

<https://helda.helsinki.fi>

Digoksiini - onko näyttöä, entä käyttöä?

Kerola, Tuomas

2020

Kerola , T & Nieminen , T 2020 , ' Digoksiini - onko näyttöä, entä käyttöä? ' , Suomen lääkärilehti , Vuosikerta. 75 , Nro 1-2 , Sivut 54-56 . < <https://www.laakarilehti.fi/pdf/2020/SLL12020-54.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/319948>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.



Digoksiini – onko näyttöä, entä käyttöä?

Tutkimusnäyttö digoksiinista on selvästi puutteellista, mutta ennustehyötyä siitä ei näytä olevan. Sekä eteisvärinäpotilaan kammiovasteen hidastamiseen että systoliseen vajaatoimintaan on tarjolla tehokkaampia lääkkeitä. Vajaatoimintapotilaalla käytössä ollutta digoksiinihoitoa ei silti nykytiedon valossa kannata lopettaa ilman erityistä syytä.

Sormustinkukan lehdistä saatava digoksiini on vanhin kardiologiassa edelleen käytössä olevista lääkkeistä. Varhaisin kirjallinen maininta sormustinkukan lääkkeellisestä käytöstä on jo vuodelta 1250, joskin vastaavia sydänglykosideja sisältäneitä yrtejä tiedetään hyödynnetyn jo antiikin aikana.

Brittiläinen lääkäri William Withering kehitti ja systematisoi sormustinkukan käyttöä turvotusten hoidossa. Hänen vuonna 1785 kirjoittamansa artikkeli 163 potilaan sarjasta on nykyai-

kaisen lääketieteen virstanpylväitä (1). Digoksiini onnistuttiin eristämään kasvista vuonna 1930.

Kunniakkaasta käyttöhistoriasta huolimatta tutkimusnäyttö digoksiinin hyödyistä ja haitoista ei ole nykymielessä ollut koskaan vahva. Kun lääkkeelle ei ole patenttia, kiinnostusta isojen tutkimusohjelmien käynnistämiseen ei ole virinnyt.

Toisaalta keskeisten käyttöaiheiden, sydämen systolisen vajaatoiminnan ja eteisvärinän kammiovasteen rauhoittamisen, hoito on muutoin edistynyt merkittävästi viime vuosikymmeninä.

Niinpä digoksiinin rooli lääkearsenaalissa on kaventunut ja jopa asetettu kyseenalaiseksi.

Vaikutusmekanismi ja käyttöaiheet

Digoksiini on nykyisellään ainoa käytössä oleva sydänglykosidi. Digoksiini estää solukalvon natrium-kaliumpumppua (Na⁺/K⁺-ATPaasi) etenkin sydänlihaksessa. Solunsisäisen natriumpitoisuuden suuretessa natrium-kalsiumvaihtajan tasapaino muuttuu ja myös kalsiumionien pitoisuus solussa kasvaa. Siten kalsiumin määrä sarkoplasmisessa retikulumissa nousee ja mekaaninen

supistus vahvistuu. Tämä inotrooppinen vaikutus on kuitenkin melko vähäinen. Suuri kalsiumpitoisuus pidentää aktiopotentiaalia ja syke samalla hidastuu.

Suoria sydänvaikutuksia tärkeämpi lienee digoksiinin parasympaattista järjestelmää aktivoiva vaikutus. Se kohdentuu etenkin eteis-kammiosolmukkeeseen, jolloin eteisvärinän kammiovaste hidastuu. Mekanismi, jolla digoksiini lisää vagaalista ärsytystä, on paljolti vielä epäselvä. Yksi tekijä on baroreseptorin herkkyyden lisääntyminen, jolloin syketaajuus pienenee ja verenpaineikin voisi laskea.

Digoksiinin virallisia käyttöaiheita ovat sydämen systolinen vajaatoiminta (2) ja eteisvärinän tai eteislepatuksen kammiovasteen hidastaminen (3).

Annostelu, käytön monitorointi ja digitalisintoksikaatio

Digoksiini on hyvin pitkävaikutteinen lääke, jonka terminaalinen puoliintumisaika normaalin munuaistoiminnan aikana on 30–40 tuntia; tämä on lääkkeen ainoa reitti pois elimistöstä. Mikäli vaste tarvitaan tunneissa tai päivissä, on usein perusteltua aloittaa tämä rasvaliukoinen lääke ns. latausannoksella.

Seerumin digoksiinipitoisuus on hyvä määrittää ainakin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Jokunen vuosi sitten pitoisuussuositusta pienennettiin tasolle 0,6–1,1 nmol/l, sillä yli 1,5 nmol:n/l pitoisuuksiin liittyy lisääntynyt kuoleman riski. Ylärajaksi on ehdotettu jopa 0,9 nmol/l. Lääkkeen terapeuttinen leveys on siis varsin kapea.

