

SỬ DỤNG HỢP LÝ, AN TOÀN DIGOXIN TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Nguồn: *US Pharm.* 2015;40(2):44-48

Người dịch: Dương Thị Thanh Mai, Lương Anh Tùng

Digoxin là glycosid tim có tác dụng tăng sức co bóp cơ tim và thay đổi cung lượng tim, được dùng để điều trị suy tim, rung nhĩ và một số trường hợp ngoài chỉ định được phê duyệt. Thuốc được chứng minh làm giảm tỷ lệ nhập viện nhưng không làm giảm tử vong ở bệnh nhân suy tim. Digoxin kiểm soát hiệu quả nhịp tim ở bệnh nhân rung nhĩ, tuy nhiên còn nhiều tranh cãi về ảnh hưởng của thuốc trên nguy cơ tử vong ở nhóm bệnh nhân này. Hiện tại, sử dụng digoxin tương đối hạn chế do phạm vi điều trị hẹp của thuốc và cần giám sát chặt chẽ trong quá trình điều trị. Digoxin có nhiều tác dụng không mong muốn, tương tác thuốc và có khả năng gây ngộ độc. Tuy có những hạn chế trên, digoxin vẫn có vị trí nhất định trong phác đồ điều trị.

Digoxin là glycosid tim được chiết tách từ cây dương địa hoàng tía. Năm 1785, nhà hóa học, thực vật học và vật lý học người Anh, William Withering đã công bố kết quả nghiên cứu của mình về khả năng sử dụng cây *Digitalis purpurea* để điều trị phù do tim (suy tim sung huyết). Tuy đã được sử dụng trên lâm sàng trong thời gian dài, nhưng Cơ quan quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) chỉ phê duyệt chỉ định điều trị suy tim cho digoxin vào những năm cuối của thập niên 90. Một chỉ định khác được FDA công nhận là điều trị rung nhĩ. Trên lâm sàng, digoxin còn được sử dụng ngoài chỉ định được phê duyệt (off-label) trong điều trị loạn nhịp nhanh của thai nhi, nhịp nhanh trên thất, tâm phế mạn và tăng áp phổi.

Cơ chế tác dụng của thuốc dựa trên khả năng ức chế bơm $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, tăng trao đổi natri-calcium; làm tăng nồng độ calci nội bào, dẫn đến tăng co bóp cơ tim. Digoxin cũng có các đặc tính cường phó giao cảm. Do làm tăng trương lực phế vị ở nút xoang nhĩ và nút nhĩ thất, digoxin làm chậm nhịp và dẫn truyền nhĩ thất. *Bảng 1* tóm tắt một số đặc tính dược lý quan trọng của digoxin.

Mặc dù đã được tìm thấy từ tương đối lâu, nhưng việc sử dụng digoxin trong thực hành bị hạn chế bởi một số yếu tố bao gồm phạm vi điều trị hẹp, yêu cầu giám sát chặt chẽ, có nhiều tác dụng không mong muốn và khả năng tương tác với nhiều thuốc. Tuy vậy, digoxin vẫn có vai trò nhất định trong điều trị suy tim, rung nhĩ và còn được sử dụng trong một số trường hợp khác ngoài chỉ định được phê duyệt. Với những chỉ định này,

digoxin được coi như một liệu pháp thay thế hơn là lựa chọn đầu tay.

Theo các hướng dẫn điều trị hiện nay, digoxin có thể được sử dụng để bổ sung cùng chẹn beta hoặc thuốc ức chế men chuyển/ chẹn thụ thể AT1 trong kiểm soát suy tim sung huyết. Digoxin làm chậm nhịp tim và giảm bệnh suất ở bệnh nhân rung nhĩ. Thuốc chủ yếu được sử dụng như một liệu pháp điều trị bổ sung cho bệnh nhân rung nhĩ có nhịp tim không được kiểm soát hoàn toàn bằng chẹn beta. Nhờ tác dụng cơ cơ dương tính, digoxin có thể có tác dụng trong trường hợp tăng áp động mạch phổi, tuy nhiên cần có thêm nghiên cứu để đánh giá những tác động lâu dài của digoxin với nhóm bệnh nhân này.

