

Дигоксин - старият нов медикамент. Терапевтично приложение

г-р Борислав Георгиев, доц. Нина Гочева, акад. Илия Томов

Национална кардиологична болница

Първото описание за клиничното приложение на дигиталис е публикувано през 1785 г. от Withering за лечение на болни с аназарка. Първоначалните анализи са били на база на неконтролирани наблюдения и, независимо че била установена засилена диуреза и намаляване на задуха при лекуваните болни, масовото прилагане на дигиталис остава у клинициста съмнения за обективна ефикасност. В продължение на двестата години *digitalis* се възприема като крайъгълен камък в лечението на сърдечната недостатъчност, но съмненията относно неговата ефикасност, особено при болни в синусов ритъм, продължават да съществуват. Напоследък, с навлизането на терапията на неврохормоналната активация при сърдечна недостатъчност (АСЕ-инхибитори, бета-блокери, спиронолактон), медикаментите които подобряват преживяемостта, а така също и намаляват симптоматиката на болните, изместват дигоксина назад в лечението на тези болни. Постепенно се застъпва въпросът за засилване на полезните ефекти при прибавяне на дигоксин към модерната терапия на болни със ЗСН. В две проучвания от 80-те години на миналия век се установява, че прилагането на дигоксин увеличава смъртността при болни в острата фаза на миокарден инфаркт. Освен това се доказва, че хроничното приложение на някои медикаменти с положителен кардиоинотропен ефект като фосфодиестеразните инхибитори, прилагани при болни със ЗСН, увеличават смъртността при тези пациенти. Предсърдното мъждене и трептене са единствените аритмии, при които има доказателства в подкрепа на приложението на дигоксин като специфичен антиаритмик, без той да влиза в класификацията на антиритъмните медикаменти според Vaughan Williams. Няма съмнение, че някои от болните на Withering са били с предсърдно мъждене. През 1836 г. Bouillaud описва дигиталис като "опиум за сърцето" при лечението на болни с тежка митрална стеноза и ускорен неправилен пулс, който, независимо че остава неправилен, се забавя значително с дигиталис. В това описание Bouillaud установява ефекта на дигиталис за забавяне на сърдечната честота при налично предсърдно мъждене. В на-

чалото на ХХ век James McKenzie и Thomas Lewis утвърждават мястото на дигоксина като медикамент на избор при лечението на хроничното предсърдно мъждене. По същото време дигиталисът, представляван основно от дигоксин, е все още широко прилаган за контрол на камерната честота при болни с перманентно предсърдно мъждене.

Механизми на действие

Традиционно се счита, че дигоксин е положителен кардиоинотропен медикамент (чрез първично потискане на $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -аза и вторично активиране на $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ -обменна помпа в мембраната), като има значими доказателства, че основните положителни ефекти са в резултат на неврохормонална модуляция. Редица наблюдения доказват, че дигоксин подобрява ваготоничния отговор и подтиска симпатиковата активация. Освен това, тази неврохормонална модуляция е установена при ниски дози дигоксин (0.25 mg/ден), докато положителният инотропен ефект се постига с по-големи дози. Хипокалиемия и хипомагниемия, които обикновено са в резултат на диуретично лечение, намаляват прага на дигоксинова токсичност. Приложение на спиронолактон или други калий-съхраняващи диуретици, комбинирани с дигоксин, може да намали тази възможност. Болни, лекувани с дигоксин в комбинация с диуретик (вкл. спиронолактон), трябва системно да бъдат мониториранни за нива на електролити и бъбречна функция.

Фармакология на дигоксина

ДЕЙСТВИЕ:

- повишава вагусовия тонус (централен ефект), което причинява намаляване на камерния отговор при предсърдно мъждене
- понижава симпатиковия тонус, особено ако той е абнормно повишен, както е при сърдечна недостатъчност. Това вероятно се медуира чрез ваготоничното действие и частично при директен ефект.
- позитивен инотропен ефект, медуиран чрез директна блокада на $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -аза в клетъчната мембрана, което повишава интрацелу-

ларната Na^+ -концентрация, което води до повишение на интрацелуларната концентрация на Ca^{2+} чрез Na^+ - Ca^{2+} -обменник.

ТОКСИЧНОСТ

- Често наблюдавана (при около 10-20% от болните на продължителна терапия с дигоксин).
- Кардиотоксичността е най-сериозна и се изразява като камерна или надкамерна аритмия, вкл. и повишаване на честотата на внезапна смърт (точно толкова, колкото понижението на смъртността от "помпена дисфункция" според Digitalis Investigation Group trial). Вазотоничното действие може да причини брадиаритмия, вкл. увеличаване на PR-интервала и високостепенни сърдечни блокове.
- Извънсърдечна токсичност - гадене, повръщане, диарии, визуални нарушения, вкл. "жълто виждане", гинекомастия.

