

DIGOXIN A JEHO UŽITÍ NA POČÁTKU DVACÁTÉHO PRVNÍHO STOLETÍ

MUDr. Pavel Sedloň, MUDr. Ilja Kotík

I. interní oddělení s JIP, Ústřední vojenská nemocnice Praha

Digoxin je jedním z nejstarších užívaných léčiv v kardiologii a své místo v léčbě srdečních onemocnění si zachoval dodnes. Jeho použití je vhodné u nemocných se srdečním selháním s fibrilací síní, ale i u nemocných se sinusovým rytmem. Dle závěrů velké, kontrolované, randomizované studie DIG nesnižuje, ale ani nezvyšuje mortalitu, významně zlepšuje kvalitu života a snižuje počet nutných hospitalizací. Použití digoxinu jako antiarytmika je omezeno na kontrolu srdeční frekvence u některých nemocných s fibrilací síní. V jiných indikacích se náprstníkové glykosidy v současnosti nepoužívají.

Klíčová slova: digoxin, digitalis, náprstník, historie, klinické kontrolované studie, indikace, kontraindikace.

DIGOXIN AND ITS USE AT THE BEGINING OF THE TWENTY-FIRST CENTURY

Digoxin is one of the oldest used medicaments in cardiology, and it has still retained its place in the treatment of heart disease. It can be used for patients with heart failure and atrial fibrillation as well as for patients with sinus rythm. According to the conclusions of a large randomised, placebo-controlled study digoxin neither decreases nor increases mortality, but greatly improves the quality of life and lowers the number of necessary hospitalizations. The use of digoxin as an antiarrhythmic is for the strict control of the heart rate of patients with atrial fibrillation. At present no other indications for the use of the foxglove glycosides are indicated.

Key Words: Digoxin, Digitalis, Foxglove, History of medicine, Clinically controlled trials, Indications, Contraindications.

Kapitoly z historie

První zprávy o léčebném užití rostlin obsahujících srdeční glykosidy pocházejí již z doby starého Egypta, Ebersův papyrus popisuje užití mořské cibule (*Scilla, Urginea maritima*) v terapii srdeční slabosti. Další účinné látky z této skupiny, v Evropě nejrozšířenější digoxin a digitoxin, byly nalezeny v listech náprstníku (*digitalis purpurea a digitalis lanata*). K dalším látkám z této skupiny v minulosti využívaným léčebně patřil strofantin ze *Strophantus spp.*, ouabain izolovaný ze středoafričského *Acocanther abbasinica*, užívaný domorodci jako šipový jed a chemicky identický se strofantinem. Možno zmínit i další látky vyskytující se i v jiných rostlinách, adininin z *Adonis vernalis* (hlaváček jarní), konvallamarin z *Convallaria majalis* (konvalinka), hellobeorin z *Helloborus viridis* (čemeřice zelená) a další, které zde již neuvádíme.

Jednou z nejvíce užívaných léčivých substancí již ve středověké Evropě byl výtažek z náprstníku. Poprvé byl název rostliny náprstník užit německým botanikem Leonhardtem Fuchsem v roce 1542 – německy Fingerhut, z toho byl později odvozen latinský název digitalis (digitus - prst). Výtažkem z této rostliny se léčilo po několik století. Protože ale vědomosti o mechanismu účinku zcela chyběly, byly indikace k užívání náprstníku z dnešního pohledu často velmi kuriózní. Digitalis byl využíván (a někdy i zneužíván) jako léčivo „na všechny nemoci“, také výsledky takového léčení byly velmi nepředvídatelné. Rovněž receptury výroby digitalisových výtažků byly velmi různorodé, se značně kolísavým obsahem účinných látek v léčivém species a tak o četné případy předávkování a otravy nebyla nouze.

