

# Digoxin v terapii srdečního selhání

Kde jsou problémy, úskalí a pochybnosti?

Filip Málek

*XXXIV. Výroční sjezd ČKS 2026*



**KARDIOLOGICKÁ KLINIKA**

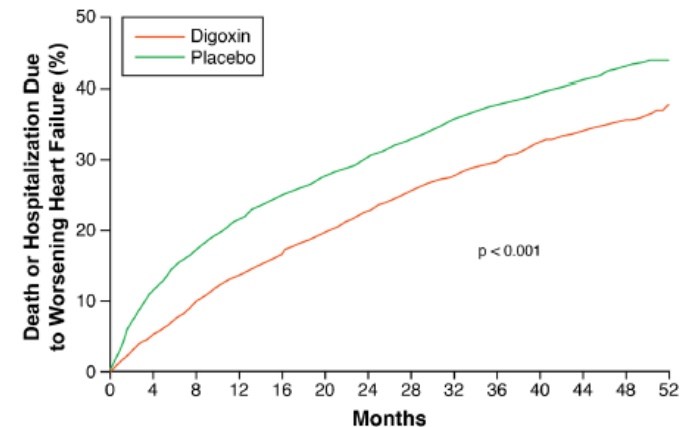
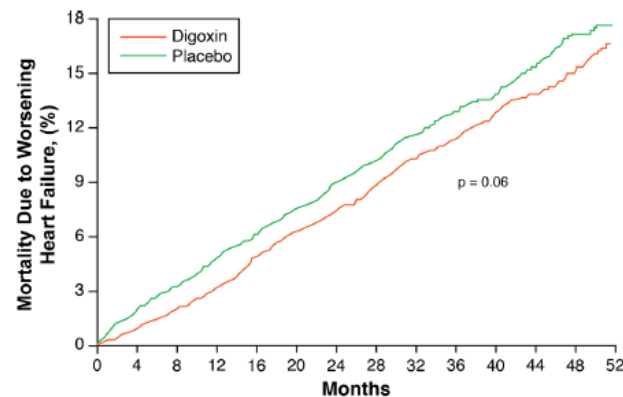
1. LÉKAŘSKÉ FAKULTY UNIVERZITY KARLOVY A NEMOCNICE NA HOMOLCE

# Digoxin - souhrn

- Digitalisové alkaloidy patří k nejdéle používaným lékům v kardiovaskulární medicíně.
- Využívají se pro pozitivně inotropní a vagotonické účinky.
- V současné době se používá téměř výhradně digoxin.

# Digoxin u srdečního selhání – co říkají učebnice

- U nemocných se srdečním selháním je digoxin prospěšný tam, kde je přítomna fibrilace síní, pomáhá ke kontrole frekvence komor.
- U nemocných se sinusovým rytmem lze očekávat zlepšení symptomů, snížení rizika hospitalizace a v některých podskupinách i pokles úmrtnosti.



# Dopad terapie digoxinemem na celkovou mortalitu a hospitalizace z jakékoli příčiny - subanalýza studie DIG 2012

Podskupina	Snížení relativního rizika	Hladina významnosti p =
NYHA III/IV	- 12%	0,012
EF LK < 25%	- 16%	0,001
KTI > 55%	- 15%	0,002

*Gheorghiade M, EHF 2012 Beograd*

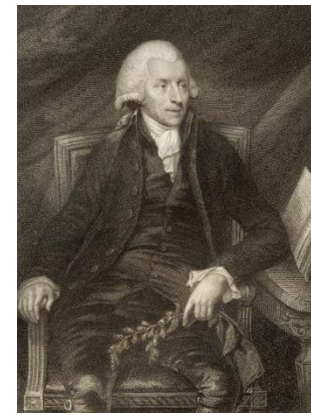
## Digoxin u pacientů se SR: efekt na snížení rizika úmrtí nebo hospitalizaci pro srdeční selhání