Digoxin và suy tim

Suy tim sung huyết là một dạng suy giảm chức năng tim liên quan đến giảm co bóp cơ tim, giãn tâm thất/áp lực đổ đầy tim hoặc cả hai yếu tố trên. Trong suy tim sung huyết, co bóp của tim giảm, làm giảm cung lượng tim. Digoxin có hiệu quả trên bệnh nhân suy tim sung huyết nhờ đặc tính cơ cơ dương tính. Mặc dù các nghiên cứu đã chỉ ra rằng digoxin làm giảm tỷ lệ nhập viện và cải thiện triệu chứng của suy tim, khả năng làm giảm tỷ lệ tử vong của thuốc vẫn chưa được chứng minh.

Vai trò của digoxin trong điều trị suy tim đã được đánh giá trong nhiều nghiên cứu lâm sàng. Trong một nghiên cứu mù đôi có kiểm soát về việc sử dụng digoxin trong điều trị suy tim sung huyết, bệnh nhân có suy giảm chức

Bảng 1: Tóm tắt một số đặc tính dược lý quan trọng của digoxin

Liều	Hiệu chỉnh liều	Nồng độ điều trị trong huyết thanh	Sinh khả dụng	Dược động học
Suy tim				
- Liều nạp (LD): Không khuyến cáo - Liều duy trì (MD): 0,125 - 0,25 mg/ngày	MD: Thanh thải creatinin (ClCr) >120 mL/phút: 0,25 mg dùng 1 lần/ngày; ClCr 80-120 mL/phút: xen kẽ 0,25 mg và 0,125 mg dùng 1 lần/ngày; ClCr 30-80 mL/phút: 0,125 mg dùng 1 lần/ngày; ClCr <30 mL/phút: 0,125 mg mỗi 48 giờ. Bệnh nhân >70 tuổi nên dùng 0,125 mg/ngày hoặc cách một ngày dùng một lần. Giảm nửa liều cho bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối.	0,5-0,9 ng/mL	Uống: 70%; Viên nang: 90%; Elixir: 80%; Đường tĩnh mạch: 100%	Thời gian thuốc phát huy tác dụng: đường tĩnh mạch: 15-30 phút; uống: 30-120 phút. Tác dụng đỉnh: đường tĩnh mạch: 1-3 giờ; uống: 2-6 giờ.
Rung nhĩ				
- LD: 0,25 mg đường uống/tĩnh mạch mỗi 2 giờ (tối đa 1,5 mg/24 giờ); - MD: 0,25-0,375 mg đường uống/tĩnh mạch mỗi ngày	MD: ClCr >50 mL/phút: không cần hiệu chỉnh liều; ClCr 10-50 mL/phút: 25%-75% liều bình thường hàng ngày, mỗi 36 giờ; ClCr <10 mL/phút: 10%-25% liều hàng ngày mỗi 48 giờ. Bệnh nhân lọc máu liên tục: 25%-75% liều hàng ngày mỗi 36 giờ.	0,8-1,2 ng/mL	Không áp dụng	Không áp dụng

năng cơ tim được lựa chọn ngẫu nhiên để dùng digoxin hoặc placebo trong vòng 7 tuần. Nhóm bệnh nhân dùng placebo có tình trạng bệnh xấu đi nhanh hơn nhiều so với nhóm dùng digoxin. Chức năng của tim, lượng giá thông qua phân suất tổng máu, được cải thiện rõ rệt ở nhóm bệnh nhân dùng digoxin. Nhiều thử nghiệm lâm sàng khác cũng cho thấy tác dụng cơ cơ dương tính của digoxin có hiệu quả trong kiểm soát suy tim sung huyết.

