



DIGOXIN

Digoxin je srdeční glykosid, který svým přímým (na myokard a hladkou svalovinu cév) a nepřímým (vagomimetickým) účinkem působí pozitivně inotropně, ionotropně a bathmotropně, negativně chronotropně a antiarytmicky (negativně dromotropně). Mechanismem účinku je inhibice Na^+/K^+ -ATPázy s následným zvýšením nitrobuňkové koncentrace vápníku (1).

Tab. 1 Indikace a standardní dávkování (neobézní dospělí):

	Iniciální dávkování	Udržovací dávkování
Srdeční selhání	0,125 – 0,25 mg/den	0,125 – 0,25 mg/den* (2)
Fibrilace síní Supraventrikulární tachykardie	0,25 – 0,5 mg (i. v.), opakování dávky 0,25 mg každých 6 hod., max. 1,5 mg /24 hodin	0,125 – 0,25 mg/den* (2,16)
Dávkování dle hmotnosti (LBW)	8 – 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ (1/2 dávky i.v. min. 5 minutová infuze, za 6-8 hod. ¼ dávky, popř. za dalších 6-8 hod. ¼ dávky)	2,4 – 3,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{den}$ * (2)

*dle TDM

Úpravy dávek (mimo obezitu): v případě stavů zvyšujících farmakodynamickou odpověď na digoxin (hypokalemie, hypomagnesemie, hyperkalcemie, hypoxie, hypothyreóza), případně při snížené clearance (vyšší věk, renální insuficience) je vhodné udržovat plazmatické hladiny na dolní hranici terapeutického rozmezí (1).

CAVE:

KONTRAINDIKACE: komorové tachykardie u čerstvého infarktu myokardu, hypertrofická kardiomyopatie s obstrukcí, myokardiální selhávání s pomalým sinusovým nebo síňovým rytmem a AV blokády II. a III. stupně.

LÉKOVÉ INTERAKCE: digoxin je substrát P - glykoproteinu

Výpočet ClCr dle Cockrofta a Gaulta s využitím TBW nadhodnocuje renální funkci u obézních (2).

DiDomenico et al. publikovali zjednodušený nomogram pro udržovací dávky digoxinu při chronickém srdečním selhání, s využitím IBW nebo výšky a clearance kreatininu (3). (3) Nomogram využívá pro výpočet ClCr rovnici Cockroft-Gaulta s dosazením IBW, což podhodnocuje renální funkci obézních a jeho použití pacientů s vyšším stupněm obezity je nevhodné.

Farmakokinetika

Absorpce: p.o. 70 %

Nástup účinku: 0,5-2 hod (p. o.), 5-30 min. (i. v.)

Čas ukončení distribuce mezi centrálním a periferním kompartmentem: 6 hod (p. o.), 4 hod (i. v.)(1)

Distribuce: $V_d = 6-7 \text{ L/kg}$, silná vazba na svalovou tkáň srdce, ledvin, jater, kosterního svalstva (nikoliv na tukovou tkáň); vazba na bílkoviny krevní plazmy 25 %, u uremických pacientů je digoxin vytěšňován z vazebných míst

Biotransformace: 16 % metabolizováno v játrech, střevech žaludku (méně při dekompenzovaném SS)



Česká odborná společnost klinické farmacie Pracovní skupina farmakoterapie u obézních pacientů



Exkrece: 75 % ledvinami, v nezměněné formě, $t_{1/2} = 1,6-2$ dny (3,5 – 5 dní u anurie). Nelze odstranit intermitentní dialýzou (1, 4), kazuisticky popsána efektivní eliminace CVVHD (zkrácení poločasů na cca 2 dny u anurického pacienta) (5).



Změny farmakokinetiky u obézních pacientů:

Podíl tukuprosté hmotnosti sice stoupá se zvýšeným stupněm obezity, čím je však jedinec těžší, tím menší je relativní nárůst netukové tělesné hmoty (6). Tuková tkáň při obezitě produkuje řadu působků, které způsobují chronický zánět, oxidační stres, endokrinní dysregulaci aj. Tímto může docházet mj. k poškození svalové tkáně, a spolu se sníženou pohyblivostí a úbytkem svalové hmoty až k sarkopenické obezitě (7). Kolem 50 % celkového množství digoxinu v těle je vázáno na kosterní svalstvo. Joretge et. al ukazují ve studii na sedmi mladých mužích zvýšenou vazbu digoxinu na pomalá svalová vlákna kosterního svalu (8). Zvýšení tukové tkáně při obezitě, podobně jako věk, snižuje počet pomalých svalových vláken, a díky vazbě digoxinu na tato vlákna, lze očekávat menší V_d digoxinu a vyšší hladiny digoxinu v séru u obézních jedinců s nízkým množstvím svalové hmoty (např. imobilní pacienti v dekonidici). Naproti tomu obezita jako taková může mít u aktivních jedinců protektivní účinek proti ztrátě svalové hmoty – vzhledem k větší síle, kterou potřebují k běžnému pohybu, u nich může docházet k pomalejší ztrátě svalů (7). Klinické studie (9, 10), zabývající se úpravou dávkování digoxinu u obézních jedinců popisují podobnou farmakokinetiku u obézních i u neobézních pacientů a naznačují vhodnost dávkování podle tukuprosté hmotnosti, nicméně vzhledem k malému počtu subjektů a pouze mírné obezitě u většiny z nich nelze bezpečně určit úpravu dávkování u jedinců s různým fenotypem obezity (11), je tedy třeba postupovat podle metod TDM, předpokládané změny farmakokinetiky u různých typů pacientů shrnuje tabulka 2.

