

Digitalis – minulosť, prítomnosť a perspektívy starého lieku

IGOR RIEČANSKÝ
Bratislava, Slovenská republika

RIEČANSKÝ I. **Digitalis – minulosť, prítomnosť a perspektívy starého lieku.** *Cardiol* 2007;16(2):53–63

K vývoju poznatkov o účinku srdcových glykozidov v experimente a v klinike prispel v polovici 20. storočia významným podielom slovenský farmakológ Prof. František Švec. Potom, čo sa okrem inotropných účinkov klinicky potvrdili aj neurohumorálne účinky srdcových glykozidov, dochádza k ich rehabilitácii. Najnovšie práce ukazujú, že digoxín sa indikuje: 1. u všetkých pacientov so srdcovým zlyháváním (NYHA I – IV) s fibriláciou predsieni; 2. u pacientov so sinusovým rytmom so systolickou dysfunkciou (najmä podstatne zhoršenou), ak pretrvávajú klinická symptomatológia (NYHA III – IV, podľa okolností NYHA II) napriek liečbe ACE inhibítormi – blokátormi receptorov angiotenzínu II, diuretikami a betablokátormi; 3. pri diastolickom srdcovom zlyhávání s fibriláciou predsieni s rýchlou odpoveďou komôr a/alebo s ťažkými symptómami aj pri sinusovom rytme, ak predchádzajúca liečba nebola účinná. Optimálna účinnosť digoxínu je spravidla pri sérovej koncentrácii 0,64 – 1,05 nmol/l.

Kľúčové slová: digitalisové glykozidy – digoxín – mechanizmus účinku – farmakodynamiká – súčasné terapeutické použitie

RIEČANSKÝ I. **Digitalis – the past, presence and future of the old drug.** *Cardiol* 2007;16(2):53–63

Professor Frantisek Svec significantly contributed to the enlargement of knowledge of the effects of heart glycosides in the mid-20th century. After the inotropic effects of heart glycosides, the neurohumoral effects have also been confirmed and their rehabilitation is taking place. The latest studies show that digoxin is indicated: 1. in all patients with heart failure (NYHA I – IV) with atrial fibrillation, 2. in patients with sinus rhythm with systolic dysfunction (remarkably worsened) if clinical symptomatology persists (NYHA III – IV, depending on circumstances NYHA II) despite ACE inhibitors, diuretics and betablockers therapy, 3. in diastolic heart failure with atrial fibrillation with rapid ventricular response and/or with severe symptoms even in sinus rhythm, if previous therapy has failed. Optimal efficiency of digoxin is in serum concentration 0.64 – 1.05 nmol/l.

Key words: Digitalis glycosides – Digoxin – Mechanism of effects – Pharmacodynamics – Present therapeutical use

Tento článok chce čitateľovi priblížiť pohľad na vývoj poznatkov o digitalise (digitalisových srdcových glykozidoch) a určiť ich miesto, konkrétne digoxínu, pri súčasnej liečbe srdcového zlyhávania (SZ) na základe najnovších zistení a názorov. Článok je súčasne venovaný spomienke na dielo Prof. MUDr. Františka Šveca, DrSc. pri jeho dvoch minulo-ročných životných medzníkoch – 28. augusta 2006 uplynulo 100 rokov od narodenia (Veľká Bytča) a 16. marca 30 rokov od smrti (Praha). Dôvod je jednoznačný, Prof. Švec experimentálnou a klinickou výskumnou prácou významným spôsobom medzinárodného dosahu prispel k objasneniu farmakodynamiky digitalisových glykozidov.

Antické Grécko a Rím digitalis nepoznali. Začiatky jeho používania v západných častiach Európy siahajú do 5. storočia a podľa záznamov z írského liečiteľstva sa digitalis ordinoval pri rozličných komplikáciách v šestonedelí. Vo Welsko-írskom herbári z roku 1250 sa

nazýva „Foxes glofa“, ako zložka masti používanej proti bolestiam hlavy a proti krčom. Meno náprstník „digitalis“ dostala rastlina od botanika a lekára z Tübingenu, Leonarda Fuchsa, zakladateľa vedeckej botaniky. V knihe *Historia Stirpium* (Dejiny rastlín), vydané v roku 1542, priniesol prvý podrobný opis a zobrazenie digitalisu. Latinský názov digitalis odvodil od nemeckého Fingerhut alebo anglického thimble, latinský digitus – prst, respektíve digitale – náprstok pre vzhľad kvetnej koruny a druhové pomenovanie označuje farbu kvetu. Fuchs udáva použitie digitalisu ako lieku na vonkajšie použitie, špeciálne hojenie rán a na vnútorné použitie ako laxatívum a emetikum. Náprstník červený – digitalis purpurea L. (**obrázok 1**) je dvojročná bylina, rastie najmä v západnej Európe na kroviskách, v riedkych lesoch a na rúbaniskách vo výške 500 – 1 500 m n. m., uprednostňuje pôdy s vysokým obsahom mangánu (1).

Až do roku 1775, kedy William Withering, 1741 – 1799, lekár v Birminghame (**obrázok 2**) (pracoval vo všeobecnej nemocnici), začal svoje pozorovanie, digitalis sa používal proti najrozličnejším chorobám: epileptickým záchvatom, tuberkulóze (ftíze), škrofulóze a externe sa aplikoval proti strume. Lekárske authority tých čias, napríklad Angličan Stokes, Holanďan Boerhaave, varovali pred jeho toxickými účin-

Z Katedry kardiológie a angiológie FZŠŠ SZU a Kardiologickej kliniky NÚSCH v Bratislave, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 20. decembra 2006; prijaté dňa 22. januára 2007

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Igor Riečanský, CSc., Kardiologická klinika, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Pod Kráskou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: kk_sekr@susch.sk



Obrázok 1 Náprstník červený – *digitalis purpurea* L.
Figure 1 Foxglove – *Digitalis purpurea* L.

kami. V roku 1748 francúzsky lekár z Orleansu F. Salerne na základe pokusov na moriakoch referoval o toxickom účinku digitalisu pred Francúzskou akadémiou (2). Správa bola publikovaná v Análoch francúzskej akadémie a mala široký dosah. Salerne píše: „zvieratá mali silné kŕče, ktoré ich hádzali o zem a na 18. deň uhynuli pri podstatnom úbytku svalstva. Pitva ukázala scvrknuté a vysušené srdce, pľúca, pečeň a žľzník, žalúdok bol prázdny so zachovaným klkovým povlakom“. Withering túto prácu poznal a Salerneho pokusy opisuje vo svojom slávnom diele vydanom o 10 rokov neskôr. Stalo sa tak v roku 1785, keď v Birminghame publikoval spis „An Account of the Foxglove and Some of its Medical uses: with Practical Remarks on Dropsy and other Disease“ (Správa o náprstníku a jeho lekárskom použití s praktickými poznámkami o vodnatielke a iných chorobách). Ide o kritickú analýzu účinku digitalisu na opuchové stavy, založenú na 10-ročnom pozorovaní 163 prípadov vodnatielky, liečených Witheringom a jeho kolegami. Kniha podáva podrobný návod ako digitalis používať, ako ho dávkovať, opisuje klinický priebeh liečby a jeho toxickosť. Withering (tiež vynikajúci botanik autor rozsiahleho diela „Botanické usporiadanie Britských rastlín“) rozpoznal totiž už



Obrázok 2 William Withering (1741 – 1799) číta svoj slávny spis s digitalisom v ruke. Obraz z roku 1792 od švédskoho maliara C. F. von Bredu (múzeum Štokholm)
Figure 2 William Withering (1741 – 1799) reading his famous opus with digitalis in his hand. Painting from 1792 by Swedish painter C. F. von Bredu (Museum in Stockholm)

v roku 1775, že náprstník je účinnou zložkou bylinnej zmesi, ktorú istá žena v Shropshire v Anglicku podávala s úspechom proti opuchom

„Správa o náprstníku“ sa môže považovať za historický mílnik vo vývoji medicíny nielen preto, že vymedzuje miesto digitalisu ako lieku, ale aj preto, že ukazuje význam starostlivého pozorovania – klinického pokusu, skúšania, ako základu na určenie terapeutického účinku sledovaného lieku. Postupným znižovaním dávky digitalisu (prášok z listov) dosiahol, že diuretický efekt digitalisu bol v popredí a výskyt nežiaducich účinkov (nauzea a zvracanie) klesol na 16 – 20 % (pozorovania z liečby 100 pacientov s vodnatielkou v rokoch 1781 – 1788), čo je porovnateľné s údajmi z druhej polovice 20. storočia. Witheringova práca vzbudila ihneď veľký ohlas, takže ešte v roku vydania spisu autora zvolili za člena Kráľovskej spoločnosti v Londýne, do ustanovizne s najväčšou spoločenskou prestížou v Anglicku v 18. storočí a povýšili ho do šľachtického stavu.