Theo hướng dẫn kiểm soát suy tim của Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ/Hội Tim Hoa Kỳ năm 2013 (ACCF/AHA), digoxin cải thiện các

triệu chứng, chất lượng cuộc sống và dung nạp gắng sức ở bệnh nhân suy tim ở mức độ nhẹ và trung bình, không phụ thuộc vào nhịp nền của bệnh nhân (nhịp xoang nhĩ bình thường hay rung nhĩ). Do đó, digoxin có thể được xem như một liệu pháp điều trị bổ sung cho bệnh nhân có các triệu chứng suy tim dai dẳng dù đã điều trị với thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể AT1 hay các thuốc chẹn beta. Digoxin còn có thể được sử dụng cho các bệnh nhân suy tim giai đoạn C (bệnh tim cấu trúc có các triệu chứng suy tim trước đây hoặc hiện có) hay suy tim giai đoạn D (triệu chứng suy tim lúc nghỉ và tái nhập viện dù đã được

điều trị). Bệnh nhân suy tim không nên sử dụng digoxin mà không dựa trên nền thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn beta. Mặc dù digoxin được kê đơn cho bệnh nhân suy tim và rung nhĩ, khi dùng đồng thời với thuốc chẹn beta, digoxin thường có hiệu quả hơn trong kiểm soát đáp ứng tâm thất, đặc biệt là khi gắng sức.

Liều khởi đầu của digoxin là 0,125 mg đến 0,25 mg uống hàng ngày. Cần hiệu chỉnh liều dựa trên chức năng thận và tuổi của bệnh nhân (bảng 1). Nồng độ đích cần đạt của digoxin trong huyết thanh với bệnh nhân suy tim dao động từ 0,5 ng/mL đến 0,9 ng/mL.

Tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của suy tim

Digoxin có tác dụng làm giảm các triệu chứng của suy tim. Tác dụng của thuốc trên tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của suy tim cũng được đánh giá.

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng giả dược đã được thực hiện để đánh giá tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân suy tim với phân suất tống máu của thất trái <0,45 và được điều trị bằng digoxin. Không có sự khác biệt về đặc điểm bệnh nhân tại thời điểm khởi đầu điều trị giữa các nhóm, các bệnh nhân được theo dõi với thời gian trung bình 37 tháng. Tiêu chí đánh giá chính là tỷ lệ tử vong; tiêu chí đánh giá phụ của nghiên cứu là tiêu chí gộp tử vong do nguyên nhân tim mạch, tử vong do suy tim tiến triển và nhập viện do các nguyên nhân khác (ngộ độc digoxin).

Kết quả phân tích theo dự định điều trị cho thấy có 1181 ca tử vong trong nhóm sử dụng digoxin và 1194 ca tử vong trong nhóm dùng giả dược (34,8% so với 35,1%, 95% CI 0,91-1,07, $p=0,8$ [khác biệt không có ý nghĩa thống kê]). Số bệnh nhân nhập viện trong nhóm dùng digoxin ít hơn nhóm dùng giả dược (tương ứng 910 và 1180 bệnh nhân; tỷ suất nguy cơ 0,72, 95% CI 0,66-0,79, $p<0,001$). Nguy cơ trên tiêu chí gộp tử vong do suy tim tiến triển hoặc nằm viện thấp hơn ở nhóm điều trị bằng digoxin (1041 và 1291, $p<0,001$). Kết quả nghiên cứu cho thấy digoxin không có tác động trên tử vong chung, nhưng làm giảm rõ rệt nguy cơ nhập viện do suy tim tiến triển.

Digoxin và rung nhĩ

Rung nhĩ là một dạng rối loạn nhịp tim phổ biến, trong đó xuất hiện các xung điện bất thường trong tim, làm tim co bóp không nhịp nhàng và không hiệu quả. Điều này dẫn đến ứ đọng máu trong tim, gia tăng khả năng xuất hiện huyết khối, có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng như nhồi máu cơ tim hay đột quỵ. Rung nhĩ có thể được kiểm soát bằng các thuốc ảnh hưởng đến nhịp hoặc nhịp điệu của tim. Digoxin có hiệu quả trong điều trị rung nhĩ do tác dụng kiểm soát nhịp tim.

