

Digitalis

VILIAM BADA

Bratislava, Slovenská republika



V tomto čísle časopisu nájdete článok Prof. Igora Riečanského „Digitalis – minulosť, prítomnosť a perspektívy starého lieku“. Práca predstavuje mimoriadne zaujímavý, komplexný pohľad na liečivo, ktorému sa najčastejšie priraduje epiteton ornans – rozporuplný. Digitalis napriek svojej dlhej histórii dodnes nenašiel jasne vy-

hranené miesto v klinickej praxi.

Pozri strany 53 – 63 v tomto čísle časopisu

Nie je to len otázka súčasnosti. Digitalis sa po prvý raz ocitol v Londýnskej farmakopei v roku 1661 (ako liek na epilepsiu a expektorans), ale už v roku 1740 ho z nej vylúčili, a to pre alarmujúcu toxicitu. Predložená práca opisuje Witheringov objav digitalisu ako prostriedku na liečbu „vodnatieľky“ sledovaním celkovo 163 pacientov s týmto ochorením. Pozoruhodné bolo jeho úsilie identifikovať v tajnej, 20 rastlín obsahujúcej zmesi bylinkárky, známej ako „Old mother Hutton“, ktorá žila v Stafforde v grófstve Shropshire, tú skutočne účinnú rastlinu. Ako opisuje Prof. Riečanský, Witheringove veľmi dobré vedomosti z botaniky mu uľahčili spolu s poznaním typických vedľajších účinkov určiť pôvodcu liečebného úspechu bylinkárky – listy digitalisu. Deväťročné pozorovania účinku digitalisu, zhrnuté v knižnej forme, návod na optimálny zber a prípravu drogy, stanovenie optimálnej dávky (1 grain dvakrát denne s pridaním ópia, asi 129,6 mg/deň) s presným popisom nežiaducich účinkov, sú aj dnes obdivuhodné. Nadčasový je Witheringov záverečný odkaz, ktorý upozorňuje na dôležitosť správneho dávkovania tohto vysokoúčinného liečiva, inak sú pacienti vystavení hazardu poškodenia zdravia a samotný liek možno označiť ako nepoužiteľný (1). Napriek Witheringovmu upozorneniu, ktoré pripomína známu vetu: *Dosis facit venenum* (dávka robí jed) sa digitalisu pripisovali vlastnosti nebezpečnej a toxického látky. Po Shakespearo-

vi druhá najprekladanejšia anglická autorka Agatha Christie (1890 – 1976) pôsobila počas prvej svetovej vojny ako ošetrovatelka. V nemocnici sa dostala do kontaktu s látkami s fascinujúcim označením – jed. Upútali ju aj látky, ktoré síce nemali na svojom obale lebku a skrížené hnáty, ale podľa lekárov pri určitej dávke mohli spôsobiť smrť. V roku 1932 medzi „Short stories“ Agathy Christie pribudla poviedka *The herb of death* (rastlina smrti). Smrťiacou rastlinou boli listy digitalisu servírované na spôsob šalátu, zmiešané so šalviou. Určite nie najlepšia reklama pre pacientov užívajúcich digitalis.

V predloženej práci sa uvádza história botanického názvu digitalisu v rozličných častiach Európy, pričom sa poznamenáva: Antické Grécko a Rím digitalis nepoznali. Je to citát z Kresánkovho Atlasu liečivých rastlín. Treba však podotknúť, že už v Starom Egypte (Ebersov papyrus), v antickom Grécku a v Starom Ríme sa používala rastlina s podobnými účinkami *Bulbus scillae maritimae* (morská cibuľa). Morská cibuľa bola ešte v 40. rokoch 20. storočia aj v našom Liekopise. Navyše aj v našom prostredí sa zistili okrem náprstníka aj ďalšie zdroje kardioglykozidov, napríklad v konvalinke, hlaváčiku jarnom, čemerici zelenej a dokonca v sekréte kožných žliaz ropuchy, čo mnohým skôr pripomína čiernu mágiu (2). Mimoriadnu hodnotu predloženej práce zabezpečuje nielen pohľad do histórie digitalisu, ale predovšetkým vzácny pohľad do histórie slovenskej kardiológie a slovenských skúseností s digitalisom, publikovaných knižne a v renomovaných časopisoch Prof. Švecom. Pozoruhodná je patina osobných zážitkov a po odhalení aj menej sympatických stránok našej minulosti, keď kvalita a odbornosť museli ustúpiť do úzadia. Veľmi cenné sú odkazy na Prof. Poláka, ktorý bol prvým profesorom farmakológie na Lekárskej fakulte UK v Bratislave. Prof. Polák spolupracoval so svojim učiteľom, profesorom Karlovej univerzity v Prahe K. J. Lhotákom (1876 – 1926) na prvom vydaní jeho učebnice Farmakológie (1924) okrem iného zapožičaním svojich kardiogramov. Zaujímavosťou je, že orientovanie mladého doktora Lhotáka do oblasti farmakológie nasmeroval jeho učiteľ, prvý český farmakológ prof. Choudonský, ktorý patril ešte k asistentom Jana Evangelistu Purkyně! Po smrti Prof. Lhotáka jeho žiaci Prof. Polák z Bratislavy a Prof. Bouček z Brna pripravili