Tab. 2. Předpokládaný vliv různých typů obezity na farmakokinetiku digoxinu

Fenotyp pacienta	Předpokládané změny ve FK digoxinu	Doporučení k dávkování a TDM
Neobézní - běžné množství svalové a tukové tkáně	V_d 6-7 l/kg, eliminace ovlivněna renální funkcí	TDM vhodné při změně renálních funkcí, při lékových interakcích
Neobézní - snížené množství svalové tkáně	V_d snížený, riziko nadhodnocení renálních funkcí	TDM nutné, riziko prodloužení steady state,
Obézní – aktivní, zachovalá mobilita – dostatečné množství svalů	V_d větší, akcelerace renálních funkcí, rychlejší eliminace	TDM vhodné TDM nutné při změně stavu (dlouhodobá imobilizace, zhoršení renálních funkcí)
Obézní – hypomobilní, nemobilní, sarkopenická obezita	V_d snížený, obtížně hodnotitelné renální funkce, riziko nadhodnocení ren. funkcí	TDM nutné

Klinický dopad:

Vliv na mortalitu a morbiditu při vhodném dávkování digoxinu u obézních nebyl zkoumán. Přechod aktivního obézního do hypomobilního stavu, se ztrátou svalové hmoty, ale při stejné tělesné hmotnosti, je velice variabilní, a může být jak pozvolný, tak relativně rychlý, např. při pobytu na JIP, dlouhodobém upoutání na lůžko (obézní lidé mají vyšší riziko úrazu) (7).



Česká odborná společnost klinické farmacie Pracovní skupina farmakoterapie u obézních pacientů



Změny absorpce po bariatrické operaci:

Chan et al. ve studii popsali kratší T_{max} digoxinu u pacientů po proximálním Roux-en-Y žaludečním bypassu – díky zrychlenému vyprazdňování žaludku, ale AUC_{0-24} digoxinu po jednorázovém podání 0,5 mg digoxinu před operací, 3 a 12 měsíců zůstala stejná (12). Do studie bylo zahrnuto 9 mladých morbidně obézních žen (BMI $51,9 \pm 12,1$ před operací). Změny v poměru tukové a svalové hmoty v časových úsecích po operaci studie neudává. Podobné výsledky udává i studie Chena et al, kteří využili PBPK modelování (physiologically-based pharmacokinetic modeling) (13).



Vliv na tělesnou hmotnost

Nebylo popsáno, že by digoxin měl vliv na tělesnou hmotnost.

Dávkování u obézních

Při určení dávky digoxinu lze využít dávkování používané u neobézní populace s přihlédnutím k renálním funkcím, lékovým interakcím, indikaci a fenotypu pacienta (viz Tab. 1, 2) a s následnou úpravou dle TDM (1, 6, 7). **V případě použití nasycovací dávky vztažené na hmotnost pacienta, je vhodné vycházet z tukuprosté hmotnosti (Lean Body Weight, LBW). Použití aktuální tělesné hmotnosti (Total Body Weight) by vedlo k vysokým plazmatickým hladinám digoxinu a toxicitě.**

FDA doporučuje v preskripční informaci LANOXIN® i. v. pro udržovací dávku výpočet podle LBW, nicméně Evropská kardiologická společnost se v doporučení pro léčbu srdečního selhávání o dávkování digoxinu dle hmotnosti pacienta nezmiňuje a doporučuje u pacientů s komorbiditami nastavovat dávku na základě TDM (14).



Dávkování po provedení bariatrického výkonu:

Po bariatrickém výkonu je nutné častější TDM, předpokládá se mj. změna v množství svalové a tukové tkáně. Studie k úpravě dávkování digoxinu po bariatrickém výkonu zatím nejsou dostupné, probíhá studie COCKTAIL, která se zabývá mj. změnami AUC digoxinu po RYGB, výsledky však zatím nejsou dostupné (15).