Một nghiên cứu lâm sàng bắt chéo, mù đôi và ngẫu nhiên đa trung tâm đánh giá hiệu quả của việc sử dụng digoxin so với giả dược đã được thực hiện trên 43 bệnh nhân rung nhĩ kịch phát. Bệnh nhân đều ≥ 18 tuổi, có một hoặc nhiều đợt rung nhĩ tự chấm dứt mỗi tháng. Tiêu chí đánh giá của nghiên cứu là thời gian đến khi xuất hiện một hoặc hai đợt rung nhĩ được ghi lại bằng thiết bị giám sát điện tim trên bệnh nhân. Thời gian trung bình giữa hai đợt rung nhĩ là 13,5 ngày ở nhóm dùng placebo và 18,7 ngày ở nhóm dùng digoxin ($p<0,05$). Thời gian trung bình của một đợt rung nhĩ là 3,5 ngày đối với nhóm dùng giả dược so với 5,4 ngày ở nhóm dùng digoxin ($p<0,05$). Nhịp thất trung bình trong một đợt rung nhĩ tương ứng là 138 ± 32 nhịp/phút và 125 ± 35 nhịp/phút ở nhóm dùng placebo và nhóm dùng digoxin ($p<0,01$). Kết quả cho thấy digoxin giúp giảm tần suất xuất hiện các đợt rung nhĩ với mức độ tương đối hạn chế, chủ yếu do giảm nhịp thất hơn là tác dụng chống loạn nhịp.

Một nghiên cứu thuần tập hồi cứu thực hiện gần đây trên 122465 bệnh nhân mới được chẩn đoán rung nhĩ (độ tuổi trung bình là 72) cho thấy tỷ lệ tử vong tích lũy cao hơn trong nhóm điều trị bằng digoxin so với nhóm không được điều trị ($p<0,001$). Sử dụng digoxin trở thành yếu tố độc lập ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong sau khi đã loại bỏ các yếu tố nhiễu khác như tuổi, chức năng thận, tuân thủ điều trị và tiền sử mắc các bệnh tim mạch khác. Tác động bất lợi trên tử vong của digoxin trong rung nhĩ cần được nghiên cứu thêm.

Theo hướng dẫn của ACCF/AHA, kết quả lâm sàng liên quan đến triệu chứng là tương tự nhau cho dù rung nhĩ có được kiểm soát bằng nhịp hoặc nhịp điệu hay không. Mặc dù

hai cách tiếp cận này tương đương nhau trong việc giảm nhẹ triệu chứng, liệu pháp kiểm soát nhịp điệu làm tăng sức bền với các test gắng sức. Digoxin là một trong những thuốc được dùng để kiểm soát nhịp tim (được coi là kiểm soát đạt yêu cầu khi đáp ứng tâm thất đạt 60 đến 80 nhịp/phút lúc nghỉ và 90 đến 115 nhịp/phút với các test gắng sức trung bình). Thuốc đầu tay trong kiểm soát nhịp tim bao gồm diltiazem, verapamil, esmolol và các thuốc chẹn beta khác. So với digoxin, các thuốc này được ưu tiên khuyến cáo sử dụng hơn và có bằng chứng rõ ràng hơn về hiệu quả. Digoxin không được coi là thuốc điều trị đầu tay do phạm vi điều trị hẹp (yêu cầu theo dõi chặt chẽ) và có nhiều tương tác thuốc. Bệnh nhân có nguy cơ ngộ độc digoxin cao (suy thận, người cao tuổi, có nhiều tương tác với digoxin) cần được theo dõi thường xuyên hơn so với các bệnh nhân trẻ, không có các bệnh mắc kèm hoặc không dùng đồng thời nhiều thuốc.