II. vydanie jeho učebnice farmakológie, ktorá bez podstatných zmien vyšla v Prahe v roku 1930. Prof. K. J. Lhoták bol zástancom progresívnej experimentálne fyziologickej farmakológie. Možno len tušiť jednotiacu líniu cez Choudonského až k J. E. Purkyňovi. J. E. Purkyně (1787 – 1869) bol prvým profesorom fyziológie v dejinách tohto medicínskeho odboru vo svete (Wroclaw 1839). K najhodnotnejším Lhotákovým prácam patrili jeho pokusy s digitalisom, do ktorých zasvätil aj svojho žiaka Prof. Poláka. Prof. Švec sa v roku 1933 stal asistentom Polákovho Farmakologického ústavu LFUK v Bratislave. Dostal sa na pracovisko, kde skúmanie účinkov digitalisu malo dlhoročnú tradíciu a vynikajúcu úroveň. Ako vnímal Prof. Lhoták a jeho žiak Prof. Polák účinky digitalisu v roku 1924, respektíve v roku 1930 (2):

1. *Centrálny účinok* prostredníctvom n. vagus – spomaľuje srdcovú frekvenciu (negatívna chronotropia). Predlžuje trvanie diastoly, zlepšuje plnenie komôr, zlepšuje perfúziu koronárnych artérií a tým výživu srdca. Dôkaz: prefatím n. vagus sa spomalenie frekvencie srdca po podaní digitalisu významne zmenší, ale úplne nevymizne. Digitalis má schopnosť ovplyvniť srdcovú frekvenciu na izolovanom (denervovanom) srdci a aj po podaní parasimpatikolytika atropínu.
2. *Priamy účinok* na srdcový sval, ktorý sa zakladá na zosilnení kontrakcie (pozitívna inotropia). V jednotke času vypudí srdce väčšie množstvo krvi do artérií, tlak vo vénach klesne, venózy systém sa odľahčí (zlepšenie preloadu!).
3. *Diuretický účinok* závisí od srdcového účinku. Po zlepšení obehových pomerov je tento účinok malý. Účinok na nervové centrá, najmä vágové centrum, spomalenie tepu (negatívna chronotropia), účinok na vazomotorické ústredie. Obidva účinky sa vzájomne v rozličnom stupni dopĺňajú. Prehlbuje sa dýchanie.
4. *Antiarytmický účinok*. Opisany je aj vazodilatačný účinok na periférii a neutrálny účinok na krvný tlak.
5. Centrálne pôvod majú aj vedľajšie účinky – známky predávkovania (*nauzea, vomitus, vertigo*). *Zrakové poruchy* (farebné videnie a fosfény – meniace sa žiariace fenomény kruhového tvaru v zornom poli). (*Fosfény* sa opisujú ako vedľajší účinok pri najnovšom bradykardizujúcom lieku ivabradíne, ktorý špecificky ovplyvňuje výlučne I_f prúd v sínusovom uzle). Zaujímavá je poznámka Prof. Lhotáka, že fosfénom sa už pred 100 rokmi venoval J. E. Purkyně!
6. *Farmakokinetika* – vstrebávanie digitalisu je pomalé. Rezorbuje sa len 1/100 – 1/1 000 po podaní per os. Účinok začína po čase latencie najskôr od tretieho dňa! Kumulatívny účinok – digitalis má tendenciu sa

