

Personalizovaná farmakoterapie digoxinem

Milan Grundmann¹, Ivana Kacířová^{1,2}

¹ Ústav klinické farmakologie LF OU Ostrava, přednosta doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc.

² Oddělení klinické farmakologie Ústavu laboratorní diagnostiky FN Ostrava, primářka MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D.

Souhrn

Úvod: Terapeutické a toxické účinky digoxinu jsou závislé na jeho sérové koncentraci. Současné poznatky prokázaly snížení mortality při chronickém srdečním selhání při koncentraci digoxinu v rozmezí 0,5–0,9 ng/ml. **Cíl:** Ukázat výhody terapeutického monitorování hladin léčiv při personalizované farmakoterapii digoxinem. **Metoda:** Údolní sérové koncentrace digoxinu byly stanoveny imunochemickou metodou MEIA (AxSym Abbott). Pro farmakokinetickou analýzu bylo použito Bayesianské analýzy za pomoci software MW-Pharm 3.30. **Výsledky:** U 6 pacientů ve věku 71–92 let jsou ukázány velké rozdíly v dávce digoxinu potřebné k dosažení terapeutického rozmezí. Tyto dávky se pohybují v rozmezí 0,03–0,25 mg za den. **Závěr:** Terapeutické monitorování hladin léčiv je velice užitečnou metodou k predikci koncentrace digoxinu bez nutnosti dosažení ustáleného stavu.

Klíčová slova: digoxin – chronické srdeční selhání – personalizovaná farmakoterapie – terapeutické monitorování hladin léčiv

Personalized pharmacotherapy of digoxin

Summary

Introduction: Therapeutic and toxic effects of digoxin are related to its serum concentrations, recent evidence suggests that a lower therapeutic range 0.5–0.9 ng/ml is associated with reduced mortality. **Aim:** To show the advantages of therapeutic drug monitoring for dosing of digoxin. **Method:** Trough serum levels of digoxin were estimated by immunoassay MEIA (AxSym Abbott). The long term serum concentration – time profile of digoxin has been predicted by the Bayesian analysis computer program MW-Pharm 3.30 MediWare. **Results:** Sex case reports of the patients between 71 to 92 years are presented to show the different doses to receive digoxin levels in the therapeutic range. The doses varies between 0.03–0.25 mg per day. **Conclusion:** Therapeutic drug monitoring is very usefull for prediction of serum level of digoxin. There is no need to wait for a steady-state condition before performing therapeutic drug monitoring.

Key words: digoxin – chronic heart failure – personalized pharmacotherapy – therapeutic drug monitoring

Úvod

Digoxin je používán při léčbě chronického srdečního selhání již déle než 200 roků, dostatečný průkaz účinnosti byl proveden až ve studii DIG [1]. První výsledky této studie ukázaly, že digoxin nesnižoval mortalitu, ale významně ovlivňoval pozitivně kvalitu života. O 6 let později byly zveřejněny první výsledky post-hoc analýzy studie DIG v závislosti na dosažených hladinách Rathorem et al [2]. Autoři rozdělili pacienty podle dosažených koncentrací digoxinu do 3 skupin: 0,5–0,8 ng/ml, 0,9–1,1 ng/ml a $\geq 1,2$ ng/ml. Nejnižší koncentrace nejenom že zvyšovaly kvalitu života, ale snižovaly i mortalitu, zatímco koncentrace $\geq 1,2$ ng/ml signifikantně zvyšovaly celkovou i kardiovaskulární mortalitu. Ahmed et al [3] provedli další re-analýzu a popsali, že digoxin v rozmezí 0,5–0,9 ng/ml významně snižoval jednoroční mortalitu a hospitalizaci pacientů s chronickým srdečním selháním, kteří byli léčeni ACE inhibitory a diuretiky. Tento pozitivní vliv nízké kon-

centrace digoxinu oproti dříve doporučovanému terapeutickému rozmezí 0,8–2,0 ng/ml se dá vysvětlit inhibičním vlivem digoxinu na neurohormony při srdečním selhání, zejména sníženou aktivací systému renin-angiotenzin, snížením sérové koncentrace noradrenalinu a vagomimetickým účinkem [4,5]. Hlavním problémem podávání digoxinu při komplexní terapii chronického srdečního selhání bude tedy dosažení koncentrací digoxinu v séru v rozmezí mezi 0,5–1,0 ng/ml. Kardiologická guidelines chronického srdečního selhání americká, evropská i česká doporučují dávky 0,25 mg na den, u pacientů nad 70 let 0,125 mg na den, eventuálně obden [6–8].