O první systematický popis účinku a podání přesnějšího návodu k užití extraktu z digitalisu se pokusil v roce 1785 anglický lékař William Withering ve své práci „An Account of the Foxglove and Some of Its Medical Uses: With Practical Remarks od Dropsy and Other Diseases“ (Popis náprstníku a jeho užití v lékařství, s praktickými poznámkami o vodnatelnosti a jiných chorobách). Withering užíval odvar z náprst-

níku pro pacienty, kteří trpěli otoky, dušností a malým objemem moči, aniž by ovšem rozlišoval patofyziologické příčiny těchto stavů, v jeho době neznámé. Ve své práci zdůrazňoval opatrné dávkování – dostatečné k dosažení diurézy, ale také, aby nedošlo ke zvracení nebo velmi pomalému pulzu. Mechanismus účinku zůstával stále neznámý a digitalis byl i nadále užíván na velmi různorodá onemocnění, pochopitelně často s velmi špatnými výsledky.

V roce 1799 popsal John Ferriar příznivý vliv digitalisu na srdeční akci, k dalšímu užití v terapii srdečních arytmií ale došlo až na počátku 20. století.

V roce 1841 byla izolována účinná látka z náprstníku v surové formě a v roce 1928 byla popsána Windausem chemická struktura digoxinu. O dva roky později byl izolován v čisté formě Sydneyem Smithem ve firmě Burroughs Welcome. Ten prokázal, že digoxin z *Digitalis lanata* je neúčinnější látkou ve srovnání s ostatními výtažky a firma Welcome jej začala vyrábět k léčebnému použití pod názvem Lanoxin (1, 11, 13).

Chemické složení a mechanismus účinku

Digoxin (stejně jako již málo užívaný digitoxin a již nepoužívaný strofantin) patří mezi tzv. steroidní kardiotonika. Základem jejich molekuly je steroidní aglykon (genin), obsahující navíc glykosidově vázané molekuly některých sacharidů.

Biologická dostupnost digoxinu po p. o. podání se pohybuje okolo 60 až 80 %, biologický poločas digoxinu činí asi 36 hodin. Účinek po p. o. podání nastupuje asi za 2 hodiny, po i. v. podání za 5–20 minut. Na bílkoviny krevní plazmy se váže z cca 25 %, vylučuje se v nezměněné podobě především ledvinami.

Mechanismus pozitivně inotropního účinku spočívá ve vazbě na Na-K-ATPázu, enzym zajišťující aktivní transport Na extra a K iontu intracelulárně. Při zvyšování množství intracelulárního Na dochází k jeho směně za Ca provázeného vzestupem jeho intracelulární koncentrace a následně ke zvýšení kontraktility. Tento mechanismus není jediným způsobem, jak digoxin příznivě působí u srdečního selhávání, další mechaniz-

mus účinku, možná rozhodující, je efekt neurohumorální, t. j. zvýšení tonu n. vagus, snížení tonu sympatiku a následně i snížení aktivity renin angiotenzinového systému (9).

Užití digoxinu v léčbě srdečního selhání

Od počátku století byl digoxin užíván v terapii městnavé srdeční slabosti, zpočátku jako jediné skutečně účinné léčivo. Později v paletě možností léčby přibyla diuretika, jinak zůstávaly naše možnosti pomoci nemocným se srdeční slabostí velmi omezené. Digoxin se stal jedním z nejvíce předepisovaných léčiv na světě, v roce 1987 bylo jen v USA vydáno přes 12 milionů receptů. Ve stejném roce bylo v Československu vydáno přes 4,5 milionu balení digoxinu. I když jeho obliba v posledních letech klesá a v souladu se závěry velkých studií jsou častěji předepisovány menší dávky, přesto ještě v roce 2000 bylo v Čechách a na Slovensku předepsáno okolo 2,5 milionu balení digoxinu (graf 1).

Kromě digoxinu byly v terapii srdečního selhávání zkoušeny i jiné pozitivně inotropně působící látky, při dlouhodobé terapii ale docházelo ke zvyšování mortality nemocných. Jejich užití tedy zůstává vyhrazeno jen pro pacienty v kritickém stavu jako most k definitivnímu řešení stavu (revaskularizace, srdeční transplantace).

Po objevu léčebného účinku a především významného vlivu na snížení úmrtnosti inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) zákonitě docházelo k přehodnocení postavení digitalisových glykosidů v paletě používaných léčiv. Za nepochybnou indikaci bylo (a stále je) považováno užití digoxinu u pacientů se symptomatickým srdečním selháváním, dilatací levé komory srdeční a fibrilací síní, u ostatních nemocných bylo jeho užití zpochybňováno. Otázka vlivu digoxinu na úmrtnost nemocných zůstávala nezodpovězena především pro absenci větších, randomizovaných, placebo kontrolovaných studií.