Terapeutické alternativy:

Beta blokátory, verapamil, diltiazem, amiodaron, propafenon, ivabradin a případně další antiarytmika.

Poznámky:



Terapeutické monitorování léčiv (TDM):

Odběr hladin digoxinu – před podáním dávky (event. nejdříve 6 - 12h po podání léčiva; při chronické renální insuficienci, hemodialýze za 12-24 hodin po podání).

CAVE: pro dlouhý poločas dochází k ustálenému stavu po 6 - 8 dnech u nemocných s normální funkcí ledvin, za 2-3 týdny u selhání ledvin.



Česká odborná společnost klinické farmacie Pracovní skupina farmakoterapie u obézních pacientů



Očekávané plazmatické koncentrace:

Terapeutické rozmezí digoxinu při chronickém srdečním selhání je 0,5 – 1,2 ng/ml (0,64 – 1,54 nmol/l). Údolní hladiny nad 1,2 ng/ml jsou spojeny s vyšší toxicitou a mortalitou při podávání pro srdeční selhání i fibrilaci síní. V SPC či starších literárních zdrojích jsou sice uvedené terapeutické hranice 0,5-2,0 ng/mL (0,64-2,56 nmol/L)(1), avšak dle současných doporučení je cílová koncentrace pro vzorek odebraný 6-8 hodin po podání < 1,2 ng/mL (14, 16), pro pacienty se srdečním selháváním bývá dle některých doporučení vhodné držet se ještě nižších hladin: 0,5-0,9 ng/mL (0,64-1,28 nmol/L). V retrospektivních studiích NEBYL prokázán benefit u pacientů se srdečním selháním pro plazmatické hladiny vyšší než 0,9 ng/mL (3, 17, 18).

Literatura:

1. Platná SPC. Dostupná z Databáze léků, www.sukl.cz [Internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv.
2. Ashley C, Dunleavy A. The renal drug handbook : the ultimate prescribing guide for renal practitioners. 2019.
3. DiDomenico RJ, Bress AP, Na-Thalang K, Tsao YY, Groo VL, Deyo KL, et al. Use of a simplified nomogram to individualize digoxin dosing versus standard dosing practices in patients with heart failure. *Pharmacotherapy*. 2014;34(11):1121-31.
4. Mowry JB, Burdman EA, Anseeuw K, Ayoub P, Ghannoum M, Hoffman RS, et al. Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(2):103-14.
5. Gokalp C, Dogan AF, Aygun G, Kurultak I, Ustundag S. Continuous venovenous hemodialysis may be effective in digoxin removal in digoxin toxicity: A case report. *Hemodial Int*. 2020;24(4):E58-e60.
6. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(1):81-8.
7. Morgan PT, Smeuninx B, Breen L. Exploring the Impact of Obesity on Skeletal Muscle Function in Older Age. *Frontiers in Nutrition*. 2020;7.
8. Joreteg T. Binding of digoxin to slow- and fast-twitch skeletal muscle fibres. *Clinical Physiology*. 1986;6(4):357-63.
9. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Smith TW. Digoxin disposition in obesity: clinical pharmacokinetic investigation. *Am Heart J*. 1981;102(4):740-4.
10. Ewy GA, Groves BM, Ball MF, Nimmo L, Jackson B, Marcus F. Digoxin metabolism in obesity. *Circulation*. 1971;44(5):810-4.
11. Pujia R, Tarsitano MG, Arturi F, De Lorenzo A, Lenzi A, Pujia A, et al. Advances in Phenotyping Obesity and in Its Dietary and Pharmacological Treatment: A Narrative Review. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9.
12. Chan LN, Lin YS, Tay-Sontheimer JC, Trawick D, Oelschlager BK, Flum DR, et al. Proximal Roux-en-Y gastric bypass alters drug absorption pattern but not systemic exposure of CYP3A4 and P-glycoprotein substrates. *Pharmacotherapy*. 2015;35(4):361-9.
13. Chen KF, Chan LN, Lin YS. PBPK modeling of CYP3A and P-gp substrates to predict drug-drug interactions in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2020;47(5):493-512.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
15. Hjelmæsæth J, Åsberg A, Andersson S, Sandbu R, Robertsen I, Johnson LK, et al. Impact of body weight, low energy diet and gastric bypass on drug bioavailability, cardiovascular risk factors and metabolic biomarkers: protocol for an open, non-randomised, three-armed single centre study (COCKTAIL). *BMJ Open*. 2018;8(5):e021878.
16. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
17. Goldberger ZD, Goldberger AL. Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2012;109(12):1818-21.
18. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.

Tento text byl podroben recenzi členů Pracovní skupiny pro farmakoterapii u obézních pacientů ČOSKF a akademických pracovníků Farmakologického ústavu 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.

Vypracoval(a): Ivana Körberová

Datum: 25. 8. 2022