Cíl práce

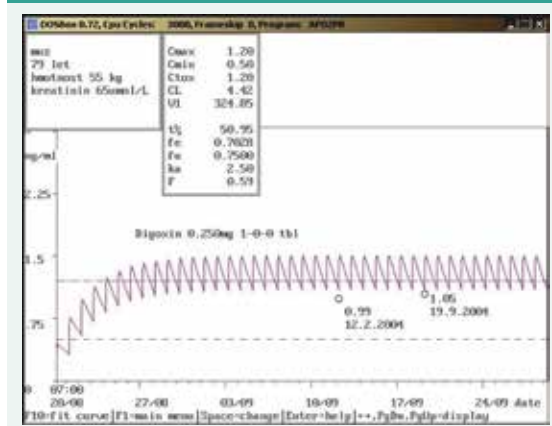
Cílem práce je ukázat, že variabilita dávek digoxinu k dosažení hladin v terapeutickém rozmezí 0,5–1,0 ng/ml je mnohem větší než uvádějí výše citovaná guidelines a ukázat na metodu terapeutického monitorování hladin léčiv (TDM),

kteřá dokáže koncentrace digoxinu v séru nejen stanovit, ale i předikovat před dosažením ustáleného stavu.

Metoda

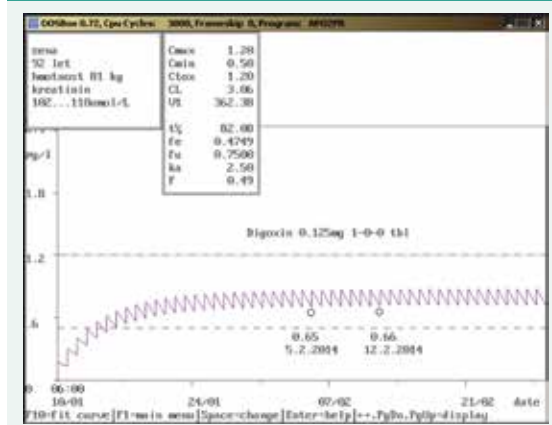
Digoxin byl stanovován imunoanalytickou metodou MEIA na přístroji AxSym Abbott, farmakokinetická analýza prováděna pomocí software MW-Pharm 3.30 MediWare. Digoxin byl odebírán před podáním následující

Obr. 1. Rozdíly hladin digoxinu u starých pacientů – dávka 0,250 mg 1krát 1 tbl denně



79letý muž s nízkou hmotností i sérovým kreatininem přijat s nastavenou léčbou digoxinem v dávce 0,250 mg 1krát denně s hladinou 0,99 ng/ml. Vzhledem k věku, vysoké dávce a relativně nízké hladině bylo poято podezření na non-compliance a doporučena kontrola za týden při stejném dávkování, kontrolní odběr digoxinu – 1,05 ng/ml toto podezření nepotvrdil a ukázal na výborné vylučování digoxinu u tohoto pacienta.

Obr. 2. Rozdíly hladin digoxinu u starých pacientů – dávka 0,125 mg 1krát 1 tbl denně



92letá žena s hmotností 81 kg a mírně zvýšeným sérovým kreatininem byla přijata s nastavenou léčbou digoxinem v dávce 0,125 mg 1krát 1 tbl a s hladinou 0,65 ng/ml. Vzhledem k věku, mírně zhoršeným renálním funkcím, relativně vysoké dávce a nízké hladině bylo vysloveno podezření na non-compliance a doporučena kontrola při stejné dávce za týden. Kontrolní odběr hladiny digoxinu (0,66 ng/ml) toto podezření vyvrátil a ukázal na výborné vylučování digoxinu u této pacientky.

dávky, tedy jako tzv. „trough = údolní“ hladina a současně s vyplněnou žádankou zaslán na Oddělení klinické farmakologie (OKF) FN Ostrava <<http://www.fno.cz/oddeleni-klinicke-farmakologie/ke-stazeni>>. Pro správné provedení farmakokinetické analýzy je potřeba vyplnit některé základní údaje, jako jsou hmotnost (alespoň přibližná), hodnotu sérového kreatininu, hodnotu kalia, dávkovou anamnézu (dávku digoxinu, cestu podání, délku podávání digoxinu – zda se jedná o odběr krátce po nasazení či v ustáleném stavu), ostatní lékovou anamnézu a odběrový čas (před podáním nebo v případě podezření z intoxikace kdykoliv po podání dávky). Doporučení optimální dávky jsou mimo FN Ostrava posílána následující pracovní den (v rámci FNO nemocničním laboratorním systémem již v den odběru), při analýze hladin digoxinu nad horní hranici terapeutického rozmezí jsou navíc ihned po interpretaci telefonována nemocničním i mimonemocničním žadatelům. Na našem pracovišti používáme při provádění TDM digoxinu terapeutické rozmezí 0,5–1,2 ng/ml.