Digoxin và tăng áp động mạch phổi

Tăng áp động mạch phổi là bệnh lý tiến triển trong đó lưu lượng máu qua động mạch phổi bị hạn chế dẫn đến tăng sức cản của mạch phổi, hậu quả cuối cùng là gây suy tim phải. Tăng áp động mạch phổi được định nghĩa là áp lực động mạch phổi >25 mmHg khi nghỉ hoặc >30 mmHg khi gắng sức. Hiện tại, các lựa chọn điều trị cho tăng áp động mạch phổi bao gồm liệu pháp hỗ trợ và phối hợp với các thuốc như digoxin, lợi tiểu, warfarin và chẹn kênh calci (CCB).

Tăng áp động mạch phổi thường liên quan đến hoạt hóa giao cảm, do vậy digoxin có thể được sử dụng do đặc tính hủy giao cảm thần kinh của thuốc này. Các hướng dẫn điều trị tăng áp động mạch phổi hiện tại để cập ngăn gọn đến việc sử dụng digoxin do hiệu quả của thuốc trên cung lượng tim và nồng độ noradrenalin lưu hành trong tuần hoàn. Do đó, việc sử dụng digoxin cho bệnh nhân tăng áp động mạch phổi cần dựa trên quyết định của bác sĩ lâm sàng. Sử dụng digoxin trong điều trị tăng áp động mạch phổi chưa được nghiên cứu đầy đủ trên lâm sàng, đồng thời cơ chế tác dụng vẫn chưa được sáng tỏ hoàn toàn. Cho đến thời điểm hiện tại, chưa một nghiên cứu lâm sàng tiến cứu ngẫu nhiên nào được thực hiện để trả lời câu hỏi này.

Cảnh báo và thận trọng

Bệnh nhân block nhĩ thất hoặc block xoang không được dùng digoxin khi chưa đặt máy tạo nhịp. Cần thận trọng khi phối hợp digoxin với các thuốc có khả năng làm giảm chức năng phát xung của nút xoang hoặc nút nhĩ thất (như chẹn beta, chẹn calci không phải nhóm dihydropyridin). Digoxin còn có nhiều tương tác thuốc khác được liệt kê trong *bảng 2*. Bác sĩ cần nắm chắc các tương tác này, giám sát độc tính digoxin, thường xuyên theo dõi nồng độ thuốc trong máu trong quá trình điều trị.

Nếu sử dụng với sự giám sát chặt chẽ về liều lượng và các yếu tố có thể làm thay đổi chuyển hóa thuốc, digoxin được dung nạp tốt ở bệnh nhân suy tim. Các tác dụng không mong muốn xuất hiện chủ yếu khi digoxin được dùng với liều cao, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi, và cần lưu ý rằng sử dụng liều cao digoxin thường không đem lại thêm lợi ích lâm sàng.

Các tác dụng không mong muốn chính của digoxin (*bảng 3*) bao gồm loạn nhịp tim (mất nhịp và ngừng tim), các triệu chứng trên tiêu hóa (buồn nôn, nôn, chán ăn) và các triệu chứng thần kinh (rối loạn thị giác, mất phương hướng, chóng mặt). Mặc dù ngộ độc digoxin thường xuất hiện khi nồng độ trong huyết thanh >2 ng/mL, tình trạng ngộ độc vẫn có thể xảy ra ở nồng độ thấp hơn, đặc biệt khi có rối loạn điện giải như xảy ra đồng thời hạ kali và tăng magnesi máu.

Độc tính digoxin

Do có phạm vi điều trị hẹp, ngộ độc digoxin xảy ra khá thường xuyên. Các biểu hiện lâm sàng của ngộ độc digoxin cấp bao gồm loạn nhịp, chán ăn, chóng mặt và tăng kali máu. Ngộ độc digoxin mạn tính có biểu hiện tương tự, ngoài ra có thêm biểu hiện quầng thâm mắt, bất thường phân biệt màu xanh - vàng, mất thị lực, hôn mê (*bảng 3*). Kháng thể đặc hiệu của digoxin (DigiFab) được sử dụng để điều trị ngộ độc digoxin. DigiFab liên kết với digoxin tự do, tạo thành một phức hợp được thải trừ qua thận, do đó làm giảm nồng độ digoxin trong huyết thanh.