První větší dvojité zaslepená a randomizovaná studie s digoxinem pochází z roku 1988, zahrnovala 433 nemocných a prokázala symptomatické zlepšení nemocných užívajících digoxin ve srovnání s placebem. Nejvýznamnějšími, i když co do počtu nemocných malými, studiemi v období před studií DIG byly „vysazovací“ studie, publikované v roce 1993. Studie PROVED (15) zkoumala vliv vysazení digoxinu u pacientů s lehkým a středně těžkým srdečním selháním, podobná byla studie RADIANCE (10). V obou studiích byly nemocní

léčeni diuretiky a digoxinem, ve studii RADIANCE navíc také ACE inhibitorem. V obou studiích došlo k signifikantnímu zvýšení pravděpodobnosti zhoršení stavu nemocných ve skupině léčené dále placebem, rozdíly v mortalitě vzhledem ke krátkému trvání studií nemohly být sledované.

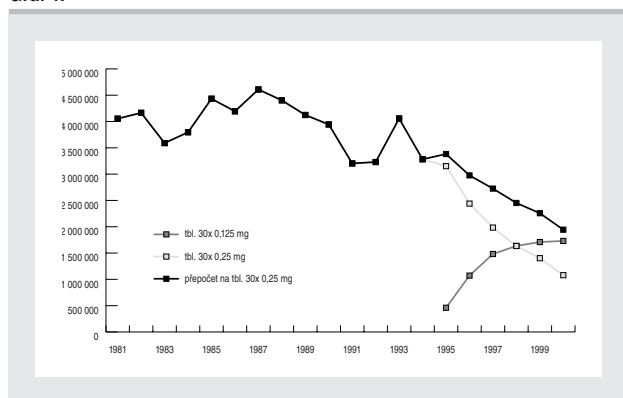
V roce 1997 byly publikovány výsledky velké, multicentrické studie DIG (14). Těto studie se zúčastnilo 6 800 nemocných se symptomatickým srdečním selháním, s ejekční frakcí (EF) pod 45 %, se sinusovým rytmem. Nemocní se symptomy srdečního selhávání a s EF vyšší než 45 % byly sledovány paralelně ve vedlejší studii (988 nemocných). Většina pacientů byla léčena ACE inhibitory a diuretiky, k této terapii bylo přidáváno placebo nebo digoxin v průměrné dávce 0,25 mg denně. Základním sledovaným cílem studie byla celková úmrtnost, dalšími sledovanými cíly byly kardiovaskulární mortalita, úmrtnost ze zhoršení srdečního selhání, hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání, celkový počet hospitalizací a částečně i toxicita digoxinu.

Po 37 měsících sledování nedošlo k ovlivnění celkové mortality, nesignifikantně byla v léčené skupině snížena mortalita ze zhoršení srdečního selhání. U pacientů užívajících digoxin byl významně snížen celkový počet hospitalizací i počet hospitalizací z důvodů zhoršení srdečního selhávání (RR 0,72, $p < 0,001$). Ve vedlejší studii byly výsledky obdobné i když méně výrazně vyjádřené (RR 0,82). Největší prospěch z terapie digoxinem měla podskupina nemocných s nízkou ejekční frakcí a výrazně symptomatických ve třídě NYHA III a IV, ale ani v této podskupině nedošlo k signifikantnímu poklesu mortality. Příznivý efekt digoxinu byl nezávislý na věku zkoumaných osob (12) a byl stálý po celou dobu sledování. Relativně nízký byl počet pozorovaných nežádoucích účinků při průměrné dávce 0,25 mg/den a průměrné hladině digoxinu 0,8–0,9 ng/ml.

Jaké je tedy současné postavení digoxinu v terapii srdečního selhání? Stále nepochybně zůstává indikace u nemocných s fibrilací síní a symptomatickým srdečním selháváním na podkladě systolické dysfunkce levé komory srdeční. Digoxin je dále vhodným lékem u pacientů se sinusovým rytmem se systolickým srdečním selháním, kteří zůstávají symptomaticti při terapii ACE inhibitory a diuretiky. Ve studii DIG byl naznačen trend k lepšímu efektu digoxinu u neischemického srdečního selhání než u nemocných s ICHS, některé další retrospektivní analýzy toto zjištění ale nepodporují (4).

