dose should be titrated according to serum digoxin levels.

KeyWords: Digoxin, digitalis intoxication, creatinine clearance.

Özellikle sinüs ritmindeki hafif-orta derece konjestif kalp yetmezliklerindeki (KKY) rolleri hala tartışmalı olmakla beraber, dijitalis glikozidleri, her tip kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyonda (AF) sık kullanılan bir ilaç grubu olmayı sürdürmektedirler. Digoksin, nispeten kısa yarılanma ömrü ve serum düzeyinin rutin kullanıma girmiş RIA kitlelerle ölçülebilmesi nedeniyle bu grubun en çok tercih edilen üyesidir. Ancak digoksinin toksik/terapötik endeksinin dar olması, başka ilaçlarla etkileşebilmesi, böbrek fonksiyonlarının bozulması ile atılımının önemli ölçüde azalması ve toksisitesinin fatal olabilmesi gibi nedenler haklı olarak hekimleri digoksin kullanımında oldukça temkinli ve bazen çekingen davranmaya yöneltmektedir. Gerçekten de özellikle serum digoksin düzeyi tayinlerinin yaygınlaşmadığı 1980 öncesi dönemlerde uzun süreli digoksin tedavisi altındaki hastalarda entoksikasyon oranının hiç de az olmadığı bilinmektedir (1,2). Ancak destekler çalışma olmamakla beraber çoğu klinisyenin gözlemi özellikle RIA ölçümlerinin yaygınlaşmasıyla beraber* son 10 yılda bu oranların düştüğü şeklindedir (3). Öte yandan terapötik sınırlar içinde de serum digoksin düzeyleri ile pozitif inotropik etki arasında doğrusal bir ilişki olduğu, diğer bir anlatımla alt terapötik zonda etkinin de az olacağı bilinen bir gerçektir (4).

Ülkemizde de yaygın olarak kullanılan digoksin, hekimlerimizce idamede genellikle günde yarım tablet (0.125mg/gün) veya haftada beş gün bir tablet (yaklaşık 0,180 mg/gün) şeklinde ve serum düzeylerine bakılmaksızın verilmektedir. Ancak çoğu zaman hem klinik gözlemler, hem de serum düzeyleri ölçümleri bu dozlarda digoksin ile yeterli dijitalizasyonun sağlanamadığını göstermektedir. Bu durumun değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmada sabit bir dozda (0.250 mg/gün) digoksin alan hastalarda serum düzeyleri ölçülmüş ve bunun yaş, serum kreatinin düzeyleri ve kreatinin klirensi değerleri ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya 1987-89 döneminde M.Ü.T.F. Dahiliye ve Kardiyoloji polikliniklerine digoksin kullanmakta iken başvuran hastalarla, hastanemiz dahiliye ve yoğun bakım servislerinde digoksin başlanan toplam 51 hasta (18 erkek-33 kadın) katıldı. Hastaların yaş ortalaması, 66 ± 1 yıldır (23-81 arası). Hastaların 30'u sinüs ritminde KKY, 12'si AF ritminde KKY, 9'u yalnızca AF nedeniyle digoksin kullanmakta idiler. Bir hastada nodal ritim vardı.

Çalışmada idame tedavisinin etkinliği araştırıldığından, stabil kan düzeylerinin sağlanması

amacıyla hastaların en az 5 digoksin yarı-ömrü süresince (yaklaşık 7 gün) (5) günde 1 tablet digoksin almaları önkoşul kabul edildi. Bu bir haftanın sonunda son tablet alınımından 24 saat sonra ticari RIA kitleleri kullanılarak serum digoksin düzeyleri ölçüldü. Kullanılan kite göre terapötik digoksin seviyesi 0.8-2 ng/ml arası kabul edildi. Dört hasta serum digoksin düzeyini etkilediği bilinen ilaçlardan verapamil kullanmakta idi. Ancak hiçbirinde digoksin düzeyi 0.8 ng/ml nin üstünde olmadığından bu hastalar da verapamil kesilmeden çalışmaya alındılar. Digoksin düzeyini etkilemediği bilinen diğer ilaçlar da (nitrat, diüretik, anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri vb.) klinik gereksinim doğrultusunda aynı dozlarda kullanıldılar. Hastaların digoksin düzeyi tayinleri ile aynı zamanda serum kreatinin, elektrolit ve transaminaz düzeyleri tayin edildi ve 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirmede Student-t testi ve çoklu (multiple) regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Ellibir hastanın serum digoksin düzeyi ortalaması 1.09 ± 0.06 ng/ml (0.31-2.40 ng/ml arası) idi ve terapötik sınırlar içindeydi. Sekiz vakanın (%16) sub-terapötik, 20 vakanın (%40) alt terapötik, 13 vakanın (%24) terapötik, 8 vakanın (%16) üst terapötik ve 2 vakanın (%4) toksik grupta yer aldığı saptandı (Tablo D-