Tabuľka 1 Farmakokinetika digitalisu

Table 1 Pharmacokinetics of digitalis

Biologická dostupnosť <i>(Biologic availability)</i>	60 – 80 %	Väzba digitalisu (digoxínu) <i>[(Binding of digitalis (Digoxin))]</i>	
Nástup účinku po p. o. <i>(Beginning of effect after oral intake)</i>	15 – 30 min	Kostrové svaly <i>(Skeleton muscles)</i>	65%
Plazmatický polčas <i>(Plasmatic half-time)</i>	36 – 40 h	Pečeň <i>(Liver)</i>	13 %
Distribučný objem <i>(Distribution volume)</i>	420 l	Srdce <i>(Heart)</i>	4 %
Eliminácia <i>(Elimination)</i>	80 % glomerulárna filtrácia <i>(Glomerular filtration)</i> 20 % stolica <i>(Secretion)</i>	Tuk <i>(Fat)</i>	0 %

v tele kumulovať, čo sa môže prejaviť toxicky. Príčinou je pomalá eliminácia, a pevná väzba digitalisu v srdci a cievach.

Súčasnú poznatky o farmakokinetike digitalisu (3) vyjadrené parametrami digoxínu uvádza **tabuľka 1**.

Súčasnú poznatky o mechanizmoch účinku digitalisu (digoxínu) sú:

- Inhibícia Na/K/ATP-ázy, sodíkovej pumpy, následkom je výmena Na za Ca, zvyšuje sa vnútrobunkové Ca-, pozitívna inotropia
- Supresia sympatikovej aktivity, redukcia plazmatickej koncentrácie noradrenalinu
- Vagová stimulácia, predĺženie diastoly, zlepšenie koronárnej perfúzie
- Supresia aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS), obnovenie funkcie baroreceptorov
- Spomalenie aktivity sínusového uzla
- Spomalenie A-V vedenia, refraktérna perióda sa zvyšuje
- Skrátenie Q-T intervalu, zníženie spotreby kyslíka

Musíme konštatovať, že viaceré poznatky o priaznivej neuroendokrinnej aktivite digitalisu s priaznivým účinkom na ekonomiku srdcovej práce boli známe už v roku 1924. S uvedenými komplexnými, dobre dokumentovanými nálezmi kontrastuje práca McHaffie a spol., ktorý na piatich pacientoch (pôvodne šiestich, jeden štúdiu neukončil), liečených furosemidom, dokázali, že po kardiálnej rekompensácii pridanie digitalisu nemalo žiadny účinok na hmotnosť a objem telesných tekutín, nezmenila sa ani funkčná kapacita. Digitalis označili za nespoľahlivý, veľmi slabý inotropný liek, ktorý časom úplne stráca svoju účinnosť (4). Prácu využil P. A. Poole-Wilson z Národnej kardiologickej nemocnice a Kardiotorakálneho inštitútu v Londýne, neskorší prezident Európskej kardiologickej spoločnosti, ako jeden z dôkazov nepotrebnosti