Podskupina	Snížení relativního rizika	Hladina významnosti p =
NYHA III/IV	- 35%	< 0,001
EF LK < 25%	- 25%	< 0,001
KTI > 55%	- 55%	< 0,001

*Gheorghiade M, EHF 2012 Beograd*

# Historie léčby - objev digoxinu

William Withering 1741-1799



- publikoval studii 163 nemocných
- s „vodnatelností“, kterým podával digitalis.
- popsal několik případů digitalisové intoxikace.<sup>1</sup>
- digitalis se podával v podobě odvaru z náprstníku (*Digitalis purpurea*).
- Tajný recept lidového léčitelství "Old Woman of Shropshire"
- V roce 1928 byla popsána chemická struktura hlavního alkaloidu z náprstníku – digoxinu
- 1930 anglický chemik Sydney Smith digoxin syntetizoval.

1. Withering W. *An account of the foxglove, and some of its medical uses with practical remarks on dropsy, and other diseases.* Birmingham, England: M. Swiney 1785.

# Digoxin před Witheringem

- Ve starověku nebylo použití dokumentováno (Egypt, Řecko).  
Některé zdroje uvádějí použití srdečních glykosidů rostlinného původu ve starověkém Egyptu.
- Středověk – lokální použití k hojení ran
- Použití digitalisu z rostliny náprstníku popsáno kolem roku 1250 velšskou lékařskou rodinou (Physicians of Myddvai)
- Digitalis byl zahrnut v jejich předpisech
- Sporadické použití do 18. století
- Název „digitalis“ – německý učenec Fuchsius 1542