Käytännössä digoksiinia tarvitaan pysyvässä käytössä harvoin enempää kuin 0,125 mg kerran päivässä.

Digoksiini kertyy elimistöön herkästi etenkin vanhuksella, jolle ilmaantuu

munuaisten vajaatoiminta äkillisesti esimerkiksi gastroenteriitin aikana. Digitalisintoksikaation oireita ovat moninaiset sydämen rytmin häiriöt, pahoinvointi, näköhäiriöt, sekavuus ja heikkous.

Eteisvärinän kammiovasteen hidastaminen

Eteisvärinän kammiovastetta säätelee eteis-kammiosolmuke. Syke määrittyy siitä, kuinka usein eteisissä oleva sähköinen aktivaatio pääsee depolarisoimaan kammiot.

Digoksiinin eteis-kammiosolmukkeeseen johtumista hidastava vaikutus välittyy vagotonian kautta. Beetasalpaajat puolestaan heikentävät sympatikonian vaikutusta ja nondihydropyridiini-kalsiumkanavan salpaajat (verapamiili ja diltiatseemi) estävät jänniteriippuvaisia kalsiumkanavia.

Mekanisminsa vuoksi digoksiini hidastaa eteisvärinän aikaisen sykkeen perustasoa vaikuttamatta juurikaan sympatikonian kiihdyttämään kammiovasteeseen. Suoneen annettu digoksiini hidastaa eteisvärinän sykettä keskimäärin 12 lyöntiä minuutissa, ja se on siten jonkin verran tehottomampi kuin suoneen annettu beetasalpaaja tai kalsiumkanavan salpaaja (21 lyöntiä minuutissa) (4).

Satunnaistettua vertailevaa tutkimustietoa sykettä hidastavien lääkkeiden paremmuudesta pitkäaikaisessa käytössä on hyvin vähän. Tämäkin näyttö keskittyy riittävään kammiovasteen hidastamiseen eikä niinkään ennustee-

seen. Tässäkin suhteessa esimerkiksi beetasalpaaja vaikuttaa digoksiinia tehokkaammalta (5).

Inotrooppisen vaikutuksen vuoksi digoksiinia käytettiin aiemmin runsaasti sydämen vajaatoimintaan liittyvän eteisvärinän kammiovasteen hidastajana.

Vajaatoiminnan hoito

Digoksiini on inotrooppi, eikä ole perusteltua odottaa sen parantavan diastolista vajaatoimintaa. Siinä käyttöaiheessa lääkettä ei myöskään ole tutkittu. Satunnaistetut tutkimukset systolisesta vajaatoiminnasta ajoittuvat suurelta osin beetasalpaajien käyttöä edeltävälle ajalle. Digoksiinin käytön lopettaminen

vain diureetteja käyttäviltä ja toisaalta ACE:n estäjiä käyttäviltä potilailta aiheutti merkittävästi pääte-
tapahtumien lisääntymistä (6,7).

Yli 6 000 vajaatoimintapotilaan satunnaistetussa, lumekontrolloidussa DIG-tutkimuksessa tutkittavien vasemman kammion ejetiofraktio oli enintään 45 %, ja he olivat sinusrytmisissä. Kuolleisuushyötyä ei digoksiinilla saavutettu, joskin sydämen vajaatoiminnasta johtuvat sairaalahoitojaksot vähenivät 28 % (8). Tutkimus julkaistiin vuonna 1997, mutta se on edelleen tärkein tutkimus digoksiinista vajaatoiminnan hoidossa. Ajan kulumisen on kuluttanut myös tutkimuksen soveltuvuutta nykypotilaisiin: Lähes kaikilla oli käytössä ACE:n estäjä, mutta kenelläkään ei beetasalpausta. Yli 80 %:lla digoksiinia saaneista annos oli vähintään 0,25 mg vuorokaudessa,

Tutkimusnäyttö digoksiinin hyödyistä ja haitoista ei ole nykymielessä ollut koskaan vahva.



mikä on nykykäytön mukaan usein liikaa pysyvään käyttöön.

Havainnoivien tutkimusten pohjalta on esitetty digoksiinin jopa huonontavan ennustetta (9). Uusien antikoagulanttien eteiväriinapotilailla tehtyjen ennustetutkimusten post hoc -analyysissä digoksiinin käyttö on yhdistynyt huonompaan ennusteeseen (10,11). Näissä tutkimuksissa käytettiin laajaa vastaavuuspistemääriin perustuvaa kaltaistusta (propensity score matching), jonka tarkoituksena on poistaa sekoittavien tekijöiden vaikutusta.

Toisaalta havainnoivat tutkimukset tai satunnaistettujen tutkimusten eiasatunnaistetut jälkianalyysit eivät voi koskaan osoittaa syy-seuraussuhdetta. Onkin täysin mahdollista, että digoksiinia on alun perin kirjoitettu potilaille, jotka ovat erityisen sairaita ja alttiimpia huonolle päätetapahtumille. Tämä havainnollistuu uudessa rekisterianalyysissä, jossa digoksiinin käytön lopettamista seurasi huonompi ennuste potilailla, joilla ei ollut beetasalpausta (12).