Ellibir hastanın serum kreatinin ortalaması 1.2 ± 0.1 mg/dl (0.6-2.8 mg/dl arası), kreatinin klirensi 58.1 ± 4.1 ml/dk (11-147 ml/dk arası) bulundu. Hastaların serum digoksin düzeyleri ile yaş, serum kreatinin ve kreatinin klirensi değerleri arasındaki ilişki çoklu regresyon analizi ile karşılaştırıldı ve önemli bir korelasyon saptandı (r=0.5672, P<0.0004). Bu korelasyona yaşın katkısı önemsiz bulunurken, kreatinin klirensinin katkısının en önemli olduğu görüldü (P<0,02).

Ayrıca hastalar serum kreatinin ve kreatinin klirensi değerlerine göre 3 ayrı gruba bölünerek bu grupların serum digoksin düzeyleri karşılaştırıldı (Tablolar 2 ve 3). Buna göre serum digoksin düzeyleri karşılaştırıldı (Tablolar 2 ve 3). Buna göre serum kreatininini 1.0 mg/dl'nin altında olan grupta serum digoksin düzeyi, 1.5 mg/dl'nin üstünde olan gruptan anlamlı derecede düşük bulundu (P<0.005). Kreatinin klirensi 40 ml/dk'nın altında olan hastaların digoksin ortalaması da 80 ml/dk'nın üstünde olanlardan anlamlı derecede yüksek idi (P<0.005)

Üst terapötik ya da toksik digoksin seviyeleri olan 10 hasta (>1.5 ng/ml) birlikte ayrıca değerlendiril-

Tablo 1. Günde 0.25 mg Digoksin Alan 51 Hastanın Serum Digoksin Düzeylerine Göre Dağılımları

	Serum digoksin düzeyi (ng/ml)	Hasta sayısı n(%)
Subterapötik	<0.8	8 (%16)
Alt terapötik	0.8 -1.0	20(%40)
Terapötik	1.0 - 1.5	13(%24)
Üst terapötik	1.5 - 2.0	8(%16)
Toksik	>2.0	2(%4)

diğinde, bu hastaların hepsinin ileri KKY olan, (NYHA göre 3. veya 4. fonksiyonel kapasite) ve ayrıca başka hastalıkları bulunan vakalar olduğu görüldü (7 koroner arter hastalığı, 5 diabetes mellitus ve 3 kronik obstrüktif akciğer hastalığı). Bu grupta ortalama yaş 71 ±2 yıl, serum kreatinini 1.6±0.1 mg/dl ve kreatinin klirensi 38.0 ± 7.1 ml/dk idi.

Sekiz hasta subterapötik (<0,8 ng/ml) ve 20 hasta alt terapötik (0.8-1.0 ng/ml) serum digoksin düzeylerine sahiptiler. Bu grupta ortalama yaş 64 ± 3 yıl, ortalama kreatinin 1.1 ± 0.1 mg/dl ve kreatinin klirensi 66.5 ± 7.8 ml/dk idi.