Hoci z Witheringovho pohľadu digitalis účinkoval ako diuretikum, najmä u pacientov so slabým a nepravidelným pulzom, sám zdôraznil, že bude mať univerzálnejšie účinky. Spozoroval, že silnejšie ako akýkoľvek známy liek, pô-

sobí na pohyb srdca, že toto pôsobenie môže byť prospešné. Sám si neuviedomoval súvislosť medzi vodnatielkou a kongestívnym srdcovým zlyhávaním a súvislosť medzi účinkami digitalisu na srdce a vodnatielkou (2). Tie ozrejmili až nasledujúce generácie lekárov.

Vzhľadom na vývoj stredoeurópskej medicíny treba uviesť, že už o jeden rok, v roku 1786, vyšiel v Lipsku tlačou nemecký preklad Witheringovej knihy od C. F. Michaelisa. Uplynulo teda 220 rokov, čo sa znalosti o digitalise dostali do nášho zemepisného regiónu a digitalis sa začal uplatňovať pri liečbe opuchových stavov v domácej lekárskej praxi. Je totiž známe, že Anton Stoerck (1731 – 1803), osobný lekár Márie Terézie, liečil digitalisom (3).

Nasledujúce dlhé obdobie bolo naplnené úsilím izolovať aktívne látky z digitalisu. Veľkým krokom na tejto ceste bolo pripravenie prvej kryštalickej zmesi digitalisového glykozidu, tzv. digitalinu, v roku 1845 Augustínom Eugenom Homolleom. V roku 1872 Rudolf Boehm experimentálne dokázal priamy účinok na srdcový sval a opísal bigemický rytmus ako špeciálny znak predávkovania digitalisom. O tri roky (1875) z listu a kvetu náprstníka červeného izoloval Oswald Schmiedeberg, farmakológ zo Štrasburgu, purifikovanú frakciu (nazval ju digitoxín) a položil základ farmakologického výskumu a prípravy preparátov z digitalisu (3). Toto bol nevyhnutný predpoklad vytvárania princípov modernej kardiotonickéj liečby, ktorá sa úplne rozvinula až v 30. rokoch 20. storočia, potom čo Windaus v roku 1928 stanovil chemický vzorec digitoxínu.

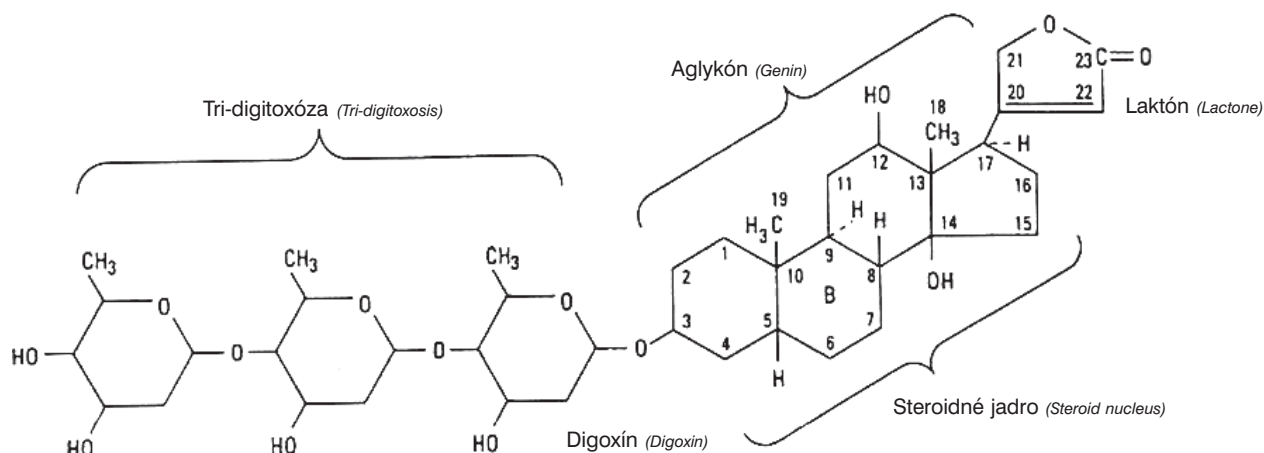
Do začiatku minulého storočia sa pri liečbe vodnatielky kardiálneho pôvodu používal výlučne náprstník červený obsahujúci glykozidy: digitoxín, gitoxín a gitalín. Odvtedy sa postupne presadzoval náprstník vlnatý (*Digitalis lanata* Ehrh) (obrázok 3) rastúci v južnej Európe. U nás vo voľnej prírode je ojedinelý (1). Obsahuje glykozidy – lanatozidy, čiže digilanidy (A – E), ktoré menej lokálne

dráždia, rýchlejšie účinkujú, menej sa kumulujú a majú o málo miernejší účinok. Z lanatozidu C alkalickým zmydelnením vzniká digoxín, ktorý je charakteristický pre náprstník vlnatý a v súčasnosti predstavuje jediný digitalisový kardioglykozid, ktorý sa využíva pri terapii (obrázok 4).

Do obdobia intenzívneho experimentálneho a klinického študovania vlastností digitalisových glykozidov za-



Obrázok 3 Náprstník vlnatý – *digitalis lanata* Ehrh
Figure 3 *Digitalis lanata* Ehrh



Obrázok 4 Štruktúra digoxínu
Figure 4 Structure of digoxin

meraného na liečbu SZ sa datujú aj začiatky bádania Prof. Šveca, ktorý od roku 1933 pracoval vo Farmakologickom ústave Lekárskej fakulty u Prof. MUDr. Bohuslava Poláka. Ten mladého asistenta orientoval na výskum digitalisových glykozidov. V priebehu rokov 1935 – 1937 sa Dr. Švec dopracoval pri ich štúdiu na experimentálnych zvieratách a v klinike u dekompenzovaných pacientov k pozoruhodným výsledkom, ktoré zhrnul do 11 vedeckých prác publikovaných doma (najmä v Bratislavských lekárskych listoch) i v zahraničí (Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie a Schweizerische Medizinische Wochenschrift).

Od roku 1933 Dr. Švec súbežne pracoval aj ako externý asistent na Propedeutickej klinike Lekárskej fakulty (neskôr premenovanej na II. internú kliniku), kde sa pod vedením prednostu Prof. MUDr. Jaroslava Sumbala, zakladateľa slovenskej kardiológie, venoval klinickým otázkam farmakodynamiky digitalisových glykozidov. Na klinike získal navyše potrebnú klinickú erudíciu a odbornú kvalifikáciu v internej medicíne (odborný lekár pre vnútorné choroby od roku 1936). Profesor Sumbal a Dr. Švec, prví v polovici 30. rokov v ČSR, zaviedli intravenóznú aplikáciu digitalisu a strofantínu (4).