Výsledky Kazuistika 1

Dávka digoxinu 0,250 mg 1krát 1 tbl denně u 79letého muže, koncentrace 1,0 ng/ml (obr. 1).

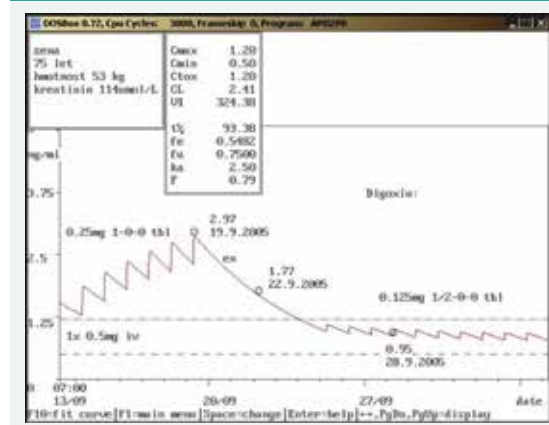
Kazuistika 2

Dávka digoxinu 0,125 mg 1krát 1 tbl denně u 92leté ženy, koncentrace 0,65 ng/ml (obr. 2).

Kazuistika 3

Dávka digoxinu 0,125 mg 1krát 1/2 tbl denně u 75leté ženy, koncentrace 0,95 ng/ml (obr. 3).

Obr. 3. Rozdíly hladin digoxinu u starých pacientů – dávka 0,125 mg 1krát 1/2 tbl denně



75letá žena s hmotností 53 kg a mírně zvýšenou hladinou sérového kreatininu byla přijata k hospitalizaci a po úvodní dávce 0,5 mg intravenózně byl nasazen digoxin 0,250 mg 1krát denně per os. 7. den byla naměřena toxická hladina digoxinu 2,97 ng/ml. Bylo doporučeno přerušení podávání digoxinu na 6 dní a opětovné podávání v dávce 0,125 mg 1krát 1/2 tbl denně. Kontrolní odběr hladiny digoxinu 0,95 ng/ml ukázal správnost doporučení.

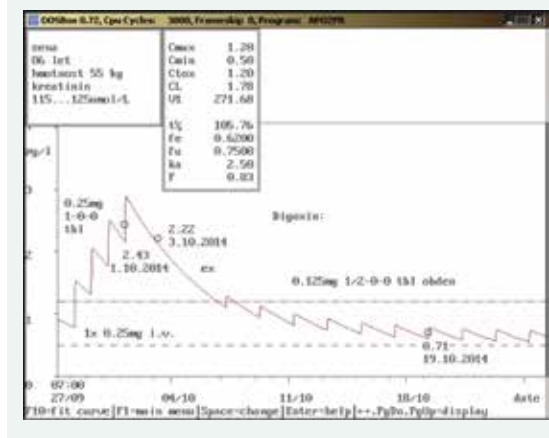
Kazuistika 4

Dávka digoxinu 0,125 mg 1krát 1/2 tbl ob den u 86leté ženy, koncentrace 0,71 ng/ml (obr. 4).

Kazuistika 5

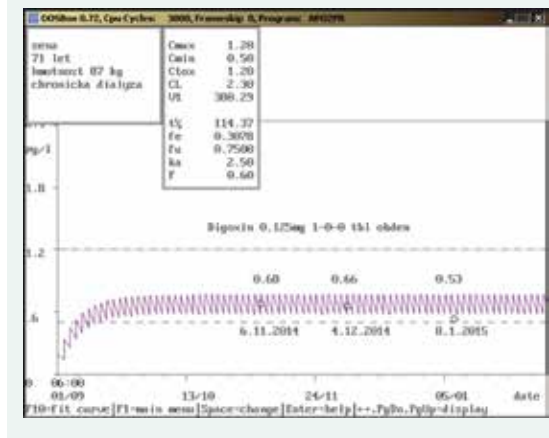
Dávka digoxinu 0,125 mg 1krát 1 tbl ob den u 71leté ženy na chronické dialýze, koncentrace 0,53–0,68 ng/ml (obr. 5).