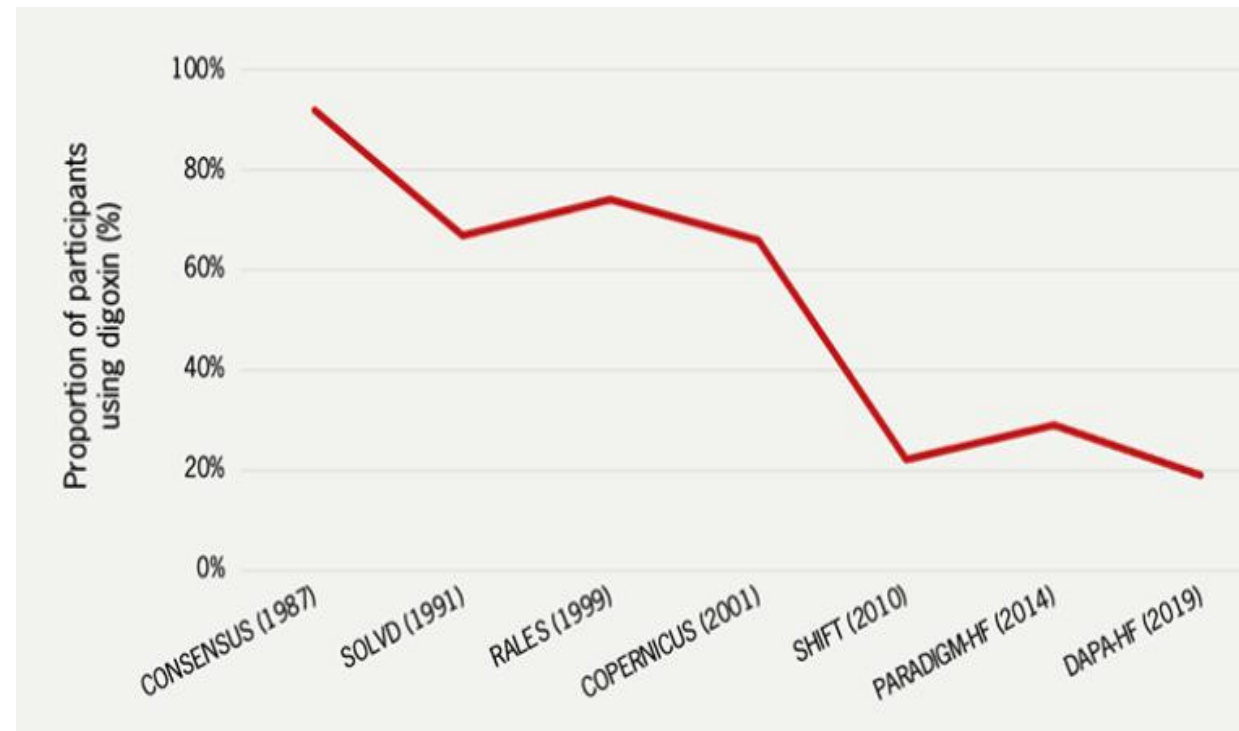
# Pokles používání digoxinu

- Pokles preskripce v USA mezi 1997 a 2012 o **90 %**
- V UK užití u 18 % pacientů s HF
- Vývoj použití digoxinu v klinických studiích 1987-2019

## Důvody:

Moderní farmakoterapie

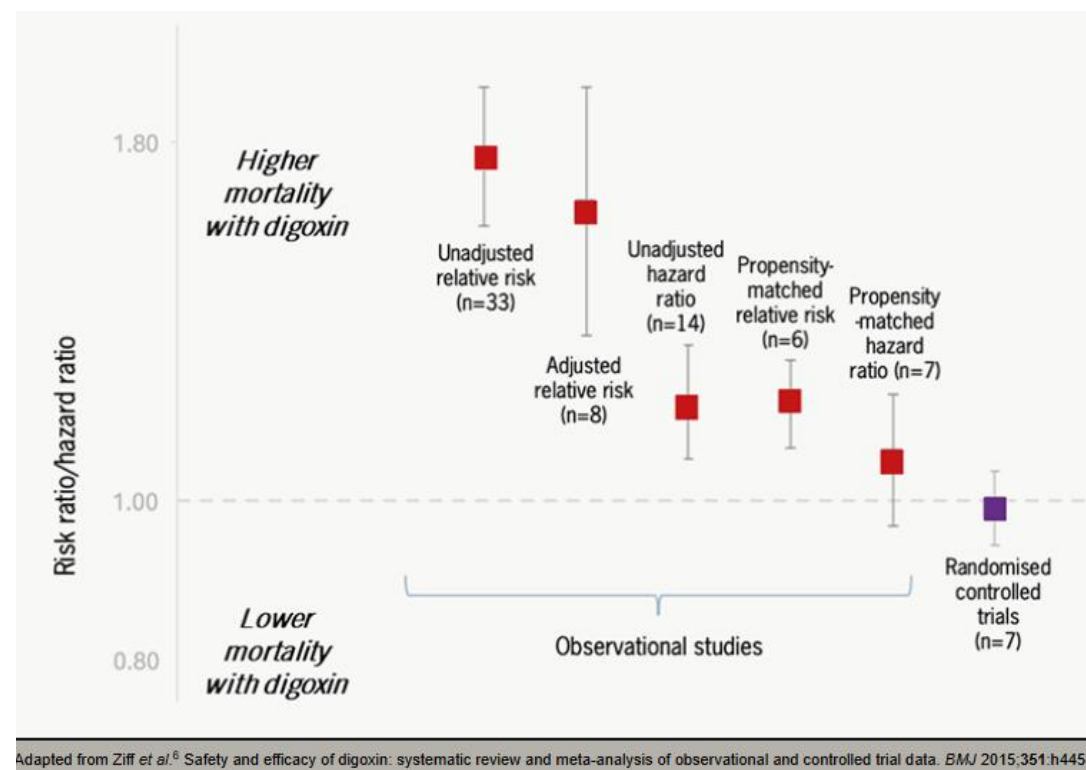
Obavy z toxicity a NÚ



# Retrospektivní analýza dat o účinku digoxinu

Celková mortalita v observačních a randomizovaných studiích digoxinu

- Preskripce digoxinu v praxi:
  - Starší pacienti
  - Pacienti s pokročilejším HF
  - Pacienti s vyšším rizikem úmrtí

