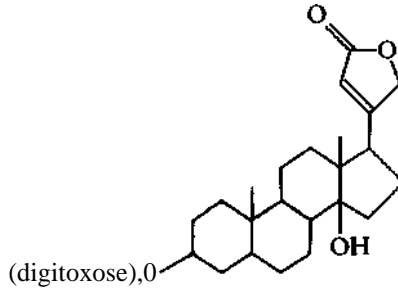


Digitoxin

Synonyma:

3 β , 14 β -Dihydroxy-5 β , 14 β -card-20(22)-enolid-3-tridigitoxosid

Chemische Formel:



Vorkommen:

Digitalis purpurea
 Digitalis lamata
 Digimerck Ampullen 0,25 mg (Merck)
 Digimerck Dragees (Merck)
 Digimerck minor Tabletten (Merck)
 Digimerck Tabletten 0,07 mg/0,1 mg (Merck)
 Digimerck Tropfen (Merck)

Digitoxin »Didier« Tabletten (Hormosan)
 Digitoxin Hameln Dragees 0,1 mg/0,05 mg (Hameln)
 Digitoxin Hameln Tabletten (Hameln)
 Ditaven-Gel (Cascan)
 Ditaven-Lotio (Cascan)
 mono-glycocard Tabletten (R.A.N.-Pharm)
 Tardigal Injektionslösung i.v. (Beiersdorf)
 Tardigal Lactabletten (Beiersdorf)

Wirkungscharakter:

Herzwirks. pflanzl. Glukosid. Digitoxin ist ein Purpurea-Glykosid, bestehend aus Digitoxigenin und 3 Molekülen Digitoxose. Der genaue Wirkungsmechanismus ist noch nicht hinreichend aufgeklärt, er beruht wahrscheinlich auf einer erhöhten Verfügbarkeit von Calcium-Ionen an den kontraktilen Elementen infolge einer Hemmung von Ionenpumpen an der Zellmembran und an intrazellulären Strukturen. Neben der positiv inotropen Wirkung am Myokard kommt es zu einer direkten und indirekten (vagalen) Hemmung am Sinus- und AV-Knoten. In toxischen Dosen zeigt sich eine Verkürzung der ventrikulären Refraktärperiode und Steigerung der Automatizität ektopischer Erregungszentren. 24 Metaboliten sind herzwirksam; sie werden inaktiviert durch Glukuromidierung und Sulfatbindung.

Pharmakokinetik: Digitoxin wird nach p.o. Gabe zu 90-100 % resorbiert, etwa 15 % davon im Magen und etwa 70 % im Duodenum. Maximale Plasmaspiegel treten nach etwa 1 h auf (0,5-4 h). Die Plasmaproteinbindung beträgt 94-97 %, bei urämischen Patienten liegt sie unter 90 %. Das V_D beträgt nach einer Distributionsphase von 4-10 h etwa 0,4-0,7 l/kg.

Digitoxin wird in der Leber und in anderen Geweben zu etwa 85-90 % (nach akuter Gabe zu 70 %) zu teilweise aktiven Bis- und Monodiagitoxosen und zu Digitoxigenin metabolisiert. Einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen 26 %. Zu etwa 8 % entsteht Digoxin. Bei schwerer Leberinsuffizienz werden nur etwa 12 % der Dosis metabolisiert. Über die Niere werden 60 % der täglichen Dosis ausgeschieden, davon etwa 1/3 als unverändertes Digitoxin.

Die HWZ beträgt 5-7,5 (bis 10) Tage. Bei chronischen Lebererkrankungen ist sie geringfügig auf 4,4 Tage verringert. Sie ist bei schwerer Niereninsuffizienz nur relativ gering auf 6-8 Tage verlängert; die über die Nieren ausgeschiedene Menge kann jedoch vermindert sein. In den Fäzes erscheinen 40 % der tgl. Dosis.

Pro Tag werden nur etwa 11 % der gesamten im Körper vorhandenen Digitoxinmenge ausgeschieden, 4 % renal und 7 % extrarenal. 90 % werden bei Dauertherapie zu gleichen Teilen im ersten 24-Stunden-Urin und im Stuhl ausgeschieden (Lukas).