Obr. 4. Rozdíly hladin digoxinu u starých pacientů – dávka 0,125 mg 1krát 1/2 tbl ob den



86letá žena s tělesnou hmotností 55 kg a mírně zvýšenou hladinou sérového kreatininu byla přijata k hospitalizaci, byla jí aplikována úvodní dávka digoxinu 0,25 mg intravenózně a poté zavedena léčba digoxinem v dávce 0,25 mg 1krát 1 tbl denně; 5. den byla stanovena toxická hladina digoxinu 2,43 ng/ml a doporučeno vysazení na 5 dní s průběžnou kontrolou za 2 dny (2,22 ng/ml). Po opětovném podávání v dávce 0,125 mg 1krát 1/2 tbl ob den prokázalo kontrolní vyšetření hladiny digoxinu dosažení terapeutického rozmezí 0,71 ng/ml.

Obr. 5. Rozdíly hladin digoxinu u starých pacientů – dávka 0,125 mg 1krát 1 tbl ob den



71letá žena chronicky dialyzovaná při opakovaných kontrolách při dávkování digoxinu 0,125 mg 1krát 1 tbl ob den měla hladiny digoxinu opakovaně v terapeutickém rozmezí.

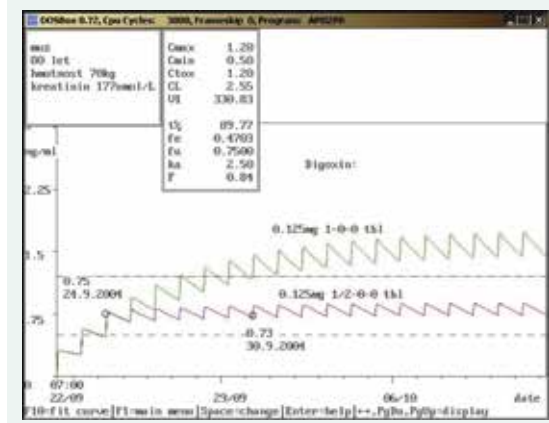
Kazuistika 6

Predikce dávky digoxinu u 80letého muže. Při 3. dávce stanoveno 0,75 ng/ml při dávkování 0,125mg 1krát 1 tbl denně, doporučeno snížení na 0,125 mg 1krát 1/2 tbl denně s hladinou digoxinu 0,73 ng/ml (obr. 6).

Diskuse

TDM patří mezi základní metody personalizované farmakoterapie a posteriori, tj. stanovení správné dávky léčiva, ve správném dávkovacím intervalu a správným aplikačním způsobem. Námi prezentované kazuistiky ukázaly, že u starých lidí je rozpětí dávek digoxinu, po kterých je dosaženo terapeutického rozmezí, daleko širší než je uváděno v guidelines [6–8]. Dávka digoxinu 0,250 mg/den je považována za kontraindikovanou u pacientů starších 70 let, i když v kazuistice 1 jsme ukázali, že je možno tuto dávku použít. Na druhé straně je doporučována dávka 0,125 mg/den nebo ob den, ale z našich výsledků je vidět, že je potřeba někdy použít ještě menších dávek jako např. 0,125 mg 1/2 tbl ob den (kazuistika 4). Přitom všichni prezentovaní pacienti neměli v současné medikaci látky inhibující MDR-1-transportér jako jsou amiodaron, spironolakton, verapamil, klaritromycin, itraconazol, alprazolam a jiné [9,10]. V dřívějších pracích jsme sami prokázali vliv amiodaronu [11] a kombinace spironolaktonu a karvedilolu [12], který si vynutil snížení dávky digoxinu na 0,125mg 1krát 1/2 tbl ob den, respektive 0,125 mg 1krát 1/2 tbl denně. Farmakokinetický servis za použití Bayesiánského principu, při kterém na základě jedné hladiny a dalších individuálních parametrů pacienta můžeme

Obr. 6. Rozdíly hladin digoxinu u starých pacientů – dávka 0,125 mg 1krát 1/2 tbl denně (doporučení snížení dávky digoxinu s pomocí farmakokinetického servisu po 3. dávce)



80letému pacientovi se sníženou funkcí ledvin byl nasazen digoxin v dávce 0,125 mg p.o. 1krát denně. 3. den byla změřena hladina digoxinu – 0,75 ng/ml, což je v terapeutickém rozmezí. Na základě farmakokinetického servisu bylo doporučeno snížení dávky na polovinu s následující kontrolou za týden – 0,73 ng/ml. Pokud by bylo pokračováno v původním vyšším dávkování, dostala by se hladina digoxinu do rozmezí, které zvyšuje mortalitu pacientů.

predikovat, jaká bude hladina digoxinu po dosažení ustáleného stavu již po 3. dávce, a nikoliv po 3 týdnech (kazuistika 6) umožňuje výrazné snížení toxických koncentrací. Ve Fakultní nemocnici Ostrava byly toxické koncentrace digoxinu zjištěny u 3 % pacientů, zatímco v Thomayerově nemocnici v Praze, kde není prováděn farmakokinetický servis, ale jen měření hladin, u 8 % pacientů [13,14].