Otázka, zda je vhodné přidávat digoxin u nemocných léčených betablokátory, zatím není definitivně dořešena. Snažila se ji zodpovědět velká retrospektivní analýza 1 509 nemocných, rozdělených do skupin užívajících buď digoxin a carvedilol, nebo digoxin samotný, ev. digoxin a placebo nebo užívajících pouze placebo přidané k základní terapii ACEI a diuretiky. Nebyl shledán žádný signifikantní pozitivní vliv na mortalitu nebo počet hospitalizací po přidání digoxinu u nemocných léčených carvedilolem. Zdá se ale, že terapie digoxinem může usnadnit nasazení terapie betablokátory a zabránit zhoršení srdečního selhání v úvodní fázi léčby betablokátorem. Rovněž je možné, že případný benefit z podávání digoxinu byl zakryt tím, že pacienti užívající digoxin měli již vstupně pokročilejší stupeň srdečního selhávání. Zatím ale platí, že u nemocných léčených betablokátory není příznivý aditivní efekt digoxinu prokázán.

Graf 1.



Jaké dávky digoxinu jsou vhodné? Nižší dávky jsou stejně efektivní jako vyšší a jsou spojeny s nižším výskytem nežádoucích účinků. Vyšší plazmatické hladiny (nad 1,1 ng/ml) jsou zřejmě nezávislým prediktorem horší prognózy, udržování zvýšené terapeutické hladiny na 1,2–2,0 ng/ml považujeme za nežádoucí (5). Maximální denní dávka je u nemocných s normální funkcí ledvin 0,25 mg denně, jako dostačující a bezpečnější zvláště u starších osob se jeví i dávka 0,125 mg denně.

Digoxin jako antiarytmikum

Příznivý vliv digitalisu na „srdeční pulz“ byl popsán již v roce 1799. Digoxin zvýšením tonu parasymptiku a snížením adrenálního tonu navozuje bradykardii, prodlužuje atrioventrikulární (AV) vedení a dlouho byl považován za lék s antiarytmickým vlivem na supraventrikulární arytmiie. Nejčastěji byl v této indikaci užíván u fibrilace síní, kde bylo podání digoxinu i. v. při paroxysmu fibrilace síní empiricky spojováno s navozením sinusového rytmu. V klinicky kontrolovaných studiích nebyl ale tento efekt potvrzen. Ve studii DAAF (6) bylo porovnáváno intravenózní podání digoxinu a placebo, digoxin nezvyšoval počet verzí na sinusový rytmus, i když napomáhal významně ke kontrole srdečního rytmu u rychlé odpovědi komor. Antiarytmický efekt digoxinu nebyl potvrzen ani v dalších pracích, naopak řada srovnání prokázala vyšší účinnost antiarytmik I. třídy (propafenon) (2) nebo III. třídy (amiodaron, sotalol) (8). Digoxin není v současnosti považován za antiarytmicky působící lék v pravém slova smyslu, má ale dále své místo ve farmakologické kontrole komorové frekvence u fibrilace síní, především u nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory srdeční.

Digoxin v dalších indikacích

Raritně bylo popsáno užití digitalisu v terapii ARDS u novorozenců, signifikantní účinnost ale prokázána dále nebyla, užití jako abortivum nebo jiná další použití patří mezi zcela raritní a dále se nerozšířila (7). Rutinní předoperační podávání digoxinu u rizikovějších nemocných jako „kardiotonika“ ani paušální užívání digoxinu u pacientů staršího věku „preventivně“ není nijak odůvodněno a není doporučeno.

