

## Mjesto digitalisa danas

### *The Role of Digitalis Today*

Igor Francetić

Zavod za kliničku farmakologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

**Sažetak** Digitalis je u kliničkoj primjeni više od 200 godina, stoga je razumljivo da se indikacijsko područje s vremenom značajno suzilo. Današnje indikacije za primjenu digoksina, koji je jedini pripravak digitalisa koji se danas rabi, definirane su temeljem rezultata postmarketinških studija od kojih je najvažnija studija DIG. Danas je dakle opravdano digoksin rabiti u bolesnika sa zatajenjem srca koji su u sinusnom ritmu, a u kojih nije postignut zadovoljavajući učinak primjenom ACE-inhibitora, blokatora beta-adrenergičkih receptora, diureticima i spironolaktonom. U bolesnika s kroničnom fibrilacijom atrijske i svrhu kontrole frekvencije prednost imaju blokatori beta-adrenergičkih receptora i blokatori kalcijevih kanala. Za medikamentnu konverziju u bolesnika s fibrilacijom atrijske danas prednost pred digoksinom treba dati amiodaronu ili propafenonu.

**Gljučne riječi:** digitalis, klinička primjena, farmakodinamika, farmakokinetika

**Summary** Digitalis has been in clinical use for more than 200 years and, as expected, its indication range has significantly narrowed over the time. The valid indications for the administration of digoxin, the only preparation of digitalis currently used, have been defined on the basis of the results of post-marketing studies, the most important of which is the DIG study. Therefore, digoxin may be used in patients with cardiac failure in sinus rhythm, where ACE inhibitors, beta blockers, diuretics and spironolactone have not achieved satisfactory effects. Beta blockers and calcium channel blockers are preferred in patients with chronic atrial fibrillation for the purpose of rate control. For drug conversion in patients with atrial fibrillation, preference should be given to amiodarone or propafenone over digoxin.

**Key words:** digitalis, clinical administration, pharmacodynamics, pharmacokinetics

Malo je lijekova koji su u tako dugom razdoblju izdržali test vremena i u svom indikacijskom području još prisutni kao što je to digitalis.

Whiting je 1785. godine objavio monografiju o kliničkoj primjeni digitalisa i od tada se rabi u kliničkoj praksi. Kao i ostali lijekovi koji su naslijeđeni iz daleke prošlosti ni pripravci digitalisa nisu prošli uobičajena klinička ispitivanja. Stoga se na neki način retrogradno definira mjesto preparata digitalisa u suvremenoj medicini. S vremenom se indikacijsko područje digitalisa sužava, dijelom kao posljedica rezultata kliničkih ispitivanja, a dijelom uvjetovano pojavom drugih lijekova (1). Danas se u kliničkoj medicini primjenjuje isključivo pripravak digoksina u kojem je točno definiran sadržaj glikozida digitalisa.

### *Farmakodinamika digoksina*

Mnogobrojni direktni i indirektni učinci digitalisa na kardiovaskularni sustav rezultiraju terapijskim i toksičnim efektima. Osnovni terapijski učinak glikozida digitalisa temeljen je na inhibiciji Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaze, kolokvijalno nazivane

natrijskom pumpom (2). Inhibicija natrijske pumpe uglavnom je odgovorna za terapijski učinak – pozitivan inotropni učinak. Istodobno, budući da je natrijska pumpa važna u održavanju normalnog potencijala mirovanja, vjerojatno je ovaj farmakodinamski učinak digitalisa odgovoran i za toksični – aritmogeni učinak.

Učinci digitalisa na srce mogu se podijeliti na mehaničke i električne. U terapijskim koncentracijama krajnji je učinak digitalisa na mišićne stanice srca snažnija kontrakcija, i to i u zdravom srcu i u srcu koje popušta (3). Električni učinci ili kolokvijalno učinci na provodnu muskulaturu mješavina su direktnih učinaka i djelovanja na autonomni sustav. U terapijskim koncentracijama digitalis produžava vrijeme provođenja kroz AV čvor, povećava automatizam AV čvora, kao i atrijske i ventrikularne muskulature. U terapijskim koncentracijama prevladavaju parasimpatomimetski učinci (u osnovi učinci blokade atropina). Kako je kolinergička inervacija znatno bogatija u atriju, parasimpatikomimetski učinci prevladavaju u atriju i AV čvoru. U toksičnim koncentracijama prevladavaju simpatikomimetski učinci digitalisa. Direktni učinci digitalisa na provodnoj muskulaturi, kao i indirektni posredovani autonomnim živčanim susta-

vom objašnjavaju činjenicu da digitalis može izazvati bilo koju aritmiju.