Prof. Švec sa výskumu digitalisových glykozidov venoval takmer 20 rokov. Po vynútenom odchode z Lekárskej fakulty v roku 1948 pracoval v dnešnom Ústave experimentálnej onkológie SAV, kde v prvých rokoch pôsobenia ukončil túto prvú etapu svojej bádateľskej činnosti a potom sa s plnou intenzitou venoval experimentálnej onkológii, v ktorej sa v 60. rokoch minulého storočia dopracoval k svetovo prioritným výsledkom. Úspechy, ktoré dosiahol v takýchto rozdielnych oblastiach medicínskeho výskumu, zvyrazňujú nevšednú osobnosť Prof. Šveca ako vedca zriedkavého formátu.

Smery výskumnej práce Prof. Šveca zamerané na farmakodynamiku digitalisových glykozidov možno rozčleniť na viaceré problémové oblasti: 1. Účinky na dynamiku srdca. 2. Vplyv na metabolizmus myokardu. 3. Neurohumorálny mechanizmus účinku – pôsobenie na cholinergický systém. 4. Extrakardiálne pôsobenie. 5. Farmakologické vlastnosti. 6. Biologické hodnotenie účinku. Výsledky a poznatky z tejto práce zhrnul Prof. Švec v II. dieli druhého doplneného vydania monografie „Farmakodynamika liekov“ (1960) (5), v kapitole „Farmakodynamika krvného obehu“ a v monografii „Srdeční glykozidy“ (1965) (6). Dosiahol niekoľké až objaviteľské výsledky, a to najmä: prispel k objasneniu biochemických mechanizmov pôsobenia digitalisu na metabolizmus myokardu – pozitívny inotropný účinok závisí od obsahu energetických substrátov v myokarde a od ich využitia. Malé dávky digitalisu (pokusy s digitoxínom) obsah glykogénu

zvyšujú, veľké toxické znižujú. Prispel k objasneniu neurohumorálneho pôsobenia digitalisu prostredníctvom cholinergného systému – digitalisové glykozidy senzibilizujú na pôsobenie acetylcholínu nielen myokard, ale aj všetky neurohumorálne regulované orgány, ovplyvňujú syntézu acetylcholínu v tkanivách (srdce, mozog), v terapeutických dávkach syntézu zvyšujú, v toxických znižujú. Tento účinok digitalisu, sprostredkovaný cholinergným mechanizmom, sa uplatňuje v insuficientnom srdci, v ktorom je obsah glykogénu ako energetickej rezervy znížený. Digitalis uplatnil účinok len na živých bunkách a tkanivách so zachovanou štruktúrou.

Prof. Švec uzatvára, že pôsobenie digitalisu „je úzko späté s neurohumorálnym mechanizmom vegetatívneho nervstva“ (6), čo je v úplnom súlade so súčasnými názormi na mechanizmus pôsobenia digitalisu.

Prof. Švec sa objavými výsledkami o digitalisových glykozidoch v problematike metabolizmu myokardu a o neurohumorálnom (vagamimetickom) mechanizme pôsobenia dostal na prah zistenia podstaty účinku digitalisu. Prekročenie tohto prahu mu však nežičlivosť doby neumožnila.

Zo štúdia extrakardiálneho pôsobenia digitalisu si zasluhuje pozornosť nález publikovaný v roku 1937, ktorý má všeobecnú platnosť, že terapeutické dávky majú u dekompenzovaných pacientov vazodilatačný účinok na kontrahované periférne cievy.

Výskumom farmakokinetických vlastností digitalisu dospel k originálnym výsledkom, ktoré vysvetľujú vzťahy medzi spôsobom, miestom aplikácie a účinkom. Prof. Švec v sérii klinických pokusov na Propedeutickej klinike Lekárskej fakulty (1935 – 1939) s prispením Prof. Sumbala zistil, že digitalisové glykozidy podliehajú hydrolýze tak v žalúdočnej (kyslé prostredie), ako aj v črevnej šťave (zásadité prostredie), že pepsín nemá vplyv na tento rozklad. Stanovil rýchlosť resorpcie pre jednotlivé glykozidy cez enterálnu sliznicu a kvantifikoval pomer účinku medzi intravenóznym a enterálnym podávaním. Per os sú účinné len glykozidy najviac odolné proti tráviacim šťavam a ktoré sa dobre resorbujú. V tom čase tieto nové poznatky mali pre internú medicínu prvoradý význam a priniesli autorovi medzinárodnú autoritu. Ich správnosť sa potvrdila modernými metodikami o 10 až 20 rokov neskôr. Prof. Švec vyvodzuje dôležitý záver pre vtedajšiu kardiotonickú liečbu: na začiatku je potrebné podávať digitalisové glykozidy intravenózne v presných dávkach. Po dosiahnutí kompenzácie treba dostupnými klinickými metódami (biochemické stanovenie koncentrácie digitalisu v krvi nebolo známe) zistiť optimálnu perorálnu dávku, ktorá sa u každého pacienta odlišuje vzhľadom na individuálne rozdielnu resorpciu.

Aký je teraz pohľad na srdcové glykozidy a SZ na mechanizmus ich účinku, na ich farmakologické a klinické vlastnosti a na miesto srdcových glykozidov pri liečbe SZ?

Primárnym účinkom digitalisu je pozitívne inotropný účinok, ktorý sa dokumentoval na izolovaných papilárných svaloch, zdravých aj zlyhávajúcich zvieracích a ľudských srdciach. Vyvolá zvýšenie rýchlosti vzostupu vnútrokomorového tlaku počas izovolumickej fázy systoly pri konštantnej frekvencii srdca a tlaku v aorte. Frankova-Starlingova krivka funkcie komory sa posúva nahor a doľava, v dôsledku čoho vzrastie rázový objem komory pri danom plniacom tlaku. Pri zlyhávajúcom srdci klesne endiastolický tlak ľavej komory (LK) a endiastolický objem, čím sa zvýši ejekčná frakcia LK. Tieto účinky si digitalis zachováva v priebehu dlhodobého podávania bez akýchkoľvek prejavov zníženia citlivosti alebo tachyfyxie, a to aj pri ťažkom SZ (7). Digitalis je jediná inotropná látka, ktorá nezvyšuje pri dlhodobom podávaní mortalitu, jediná, ktorá sa môže aplikovať per os. Nevyvoláva u dekompenzovaných pacientov zníženie TK a nepriaznivo neovplyvňuje renálne funkcie a hladiny elektrolytov. Dobré sa môže kombinovať s ACE inhibítormi, beta-blokátormi a antagonistami aldosterónu.

Podstatou mechanizmu pozitívneho inotropného účinku digitalisu, ktorý vedie k zvýšeniu kontraktility myofibríl, je inhibícia α subjednotky $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ – azy (tzv. sodíkovej pumpy) lokalizovanej na vnútornej strane bunkovej membrány. Tento enzým je heterotrimer, okrem aktívnej α subjednotky obsahuje ešte β a γ subjednotky. Zodpovedá za presun iónov, keď energia na tento proces sa získava hydrolýzou vysoko energetického ATP. Za objav tohto mechanizmu (rok 1960) sa stal Jens Skou v 1997 nositeľom Nobelovej ceny za chémiu (7). $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ zabezpečuje aktívny transport sodíka z bunky a návrat draslíka do bunky. Zníženie aktivity tohto enzýmu väzbou na digitalisové glykozidy sa zvyšuje výstup K^+ z bunky a zároveň vstup Na^+ do bunky. Spolu s Na^+ vstupuje do bunky aj Ca^{2+} , čo má za následok nárast jeho intracelulárnej koncentrácie. Vstup Ca^{2+} do bunky sa deje počas repolarizácie a čiastočne počas priebehu ďalších častí srdcového cyklu. Koncentrácia Ca^{2+} sa zvyšuje aj uvoľnením Ca^{2+} z endoplazmatického retikula. Intracelulárny vápnik cez väzbu na modulujúce bielkoviny tropomyozín a troponín ovplyvňuje interakciu kontraktilných bielkovín – aktínu a myozínu (vytvorenie môstikov), a tým zvyšuje kontraktilitu myokardu (obe komory a obe predsieň).