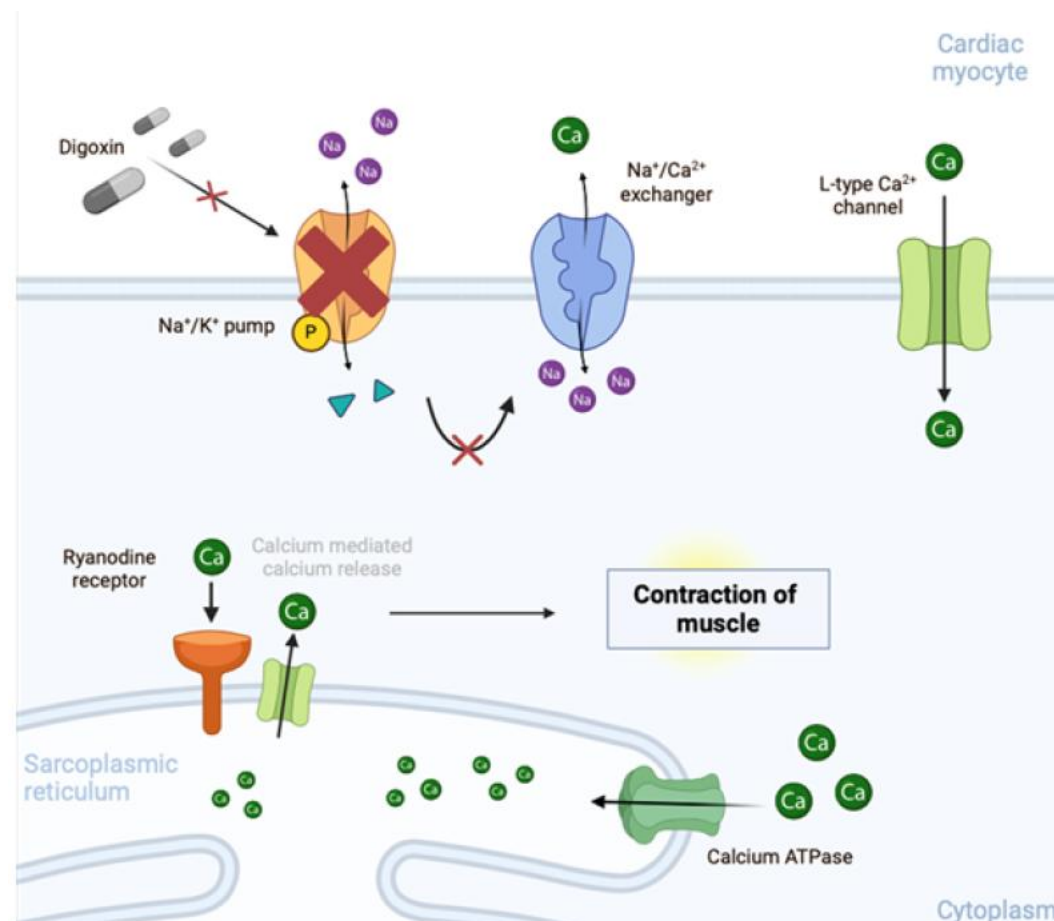


# Výzvy a omezení při použití digoxinu v praxi

- Účinnost vs bezpečnostní profil
- Úzký terapeutický index
- Individuální variabilita v odpovědi na léčbu
- Alternativy a konkurence

# Mechanismus účinku digoxinu

- Pozitivně inotropní
- Negativně chronotropní
- Negativně dromotropní
- Pozitivně bathmotropní
- Neurohumorální modulace