Kết luận

Việc sử dụng digoxin ngày càng hạn chế do phạm vi điều trị hẹp và yêu cầu giám sát

chặt chẽ. Thuốc có thể gây ra nhiều tác dụng không mong muốn và có nhiều tương tác thuốc. Mặc dù vậy, digoxin vẫn còn có vai trò nhất định trong điều trị suy tim, rung nhĩ và

còn được sử dụng ngoài phạm vi cấp phép (off-label). Thuốc được coi là liệu pháp điều trị bổ sung hơn là lựa chọn đầu tay cho bệnh nhân.

Bảng 2: Các tương tác thuốc với digoxin

Thuốc tương tác	Tác động lên nồng độ digoxin	Chú ý
Alprazolam	Tăng	Bệnh nhân cao tuổi đặc biệt có khả năng tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh. Cơ chế có thể do giảm thải trừ digoxin qua thận. Theo dõi nồng độ và giám sát biểu hiện ngộ độc digoxin.
Muối nhôm (nhôm hydroxyd, nhôm magaldrat)	Giảm	Giảm hấp thu digoxin. Dùng digoxin 2 giờ trước khi dùng các muối nhôm.
Amphotericin B	Tăng	Amphotericin B làm giảm nồng độ kali máu có thể gây ngộ độc digoxin.
Thuốc chống loạn nhịp (amiodaron, dronedaron, propafenon, quinidin)	Tăng	Những thuốc này ức chế P-glycoprotein, làm giảm thải trừ digoxin. Cần nhắc giảm liều digoxin 30-50% khi bắt đầu sử dụng các thuốc chống loạn nhịp.
Thuốc kháng cholinergic	Tăng	Giảm nhu động đường tiêu hóa, có thể làm tăng hấp thu digoxin.
Thuốc chống ung thư (bleomycin, camustin, cyclophosphamid, cytarabin, doxorubicin, methotrexat, vincristin)	Giảm	Giảm hấp thu digoxin qua đường tiêu hóa có thể làm giảm nồng độ digoxin. Dùng digoxin dạng thuốc lỏng hoặc dạng viên nang chứa dịch thuốc thay cho dạng viên nén.
Thuốc chống nấm azol (itraconazol, ketoconazol)	Tăng	Ức chế chuyển hóa và thải trừ digoxin, làm tăng nồng độ digoxin. Theo dõi và có thể cần giảm liều digoxin.
Thuốc chẹn beta	Tăng	Digoxin và các thuốc chẹn beta làm chậm dẫn truyền nhĩ thất và giảm nhịp tim, làm tăng nguy cơ chậm nhịp. Carvedilol có thể làm tăng nồng độ digoxin, tăng nguy cơ xuất hiện độc tính của digoxin. Cần theo dõi nồng độ digoxin và nhịp tim. Cần nhắc giảm 25% liều ở trẻ em.
Nhựa gắn acid mật	Giảm	Các thuốc này gắn với digoxin, làm giảm hấp thu thuốc ở đường tiêu hóa và ức chế chu trình gan ruột. Dùng digoxin và các thuốc này cách xa nhau nhất có thể và hiệu chỉnh liều digoxin trong trường hợp cần thiết.
Thuốc chẹn kênh calci (diltiazem, nifedipin, verapamil)	Tăng	Phối hợp thuốc chẹn kênh calci không phải dẫn chất dihydropyridin (verapamil, diltiazem) có thể có lợi trong kiểm soát rung nhĩ, tuy nhiên lại có tăng cường tác dụng trên nút nhĩ thất có thể gây ức chế tim. Diltiazem, nisoldipin và verapamil có thể làm tăng nồng độ digoxin do ức chế thải trừ digoxin qua thận hoặc đường ngoài thận. Theo dõi chặt chẽ nồng độ digoxin huyết tương và hiệu chỉnh liều nếu cần.
Corticosteroid	Tăng	Rối loạn điện giải do corticosteroid có thể gây loạn nhịp do digitalis. Giám sát nồng độ kali và magnesi máu, và bổ sung các ion này nếu cần.