TDM digoxinu může sloužit i k odhalení non-compliance, která se může projevovat buď jako předávkování nebo poddávkování a vyskytuje se ve 43 % [15]. V této metaanalýze byla též sledována non-compliance digoxinu po propuštění z nemocnice, přičemž průměrná prevalence byla 25,1 %. Non-compliance digoxinu byla dokonce popsána u hospitalizovaných pacientů ve 4,51 %. V našich dřívějších pracích jsme pomocí TDM prokázali non-compliance částečnou i absolutní ve smyslu poddávkování i předávkování, včetně samolčitelství z nemocničního stolku pacientky [11]. Non-compliance pacienta se může kombinovat také s non-compliance lékaře, který neakceptuje naše doporučení a terapeutické hladiny digoxinu je dosaženo teprve po 3 letech [12].

Závěr

Digoxin v koncentracích 0,5–0,9 ng/ml snižuje mortalitu a hospitalizaci pacientů s chronickým srdečním selháním léčených ACE inhibitory a diuretiky. Dosažení těchto hladin závisí na mnoha faktorech, jako je dávka, věk, hmotnost, pohlaví, renální funkce a lékové interakce. TDM jako metoda klinické farmakologie a personalizované farmakoterapie umožňuje na základě výše zmíněných proměnných stanovit takovou dávku, aby koncentrace digoxinu byla v žádaném rozmezí. Prezentované kazuistiky ukazují, že rozptýl dávek u starých pacientů je mezi 0,03 mg/den až 0,250 mg/den. Autoři navrhuji doporučení TDM digoxinu v guidelines České kardiologické společnosti.

Literatura

- Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336(8): 525–533.
- Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289(7): 871–878.
- Ahmed A, Waagstein F, Pitt B et al. Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. *Am J Cardiol* 2009; 103(1): 82–87.
- Gheorghiade M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2006; 113(21): 2556–2564.
- Gheorghiade M, Ferguson D. Digoxin. A neurohormonal modulator in heart failure? *Circulation* 1991; 84(5): 2181–2186.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1787–1847.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128(16): e240–e327. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776>.
- Špinar J, Vítovec J, Hradec J et al. Doporučený postup České kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání, 2011. *Cor et Vasa* 2012; 54(3–4): 161–182.
- Kakimoto M, Takara K, Sakaeda T et al. MDR1-mediated interaction of digoxin with antiarrhythmic or antianginal drugs. *Biol Pharm Bull* 2002; 25(12): 1604–1607.
- Ehle M, Patel C, Giugliano RP. Digoxin: clinical highlights: a review of digoxin and its use in contemporary medicine. *Crit Pathw Cardiol* 2011; 10(2): 93–98.
- Grundmann M, Kacířová I. Význam TDM, fenotypizace a genotypizace pro správné dávkování léčiv. *Čas Lék Čes* 2010; 149(10): 482–487.
- Grundmann M, Kacířová I. TDM digoxinu v klinické praxi. *Kardiol Rev Int Med* 2015; 17(1): 65–69.
- Alušík Š, Paluch Z, Lejsková M et al. Neuropsychiatrické projevy u intoxikace digoxinem. *Klin Farmakol Farm* 2009; 23(4): 162–165.
- Kacířová I, Grundmann M, Halvová P. TDM of digoxin and theophylline as an indicator of the quality of medical care in University Hospital Ostrava – results of the 5-years monitoring. Abstract of IATDMCT European Therapeutic Drug Monitoring – Personalised Pharmacotherapy Conference, August 28–30, 2014, Prague: S101.
- Kongkaew C, Sakunrag I, Jianmongkol P. Non-compliance with digoxin in patients with heart failure and/or atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105(10): 507–516.

*Vážený pane profesore,
dovolu, aby som Vám k významnému životnému jubileu venovali tento malý darček ve formě krátkého článku a zároveň Vám popřáli mnoho zdraví, štěstí, spokojenosti a radosti z již 3. generace úspěšných lékařů ve Vaší rodině. Jeden z nás měl možnost 17 let pracovat s Vámi ve výboru České společnosti pro hypertenzi, během nichž obdivoval Vaše kritické myšlení, znalosti a nesmírnou pracovitost, která nám zůstává nedosažitelným vzorem.*

doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc.
✉ milan.grundmann@osu.cz

Ústavu klinické farmakologie LF OU Ostrava
www.osu.cz

*Doručeno do redakce 13. 3. 2015
Přijato po recenzi 8. 4. 2015*