Potrebné je v tejto spojitosti uviesť skutočnosť, na ktorú sa v klinike zabúda, že pozitívny inotropný účinok digitalisu sa odlišuje od realizácie pozitívneho inotropného účinku sympatika (stimulácia beta adrenergických receptorov a zvýšenie intracelulárneho množstva c-AMP).

Preto pri SZ, keď sa stráca účinok catecholamínov na zlyhávajúci myokard pre „down“ reguláciu beta adrenergických receptorov, sú digitalisové receptory funkčné a ich efekt nie je oslabený.

Hlavné neurohormonálne a elektrofyziologické účinky digoxínu podľa súčasných názorov (8 – 10) sú v **tabulke 1**. Tieto pozitívne, neurohormonálne a elektrofyziologické účinky digoxínu sa pretransformujú do pestrého hemodynamického pôsobenia, ktoré sa odlišuje pri normálnej alebo zlyhávajúcej cirkulácii (**tabulka 2**). Z týchto účinkov digoxínu pri SZ zdôrazňujeme vazodilatačný efekt, ktorý je výsledkom priameho baroreflexného vplyvu, ktorý eliminuje sympatikovú vazokonstrikciu a zvyšuje venózný návrat a minútový vývrhový objem. Digitalis veľmi rýchlo upravuje zvýšenú aktivitu sympatikového nervového systému, ešte pred tým, ako sa zjavia jeho priaznivé hemodynamické účinky. Vzniká tak časová disociácia medzi neurohormonálnymi (neuroendokrinnými) a hemodynamickými účinkami. Ukazuje sa, že digitalis si môže udržať svoje priaznivé terapeutické účinky, aj keď hemodynamické

Tabulka 1 Hlavné neurohormonálne a elektrofyziologické účinky digoxínu

Table 1 Main neurohormonal and electrophysiologic effects of digoxin

I. Neurohormonálne účinky (<i>Neurohormonal effects</i>)
– úprava (až normalizácia) funkcie baroreceptorov – zníženie aktivácie sympatika [<i>Improved (normalization) of baroreceptors function – reducing of sympathetic activation</i>]
– parasympatikomimetický účinok – zvýšenie vágového tónusu (spomalenie s-a, a-v vedenia) [<i>Parasympathetic mimetic effect – increase of vagal activity (s-a delay, a-v delay)</i>]
– sympatikoinhibičný účinok – potlačenie uvoľňovania noradrenalinu z nervových zakončení [<i>Sympathetic inhibitive effect – inhibition of noradrenaline release from nerve receptors</i>]
– zníženie koncentrácie noradrenalinu v krvi [<i>Decrease of noradrenaline plasma concentration</i>]
– znížená aktivácia renín-angiotenzín-aldosteronového systému (inhibícia uvoľňovania renínu; znížené koncentrácie angiotenzínu II a aldosterónu v krvi – antifibrotický efekt) [<i>Decreased renin-angiotensin-aldosterone system activation (inhibition of renin release; decreased concentrations of angiotensin II and aldosterone in blood – antifibrotic effect)</i>]
– stimulácia uvoľňovania natriuretických peptidov (ANP, BNP) [<i>Stimulation of natriuretic peptides release (ANP, BNP)</i>]
– znížená koncentrácia cytokínov [<i>Decreased cytokines concentration</i>]
II. Elektrofyziologické účinky (<i>Electrophysiological effects</i>)
– s-a uzol: znížená tvorba vzruchov (<i>s-a node: decreased impulse formation</i>)
– predsieň: bez vplyvu alebo skrátená refraktérna perióda (<i>Atria: no effect or shortened refractory period</i>)
– a-v uzol: spomalenie a-v vedenia, predĺženie refraktérnej periódy (<i>a-v node: slowed of a-v conduction, prolongation of refractory period</i>)
– Hissov-Purkyňov systém a komorová svalovina (iba pri toxických koncentráciách): skrátenie fázy 2 akčného potenciálu a jeho celkové skrátenie, akcelerácia depolarizácie (skrátenie Q – T intervalu) [<i>Hiss-Purkyne system and ventricular musculature (only in toxic concentrations): shortening of phase 2 of action potential and its whole shortening, acceleration of depolarization (shortening of Q – T interval)</i>]
ANP – atrálny natriuretický peptid (<i>Atrial natriuretic peptide</i>), BNP – mozgový natriuretický peptid (<i>Brain natriuretic peptide</i>), s-a uzol – sinoatriálny uzol (<i>s-a node – Sinoatrial node</i>); a-v uzol – atrioventrikulárny uzol (<i>a-v node – Atrioventricular node</i>)

Tabuľka 2 Hemodynamické účinky digitalisu na normálnu cirkuláciu a pri srdcovom zlyhaní

Table 2 Haemodynamic effects of digitalis on physiological circulation and in heart failure

	Normálna cirkulácia (Physiological circulation)	Srdcové zlyhávanie (Heart failure)
Minútový vývrhový objem (Cardiac output)	↔	↑↑
Arteriálny tlak (Arterial pressure)	↔	↑
Venózný tlak (Venous pressure)	↔	↓
Venózný „pool“ krvi (Venous “pool” of blood)	↑	↓
Venózný návrat (Venous return)	↓	↑↑
Frekvencia srdca (Heart rate)	↓	↓↓
Cirkulujúci objem (Circulatory volume)	↔	↓
Plniaci tlak ľavej komory (Left ventricular filling pressure)	↔	↓

↓ – zníženie (Decrease), ↑ – zvýšenie (Increase), ↔ – bez zmeny (No change), ↓↓ – výrazné zníženie (Marked decrease), ↑↑ – výrazné zvýšenie (Marked increase)

pôsobenie vrátane pozitívne inotropného účinku je zoslabené, alebo chýba (7, 8).

Od samého začiatku liečebné použitie digitalisu sprevádzali rozporné názory na jeho účinky a indikáciu. Dokumentuje to diskusia dvoch editorov „Oxford medicine“ (Londýn) J. Mackenzieho (Anglicko) a H. Christiana (USA) v prvých rokoch minulého storočia. Mackenzie odporučil používať digitalis iba pri SZ, ktoré sprevádza fibrilácia predsiení, Christian zastával názor, že digitalis sa má podávať všetkým pacientom bez zreteľa na to, či majú alebo nemajú nepravidelný pulz. Názor Christiana prevládol, a tak sa začal digitalis používať u všetkých pacientov so SZ, teda aj v prítomnosti sínusového rytmu. Pozícia digitalisových glykozidov pri liečbe SZ bola v prvej polovici minulého storočia pevná, pretože spolu s diuretikami boli jedinými liekmi srdcovej dekompenzácie. Bolo to tiež v súlade s hemodynamickou koncepciou SZ, ktorá za hlavnú príčinu dekompenzácie pokladala stratu inotropnej funkcie srdca a následne hemodynamickú poruchu. Tento pohľad na SZ platil zhruba do 70. rokov minulého storočia, keď sa vypracoval nový koncepčný model SZ ako neurohumorálnej poruchy a pri liečbe SZ začali prevládať neurohormonálne modulatory (najmä ACE inhibítory a betablokátory). Odklon od digitalisových glykozidov pri liečbe SZ navyše spôsobil vysoký výskyt digitalisovej toxicity až intoxikácie, zvýšená mortalita pacientov s infarktom myokardu liečených digitalisom. Príčinou týchto nežiaducich až život ohrozujúcich účinkov digitalisu boli prakticky vždy poruchy rytmu.

Avšak v osemdesiatych rokoch minulého storočia začal vzrastať záujem o digoxín, najmä z troch dôvodov:

1. Liečba digoxínom sa začala kontrolovať meraním jeho sérovej hladiny; začali sa používať nižšie dávky digoxínu, pretože sa spoznali interakcie digitalisu s inými liekmi (napríklad chinidínom, antibiotikami), ktoré zvyšovali koncentrácie sérového digoxínu. 2. Novšie inotropné látky (napríklad ibopamín, xamoterol, vesnarinon a ďalšie) pri chronickom podávaní zvyšovali mortalitu pacientov so SZ. 3. Niekoľko prác poukázalo na možný prínos digoxínu u pacientov so SZ a normálnym srdcovým rytmom.