Дигоксин при сърдечна недостатъчност

РАНДОМИЗИРАНИ КОНТРОЛИРАНИ ПРОУЧВАНИЯ

Ролята на дигоксин в лечението на болни със сърдечна недостатъчност е изяснена в редица рандомизирани плацебо-контролирани проучвания.

Най-голямото и значимо сред тези проучвания е Digitalis Investigation Group (DIG) trial, включващо 7788 болни със СН, всички в синусов ритъм към момента на включване. Болшинството от болните са били на лечение с диуретик и АСЕ-инхибитор (приложението на бета-блокери не е анализирано в проучването и на етапа на провеждането му е било твърде ограничено в ежедневната практика). В проучването са включени 6800 болни със систолна дисфункция (ФИ на ЛК <45%) и 988 болни със запазена систолна функция. Средната прилагана доза е била 0,25 mg дневно и болните са проследявани за период от 3-5 години. Лечението с дигоксин е без ефект върху смъртността, но намалява честотата на хоспитализациите, предимно на тези с влошаваща се СН. Благоприятните ефекти на дигоксин са най-значими при болните с по-тежка СН (ниска ФИ, изразена кардиомегалия и висок клас СН по NYHA). Благоприятен ефект е установен обаче и при болните с лека систолна дисфункция, както и при тези със запазена функция.

В проучването DIG не се анализира ефектът върху симптоматиката и върху качеството на живот. И все пак, намаляването на хоспитализациите по повод СН в хода на лечение с дигоксин означава, че клиничното състояние на болните се стабилизира. Подобни изводи са получени и от две малки проучвания, анализиращи ефекта на преустановяване на лечението с дигоксин – PROVED (Prospective Randomized Study

of Ventricular Failure and the Effect of Digoxin) и RADIANCE (Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin-Converting Enzyme). И в двете проучвания преустановяването на лечението с дигоксин се свързва с влошаване на физическия капацитет, влошаване на левокамерната систолна функция и увеличаване на честотата на хоспитализациите по повод на влошена СН.

Ретроспективен анализ на проучването DIG установява, че лечението с дигоксин се свързва с по-висока смъртност при жените, но не и при мъжете. Все пак тези данни трябва да се интерпретират много внимателно, тъй като броят на жените в проучването е твърде малък (около 22%). Тези разлики могат да бъдат и случайни. Но все пак може да се спекулира като се предположи, че при жените дигиталисовата токсичност е по-честа и е установено, че нивата на дигоксина за период от 1 месец са сигнификантно по-високи, отколкото при мъжете.

Бета-блокери в проучването са прилагани твърде ограничено. Последващи проучванията наблюдават, че комбинацията от бета-блокери и АСЕ-инхибитор е с доказан благоприятен ефект и постепенно избухва на заден план дигоксина при лечението на болните със сърдечна недостатъчност. В проучването SAFÉ е анализиран ефектът на комбинираната терапия от дигоксин и вазодилатативен бета-блокери при болни със сърдечна недостатъчност и предсърдно мъждене и е установено, че комбинираната терапия е по-добра от монотерапията по отношение на контрола на сърдечната честота и повишава фракцията на изтласкване. Авторите на проучването предлагат при болните със сърдечна недостатъчност и предсърдно мъждене да се прилага комбинирана терапия с дигоксин и бета-блокери.

Оптимална доза на дигоксин

КАКВА Е ОПТИМАЛНАТА ДОЗА НА ДИГОКСИН?

Средната поддържаща доза на дигоксин в проучването DIG е 0,25 mg дневно, като 70% от болните са били на тази доза. Стабилните серумни нива при тази доза са били между 0.8 и 0.9 ng/mL (терапевтичен диапазон 0.5-2.0 ng/mL). По-високи дози дигоксин (0.375 mg дневно) са прилагани в проучванията PROVED и RADIANCE, но няма убедителни данни, че симптоматиката се подобрява при наличен терапевтичен диапазон 0.2-0.39 mg дневно. Съществуват редица доказателства, които сочат, че дигоксиновата токсичност (вкл. и индуцирана смърт) бавно нараства, когато средната дневна доза на дигоксин превиши 0,25 mg или когато серумното ниво на дигоксина в края на периода на прилаганата доза е над 1.0 ng/mL.