## *Farmakokinetika digoksina*

Digoksin se dosta dobro resorbira nakon peroralne primjene. U 10% bolesnika bakterije u crijevu inaktiviraju digoksin pa je potrebno primijeniti višu dozu održavanja. Kako je terapijski prozor digoksina malen u ovih bolesnika, eliminacija ovih bakterija antimikrobnim lijekovima može rezultirati naglim povišenjem koncentracije digoksina sve do toksičnih granica (4). Digoksin se dobro distribuira u tkiva uključujući mozak. Prosječna biološka valjanost digoksina je 75%, poluvrijeme je 40 h, 20-40% digoksina vezano je za proteine plazme. Volumen distribucije za digoksin je 6,3 L/kg, a manje od 40% apsorbiranog digoksina metabolizira se, dok se 2/3 digoksina izluče nepromijenjeno putem bubrega.

## *Klinička primjena digoksina*

Digoksin je indiciran u liječenju zatajenja srca i atrijskoj fibrilaciji. Zbog pojave novih lijekova koji se rabe u liječenju zatajenja srca (ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora,  $\beta$ -blokatori, blokatori kalcijevih kanala) u liječenju zatajenja srca mjesto digoksina u ovoj je indikaciji danas znatno skromnije. Tek će 50% bolesnika s normalnim sinusnim ritmom (osobito oni s dokazanom sistoličkom disfunkcijom) imati dokumentirano poboljšanje simptoma zatajenja srca nakon primjene digoksina.

## *Klinička vrijednost digoksina danas*

### **Zatajenje srca**

Klinička vrijednost pojedinog lijeka danas se procjenjuje na temelju rezultata kliničkih ispitivanja. Za nove se lijekove nakon registracije u početku kliničke primjene vrijednost procjenjuje uglavnom na temelju rezultata najmanje dviju kliničkih studija koje su provedene u svrhu registracije. Digoksin, kao ni ostali pripravci digitalisa (digitoksin) nisu prošli uobičajenu fazu III kliničkih ispitivanja pa se klinička vrijednost procjenjivala na temelju kliničkih postmarketinških studija.

Jedna od takvih studija (RADIANCE) (5) provedena je u bolesnika sa zatajenjem srca koji su liječeni digoksinom i ACE-inhibitorom. Obustavljanje primjene digoksina u ovih je bolesnika imalo za posljedicu pogoršanje simptoma zatajivanja srca. Pogoršanje simptoma zabilježeno je u 27% bolesnika u kojih je obustavljena primjena digoksina, a u grupi koja je nastavila liječenje digoksinom taj je postotak bio znatno niži (5%) – relativni rizik 5,9.

Druga studija (PROVED) (6) jasno je pokazala pogoršanje tolerancije napora, smanjenje ejectiveske frakcije, povećanje tjelesne težine i porast frekvencije srca. Pogoršanje je

zabilježeno i u bolesnika s blažim oblicima zatajenja srca.

Na temelju ovih dviju studija definirani su učinci koji su udruženi s povećanim rizikom od kliničkog pogoršanja nakon obustavljanja digoksina (7):

- kardiotorakalni indeks >0,57
- odsutnost ACE-inhibitora u terapiji
- niža ejectiveska frakcija lijevog ventrikula
- viša dob.

Na definiranje mjesta digoksina u kliničkoj praksi danas su najznačajnije utjecali rezultati studije DIG (8). Značenje te studije je u važnosti osnovnog parametra djelotvornosti u bolesnika sa zatajenjem srca, a to je preživljavanje. U studiji DIG praćeno je više od 6.700 bolesnika s kroničnim zatajenjem srca, ejectiveskom frakcijom lijevog ventrikula <45% i normalnim sinusnim ritmom. Većina bolesnika razvrstana je u NYHA II i III, većina je imala ishemijsku bolest srca i više od 90% liječeno je ACE-inhibitorima. Bolesnici su razvrstani u grupu liječenih digoksinom i kontrolnu skupinu koja je dobivala placebo. Nakon 3 godine nije bilo razlike u preživljenju između dviju grupa. Godišnji mortalitet se kretao oko 11% za obje grupe. U grupi liječenoj digoksinom zabilježen je viši mortalitet uzrokovan aritmijama (15 prema 13%). U grupi liječenoj digoksinom, međutim, zabilježen je manji broj hospitalizacija zbog zatajenja srca (26,8 prema 34,7%) neovisno o stupnju sniženja ejectiveske frakcije. Ovaj rezultat sukladan je rezultatima studija PROVED i RADIANCE.

