

Digoxin kezelés szívelégtelenségben 2007 – nosztalgia vagy realitás?

Frigy Attila, Diaconescu Ramona, Orbán Viktor, Carașca Emilian

4. sz. Belgyógyászati Klinika, Marosvásárhely

Tratamentul cu digoxină în insuficiența cardiacă 2007 – nostalgie sau realitate

Digoxina și substanțele înrudite au fost primele medicamente folosite în tratamentul insuficienței cardiace. Utilizarea lor a devenit mult mai restrânsă însă în ultima perioadă, pe de o parte, în urma rezultatelor neutre în privința influențării mortalității, pe de altă parte, prin ieșirea în prim plan a medicamentelor cu efect asupra activării neurohumorale. În lucrarea noastră, după prezentarea farmacologică a moleculei, prezentăm argumentele cele mai importante în favoarea actualității tratamentului cu digoxină, problemele practice ale terapiei, precum și utilizarea actuală a digoxinei în clinica noastră.

Digoxin therapy in heart failure 2007 – nostalgia or reality

Digoxin and related substances were the first drugs used for the treatment of heart failure. Their use, however, has significantly decreased in the past few years, because of their neutral effect on mortality and because of proven efficacy of drugs acting on neurohumoral activation. In our paper, after presenting the pharmacology of the drug, we summarize the most important arguments which favour the actuality of digoxin treatment, review practical issues of therapy and the present digoxin use in our clinic.

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (4): 251-253

www.emeogysz.ro

A XVIII. században William Withering ismerte fel és dokumentálta a digitálisz kedvező („diuretikus”) hatását a „vízkór” (szívelégtelenség) kezelésében (1785 – „An Account of the Foxglove, and Some of its Medical Uses: With Practical Remarks on Dropsy and Other Diseases”). 1938-ban Cattle és Gold először mutatták ki a digitálisz pozitív inotrop hatását, és ezzel új lendületet vett – immár tudományos háttérrel – a digitálisz származékok felhasználása a szívelégtelenség kezelésében. A különböző hatóanyagok között a digoxin tablettás illetve fiolázott formája terjedt el leginkább mind a mai napig a klinikai gyakorlatban. A szer használata az utóbbi időben visszaszorult, elsősorban a neurohumorális aktivációra ható gyógyszerek (ACE-gátlók, bétablokkolók, aldosteron-antagonisták) előtérbe kerülésével. Ugyanakkor, a gyógyszer hatásmechanismusának jobb megértése, illetve nagy klinikai vizsgálatok továbbra is megerősítik a digoxin szerepét a szívelégtelen betegek modern kezelésében.

A digoxin molekulája és farmakokinetikája

A digitálisz származékok ún. aglikon-gyűrűvel rendelkeznek, ami a farmakológiai hatékonyságot biztosítja, ehhez kapcsolódik 1-4, a farmakológiai tulajdonságokat módosító cukormolekula. A digoxin ($C_{41}H_{64}O_{14}$) poláros vegyület, OH-csoport segítségével kötődik egy szteroid maghoz.

Az orális dózis 60-80%-a felszívódik, a többit a bélbaktériumok inaktíválják redukciós termékekké. Plazmafehérjéhez mindössze 25%-ban kötődik. Metabolizmusa hepatikus 16%-ban, 70%-a pedig változatlan formában ürül a vizelettel. A vázizmok és szívizomzat receptoraihoz kötődik, zsírolékony, bejut az agyba. Felezési ideje 1,5 nap normális vesefunkció esetén, de csökkent vesefunkció esetén ez 3,5-5 nap is lehet. Tubuláris kiválasztás és glomeruláris filtráció révén ürül a vizelettel. A betegek 10%-ában a bélflóra a digoxint inaktíválja, így szérumszintje mindaddig alacsony maradhat, míg antibiotikumok segítségével (tetraciklin vagy eritromicin) a bélflórát le nem csökkentjük [6].

Hatásmechanizmus

A digoxin – klasszikusan leírt – pozitív inotrop hatását a szívműködésre a nátriumpumpa gátlásán keresztül fejti ki. A Na-K-ATP-áz bénítása révén az intracelluláris nátriumszint átmenetileg emelkedik, s ez, a megnövekedett nátrium-kalcium csere által, a kalcium-beáramlás növekedését idézi elő. A citoplazma emelkedett kalciumszintje fokozza a myocardium kontraktilitását [3].

Elektrofiziológiai hatásait egyrészt közvetlen úton, másrészt (centrális) vagomimetikus hatása révén váltja ki. Terápiás dózisban bradikardizál, az AV-vezetést lassítja illetve megrövidíti a pitvari refrakter periódust. Ezen hatások alkalmassá teszik pavarfibrillációban illetve pitvarlebegésben a kamrai frekvencia kontrolljára, az AV csomóbeli ún. rejtett vezetés fokozása révén.