От особена важност е да се прилагат ниски

поддържащи дози (0.125-0.25 mg дневно) при стари хора, тъй като с напредване на възрастта бъбречната функция се влошава. Тази вероятност е твърде голяма, защото в ежедневната практика старите хора са основната популация в групата болни със сърдечна недостатъчност. Освен това, дигоксиновата токсичност може да се разпознае трудно при старите хора. Прилагането на съпътстваща медикация, която може да увеличи дозоксиновото ниво (амиодарон, хинидин, верапамил), също налага намаляване на поддържащите дози. С внимание трябва да се прилагат някои билки, наречени „хранително добавки“, тъй като горицвет (агонис верналис), момина сълза (конвалария маялис), строфантус, кукуряк (хелобори одорос), олеандър (зокум) съдържат сърдечни гликозиди и могат да тригерират токсичността, докато сена и морски лук могат да увеличат калиевата зазуба и да спомогнат за поява на токсичност.

Дигоксин и диастолна сърдечна недостатъчност

В проучването DIG са включени около 1000 болни с диастолна сърдечна недостатъчност. Ползата от дигоксина в субгруповия анализ при тези болни е колкото установената в общото проучване. Дигоксин е подходящ за контрол на камерния отговор при предсърдно мъждене, съпътстващо диастолната сърдечна недостатъчност, тъй като високата камерна честота може да влоши състоянието на болните.

ПРЕПОРЪКИ

Дигоксин е индициран за лечение на сърдечна недостатъчност. Първичната индикация е да се поддържа клинична стабилност и капацитета на натоваване при болни със симптомна сърдечна недостатъчност (NYHA клас II-IV). За пациентите в синусов ритъм трябва да се използва, след като вече в лечението са включени диуретици, ACE-инхибитори, бета-блокери. При тези с предсърдно мъждене обаче може да се използва и като медикамент на по-ранен избор. Поддържащата доза не бива да надхвърля 0,25 mg дневно и може да се наложи намаляване на дозата при жени и стари хора.

ПОСЛАНИЯТА КЪМ БОЛНИТЕ СА:

1. Дигоксин може да се използва в клиничната практика, но прилагането на средната препоръчителна доза може се окаже критично и да се появят странични ефекти.
2. Дигоксин трябва да се приема в предписваните дози и при съмнение или наличие на странични ефекти като необяснимо загене, повръщане и зрителни нарушения трябва да се осъществи медицинска консултация.

Дигоксин и аритмии

Няма съмнение, че адекватна доза дигоксин може да забави камерната честота в покой при болни с перманентно предсърдно мъждене. От години се дискутира, че дигоксин е много по-малко ефективен при контрола на честотата при натоваване и стрес-индуцирана тахикардия при предсърдно мъждене, дори когато плазмените концентрации са на горната граница на терапевтичния интервал. Доказано е, че недихидропиридиновите калциеви антагонисти и бета-блокерите в средни дози са със сходен ефект при контрол на честотата в покой и по-ефикасни при контрола на камерния отговор при натоваване, докато високите дози на тези медикаменти са много по-ефективни от дигоксин както в покой, така и при натоваване.

ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

В проучването AFFIRM, което включва 4060 болни с предсърдно мъждене, пациентите са оценени според "контрол на ритъма" или "контрол на честотата". Не са намерени разлики в смъртността и други вторични цели на проучването, включително и качеството на живот между двете стратегии. Подпроучване на AFFIRM с 1968 болни с контрол на честотата установява, че бета-блокери и калциеви антагонисти са ефективни като първа линия на лечение при около 50-70% от болните и дигоксин (прилаган като втора линия на терапия) изглежда скромно подобрява контрола на честотата, постигнат чрез приема на един от двата медикамента.

Използването на дигоксин при пароксизмално предсърдно мъждене за конверсия на ритъма или намаляване на честотата на пароксизмите бе широко разпространено през втората половина на XX век и остава все още популярен метод. За разлика обаче от общоприетото поведение, няма данни от контролирани проучвания, които да потвърждават, че дигоксин увеличава вероятността от възстановяване ритъма при болни с наскоро появило се предсърдно мъждене. Освен това няма никакви електрофизиологични данни, които да потвърждават подобна теза за ефект на дигоксина. Дигоксин намалява ефективния рефрактерен период в предсърдния миокард и може да се предположи, че създава по-голяма вероятност за поява на предсърдно мъждене и персистирането му.

Може би е възможно при болни със съпътстваща сърдечна недостатъчност дигоксин да оказва благоприятен ефект върху хемодинамиката и да подпомага спонтанната конверсия на ритъма. Все пак това се наблюдава предимно при предсърдно мъждене с малка давност и възстановяването на ритъма не доказва причина и следствие.