Analiza rezultata studije DIG pokazuje da je mortalitet u grupi liječenih digoksinom upravo proporcionalan koncentraciji digoksina u serumu. Tako je u bolesnika s koncentracijom digoksina od 0,5 do 0,9  $\mu\text{g/ml}$  mortalitet bio smanjen u odnosu na one s višim koncentracijama. Utjecaj digoksina na mortalitet izraženiji je u žena i apsolutno povećanje rizika je 4,2% (9).

### **Fibrilacija atrijsa**

Mjesto digoksina u liječenju fibrilacije atrijsa danas je skromnije između ostaloga i zbog rezultata kliničkih studija prema kojima je bolje kontrolirati frekvenciju negoli ritam u bolesnika s fibrilacijom atrijsa (10, 11). U svakom slučaju digoksin se danas smatra opsoletnim u kardioverziji fibrilacije atrijsa jer su za medikamentnu kardioverziju bolji amiodaron, propafenon (flekainid i ibutilid – nisu registrirani u Hrvatskoj).

U bolesnika s kroničnom fibrilacijom atrijsa u svrhu kontrole frekvencije rabe se verapamil, diltiazem, blokatori beta-adrenergičkih receptora te digoksin.

Digoksin je u smislu kontrole frekvencije manje djelotvoran nego blokatori beta-adrenergičkih receptora i blokatori kalcijevih kanala osobito u naporu kada je tonus vagusa nizak, odnosno kada dominira povišeni tonus simpatikusa. Stoga se digoksin danas ne može smatrati lijekom prve linije za kontrolu ritma u većine bolesnika s kroničnom fibrilacijom atrijsa.

U bolesnika s disfunkcijom lijevog ventrikula i atrijskom fi-

brilacijom međutim digoksin može biti u prednosti s obzirom na to da uz smanjenje frekvencije djeluje i na kontraktilnost miokarda. Digoksin se stoga može smatrati lijekom izbora u bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom lijevog ventrikula ako se frekvencija nije mogla kontrolirati drugim lijekovima, bolesnika koji ne podnose beta-blokator ili se on ne može primijeniti zbog akutne dekompenzacije srca ili u bolesnika u kojih bi se dodatkom digoksina ublažili simptomi kardijalne dekompenzacije.

## Zaključak

Temeljem rezultata provedenih kontroliranih kliničkih ispitivanja redefiniran je status digoksina danas. Opravdana

je dakle primjena digoksina u bolesnika sa zatajenjem srca u kojih primjenom ACE-inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora, beta-blokatora, kalcijevih blokatora ili spironolaktona nije postignut terapijski učinak. U tih bolesnika koncentracija digoksina mora se kretati između 0,5 i 0,9 µg/ml.

Digoksin nije indiciran kao primarna terapija za stabilizaciju bolesnika s akutnim zatajenjem srca s obzirom na to da danas postoje drugi djelotvorni lijekovi (ACE-inhibitori, iv. diuretici).

Digoksin je indiciran u bolesnika sa zatajenjem srca i fibrilacijom atrijske u kojih se nije uspjela beta-blokatorima postići zadovoljavajuća kontrola frekvencije uz oprez od moguće pretjerane bradikardije.

## Literatura

- GHEORGHIDAE M i sur. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2006;113:2556-64.
- SMITH TW. Digitalis. Mechanisms of action and clinical use. *N Engl J Med* 1988;318(6):358-65.
- GHEORGHIDAE M i sur. Comparative hemodynamic and neurohormonal effects of intravenous captopril and digoxin and their combinations in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13(1):134-46.
- KATZUNG BG i sur. *Basic and Clinical Pharmacology*. 9. izd. LANGE, New York. 2004;205.
- PACKER M i sur. RADIANCE Study. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993;329(1):1-7.
- ADAMS KF i sur. Patients with mild heart failure worsen during withdrawal from digoxin therapy. PROVED Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(1):42-8.
- ADAMS KF i sur. Clinical predictors of worsening heart failure during withdrawal from digoxin therapy. *Am Heart J* 1998;135(3):389-97.
- The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
- RATHORE SS i sur. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1403-11.
- FUSTER V i sur. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(4):854-906.
- WYSE DG i sur. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1825-33.

### Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Igor Francetić, dr. med.  
Zavod za kliničku farmakologiju  
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu  
KBC Zagreb  
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12  
e-mail: ifran@mef.hr

### Primljeno / Received

11. 10. 2010.  
October 11, 2010

### Prihvaćeno / Accepted

15. 10. 2010.  
October 15, 2010