nosti digitalisu. K počtu päť pacientov P. A. Poole-Wilson poznamenal: je to malý počet pacientov, ale starostlivo vybraný. Moderné slučkové diuretiká a nová skupina ACE inhibítortov (ACEI) predstavujú účinnejšiu a bezpečnejšiu liečbu. Digoxín sa stáva zbytočným a nebezpečným najmä v prítomnosti sínusového rytmu. Predpisovanie digitalisu je už len zvykom. Žiaľ, staré zvyky odumierajú pomaly. Názov článku Pool-Wilsona Digitalis „Dead or alive?“ nezaprie inšpiráciu Shakespearom, do Stratfordu upon Avon je z Birminghamu len kúsok (5). Overenie tejto pochmúrnej prognózy používania digitalisu preverila štúdia PROVED: trvanie osem týždňov, prvá vetva samotný furosemid, druhá vetva furosemid + digoxín. Randomizovane dvojito-slepo vo vetve s digoxínom sa buď pokračovalo v jeho aplikácii, alebo sa nahradil placebo. Echokardiograficky sa vyhodnocovali komorové funkcie, funkčná kapacita (záťažový test) a subjektívne pocity. Vynechanie digoxínu signifikantne zhoršilo subjektívne pocity, funkčnú kapacitu a komorovú funkciu meranú echokardiograficky (6). Štúdia RADIANCE: trvanie osem týždňov, prvá vetva furosemid + ACEI, druhá vetva furosemid + ACEI + digoxín. V druhej vetve sa pokračovalo kombináciou furosemid + ACEI. Randomizovane, dvojito-slepo sa k základnej dvojkombinácii pridával digoxín alebo placebo. Vyhodnotenie bolo obdobné. Vynechanie digoxínu v prítomnosti diuretika s ACEI sa subjektívne vnímalo negatívne, zhoršila sa fyzická kapacita a objektívne meraná komorová funkcia sa zhoršila (7). Súčasťou obidvoch štúdií bolo stanovenie sérových koncentrácií digoxínu. Pri vyhodnocovaní sa zistilo, že objektívne funkčné, ale aj subjektívne zlepšenie bolo aj pri tzv. nízkych sérových hladinách digoxínu. Ďalšia téza: digoxín u pacientov so sínusovým rytmom je zbytočným a nebezpečným liekom, ktorý ich ohrozuje zvýšenou mortalitou pre poruchy srdcového rytmu. Odpoveď mala dať rozsiahla dvojito-slepá klinická skúška DIG u 6.800 pacientov so srdcovým zlyhávaním (SZ), ale so sínusovým rytmom. Digoxín signifikantne znížil subjektívne príznaky SZ a znížil potrebu hospitalizácie na SZ. Mortalitu na SZ neovplyvnil a u skupiny žien vo vyššom veku bola tendencia k zvýšenej mortalite a zvýšenému výskytu porúch rytmu (8). Prof. M. Packer, známy investigátor viacerých klinických štúdií (napríklad RADIANCE), po publikovaní záverov štúdie DIG v roku 1997 napísal prorockú vetu: „Štúdia DIG zmenila jeden z fundamentálnych aspektov liečby srdcového zlyhania. Digoxín preukázal zásadnú neschopnosť ovplyvniť morbiditu aj mortalitu, čím sa stratil akýkoľvek etický mandát na jeho ďalšie podávanie“. Názov článku v N Engl J Med bol tiež prorocký: „Koniec najstaršej kontroverzie v medicíne – sme pripravení uzavrieť debatu o digitalise?“ (9).

Zdá sa, že najstaršia kontroverzia v medicíne sa s určitou neskončila. Podľa vzoru štúdií PROVED a RADIANCE sa realizoval prepočet sérových hladín digoxínu a potvrdilo sa, ako v spomínaných štúdiách, že hladina digoxínu 0,5 – 0,9 ng/ml je aj v štúdiu DIG bezpečnou hladinou, ktorá prináša prospech a znižuje mortalitu nielen na SZ, ale aj celkovú mortalitu. Potvrdilo sa, že práve u žien vo vyššom veku sú oveľa častejšie svalové atrofie a oproti mužom bol signifikantne vyšší výskyt zvýšených sérových hladín digitalisu. Nízka sérová hladina digoxínu sa zistila u 982 pacientov, 705 pacientov malo túto hladinu zvýšenú (spolu 1 687), čo z celkového počtu pacientov, ktorí užívali digoxín, (3 889) nepredstavuje ani polovicu.

Definitívne rozriešenie by znamenalo uskutočniť novú klinickú štúdiu u pacientov s najťažšími formami SZ (kde sa zistil najlepší účinok digitalisu) s vytvorením presného monitorovania sérových hladín digoxínu. Digoxín je najlacnejší liek používaný v kardiológii. Náklady na jednodňovú liečbu nedosahujú ani 10 centov. Úspory zo zníženia potreby hospitalizácie pre SZ, dokázané štúdiou DIG, v prepočte na cenu hospitalizácie, sú nespochybniteľné. Tvrdenia, že neurohormonálne účinky digitalisu sú známe len ostatné roky, sú nepravdivé. Prinajmenšom boli známe, aj keď v nie celom rozsahu už v roku 1924 v Prahe i v Bratislave. Neskoršiu zásluhu na tom mal nepochybne aj rodák z Bytče Prof. Švec. Častá námietka, že v ére štúdií PROVED, RADIANCE a DIG sa pri liečbe SZ nepoužívali betablokátoři (BB), je pravdivá. Je spomalenie srdcovej frekvencie uvedenými medikamentmi rovnocenné? Nie sú BB lepšie? Možno pripomenúť, že BB majú potvrdený prodiabetogénny účinok (atenolol). Výnimkou je však karvedilol, ktorý takéto vlastnosti nemá a má dôkazy o priaznivom pôsobení u pacientov so SZ. Odpoveď na položenú otázku poskytla štúdia, v ktorej sa karvedilol porovnával s digitalisom u pacientov s fibriláciou predsiení, príznakmi srdcového zlyhania a s ejekčnou frakciou (EF) ľavej komory 24 %. Štúdia bola randomizovaná, dvojito-slepá, kontrolovaná placebo. V úvode sa porovnával digoxín s kombináciou digoxín a karvedilol (šesť mesiacov), potom sa digoxín dvojito-slepo z kombinácie vynechal a porovnával sa navzájom carvedilol versus digoxín. *Výsledky:* Kombinovaná liečba (digoxín + karvedilol) štatisticky signifikantne znížila srdcovú frekvenciu (kontrolované 24 hodinovým ambulantným monitorovaním EKG), ako aj pri submaximálnej záťaži, pričom sa zlepšila EF a zlepšilo sa skóre subjektívnych pocitov. Porovnanie samotného digoxínu vzhľadom na sám karvedilol nezaznamenalo medzi uvedenými liekmi žiadne signifikantné rozdiely.