Thuốc tương tác	Tác động lên nồng độ digoxin	Chú ý
Thuốc lợi tiểu quai (furosemid)	Tăng	Thuốc lợi tiểu có thể gây rối loạn điện giải và loạn nhịp tim do digitalis. Giám sát nồng độ kali và magnesi, bổ sung các ion này nếu cần.
Kháng sinh macrolid (azithromycin, clarithromycin, erythromycin)	Tăng	Các kháng sinh làm giảm giáng hóa digoxin thông qua chuyển hóa bởi các vi khuẩn chí ở đại tràng, làm gia tăng sinh khả dụng của digoxin. Tương tác có thể vẫn còn duy trì trong vài tuần sau khi ngừng kháng sinh.
Metoclopramid	Giảm	Tăng nhu động ruột có thể làm giảm hấp thu digoxin.
Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali (amilorid, spironolacton)	Tăng/ giảm	Có thể làm tăng tác dụng cơ cơ dương tính của digoxin, nồng độ digoxin huyết thanh có thể tăng. Spironolacton cản trở việc định lượng digoxin, khiến kết quả định lượng digoxin trong huyết tương cao hơn so với thực tế. Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và chú ý các trường hợp già tăng nồng độ digoxin.
Quinin	Tăng	Dùng đồng thời làm giảm thải trừ digoxin qua mật, làm tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh và nguy cơ gây ngộ độc.
Rifamycin (rifampin)	Giảm	Có thể tăng độ thanh thải digoxin, dẫn đến giảm nồng độ digoxin trong huyết thanh.
Thuốc chống trầm cảm ức chế tái thu hồi serotonin (fluoxetin, paroxetin)	Tăng	Có thể đẩy digoxin ra khỏi liên kết với protein huyết tương, làm tăng nồng độ digoxin ở dạng tự do.
Cỏ thánh John	Giảm	Tăng tốc độ chuyển hóa digoxin làm giảm nồng độ digoxin trong huyết thanh.
Sucralfat	Giảm	Dùng đồng thời làm giảm nồng độ và tác dụng của digoxin. Dùng cách xa nhau ít nhất 2 giờ.
Thuốc cường giao cảm (dopamin, adrenalin)	Tăng	Dùng đồng thời có nguy cơ gây loạn nhịp. Cơ chế chưa rõ.
Telmisartan	Tăng	Dùng đồng thời làm tăng khoảng 50% nồng độ đỉnh của digoxin và tăng khoảng 20% nồng độ tối thiểu, có thể gây ngộ độc.
Kháng sinh nhóm tetracyclin	Tăng	Thay đổi vi hệ đường tiêu hóa, tăng khả năng hấp thu digoxin.
Thuốc lợi tiểu thiazid (hydrochlorothiazid)	Tăng	Rối loạn điện giải do thuốc lợi tiểu có thể gây ngộ độc digoxin. Theo dõi nồng độ kali và magnesi, bổ sung các ion này nếu cần.
Thioamid (methimazol, propylthiouracil)	Tăng	Các bệnh nhân cường giáp có chức năng tuyến giáp trở về bình thường có thể giảm thải trừ digoxin, dẫn đến tăng nồng độ digoxin trong huyết thanh.
Hormon tuyến giáp (levothyroxin)	Giảm	Các bệnh nhân nhược giáp có chức năng tuyến giáp trở về bình thường có thể tăng thải trừ digoxin, dẫn đến giảm nồng độ digoxin trong huyết thanh.
Các chất đối kháng receptor vasopressin (conivaptan)	Tăng	Conivaptan làm giảm thải trừ digoxin, có thể làm tăng nồng độ digoxin huyết thanh, gây ngộ độc.