В малко рандомизирано проучване с много добър

дизайн, включващо 36 болни с предсърдно мъждане с малка давност и без сърдечна недостатъчност, е бил прилаган дигоксин 1,4 mg през устата за 14 часа или плацебо. Синусов ритъм е възстановен при 8 от 18 болни, приемащи плацебо, и при 9 от 18 болни на терапия с дигоксин. Разликите не са значими, като конверсията при групата с дигоксин е станала средно за 5.1 часа, а при плацебо - средно за 3.3 часа. Подобни резултати са получени и в мултицентрово проучване с 239 болни (Swedish study) с подобен дизайн. На база на тези проучвания в Препоръките за поведение при болни с предсърдно мъждане на АНА/ESC (American Heart Association, the American College of Cardiology and the European Society of Cardiology - АНА/ACC/ESC) се казва, че "дигиталисовите глюкозиди не са по-ефективни от плацебо за конверсия на предсърдно мъждане с кратка давност и дигоксин може да удължи епизодите на пароксизмално предсърдно мъждане при някои пациенти".

Възниква въпросът кои аспекти от широко приетата теза за профилактичния ефект на дигоксин при болните с пароксизмално предсърдно мъждане са верни. Липсват съпоставителни рандомизирани плацебо-контролирани проучвания, оценяващи проблема, но в проучване със 139 болни амбулаторният мониторинг на 72 от тях не подкрепя тезата. Няма разлика между приемащите и нелекувани с дигоксин по отношение на честотата на пристъпи и на камерната честота по време на пристъп (140 удара/мин срещу 134 удара/мин). Освен това в групата на дигоксин се установяват по-продължителни пристъпи. Тези наблюдения дават основание в препоръките на АНА/ACC/ESC да се предполага, че "данните не потвърждават ролята на дигиталис за предпазване от излизането от ритъм при болшинството болни".

ПРЕДСЪРДНО ТРЕПТЕНЕ

Голяма част от проучвания с дигоксин включват болни или с предсърдно мъждане и трептене, или само с предсърдно мъждане. Няма никакво основание да се смята, че дигоксин играе роля при конверсията и задържането на ритъма при болните с предсърдно трептене. Наблюденията сочат, че дигоксин е по-малко ефективен при контрола на честотата при болните с предсърдно трептене, отколкото при тези с мъждане.

Днес почти липсват данни за ефекта на дигоксин при лечение на аритмии, различни от предсърдно мъждане или трептене. Преди дигиталис е бил прилаган широко за лечение на ригидни надкамерни тахиаритмии, но данните за ефикасност са ограничени и по-нови класове медикаменти изместиха приложението на дигоксин при тази индикация. Приложението на дигоксин при мултифокална предсърдна тахикардия е ограничено

поради честото наличие на белодробна хипертония и хипоксия при тези болни, което прави пациентите по-податливи на токсичните ефекти на дигоксин. Други медикаменти, като калциеви антагонисти и бета-блокери, са по-подходящи при тях. Няма данни и за ефекта на дигоксин при камерни аритмии и се препоръчва той да се избягва при тези болни. Разбира се, прилаган при левокамерна дисфункция, дигоксин може да намали камерната ектопия в резултат на подобряване на подлежащите състояния.

ПРЕПОРЪКИ

Дигоксин е с ограничена роля в терапията на предсърдното трептене, но ползата от приложението му е доказана при налични индикации. Самостоятелно или в комбинация с бета-блокери или калциеви антагонисти задоволително контролира камерната честота в покой при перманентно предсърдно мъждане. При болните със заседнал начин на живот, особено стари хора, дигоксин, прилаган самостоятелно, може да бъде медикамент на избор при хронично предсърдно мъждане. Дигоксин притежава потенциални предимства пред другите медикаменти, но е твърде съмнително дали подобрява функцията на камерите при налична или неизвестна дисфункция. Дигоксин не намира място за приложение при медикаментозното възстановяване на ритъма при предсърдно мъждане, малко или никакви данни не съществуват за мястото му при лечението на други аритмии.

Заклучение

За клиничното приложение на този медикамент с над 200-годишна история трябва да знаем, че при сърдечна недостатъчност дигоксин:

- е без ефект върху намаляване на смъртността;
- може да бъде полезен при поддържане на клинично стабилно състояние и задържане на физическия капацитет при болни със симптомна сърдечна недостатъчност;
- изглежда е най-полезен при пациентите с тежка сърдечна недостатъчност, кардиомегалия и с трети тон;
- трябва да се прилага в лечението след назначен диуретик, ACE-инхибитор и бета-блокери при болните в синусов ритъм;
- може да се прилага като първа линия на лечение само при болните с перманентно предсърдно мъждане;
- има ограничена полза от неговото приложение, сам или в комбинация с бета-блокери или дилтиазем/верапамил, за контрол на камерния отговор при предсърдно мъждане;
- при болните със заседнал начин на живот (особено стари хора) може да бъде терапия на избор.