Nevyhnutne treba začať s riešením pôvodného Christianovho názoru o profitovaní dekompenzovaných pacientov so sínusovým rytmom z podávania digitalisu, a to pomocou randomizovaných multicentrických kontrolovaných štúdií. Tieto projekty vychádzali z klasickej práce Masona a Braunwalda z roku 1964 (11) a neskôr ďalších autorov (12–14), že priaznivé účinky digoxínu nie sú spôsobené iba priamym vplyvom na hemodynamiku, ale aj úpravou neurohormonálneho profilu. Veľmi dôležitý bol nález, že toto zlepšenie digoxín preukazuje pri nízkych dávkach, ktorých zvyšovanie už nebude prínosom.

Z týchto multicentrických štúdií venovaných digoxínu pri liečbe SZ (väčšina pacientov v II. a III. triede NYHA) v sínusovom rytme významné výsledky získali štúdie Captopril Digoxin Study (15), PROVED trial (16), RADIANCE trial (17), DIMT (18), DIG trial (19). Priaznivé klinické účinky získané pri liečbe možno zhrnúť takto: došlo ku klinickému zlepšeniu, ústup symptómov, pokles triedy NYHA, pokles skóre SZ, zvýšenie záťažovej kapacity (dlhší čas záťaže, zvýšená spotreba O₂), zníženie celkovej hospitalizácie, zníženie hospitalizácie pre zhoršenie SZ, zníženie mortality z dôvodov zhoršenia SZ, vzostup ejekčnej frakcie (EF), zmenšenie rozmeru LK, pokles koncentrácie neurohormónov, zlepšenie obličkových funkcií, pokles urey a kreatinínu, zvýšenie klírensu kreatinínu. Poznatky z týchto štúdií, predovšetkým z DIG štúdie, ktorá je najrozsiahlejším projektom (a zrejme aj dlho zostane) študujúcim účinky digoxínu (8, 10, 20) sú zapracované do odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnózu a liečbu chronického SZ (21), ktoré uvádzajú tieto indikácie srdcových glykozidov – digoxínu: 1. SZ s fibriláciou predsiení v akomkoľvek stupni (štádiu) symptomatického SZ, ak príčinou je, alebo nie je dysfunkcia LK. Srdcové glykozidy spomaľujú komorovú frekvenciu, ktorá zlepšuje funkciu LK a symptómy (trieda odporúčania I, úroveň dôkazov B). U pacientov s fibriláciou predsiení je kombinácia digoxínu a betablokátorov vhodnejšia ako podávanie každého lieku osobitne (trieda odporúčania IIa, úroveň dôkazov B). 2. U pacientov v sínusovom rytme so SZ zapríčineným dysfunkciou LK, liečených ACE inhibítormi, betablokátormi, diuretikami a spirolaktónom (ťažké SZ). Digoxín nemá vplyv na mortalitu, ale znižuje hospitalizá-

cie, najmä pre zhoršenie SZ (trieda odporúčania IIa, úroveň dôkazov A). Kontraindikáciou podávania sú bradykardie (pozn. autora: neuvádzajú hodnotu frekvencie), 2. a 3. stupeň a-v blokády, sick-sinus syndróm, syndróm karotického sínusu, Wolffov-Parkinsonov-Whiteov syndróm, hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia (KMP), hypoa hyperkaliémia. Odporúčané dávky digoxínu: p. o. 0,125 – 0,25 mg, ak je normálna koncentrácia kreatinínu v sére. U starších pacientov 0,0625 – 0,125 mg, príležitostne 0,25 mg. Ďalej „Odporúčania“ uvádzajú, že dekompenzovaní pacienti, ktorí sa po podaní srdcových glykozidov zlepšili (ťažké SZ prešlo do mierneho – do triedy NYHA II), majú pokračovať v liečbe srdcovými glykozidmi. Pacienti so SZ v triede NYHA III. a IV. dostávajú spravidla digitalis. Z uvedených schém vyplýva, že pacienti so SZ môžu (respektíve majú) dostať digitalis vo všetkých štádiách SZ hodnotených podľa NYHA klasifikácie: v NYHA I. a II. ak majú fibriláciu predsiení, v NYHA II. tiež pacienti v sínusovom rytme, ak sa SZ zlepšilo (presun z ťažkého, respektíve stredne ťažkého do mierneho); v NYHA III. – IV. je digitalis úplne indikovaný najmä pri zhoršení SZ a v jeho koncovom štádiu.

Najnovšie americké odporúčania na rozdiel od európskych rozsah podávania digitalisu u pacientov so SZ v sínusovom rytme obmedzili (22). Indikujú digoxín iba v štádiu C (Stage C) u pacientov s prítomnými alebo predchádzajúcimi symptómami SZ pri zníženej EF (trieda IIA, hladina dôkazov B), to znamená, že dôkazy svedčia v prospech digitalisu. V porovnaní s predchádzajúcimi americkými odporúčaniami z roku 2001 (23) pri liečbe symptomatickej dysfunkcie LK (stage C), kde digitalis bol v triede I. (úroveň dôkazov A), zredukovalo sa jeho odporúčanie a tým sa znížila jeho pozícia pri liečbe SZ (24).

Odporúčania Kanadskej kardiologickej spoločnosti (25) a Americkej spoločnosti pre srdcové zlyhanie (26) sú v indikáciách digitalisu pri SZ so sínusovým rytmom blízke odporúčaniam Európskej kardiologickej spoločnosti (EKS) (21). Nedávne porovnanie týchto štyroch mienkotvorných odporúčaní týkajúcich sa indikácie digitalisu (27) ukazuje, že ACC/AHA odporúčania nebrali zreteľ na súhrnnú metaanalýzu randomizovaných štúdií o digitalise (28).

V priebehu posledného obdobia, ale najmä času, ktorý uplynul od publikovania odporúčaní EKS, sa zverejnili viaceré práce, ktoré priniesli nové poznatky do problematiky liečby digitalisom a ktoré upevňujú jeho pozíciu pri liečbe SZ u pacientov so sínusovým rytmom. Predovšetkým to boli práce, ktoré uskutočňovali precíznu, komplikovanú retrospektívnu analýzu štúdií PROVED, RADIANCE a DIG.

Pri analýze prvých dvoch štúdií (trvali 12 týždňov) sa zistilo, že priaznivý účinok digoxínu sa najviac prejavoval u pacientov, ktorí mali najnižšiu koncentráciu digoxínu v sére (0,5 – 0,9 ng/ml = 0,64 – 1,05 nmol/l) (29). Analýza podporila názor, že nízka sérová koncentrácia digoxínu (SKD) u pacientov so SZ v sínusovom rytme môže byť účinnejšia ako vyššie SKD.

Práca jednoznačne ukázala, že po vynechaní digoxínu sa prehlbuje SZ, čím potvrdila už skôr publikovaný nález, že prerušenie podávania digoxínu zhoršuje SZ napriek pokračovaniu liečby diuretikami a ACE inhibítormi (30). Zároveň vyvolala stimul (31) analyzovať podobne údaje z databázy štúdie DIG. Táto analýza štúdie DIG (32) zhodne ukázala, že celková mortalita dekompenzovaných pacientov (EF ≤ 45 %) u mužov je asociovaná so SKD. Najnižšia bola pri hodnotách 0,5 – 0,8 ng/ml = 0,64 – 1,02 nmol/l; najvyššia pri hodnotách 1,2 ng/ml = 1,54 nmol/l a viac. Nepriaznivý vplyv zvyšujúcej sa SKD na celkovú mortalitu u žien v porovnaní s mužmi (33), však ďalšie následné od seba nezávislé analýzy z databázy DIG nepotvrdili (34 – 36). Zistili, že tak u mužov, ako aj u žien, je rovnaký priamy vzťah medzi SKD a celkovou mortalitou. Rovnako analýza vplyvu digoxínu podľa pohlavia v súbore pacientov so SZ v štúdiu SOLVD nepreukázala nijaký rozdiel v prežívaní mužov a žien liečených digoxínom (37).