Igen fontosak az utóbbi időben előtérbe került neurohumorális hatásai: a szimpatikus tónus csökkentése (a baroreceptor-szenszibilitás növelése révén), a vagustónus fokozása, a renin-, aldosteron- és noradrenalin szint csökkentése. Megjegyzendő, hogy ezen hatásokat az inotrop dózissal kisebb adagban is kifejti. Összhatásként megemlíthető a vazodilatáció illetve a diurézis fokozódása [3].

Fontosabb klinikai vizsgálatok digoxinnal, szívelégtelenségben

Az elmúlt két évtizedben több, különböző nagyságú, nem randomizált illetve randomizált vizsgálat tanulmányozta a digoxin hatékonyságát a szívelégtelenség kezelésében. Ezek közül három vizsgálatot emelhetünk ki, melyek meghatározzák a digoxin helyét a mindennapi klinikai gyakorlatban.

A PROVED [9] és a RADIANCE [4] vizsgálatokban a digoxin kezelés abbahagyásának következményeit elemezték, amikor is a digoxint placeboval helyettesítették. A placebo-csoportban romlott az effort-tolerancia és az életminőség, illetve megnövekedett a progresszív szívelégtelenség miatt történt kórházi beutalások száma.



A legnagyobb prospektív randomizált vizsgálat, a DIG, még a bétablokkoló korszak előtt készült, és volt egy diasztolés szívelégtelenséget magába foglaló ága is [7]. Kimutatta, hogy a digoxin nem befolyásolja a mortalitást, de csökkenti a szívelégtelenség miatti hospitalizációk számát, 6-28%-kal. A nőknél megfigyelt mortalitásnövekedés a magasabb szerum digoxin-szinttel volt összefüggésbe hozható. A digoxinkezelés különösen hasznosnak bizonyult a „súlyosabb” betegek (25% alatti ejekciós frakció, kifejezett bal-kamra tágulat, NYHA III és IV osztály esetén). A DIG vizsgálat egyik friss újraelemzése rámutatott, hogy azon betegeknél, akiknél a digoxinémia szubterápiás szintet – 0,5-0,9 ng/mL – ért el, csökkent a mortalitás [1]. Ilyen szérumszint mellett a neurohumorális hatások érvényesülnek. A digoxinnal történő kezelés kedvezően befolyásolta a diasztolés diszfunkciójú betegek állapotát is.

A digoxin alkalmazása pitvarfibrillációban

Számos vizsgálat kimutatta, hogy a digoxin nem hatékonyabb mint a placebo kardioverzió esetén, és nem alkalmas a szinuszritmus fenntartására sem. Ezzel szemben hatékony a szívfrekvencia kontrolljára, főleg akkor, amikor a beteg nincs kitéve az adrenerg tónust növelő hatásoknak (pl. idősök, szedentarizmus). Egyedül alkalmazva, effort esetén nem elegendő, ezért szükséges a társítás más gyógyszer-csoportokkal, így bétablokkolókkal – szisztolés diszfunkció esetén csak ezekkel – (pl. CAFE vizsgálat) illetve non-dihidropiridin típusú kalcium-antagonistákkal (verapamil, diltiazem) [5].

Klinikai indikációk

A jelenleg érvényben levő ajánlások alapján a digoxin elfogadott alkalmazási területei: (1) a szívelégtelenség (SZE) kezelése (pitvarfibrillációval társulva vagy anélkül) és (2) pitvarfibrilláció (PF) esetén (szívelégtelenséggel társulva

1. táblázat. 2005 ESC Krónikus Szívelégtelenség Guideline

Ajánlás		
I.	SZE + PF (± balkamrai szisztolés diszfunkció)	
Iia.	SZE+ balkamrai szisztolés diszfunkció, szinuszritmus	
Iia.	Digoxin és bétablokkoló kombinációja	

2. táblázat. 2006 ESC Pitvarfibrilláció Guideline

Ajánlás		
I.	PF + SZE, balkamrai szisztolés diszfunkció v. szedentarizmus	Nyugalmi szívfrekv. kontroll
Iia.	Digoxin + bétablokkoló v. non-dihidropiridin Ca-antagonista	Szívfrekv. kontroll (nyugalom + effort)

vagy anélkül) a kamrai frekvencia kontrollja. Az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) ajánlásait az **1. és 2. táblázat** foglalja össze [2,7].

Digoxinkezelés a 4. sz. Belgyógyászati Klinika kardiológiai beteganyagában

Megvizsgáltuk a digoxin használatát a 4. sz. Belgyógyászati Klinika 2006-os, kardiológiai, beteganyagában, felmérve ezáltal a jelenleg érvényes gyakorlatot.