Literatura

1. Bada W. Digitalis a ostatné inotropné látky. *Cardiol* 1998; 7(2): 128–131.
2. Bianconi L, Mennuni M. Comparison between propafenone and digoxin administered intravenously to patients with acute atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 5: 584–588.
3. Elly RA. Cardiac glycosides and congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 10–16.
4. Fauchier L, Babuty D, et al. Digoxin and mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000; 21(10): 858–859.
5. Gregor P. Digitalisové glykosidy a jejich význam v současné kardiologii. *Cardiol* 1998; 7(2): 123–127.
6. Horneham B, Held P, et al. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of randomized, placebo controlled multicentre trial in 239 patients. The Digitalis in Acute Fibrillation (DAAF) Trial Group. *Eur Heart J* 1997; 18(4): 649–654.
7. Jacson RA, Teplin VL, et al. Digoxin to facilitate late second trimester abortion: A randomized, masked, placebo controlled trial. *Obstet gynecol* 2001; 3: 471–476.
8. Joseph A, Ward MR. A prospective, randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of sotalol, amiodarone and digoxin for the reversion of new onset atrial fibrillation. *Ann Emerg Med* 2000; 1: 1–9.

Kdy je užití digoxinu nevhodné

Digoxin je nevhodný u kardiální insuficience spojené s diastolickou dysfunkcí levé komory srdeční (15). Není doporučen u stavů spojených s hypertrofií levé komory srdeční, u hypertrofické obstrukční kardiomyopatie, u stenotických chlopenních vad, jeho podání je nevhodné u stavů spojených s hypoxií, cor pulmonale, není vhodný u konstriktivní perikarditidy. Užití digoxinu není také doporučeno u akutního infarktu myokardu. Vzhledem k bradykardizujícímu vlivu a vlivu na AV převod je digoxin kontraindikován u sick sinus syndromu, poruch AV převodu, zásadně kontraindikován je u WPW syndromu (možnost urychlení převodu aberantní spojkou). Podání digoxinu není vhodné před elektrickou kardioverzí (zvyšuje riziko vzniku komorových arytmií). Při terapii digoxinem nutno brát v potaz i lékové interakce, vznikající především vytěsněním z vazby na plazmatické bílkoviny. Chinidin, verapamil, amiodaron a propafenon zvyšují hladinu digoxinu až o 100 %, inhibitory ACE mohou snižovat renální vylučování digoxinu. Plazmatické hladiny digoxinu zvyšují i některá antibiotika (erytromycin, tetracyklin) (5).

Shrnutí

Digoxin je v současnosti indikován jako komplementární lék v terapii nemocných se systolickou dysfunkcí levé komory srdeční a symptomy srdečního selhávání, a to nejen u pacientů s fibrilací síní, ale i nemocných se sinusovým rytmem. V jiných indikacích, zejména antiarytmických bude jeho použití spíše výjimečné. Je jediným perorálně podávaným pozitivně inotropním lékem, který nezvyšuje mortalitu nemocných. Signifikantně zlepšuje kvalitu života, redukuje počet nutných hospitalizací. Tento prospěch je patrný ve všech léčených skupinách pacientů se srdečním selháním nezávisle na věku a je pozorovatelný i u lehkých forem srdeční nedostatečnosti, není ovlivněn souběžnou terapií ACE inhibitory. Tato fakta a dále nízká cena, relativně nízká incidence nežádoucích účinků, nepřítomnost vzniku tolerance a možnost komplementárního užití s dalšími léčivy činí z digoxinu užitečný lék, který si udržuje pevné místo v kardiologii na počátku 21. století.

Poděkování: Děkujeme firmě Léčiva za laskavé poskytnutí obchodních dat o počtu distribuovaných balení Digoxinu na českém a slovenském trhu.

9. Lewis RP. Digitalis: a drug that refuses to die. *Crit Care Med* 1990; 18 (Suppl 1): 5–13.
10. Packer M, Gheorghide M, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RA-DIANCE Study. *N Engl J Med* 1993; 1: 1–7.
11. Ponte Ch. Digoxin – farewell, old friend, or un-squill we meet again!. *DICO The Annals of Pharmacotherapy* 1991; 25: 320–321.
12. Rich MV, McSherry F, et al. Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: The DIG study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 3: 806–813.
13. Starec M. Digoxin – Historie a současnost. *Sanquis* 2000; 5: 40–42.
14. The Digitalis Investigation Group. The Effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336(8): 525–532.
15. Uretsky BFM, Zoung JB, et al. On behalf of The PROVED Investigative Group. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure, results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 955–962.