Tässä mielessä on tärkeä myös DIG-tutkimuksen uunituore jälkianalyysi, jonka mukaan 44 % potilaista oli käyttänyt digoksiinia ennen satunnaistamista; luonnollisesti heistä puolella aktiivilääke vaihtui lumeeseen. Näiden potilaiden kuolleisuus kasvoi tilastollisesti vakioidussa analyysissä 22 %, ja sairaalajakso vajaatoiminnan vuoksi oli 47 % todennäköisempää kuin potilailla, joilla ei ollut ennen tutkimusta kliiniseen harkintaan pohjannutta digoksiinihoitoa (13). Digoksiinia ennen tutkimusta saaneet olivat siis sillä tavoin suuremman riskin potilaita, ettei laaja tilastollinen vakiointikaan poistanut ennusteiden eroa.

Onko digoksiinille sijaa?

Eteisvärinän ja eteislepatuksen kammiovasteen hidastamisessa digoksiinin vaikutuksesta ennusteeseen ei ole näyttöä. Toisaalta beetasalpaajista on ennusteen kannalta etua sepelvaltimotauti- ja vajaatoimintapotilaille. Lisäksi sekä bee-

tasalpaus että kalsiumkanavien salpaus ovat digoksiinia tehokkaampia kammiovasteen hidastamisessa.

Näin ollen kammiovasteen rauhoittajana digoksiinin käyttö on syytä rajoittaa lisälääkkeeksi lähinnä beetasalpaajan rinnalle. Oireisuuden jatkuessa on syytä monitoroida sykkeen kiihtymistä erityisesti raskuudessa, koska tähän digoksiinilla ei ole juurikaan vaikutusta. Osalla sykekontrollipotilaista lääkehoidon teho jää riittämättömäksi, ja heille on tahdistimen asennuksen jälkeinen Hisin kimppun ablaatio usein paras vaihtoehto.

Näyttö digoksiinin hyödyistä ja haittoista sydämen systolisessa vajaatoiminnassa on selvästi vajavaista ja osin ristiriitaistakin. Vaikka viitteet huonommasta ennusteesta eivät olisikaan perusteltuja, on täysin selvää, että näyttö paremmasta ennusteesta puuttuu. On merkittävä puute, ettei riittävän isoa satunnaistettua lumekontrolloitua digoksiinitutkimusta ole tehty nykyikäisesti lääkityillä sydämen systolista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Digoksiinin käytön tulee olla selvästi toissijaista suhteessa uudempiin ennustetta parantaviin vajaatoimintalääkkeisiin (ACE:n estäjät, ATR-salpaajat, beetasalpaajat, sakubitriliili-valsartaaniyhdistelmä, spironolaktoni). Toisaalta, jos potilaan oireisuus on hankalaa muusta hoidosta huolimatta, edullisena lääkkeenä digoksiini on käypä vaihtoehto. Monitoroituna sen käyttö on varsin turvallista. Nykytiedon valossa vajaatoimintapotilaan käytössä olutta digoksiinihoitoa tuskin kannattaa lopettaa ilman erityistä syytä. ●

TUOMAS KEROLA
dosentti, kardiologian ylilääkäri

TUOMO NIEMINEN
dosentti, ylilääkäri

Päijät-Hämeen keskussairaala, sisätautien klinikka

KIRJALLISUUTTA

- 1 Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses with practical remarks on dropsy and other diseases. Birmingham: M. Swinney 1785.
- 2 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD ym. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2017;37:2129–200.
- 3 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D ym. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–962.
- 4 Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen JC. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* 2018;13(3):e0193924.
- 5 Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL ym. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1201–8.
- 6 Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *PROVED Investigative Group. J Am Coll Cardiol* 1993;22:955–62.
- 7 Packer M, Gheorghade M, Young JB ym. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *RADIANCE Study. N Engl J Med* 1993;329:1–7.
- 8 Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–33.
- 9 Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015;36:1831–8.
- 10 Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y ym. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015;385:2363–70.
- 11 Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM ym. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1063–74.
- 12 Malik A, Masson R, Singh S ym. Digoxin discontinuation and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:617–27.
- 13 Aguirre Davila L, Weber K, Bavendiek U ym. Digoxin-mortality: randomized vs. observational comparison in the DIG trial. *Eur Heart J* 2019;40:3336–41.

SIDONNAISUUDET

Tuomas Kerola: Koulutusmatkakuluja (Abbott, Biosense Webster, Boehringer-Ingelheim, Medtronic), luentopalkkiot (Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Medtronic), toiminut kouluttajana (Medtronic).

Tuomo Nieminen: Luentopalkkiot (Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Impulse Dynamics, Orion, Sanofi, Servier), konsultointi (Impulse Dynamics, Pfizer).