Látható, hogy a digoxinkezelt betegek idősök, nagy részük nő, és csaknem mindenik pitvarfibrillációban volt (**3. táblázat**).

A digoxin mellett a betegek mintegy fele részesült bétablokkoló terápiában, kétharmada kapott orális antikoaguláns kezelést, az esetek 1/3-ában frekvenciakontrollra csak digoxint alkalmaztak (**4. táblázat**).

3. táblázat. Digoxinnal kezelt betegek

Betegek száma	121 (az 1610-ből)
Átlagéletkor	72 év
Férfi/nő	48/73
NYHA II/III/IV	17/56/32
Ritmus: szinuszritmus/pitvarfibrilláció/pitvari flutter	6/109/6
Ekográfiás paraméterek: balkamra, balpitvar, ejekciós frakció	59 mm/51mm/42%

4. táblázat. Társított gyógyszerek

Társított gyógyszer	Betegszám
Bétablokkoló	59 (49%)
Verapamil	19 (16%)
Diltiazem	1 (1%)
Bétablokkoló+amiodaron	4 (3%)
ACE – I / ARB	85 (70%)
Orális antikoaguláns	81 (67%)
Frekvenciakontroll csak digoxinnal	38 (32%)

Megállapítható, hogy klinikánkon a digoxinkezelés viszsza-szaporulóban van, és csaknem kizárólag a pitvarfibrilláció frekvenciakontrolljára használatos. Valószínűleg véletlenszerű, hogy a betegek nagy része ugyanakkor súlyos (NYHA III, IV) szívelégtelenségben szenvedett. Még mindig elég nagy a csak digoxinnal végzett – valószínűleg elégtelen – frekvenciakontroll aránya.

Gyakorlati problémák

Hibának számít a digoxin rutinszerű alkalmazása bármilyen típusú szívelégtelenségben, illetve szívelégtelenség tüneteit

(nehézlégzés, ödémák) mutató betegeknél. A leggyakoribb problémák: a digoxin használata a perioperatív periódusban („a keringés támogatása”), krónikus cor pulmonaleban (jobbkamra elégtelenség), illetve pericarditisben és diasztolés szívelégtelenségben.

A digoxin használata leginkább súlyos szisztolés szívelégtelenségben ajánlott, pitvarfibrilláció esetén elsőnek választandó gyógyszerként, szinuszritmus esetén pedig a bétablokkoló, ACE-gátló/angiotenzin-receptor-blokkoló és spironolakton kezelés bevezetése után. Érdemes alacsony dózist alkalmazni (pl. ½ tb/nap) empirikusan, vagy pedig, ideális esetben, elvégezni a digoxinaemia meghatározását [5].

A kezelés során figyelembe kell venni a különböző gyógyszeres együtthatásokat (kinidin, verapamil, amiodaron, acenokumarol, spironolakton, makrolidok emelik a szérumban digoxin-szintet), a vesefunkciót, valamint a kálium- és magnéziumszintet (diuretikus kezelés kapcsán alacsony lehet).

Napjainkban a digoxinkezelés visszaszorult a neurohumorális aktivációra ható gyógyszerek előtérbe kerülésével. Újabb adatok azonban egyértelműen alátámasztják, hogy a szívelégtelenség kezelésében legrégebben használt gyógyszer, a digoxin, éppen kedvező neurohumorális hatásai révén, teljes mértékben belefér a dekompenzáció kezelésének modern koncepciójába. Ezáltal, valamint a pitvarfibrillációban kifejtett hatékony frekvenciacsökkentő hatása miatt, a digoxin a jelenkori kardiológia még mindig aktuális gyógyszere.

Irodalom

1. Ahmed A., Rich M.W., Love T.E. et al. - *Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: A comprehensive post hoc analysis of the DIG trial*, Eur Heart J, 2006, 27: 178-186.
2. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. - *ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation*, Circulation, 2006, 114:e257-e354.
3. Opie L.H., Gersh B.J., Camm A.J. et al. - *Gyógyszeres kezelés a kardiológiában*, B+V Kiadó, Budapest, 2003, 225-239.
4. Packer M., Gheorghiade M., Young J.B. et al. - *Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors*. RADIANCE Study. N Engl J Med 1993;329:1-7.
5. Pervaiz M.H., Dickinson M.G., Yamani M. - *Is digoxin a drug of the past ?*, Cleveland Clinic J Med, 2006, 73:821-834.
6. Stroiescu V. - *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, ed. IV, Editura Medicală, București, 1995, 225-242.
7. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. - *ESC update 2005 Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure*, Eur Heart J, 2005, 11:15-40.
8. The Digitalis Investigation Group - *The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure*. N Engl J Med, 1997, 336:525-533.
9. Uretsky B.F., Young J.B., Shahidi F.E. et al. - *Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial*. PROVED Investigative Group. J Am Coll Cardiol 1993;22:955-62.