V prípade vynechania digoxínu z kombinácie s karvedilolom sa priemerná srdcová frekvencia zvýšila, EF ľavej komory sa zhoršila a zhoršili sa subjektívne po-

city. *Záver:* digoxín a karvedilol sú vzhľadom na fibriláciu predsieni a SZ s nízkou EF rovnocenné. Kombinácia karvedilol + digoxín prináša najvyššiu mieru prospechu. Obidva lieky sa vzájomne vhodne dopĺňajú, mechanizmy pôsobenia nie sú rovnocenné (10). Nedoriešenou je otázka, aké by boli výsledky štúdií s BB, keby sa vyradili tí pacienti, ktorí zároveň užívajú digitalis.

V roku 1997 sa v Birminghame, v meste pôsobenia aj posledného odpočinku W. Witheringa, konal Európsky kardiologický kongres. Jednou z tém kongresu boli výsledky štúdie DIG, ktoré ma motivovali k príspevku o digitalise. Príspevok končil úvahou: „Uvedenie digitalisu do oficiálnej medicíny sa spája s rokom 1785, kedy cisár Jozef II. zrušil v Uhorsku nevoľníctvo. Napriek skepse mnohých sa digitalis dožije tretieho tisícročia a zrejme nielen ako múzejný exponát“ (11). James B. Young, vedúci interného oddelenia v známej Cleveland Clinic Foundation v Clevelande, člen tímu investigátorov štúdií PROVED a RADIANCE, vo svojom editoriale časopisu JACC v roku 2005 (12) sa „pohral“ s podobnosťou slov „Whither Withering legacy?“ (Kam smeruje Witheringov odkaz?) Pripomína Witheringov odkaz o opatrnom dávkovaní digitalisu. Dnes je jasné, že sérová koncentrácia digoxínu 0,5–0,9 ng/ml je optimálna a bezpečná. Na otázku „Whither digoxin?“ (Kam smeruje digoxín?) odpovedá „Certainly it seems not the withering of this therapy“ (S určitou istotou nie k postupnému zániku tejto liečby). A posledná veta editoriale: „Long live Withering’s legacy!“

Literatúra

1. Acierno LJ. The history of cardiology. Casterton Hall, Carnforth Lancs: The Parthenon publishing group Ltd. 1994:758.

2. Lhoták KJ, Polák B, Bouček B. Farmakologie. II. vydání. Praha: D[®] ED Grégra a syna 1930:772.
3. Speight TM, Holford HG. Avery’s drug treatment. 4th edition. Auckland: ADIS 1997:1850.
4. McHaffie D, Purcell H, Mitchell-Heggs P, et al. The clinical value of digoxin in patients with heart failure and sinus rhythm. Q J Med 1978;47:401–419.
5. Poole-Wilson PA. Digitalis: dead or alive? Cardiology 1988;75(Suppl. 1):103–109.
6. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, 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. J Am Coll Cardiol 1993;22:955–962.
7. Packer M, Gheorghide M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. The RADIANCE study. N Engl J Med 1993;329:1–7.
8. The Digitalis Investigation Group (DIG). The effects of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997;336:525–533.
9. Packer M. End of the oldest controversy in medicine – are we ready to conclude the debate on digitalis. N Engl J Med 1997;336:575–576.
10. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. JACC 2003;42:1944–1951.
11. Bada V. Digitalis a ostatné inotropné látky. Cardiol 1998;7:128–131.
12. Young BJ. Whither Withering legacy? Digoxin’s role in our contemporary pharmacopeia for heart failure. Editorial. JACC 2005;46:505–507.

Prof. MUDr. Viliam Bada, CSc.
III. interná klinika FNsP akad. L. Déreza
Nemocnica Kramáre, Bratislava