Yalnızca 2 hastada toksik olarak kabul edilebilecek serum digoksin düzeyi vardı. Bunlardan biri birlikte diabetes mellitus ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan 73 yaşında bir erkek hasta idi. Digoksin düzeyi 2.4 ng/ml, serum kreatinini 2.8 mg/dl ve kreatinin klirensi 11.0 ml/dk olan bu hastanın 110/dk AF ritmi vardı; ancak klinik olarak entoksikasyon bulgusu yoktu. Yetmişbeş yaşında bir bayan olan diğer hastada da birlikte diabetes mellitus vardı. Digoksin düzeyi 2.13 ng/ml, serum kreatinini 1.4 mg/dl ve kreatinin klirensi 17.0 ml/dk idi. EKG'de 60/dk hızında nodal ritm saptanan hasta dijital entoksikasyonu olarak kabul edildi ve digoksin kesildi. Ertesi gün ölçülen digoksin düzeyi 1.66 ng/ml idi ve ritm AF döndü. Hastada digoksin daha sonra 0.125 mg/gün idame ile sürdürüldü. Ayrıca 6 hastada 1°AV Blok (PR>0.20 sn) saptandı ancak hiçbir hastada klinik olarak entoksikasyon yoktu.

Hiçbir hastada hipokalemi (K<3.5 mEq/l) ve EKG'de tedavi gerektirecek sayıda (>5/dk) ventriküler erken vuru saptanmadı. Ağır KKY ve pulmoner hipertansiyonu olan bir vakada SGOT: 69 U/l, SGPT: 286 U/l bulundu ve yüksekliğin konjestif karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu düşünüldü. Bu hastada serum digoksin düzeyi 1.55 ng/ml idi. Diğer hastalarda normalin 1.5 katını aşan transaminaz yükseklikleri saptanmadı.

Tablo 2. Gruplara Göre Kreatinin-digoksin İlişkisi

	Ortalama serum kreatinin düzeyi (mg/dL) (ortal±SEM)	Ortalama serum digoksin düzeyi (ng/ml) (ort ± SEM)
Grup I (Kreat: < 1 mg/dl) n:13	0.8 ± 0.1	0.87 ± 0.04
Grup II (Kreat: 1-1.5 mg/dl) n:29	1.2 ± 0.1	1.10 ± 0.08
Grup IH (Kreat: > 1.5 mg/dl) n:9	1.8 ± 0.2	1.37 ± 0.19

* I-III: p<0.005) (Kreat: Serum kreatinin düzeyi.).

Tablo 3. Gruplara Göre Kreatinin Klirensi-digoksin İlişkisi

	Kreatinin klirensi (ml/dak) (ort ± SEM)	Ortalama serum digoksin düzeyi (ng/ml) (orr±SEM)
Grup I (CI Cr 0-40 ml/dak) n:17	28.7 ± 2.0	1.30 ±0.12
Grup II (CI Cr 40-80 ml/dak) n:24	59.2 ± 2.5	1.05 ± 0.07
Grup III (CI Cr > 80 ml/dak) (• I-III P <0.005) (CI Cr: 24 saatlik kreatinin klirensi)	104.9 ± 17.3	0.81 ± 0.07*

TARTIŞMA

Dijitalis glikozidlerinin KKY tedavisindeki rolü son yıllarda önemli bir tartışma konusudur. Bir dönem özellikle sinüs ritmindeki vakalarda etkisiz olduğu öne sürülmekle beraber, büyük hasta gruplu, titiz yapılmış kontrollü çalışmalarla digoksin 80'li yılların sonunda yeniden popülerite kazanmaktadır (6-9). Sağ kalıma olan etkisi henüz kanıtlanmamış olmakla beraber digoksin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve egzersiz toleransını arttırmakta, kardio-toraksik endeksi azaltmakta ve özellikle ileri derecede yetmezliği olan vakalarda bırakıldığında semptomlarda artış görülmektedir (10). Bu nedenle 3 ve 4. (NYHA) fonksiyonel kapasitedeki hastalar başta olmak üzere, diüretik ve vazodilatörlerle beraber yaygın olarak kullanımı sürdürmektedir.

Digoksinin pozitif inotropik etkisinin kardiovasküler ve santral sinir sistemine toksik etkileri çıkana dek serum düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Ancak özellikle sinüs ritmindeki vakalarda 1.5-2 ng/ml'nin üstündeki serum düzeylerinin tedaviye daha fazla katkı sağladığı gösterilememiştir (4). Bu nedenle son dönemde digoksinin değerlendirildiği tüm klinik çalışmalarda verilen dozdan bağımsız olarak serum digoksin düzeylerinin 0.8-2.0 ng/ml arasında olması sağlanmıştır.

Normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda ortalama yan ömrü 36 saat olan digoksinin %90'i değişmeden böbreklerle atılır (11). Böbrek fonksiyonlarındaki azalma digoksinin klirensini düşüren önemli nedendir (12). Yaşlılarda kas kitlesinde azalma olduğundan, üre ve kreatinin değerleri normal sınırlarda kaldığı halde glomerül filtrasyon hızı (GFR) yarıya dek inebilir. Sonuçta digoksin yan-ömrü 40-50 saate dek uzar ve entoksikasyon riski artar. Bu nedenle digoksin kullanımını pratik ve güvenilir kılmaya yönelik yaş, ağırlık, böbrek fonksiyonları, elektrolit düzeyleri ve ek hastalıklar gibi çok çeşitli faktörleri kapsayan nomogram (5) ve kompüter programları (13) geliştirilmiştir. Ancak dijital toksisitesini azaltıcıları gösterilmiş olmakla beraber bu programlar her hasta için optimal idame dozunu belirlemede başarısız kalmakta ve genellikle sabit bir idame dozu ile başlangıcı takiben klinik ve laboratuvar "feedback"e dayalı ampirik bir yaklaşım zorunlu olmaktadır (14).

Biz de bu çalışmada sabit bir idame dozunun (0.25 mg/gün) çoğunda hafif-orta KKY olan, böbrek fonksiyonları yarıya inmiş ancak ortalama kreatinin düzeyi normal sınırı aşmayan, genelde orta yaşlı bir hasta grubunda dijitalizasyonu sağlamadaki etkinliğini ve digoksin düzeylerinin böbrek fonksiyonları ile olan ilişkisini araştırdık. Sonuçta 0.25 mg/gün digoksin çoğu vakada (%80) terapötik sınırlarda bir dijitalizasyon sağlarken, %16 vakada subterapötik ve %4 vakada toksik düzeylere neden olmuştur. Klinik olarak yalnızca bir vakada (%2) entoksikasyon bulguları belirlenmiştir. Bu sonuçlar literatürde desteklenmektedir. Son yıllarda sinüs ritmindeki KKY'lerde digoksin diğer ajanlarla karşılaştıran büyük hasta gruplu çalışmalardan milrinone-digoksin çalışmasında 62 vakada 0.21 mg/gün ortalama ile 1.1 ng/ml (6), digoksin-xamoterol çalışmasında 104 vakada 0.25 mg/gün ile 0.87 ng/ml (7) ve sinüs ritmindeki KKY'de digoksin çalışmasında 20 vakada 0.391 mg/gün ile 1.75 ng/ml (8) serum digoksin seviyeleri sağlanmıştır. Hiçbir vakada ciddi kardiyak toksisite bildirilmemektedir.

Digoksin tedavisinin en korkulan yönü olan entoksikasyon riski açısından çalışmanın ayrıntılı analizi an-

lamalı sonuçlar vermektedir. 0.25 mg/gün idame dozu, serum kreatininini 1.0 mg/dl'nin altında olan 13 vakada en yüksek 1.2 ng/ml serum digoksin düzeyi sağlarken, 1-1.5 mg/dl arasında olan 29 vakanın yalnızca 5 tanesinde 1.5 ng/ml'nin üstünde düzeye neden olmuştur. Aynı şekilde kreatinin klirensi 80 ml/dk'nın üstünde olan 10 vakada en yüksek 1.05 ng/ml serum düzeyi görülürken, 40-80 ml/dk arasındaki 24 vakanın yalnızca dördünde 1.5 ng/ml'nin üstüne çıkmıştır. Bu bulgularla entoksikasyon riski yüksek olan grup 1.5 mg/dl'nin üstünde serum kreatininini ve 40 ml/dk'nın altında kreatinin klirensi olan, genellikle birlikte eş hastalığı bulunan, 70 yaş ve üstü hastalardan oluşmaktadır.

Bir başka gözlemimiz ise yarıdan fazla vakada optimal dijitalizasyona 0.25 mg/gün doz ile ulaşamamıştır (8 vakada subterapötik, 20 vakada düşük terapötik serum seviyeleri). Genel olarak bu vakalarda serum kreatininini 1 mg/dl'nin altı, kreatinin klirensi 80 ml/dk'nın üstüdür ve hastalar 60 yaş altıdır. Bu hastalarda serum düzeylerinin monitörizasyonu ve klinik değerlendirme ile optimal serum düzeyleri sağlanana dek günlük digoksin dozunu artırılması gereklidir. Literatürde de bu gözlemimizi destekler şekilde, böbrek fonksiyonları normal hastalarda 0.375 ile 0.5 mg/gün ortalama digoksin dozlarının entoksikasyon görülmeden kullanıldığı çalışmalar vardır (9,15).