A tak sa opäť na základe týchto nových zistení objavil problém digitalisovej toxicity. Hodnoty SKD, ktoré sa považovali, alebo sa stále považujú za vhodné (2 ng/ml = 2,56 nmol/l), ukázali sa nebezpečné. Je zrejme, že podávanie nízkych dávok digoxínu, ktoré znižujú SKD, je najlepším liečebným postupom pre pacientov so SZ (38). Že je tento názor správny, potvrdila posledne práca Ahmeda a spol. z roku 2006 (35), ktorí zistili, že u všetkých pacientov so SZ v sínusovom rytme bez zreteľa na pohlavie, či už majú zníženú, alebo zachovanú systolickú funkciu (EF > 45 %), digoxín pri SKD v rozpätí 0,5 – 0,9 ng/ml (0,64 – 1,05 nmol/l) signifikantne znižuje u ambulantných pacientov liečených diuretikami a ACE inhibítormi celkovú mortalitu, kardiovaskulárnu mortalitu, hospitalizácie zo všetkých príčin a hospitalizácií pre SZ. Pri vyšších SKD sa redukovali iba hospitalizácie pre SZ.

Avšak tento potencionálne priaznivý vplyv digoxínu na diastolické SZ, ako to preukázala post hoc analýza pacientov so zachovanou funkciou ľavej komory, tvoriacich ancillary DIG trial (39), musia potvrdiť budúce podstatne mohutnejšie randomizované štúdie.

Iná retrospektívna analýza štúdie DIG (40) nielen opäť potvrdila, že funkcia obličiek bezprostredne súvisí s mortalitou na SZ, ale navyše tento vzťah aj kvantifikovala. Mortalita sa výrazne zvyšuje pri poklese glomerulárnej filtrácie pod 50 ml min 1,73 m², štúdia ďalej zdôrazni-

la, že dávkovanie digoxínu sa musí úrovni funkcie obličiek úplne prispôbiť. V klinickej praxi to znamená, že dávky digoxínu závisia od klírensu endogénneho kreatinínu (CLcr), ktorý približne zodpovedá klírensu digitalisu. Klírens endogénneho kreatinínu sa orientačne vypočíta podľa Cockroftovho a Gaultovho vzorca:

$$CL_{Cr} = \frac{(140 - \text{vek}) \times \text{hmotnosť (kg)}}{72 \times \text{konc. sérového kreatinínu } (\mu\text{mol/l})}$$

u žien výsledok násobíme 0,85.

Odporúčaná dávkovacia schéma v závislosti od hodnoty CLcr (8, 41):

Klírens kreatinínu

< 29 ml/60 s extrémna opatrnosť podávania digoxínu (0,0625 mg)

30 – 59 ml/60 s 0,125 mg ob deň, SKD
* stanoviť po štvrtom dni

60 – 89 ml/60 s 0,125 mg

> 90 ml/60 s 0,250 mg

* SKD stanoviť minimálne šesť hodín po poslednej perorálnej dávke

Z farmakologických a klinických vlastností digoxínu sú uvedené len tie pre klinickú prax najdôležitejšie: resorpcia v GIT 60 – 75 %; nástup účinku i. v. 15 – 20 minút; p. o. 2 – 3 hodiny; vrchol účinku i. v. 2 – 4 hodiny, p. o. 5 – 7 hodín; pretrvávanie účinku 4 – 5 dní; polčas 1,5 – 2 dni, vylučovanie 20 – 30 %/deň (obličky).

Analýza výsledkov štúdií RADIANCE, PROVED a predovšetkým DIG, ako sme sa to snažili zdôrazniť, jednoznačne ukázala, že doposiaľ odporúčané terapeutické KSD ktoré dosahujú v týchto štúdiách úroveň 2,8 nmol/l, boli v príčinnom vzťahu ku vzniku dysrytmii a nimi podmienených dysrytmických smrtí, a preto sa musia podstatne korigovať k nižším hodnotám. Odporúčaná terapeutická KSD má byť: 0,5 – 0,9 ng/ml = 0,64 – 1,05 nmol/l. Koncentrácie digoxínu udávané v anglosaskej literatúre v ng/ml sa prepočítajú na jednotku SI (nmol/l) nasledovne: ng/ml x 1,28 = nmol/l; opačne nmol/l x 0,781 = ng/ml neprekročiť 1,2 ng/ml = 1,44 nmol/l. Za toxickú koncentráciu sa považuje už hodnota 1,7 ng/ml = 2,2 nmol/l a viac (8, 9, 26), doteraz u nás viac ako 3,1 nmol/l (42).

Terapeutické dávkovanie digoxínu už iba približne dodržiava tradované schémy rýchlej a pomalej digitalizácie (43, 44). Všeobecným orientačným pravidlom je, že terapeutický efekt sa dosiahne pri saturačnej úrovni, ktorá je približne 1,0 – 1,5 mg digoxínu. Keď sa štartuje per os s dávkou 0,25 mg, SKD by sa mala stanoviť po piatom

dni. Potom sa prechádza na udržiavacie dávky, ktoré sa volia tak, aby jedna dávka stačila udržať dosiahnutú terapeutickú koncentráciu. Udržiavacia dávka kolíše zväčša medzi 0,125 – 0,250 mg/deň, u starších 0,0625 – 0,125 mg/deň. Pred začatím podávania digoxínu treba vždy stanoviť obličkové funkcie a zmerať koncentráciu K⁺ v sére. Hlavným problémom pri liečbe digoxínom je vznik nežiadúcich účinkov, ktoré sú podmienené: 1. Nízkym terapeutickým indexom (úzke terapeutické „okno“), čo znamená, že je úzka hranica medzi terapeutickou dávkou a toxickou dávkou, takže napriek monitorovaniu SKD môže vzniknúť digitalisová toxickosť (starší termín predigitalizácia) až intoxikácia (táto však je u nás veľmi zriedkavá). 2. Možnosť liekových interakcií zvyšujúcich riziko porúch srdcového rytmu (najčastejší klinický prejav toxickosti digoxínu) a vo väčšine prípadov aj zvyšujúcich SKD. Väčšina nežiaducich účinkov má pôvod v základnom mechanizme účinkov digitalisu. Toxickosť digoxínu zapríčiňujú početné faktory (10, 45 – 46), z nich okrem už uvedených (poruchy obličiek, liekové interakcie), najčastejšie deplecia K⁺ a vysoký vek (častý úbytok svalovej masy).

Klinické prejavy digitalisovej toxickosti až intoxikácie výstižne opísal Withering vo svojej slávnej monografii. Medicínska literatúra za viac ako 200 rokov k ním v podstate nič nepridala. Nežiaduce účinky pri liečbe digoxínom (prejavy digitalisovej toxicity) možno rozdeliť na: *kardiálne* – z nich sú najčastejšie poruchy srdcového rytmu, čo môžu byť všetky formy dysrytmii, pomalé aj rýchle (20); *gastrointestinálne* – anorexia, nevoľnosť, nauzea, vracanie, bolesti brucha, hnačky; *nervové* – únava, závraty, depresia, paranoia, zmätenosť, sluchové a zrakové halucinácie, porucha farebného videnia (zelené, žlté, červené), skotóm.

Medzi stavy, pri ktorých je vhodné merať SKD, patria: podozrenie na digitalisovú toxickosť až intoxikáciu, chronické obličkové ochorenie až obličkové zlyhanie, riziká liekových interakcií zvyšujúcich SKD (verapamil, amiodarón, chinidín ...), nedostatočná klinická odpoveď na digoxín, podozrenie, že chorý neužíva digoxín podľa odporúčania, starí pacienti, najmä ženy, nedostatočná kontrola frekvencie komôr pri FP.