Toxizität:

Therapeut. Dosis: 3-39 (ig/l im Blut)

Tox. Dosis: 26—43 (ig/l im Blut)

Letale Dosis: 800 ug/l im Blut (24 Fälle, 2-25 (ig, Bismuth)

Symptome:

Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gelbsehen, Verwirrtheit. EKG: Tachykardie, AV-Block, Vorhofflimmern, später Bradykardie, Asystolie, Schock

Nachweis:

RIA, ATP-ase Hemmtest (Bentley)

Therapie:

Kohle-Pulvis (10 g) nach oraler Aufnahme, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat; Plasmaexpander im Schock, Natriumbikarbonat-Infusion zum Azidoseausgleich, Antidot: Digitalis-Antidot-BM (1. Std. 160 mg, dann 4 Std. je 80 mg) Passagerer Herzschrittmacher, Hämoperfusion wesentlich unwirksamer als Antidot!

Literatur:

- BEERMANN, B., HELLSTROM, K., ROSEN, A.: Fate of orally administered ³H-digitoxin in man with special reference to the absorption. *Circulation* 43: 852-861,1971
- BENTLEY, J. D., BURNETT, G. H., CONKLIN, R. L., WASSERBURGER, R. H.: Clinical application of serum digitoxin levels. *Circulation* 41: 67-75,1970
- BISMUTH, C, GAULTIER, M., CONSO, F., EFTHYMIOU, M., L.: Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. *Clin. Tox.* 6: 153-162,1973
- DOMART, Y., BISMUTH, C, SCHERMANN, J. M., ABUAF, N., PONTAL, P. G., BAUD, F., BOLO, A., GAILLOT, M., FOURNIER, P. E.: Intoxication par la digitoxine: reversible d'une fibrillation ventriculaire par fragments Fab d'anticorps anti-digitoxine. *Nouv. Presse med.* 11, 3827 (1982)
- GILFRICH, H. J., KASPER, W., MEINERTZ, T. et al.: Successful treatment of massive digitoxin overdose by charcoal hemoperfusion. *Vet. Hum. Tox.* 21: 18-19,1979
- GjERDRUM, K.: Determination of digitalis in blood. *Acta Med. Scand.* 187: 371-379,1970
- HANSTEEN, V., JACOBSEN, D., KNUDSEN, K. et al.: Acute, massive poisoning with digitoxin: report of seven cases and discussion of treatment. *Clin. Tox.* 18: 679-692,1981
- LUKAS, D. S., PETERSON, R. E.: Double isotope dilution derivative assay of digitoxin in plasma, urine, and stool of patients maintained on the drug. *J. Clin. Invest.* 45: 782-795,1966
- LUKAS, D. S.: Some aspects of the distribution and disposition of digitoxin in man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 179: 338-361,1971
- RASMUSSEN, K., JERVELL, J., STORSTEIN, O.: Clinical use of bio-assay of serum digitoxin activity. *Eur. J. Clin. Pharm.* 3: 236-242,1971
- SMITH, T. W.: Radioimmunoassay for serum digitoxin concentration: methodology and clinical experience. *J. Pharm. Exp. Ther.* 175: 352-360,1970
- SMITH, T. W., HABER, E.: Digitoxin intoxication. *J. Clin. Invest.* 49, 2377-2386 (1970)
- STORSTEIN, L.: Studies on digitalis. I. Renal excretion of digitoxin and its cardioactive metabolites. *Clin. Pharm. Ther.* 16: 14-24,1974
- STORSTEIN, L.: Studies on digitalis. IV. A method for thin-layer Chromatographie Separation and determination of digitoxin and cardioactive metabolites in human blood and urine. *J. Chrom.* 117: 87-96,1976a
- STORSTEIN, L.: Studies on digitalis. VII. Influence of nephrotic Syndrome on protein binding, pharmacokinetics, and renal excretion of digitoxin and cardioactive metabolites. *Clin. Pharm. Ther.* 20: 158-166,1976b
- STORSTEIN, L.: Studies on digitalis. VIII. Digitoxin metabolism on a maintenance regimen and after a Single dose. *Clin. Pharm. Ther.* 21: 125-140,1977
- THOMAS, F., LA BARRE, J., RENAUX, J., DRAUX, E.: A therapeutic catastrophe, entailing 16 exhumations, following the administration of digitoxin instead of oestradiol benzoate to prostatic Cancer patients: identification of the poison. *Med. Sei. Law* 19: 8-18,1979