Toksik/terapötik endeksi dar olan digoksin bu çalışmanın da gösterdiği gibi dikkatli kullanılması gereken bir ilaçtır. Entoksikasyon ve özellikle subterapötik düzeyler pek de nadir olmayarak karşılaşılan durumlardır. Ancak buna karşın digoksinin bir çok ülkede olduğu gibi Türkiye'de de sıklıkla uygunsuz ya da gereksiz kullanıldığı görülmektedir. Özellikle sinüs ritmindeki hafif-orta KKY'lerde digoksin ilk seçilecek ilaç değildir ve klinik ve laboratuvar açıdan hastanın izlemine yetersiz olduğu koşullarda kullanımdan kaçınılması gereklidir.

Digoksin verilmesinin endike görüldüğü durumlarda ise hastanın başlangıç böbrek fonksiyonlarının bilinmesi zorunludur. Böbrek fonksiyonlarının bozuk olduğu basitçe üre ve kreatinin düzeylerinin tayini ile saptanan hastalarda idame dozu düşük başlanmalı ve serum düzeylerinin tayini ve klinik değerlendirme ile ayarlanmalıdır. Yaşlı hastalarda ise GFR'nin üre ve kreatinin değerleri yükselmeden de önemli oranda düşebileceği unutulmamalıdır.

Buna karşın böbrek fonksiyonlarının normal olduğu belirlenen 60 yaş ve altı hasta grubunda ise idame dozu gereksiz yere düşük tutulmamalı ve or-

talama bir doz olarak bu çalışmada kullanılan 0,25 mg/gün ile başlanmalıdır. Yine her hasta için optimal doz klinik değerlendirme ve serum düzeyleri ile belirlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Beller GA, Smith TW, Abelmann WH, Haber E, Hood WB: Digitalis intoxication. A prospective clinical study with serum level correlations. N Engl J Med 284: 989-997, 1974.
2. Liverpool Therapeutics Group. Use of digitalis in general practice. Br Med J 2:673-675,1978.
3. Antman EM, Smith TW: Digitalis Toxicity. Ann Rev Med 36: 357-367,1985.
4. Smith TW: Digitalis. Mechanisms of action and clinical use. N. Engl J Med 318: 358-385,1988.
5. Jelliffe RW, Brooker G: A nomogram for digoxin therapy. Am J Med 57:63-68,1974.
6. DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W, Moran J, Schlant RC, Wright Rt A comparison of oral milrinana, digoxin and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. N Engl J Med 320: 677-683,1989.
7. The German and Austrian Xamoterol Study Group. Doubleblind placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. Lancet ii: 489-493, 1988.
8. Guyatt GH, Sullivan MJJ, Fallen EL, Tihal H, Rideout E, Halcrow S: A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. Am J Cardiol 61: 371-375,1988.
9. Captopril-Digoxin Multicenter Research Group Comparative effects of therapy with Captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. JAMA 259: 539-544, 1988.
10. Digoxin: New answers, new questions. Lancet ii: 79-80, 1989.
11. Doherty JE: Modern Use of Digitalis. In: Hurst JW ed Clinical Essays on the Heart. Volume I. New York. Mc GrawHill. 1983: 145-173.
12. Minson RB. McRitchie RT: Digoxin in the 1980s. Med J Aust 147: 403-408,1987.
13. Jelliffe RW, Buell J, Kalaba R: Reduction of digitalis toxicity by computer-assisted glycoside dosage regimens. Ann Int Med 77: 891-906,1972.
14. Peck CC, Sheiner CB: Computer assisted digoxin therapy N Engl J Med 289: 441-445,1973.
15. Lee DC; Johnson RA, Bingham JB, Leahy M, Dinsmore RE, Goroll AH: Heart failure in outpatients: A randomised trial of digoxin versus placebo. N Engl J Med 306: 699-705,1982.