# Lékové interakce digoxinu - farmakodynamické

Léková skupina	Mechanismus
Diuretika – thiazidová, thiazidům podobná, kličková	Hypokalémie zvyšuje toxicitu digoxinu Hyperkalcémie (hyperparatyreóza, thiazidy) - zvyšuje toxicitu
Betablokátory	Snížení rychlosti depolarizace SA uzlu a prodloužení vedení AV uzlem
Ivabradin	Snížení rychlosti depolarizace SA uzlu
Blokátory kalcia non-dihydropyridinového typu - verapamil, diltiazem	Prodloužení vedení AV uzlem

# Lékové interakce digoxinu - farmakokinetické

- Digoxin je substrát P-gp – glykoproteinu P
- Glykoprotein P - efluxní transportér, aktivně pumpuje látky z buněk
- Snižuje jejich absorpci ve střevech, zvyšuje jejich eliminaci
- Významné substráty P-gp: doxorubicin, cyklosporin, verapamil a další
- P-gp – buňky střeva, jater, ledvin, hematoencefalické bariéry
- Inhibitory P-gp – zvýšení koncentrace substrátů snížením vylučování ve střevě a ledvinách

# Farmakokinetické interakce digoxinu

## **Inhibitory P-gp**

**Karvedilol**

**Spirolakton**

**Amiodaron, dronedaron, propafenon**

**Itrakonazol**

**Klarithromycin**

**Cyklosporin**

# Léčba digoxinem a vliv pohlaví

- Post-hoc analýza DIG
  - léčba digoxinem spojená s vyšší mortalitou u žen
- Ženy HR 1,23 (95 % CI 1,02-1,47)
- Muži HR 0,93 (95 % CI 0,85-1,02)
- Menší efekt na snížení rizika hospitalizací u žen
- Efekt hladiny digoxinu na mortalitu u žen
  - 0,5-0,9 ng/ml HR 0,8 (95 % CI 0,62-1,13)
  - 1,2 – 2,0 ng/ml HR 1,33

# Léčba digoxinem a terapie ICD

- ICD terapie - studie CRT-D

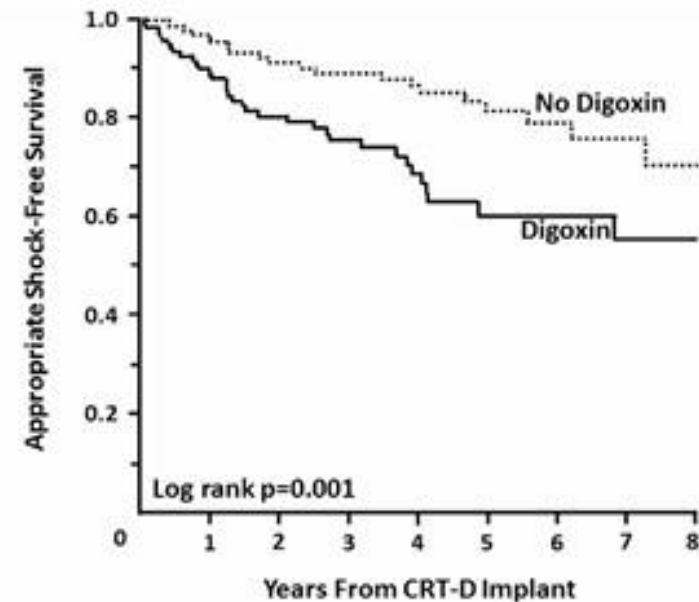
*Adelstein et al 2014*

Kratší doba do terapie ICD (výboj)

u pacientů léčených digoxinem

HR 2,18 (95 % CI 1,27-4,05, P = 0,007)