Vzťah dysrytmii k digitalisovej toxickosti pri SZ, najmä u pacientov s koronárnou artériovou chorobou, je zložitý, ovplyvnený mnohými faktormi a nerieši ho úplne ani stanovenie SKD. Dokazujú aj naše zistenia (20, 47), ktoré sú v súlade s neskoršími nálezmi, že dekompenzovaní pacienti s dilatačnou kardiomyopatiou reagujú na rovnaké dávky digoxínu priaznivejšie ako dekompenzovaní pacienti s KACH (15 – 17). Nesmie sa zabúdať, že ischemický myokard je citlivejší na dysrytmické účinky digita-

lisu, predovšetkým u pacientov so stupňujúcou sa angínou pectoris alebo s akútnym infarktom myokardu.

Problém toxicosti digoxínu teraz ale ustupuje do pozadia pri dodržiavaní nových odporúčaných terapeutických dávok. Dávky digoxínu (0,5 – 0,7 až 0,9 ng/ml = 0,64 – 0,9 – 1,05 nmol/l) sú účinné a bezpečné (predtým sa považovali za neúčinné). Ich zvýšenie neposkytuje ďalší hemodynamický alebo neurohormonálny zisk, ale pre-disponuje k dysrytmiam všetkých foriem.

U novorodencov a detí je v porovnaní s dospelými situácia odlišná. Liečebné dávky digoxínu sú väčšie a tým sú aj SKD vyššie ako u dospelých a deti ich dobre tolerujú. Digoxín prechádza do placenty a koncentrácie vo venóznej umibilikálnej krvi plodu sú rovnaké ako v krvi matky. Digoxín nemá kontraindikácie podávania počas tehotenstva alebo počas dojčenia (7).

Odporúčania EKS pre diagnostiku a liečbu akútneho srdcového zlyhávania u pacientov s akútnym infarktom podávanie digoxínu neodporúčajú (48). Naše zistenia však poukazujú, že pri indikovanom podaní digoxínu u pacientov s akútnym infarktom myokardu komplikovaným miernym až stredne ťažkým SZ v prítomnosti sínusového rytmu pôsobil pozitívne inotropne a nemal dysrhythmický účinok – nezvyšoval výskyt komorových tachyarytmií (49). U pacientov s KACH s akútnym SZ, vrátane akútnej dekompenzácie chronického SZ pri dodržaní indikačných kritérií, sa digoxín odporúča, a to najmä pri akútnom SZ vyvolanom tachyarytmiou (48), čo platí aj pre iné skupiny dekompenzovaných pacientov.

Pokiaľ ide o podávanie digoxínu vo vzťahu k ostatným liekom používaným pri liečbe SZ, niekoľko poznámok vyplývajúcich z prác nedávneho až posledného obdobia:

Digoxín úpravou klinického stavu u pacientov so SZ znižuje potrebu podávania vysokých dávok kálium nešetriacich diuretik a tým u týchto pacientov zabezpečuje prevenciu možnej zvýšenej mortality a hospitalizácií vyplývajúcich z hypokaliémie (19, 35, 39, 50). Rovnaká je situácia s podávaním aldosterónových antagonistov, ktoré môžu zapríčiniť hyperkaliémiu. Treba ich podávať opatrne so zreteľom, že najvýraznejší úžitok z liečby spiro-laktónom mali tí pacienti, ktorí dostávali digoxín (51).

Prekvapujúce je, že doteraz nemáme vhodné štúdie, ktoré by určili hodnotu pridania digoxínu u pacientov liečených betablokátormi pre SZ. A to napriek tomu, že klinické skúsenosti poukazujú, že podaním digoxínu sa môže predísť u pacientov so SZ zhoršeniu hemodynamiky po začatí podávania betablokátorov. Pre digoxín svedčí „post hoc“ analýza štúdie US Carvedilol Trial, ktorá zistila zníženie kombinovaného cieľa smrti a všetkých hospitalizácií u pacientov, ktorí brali karvedilol s digoxínom, ale nie sám karvedilol (52).

Keďže pridanie blokátorov receptorov angiotenzínu II (ARB) k ACE inhibítorom v štúdiách Val-HeFT a CHARM (53, 54) neznížilo mortalitu pacientov so SZ, ale zvýšilo nežiaduce účinky, pridanie digoxínu k ACE inhibítorom namiesto ARB môže mať väčší prínos a menšie nežiaduce účinky (19, 35). Teda niet dôvodov vynechať liečbu digoxínom u pacientov so systolickou SZ, ktorí berú betablokátory alebo antagonisty aldosterónu.

Vzhľadom na vysokú cenu implantabilných kardioverter-defibrilátorov a na mechanizmus bezprostrednej smrti pacientov s ťažkým SZ (väčšinou z dekompenzácie chronického SZ, menej pre náhlu kardiálnu smrť) treba zvážiť v týchto stavoch najskôr liečbu digoxínom, ak ju neberú (35). Rovnako u pacientov s kardiálnou resynchronizačnou liečbou, keď pretrvávajú symptómy SZ, treba zvážiť podávanie digoxínu (10).

Retrospektívnej analýze štúdie DIG sa nevyhol ekonomický aspekt liečby SZ digoxínom (55). Analýza ukázala, že liečba SZ v skupine pacientov, ktorí berú digoxín, je lacnejšia ako v placebovej skupine, čo je spôsobené znížením počtu hospitalizácií. Ale zníženie týchto nákladov nepokryje celkové zvýšenie nákladov spôsobených hospitalizáciami pre iné príčiny, ako pre SZ. Najväčší ekonomický zisk bol v skupine vysokorizikových pacientov (EF < 25 %, NYHA III – IV, starší pacienti). Táto analýza sa týka štúdie, ktorá sa uskutočnila vo vysoko priemyselných štátoch (USA, Kanada) pred vyše 10 rokmi. Je zrejme, že dnes je v názoroch na digitalis po zverejnení diskutovaných prác iná situácia, ktorá je v protiklade s negatívnym postojom k použitiu digoxínu pri liečbe SZ (56), čo prispelo k ústupu digoxínu pri liečbe SZ. Ďalej pretrvávajúce odmietanie digoxínu môže mať nežiaduce následky vo zvýšení mortality a morbidoty miliónov pacientov na celom svete (35). Nemožno zabudnúť, že pre väčšinu chorých so SZ v rozvojových zemiach môže byť drahšia liečba ACE inhibítormi a betablokátormi neprístupná. Finančné náklady manažovania liečby SZ zvyšuje ECHOKG vyšetrenie funkcie srdca (EF), ktoré je preto v týchto krajinách obmedzené. V protiklade digoxín je lacný a priaznivo pôsobí na SZ bez zreteľa na EF. Takže pomer liečebné náklady a účinnosť liečby bude zaujímavý nielen pre chudobné, ale aj bohaté krajiny (57). Navyše, ak sa bude digoxín podávať v súlade s novými dávkovacími schémami, obmedzí sa vo veľkej miere biochemické stanovenie SKD, pretože problém digitalisovej toxicity a jej liečby ustúpi úplne do pozadia (9, 10, 41), čo prinesie ďalšie ekonomické zvýhodnenie liečby digoxínom.

Práca Ahmeda a spol (35) má aj pri významných pozitívach nedostatky retrospektívnej analýzy, ktorá sa navyše zakladá na údajoch o probantoch po 30-dňovom pre-

živání, čím vzťahy medzi mortalitou a celým rozsahom SKD (najmä najvyššie hodnoty) nie sú úplne ozrejmene (57), čo treba mať na zreteli.

Záver

Na indikáciu digitalisových glykozidov, ktoré sú najdlhšie používaným liekom v kardiovaskulárnej medicíne, sú stále nejednotné názory. Z pomedzi nich digoxín izolovaný z *digitalis lanata* patrí medzi štandardné lieky SZ. Digoxín je jediný z pozitívne inotropných liekov, ktorý nemá pri dlhodobom podávaní negatívny vplyv na mortalitu dekompenzovaných pacientov a nevyvoláva toleranciu ani pri ťažkom SZ.

Vzhľadom na prebiehajúcu rehabilitáciu digoxínu a prehodnocovanie jeho úlohy pri liečbe SZ u pacientov so sínusovým rytmom si kardioglykozidy upevnia a rozšíria indikačné pole pri liečbe SZ. Najnovšie dôkazy o ich účinnosti pri všetkých formách SZ pri dodržaní odporúčaných terapeutických hladín sa budú musieť zapracovať do oficiálnych odporúčaní.

Nízka cena robí digoxín prístupný pre dekompenzovaných pacientov na celom svete, predovšetkým v rozvojových krajinách, kde sú možnosti liečby SZ s ACEI, betablokátormi a vyšetrenie funkcie srdca pomocou ECHOKG obmedzené až neprístupné kvôli finančným nákladom.

Digitalisové glykozidy pri dodržaní nových dávkovacích schém spravidla nevyžadujúci si biochemickú kontrolu poskytnú pomoc všetkým dekompenzovaným pacientom bez zreteľa na stanovenie ejekčnej frakcie.

Literatúra

1. Kresánek J, Krejča J. Atlas liečivých rastlín a lesných plodov. Martin: Osveta 1982:766.
2. Skou JC, William Withering – The man and his work. In: Erdman E, Greeff K, Skou JC (eds). Cardiac Glycosides 1785 – 1985. Biochemistry-Pharmacology-Clinical Relevance. Darmstadt: Steinkopff Verlag 1986: 1–10.
3. Schadewaldt H. Fruitful routes and blind alleys taken by digitalis therapy since its introduction by Withering. In: Erdman E, Greeff K, Skou JC (eds). Cardiac Glycosides 1785 – 1985. Biochemistry-Pharmacology-Clinical Relevance. Darmstadt: Steinkopff Verlag 1986:11–16.
4. Riečanský I, Haviar V. O vývoji slovenskej kardiológie. In: Medzinárodné sympóziu k dejinám medicíny a farmácie. Zborník príspevkov z vedeckého sympózia 8. – 10. júna vo Vysokých Tatrách. Bratislava: Slovenská lekárska spoločnosť 1994:25–27.
5. Švec F. Farmakodynamika liekov I. a II. diel. Bratislava: Vydavateľstvo Slovenská akadémia vied 1960: 1297.
6. Švec F, Bergman K. Srdeční glykosidy. Praha: SPOFA 1965:139.
7. Hauptman PJ, Kelly RA: Digitalis. *Circulation* 1999; 99:1265 – 1270.
8. Rahimtoola SH. Digitalis therapy for patients in clinical heart failure. *Circulation* 2004;109:2942–2946.
9. Gheorghiade M, Adams KF, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2004;109:2959–2964.
10. Gheorghiade M, Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2006;113:2556–2564.
11. Mason DT, Braunwald E. Studies on digitalis: effects of ouabain on systemic vascular resistance and venous tone in normal subjects and in patients in heart failure. *J Clin Invest* 1964;43:532–543.
12. Gheorghiade M, Ferguson D. Digoxin: a neurohumoral modulator in heart failure? *Circulation* 1991;84:2181–2186.
13. Newton GE, Tong JH, Schofield AM, et al. Digoxin reduces cardiac sympathetic activity in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:155–161.
14. Gheorghiade M, Hall VB, Jacobsen G, et al. Effects of increasing maintenance dose of digoxin on left ventricular function and neurohormones in patients with chronic heart failure treated with diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1995;92:1801–1807.
15. Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. *JAMA* 1988;259:539–544.
16. 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.
17. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993;329:1–7.
18. van Veldhuisen DJ, Veld AJM, Dunselman PHJM, et al. Double-blind placebo-controlled study of ibopamine and digoxin in patients with mild to moderate heart failure: results of the Dutch Ibopamine Multicenter Trial (DIMT). *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1564–1573.
19. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–533.
20. Riečanský I. Srdcové zlyhanie. Bratislava: Herba 1998: 299.
21. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of chronic Heart Failure: Executive Summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115–1140.
22. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult – Summary Article. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2005;112:1825–1852.
23. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2001;7:2101–2113.

24. Tang WHW, Francis GS. The year in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2125–2133.
25. Arnold JM, Liu P, Demers C, et al. Canadian Cardiovascular Society. Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006;22:23–45.
26. Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006;12:10–38.
27. McMurray J, Swedberg K. Treatment of chronic heart failure: a comparison between the major guidelines. *Eur Heart J* 2006;27:1773–1777.
28. Hood WB, Dans AL, Guyatt GH, et al. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: A systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2004;10:155–164.
29. Adams KF, Gheorghide M, Uretsky BF, et al. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:946–953.
30. Adams KF, Gheorghide M, Uretsky BF, et al. Patients with mild heart failure worsen during withdrawal from digoxin therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:42–48.
31. van Veldhuisen DJ. Low-dose digoxin in patients with heart failure: less toxic and at least as effective? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:954–956.
32. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871–878.
33. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1403–1411.
34. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:497–504.
35. Ahmed A, Rich MW, Love TE, 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.
36. Ahmed A, Aban IB, Weaver MT, et al. Serum digoxin concentration and outcomes in women with heart failure: A bi-directional effect and a possible effect modification by ejection fraction. *Eur J of Heart Failure* 2006;8:409–419.
37. Domanski M, Fleg J, Bristow M, et al. The effect of gender on outcome in digitalis-treated heart failure patients. *J Card Fail* 2005;11 83–86.
38. Young JB. Whither Withering's legacy? Digoxin's role in our contemporary pharmacopeia for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:505–507.
39. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on mortality and morbidity in diastolic heart failure. The ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397–403.
40. Shlipak MG, Smith GL, Rathore SS, et al. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention group trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2195–2203.
41. Ruelaz RA, Rahimtoola SH. Was digoxin toxicity? ...Very likely. *J Card Fail* 2005;11:87–90.
42. Vademecum medicí 6. prepracované aktualizované, doplnené a rozšírené vydanie. Martin: Osveta 2003: 2252.
43. Riečanský I, Kasper J, Jelok I, et al. Farmakoterapia v kardiovaskulárnom programe. In: Farmakologické prehľady 1985 – 1986. Martin: Osveta 1986:42–108.
44. Riečanský I, Kriška M. Kardiotoniká. In: Kriška M a spol. Riziko liekov v medicínskej praxi. Bratislava: Slovak Academic Press 2000:148–157.
45. Bada V. Digitalis a ostatné inotropné látky. *Cardiol* 1998;7:128–131.
46. Riečanský I. Kardiotoniká. In: Kriška M a spol. Memorix klinickej farmakológie a liekov. Bratislava: Slovak Academic Press: 2006:199–205.
47. Riečanský I, Barta E, Bilčíková E, et al. Účinok digitalisu na patologicky zmenené srdce pri kardiochirurgickom výkone. Správa o riešení VÚ ŠPZV č. VIII-4-2/10. Bratislava ÚKVCH 1989:21.
48. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The task force on acute heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384–416.
49. Riečanský I, Conradson TB, Holmberg S, et al. The effect of intravenous digoxin on the occurrence of ventricular tachyarrhythmias in acute myocardial infarction in man. *Am Heart J* 1976;6:705–711.
50. Domanski M, Norman J, Pitt B, et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 705 – 708.
51. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spiro lactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
52. Eichhorn EJ, Lukas MA, WU B, et al. Effect of concomitant digoxin and carvedilol therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2000;86:1032–1035.
53. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.
54. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771.
55. Eisenstein EL, Yusuf S, Bindal V, et al. What is the economic value of digoxin therapy in congestive heart failure patients? Results from the DIG trial. *J Card Fail* 2006;12:336–346.
56. 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.
57. Brophy JM. Rehabilitating digoxin. *Eur Heart J* 2006;27:127–129.

Podkladom článku je prednáška Riečanský I. Digitalis pri liečbe srdcového zlyhania, prednesená na XI. výročnom kongrese SKS, 5. – 7. október 2006.