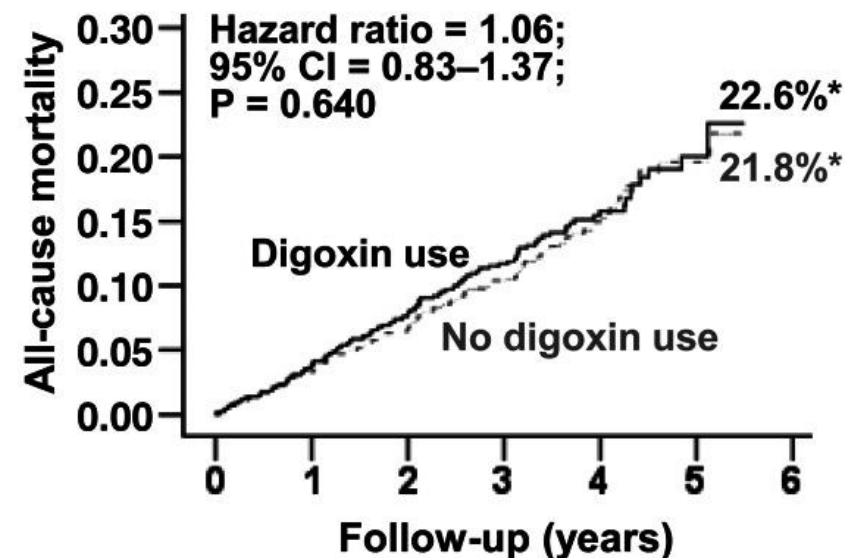
- MADIT-CRT – digoxin – žádný efekt na mortalitu, zvýšení rizika VT/VF o 41 %



# Léčba digoxinem u fibrilace síní

- Léčba digoxinem bez vlivu na mortalitu u pacientů s fibrilací síní a HF (studie AFFIRM)

*Gheorgiade et al EHJ 2013*



Number at risk						
No digoxin use	878	839	801	541	253	54
Digoxin use	878	835	781	534	240	48

# Digoxin vs. Bisoprolol u HF – studie RATE-AF

(Kotecha JAMA 2020)

- Srdeční selhání NYHA  $\geq$  II
- Věk  $\geq$  60 let
- Chronická Fis
- Všechny EF (19 % EF < 50 %)
- 160 pacientů 1:1
- Primární výsledek – kvalita života

No significant differences in...		Outcome measures which favoured digoxin...	
QoL	There were no significant difference overall in QoL (SF-36 physical component summary); however, significantly more sub-domains favoured digoxin	NT-proBNP levels	Digoxin arm had significantly greater reductions in NT-proBNP level
HR reduction	No significant differences in HR reduction	NYHA class	Digoxin arm had a significantly greater reduction in NYHA class
Overall LVSF	No significant difference in overall improvement in LVSF	mEHRA score	Digoxin arm had significantly more patients with a $\geq$ 2 class improvement in mEHRA score
		CV events	Digoxin arm had fewer CV events
		TRAES	Digoxin had significantly fewer TRAES

# Digoxin - závěry

- Obvyklá dávka digoxinu je 0.125-0.250 mg/den (léčebná koncentrace digoxinu v séru je 0,5-0,9 ng/ml).
- Dávku je nutno redukovat při renální insuficienci
- Současné podávání některých léků (amiodaron, verapamil) zvyšuje koncentraci digoxinu až na dvojnásobek.
- Kontraindikací pro podání digoxinu je závažná bradykardie, poruchy a-v převodu, syndrom preexcitace a hypokalemie.
- I když digoxin dnes nepatří u srdečního selhání k lékům první volby, v některých klinických situacích je stále užitečný.

# Digoxin - závěry

- Komu ano:
- HFrEF - sinus NYHA III/IV, EF LK < 25 %,
- Fis - kontrola TF
- HFmrEF a HFpEF - kontrola TF u Fis
- Opatrně: starší pacienti, ženy, nízká tělesná hmotnost, CKD
- Lékové interakce
- Komu ne: méně pokročilá stadia HF a SR
- nemožnost lab. kontroly při riziku hypokalémie

Děkuji za pozornost