

DIGOKSINO VARTOJIMAS VYRESNIO AMŽIAUS PACIENTŲ GRUPĖJE

Andrius Ališauskas, Laima Jankauskienė

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Vidaus ligų klinika

Raktažodžiai: senyvas amžius, serumo digoksino koncentracija, inkstų funkcija, glomerulų filtracijos greitis, digoksino toksiškumas.

Santrauka

Įvadas. Gydant progresuojantį širdies nepakankamumą su sumažėjusia kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija šalia pagrindinių medikamentų grupių (AKFI/ARB, BAB, MRA) skiriamas ir digoksinas. Gydant vyresnio amžiaus pacientus svarbu atsižvelgti į su amžiumi susijusius farmakokinetikos ir farmakodinamikos pokyčius: sumažėjusį glomerulų filtracijos greitį, lytį, šalutines ligas. Vyresnio amžiaus pacientai blogiau toleruoja digoksino preparatus nei jaunesni. Jie turi padidėjusią digoksino toksiškumo riziką.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Atliktas retrospektyvinis tyrimas II lygio kardiologijos skyriuje. Tirti 65 metų ir vyresni pacientai, ambulatoriškai vartoję digoksiną. Tirtos sąsajos tarp serumo digoksino koncentracijos ir pacientų amžiaus, digoksino vartojimo schemos, lyties, kreatinino, kalio koncentracijos, glomerulų filtracijos greičio, sergamumo šalutinėmis ligomis, elektrokardiografinių pakitimų, diuretikų bei antiaritminių vaistų vartojimo.

Rezultatai. Vidutinė digoksino koncentracija serume 2,01 ng/ml (min. 0,40 ng/ml, maks. – 5,10 ng/ml). Nustatyta, kad serumo digoksino koncentracija su amžiumi didėja ($r=0,261$, $p=0,000$). Nustatyta sąsaja tarp inkstų funkcijos ir serumo digoksino koncentracijos. Kreatinino koncentracijos padidėjimas lemia ir serumo digoksino koncentracijos padidėjimą ($r=0,182$, $p=0,009$). Su amžiumi mažėja glomerulų filtracijos greitis, kuris susijęs su didėjančia serumo digoksino koncentracija ($r= -0,335$, $p=0,000$). Nustatyta, kad tarp moterų digoksino koncentracija didesnė, nei tarp vyrų ($p<0,05$). Didesnė digoksino paros dozė buvo susijusi su didesne digoksino koncentracija serume ($p<0,05$). Antiaritminių vaistų ir diuretikų vartojimas taip pat buvo susijęs su didesne digoksino

koncentracija serume ($p<0,05$). Didėjanti digoksino koncentracija serume lėmė elektrokardiografinius pokyčius: bradikardiją, skilvelines ekstrasistoles, atrioventrikulinę blokadą ($p<0,05$).

Išvados. Mūsų tyrimo duomenimis, didesnė serumo digoksino koncentracija buvo susijusi su vyresniu amžiumi, moteriška lytimi, didesne kreatinino koncentracija ir sumažėjusiu glomerulų filtracijos greičiu, didesne paros digoksino doze, antiaritminių vaistų ir diuretikų vartojimu, elektrokardiografiniais pakitimais bei obstrukcinės plaučių ligos buvimu. Vyresniems pacientams rekomenduojama digoksino paros dozė yra 0,125 – 0,0625 mg. Serumo digoksino koncentracija 1 ng/ml yra pakankama. Tirtų pacientų vidutinė serumo digoksino koncentracija buvo 2,01 ng/ml, taigi viršijo rekomenduojamą. Lietuvoje nėra 0,125 mg digoksino tablečių. Reikėtų inicijuoti jų patekimą į Lietuvos vaistų rinką.

Įvadas

Lėtinio širdies nepakankamumo (ŠN) gydymas žymiai pagerėjo per pastaruosius 20 metų. Teigiamas renino – angiotenzino – aldosterono ir simpatinės nervų sistemos slopinimo efektas buvo įrodytas didelės apimties klinikiniais atsitiktinių imčių tyrimais. Medikamentinio gydymo optimizavimas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais (AKFI)/angiotenzino receptorių blokatoriais (ARB), beta – adreno-receptorių blokatoriais (BAB), mineralokortikoidų/aldosterono antagonistais (MRA) žymiai sumažino sergamumą ir mirštamumą dėl ŠN (1). Vis dėlto pacientams, sergantiems pažengusiu ŠN, liga progresuoja nepaisant optimalaus medikamentinio gydymo (2).

Širdį veikiančios glikozidai (ŠVG) yra vieni iš seniausių medikamentų, kurie vis dar yra naudojami kardiologijoje. Pirmasis juos dar 1785 m. aprašė britų gydytojas William'as Withering'as (3, 4). ŠVG širdies skersaruožiam raumenyje veikia teigiamai inotropiškai – didina kontrakciją, nedidindami širdies susitraukimų dažnio (SSD). Ląsteliniame lygmenyje digoksinas, slopindamas natrio – kalio pompą,

didina intraląstelinio kalcio koncentraciją. Digoksinas turi ir neurohumoralinio slopinimo potencialą (5).

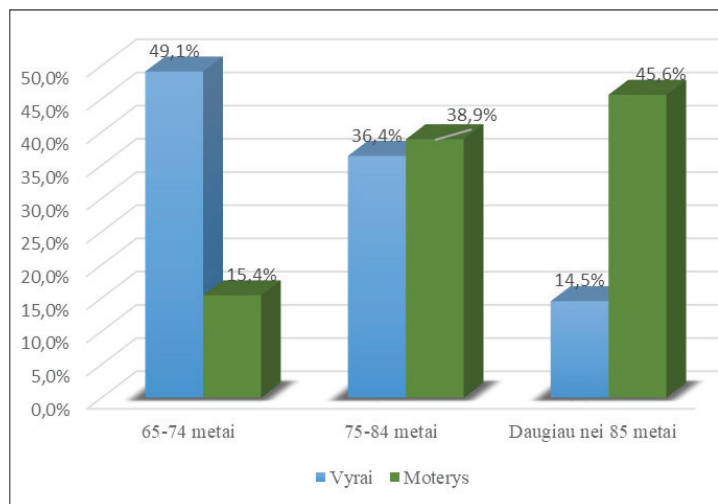
Gydant sumažėjusios kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (IF) širdies nepakankamumą šalia pagrindinių medikamentų grupių (AKFI/ARB, BAB, MRA), skiriamas ir digoksinas (1). Dažniausiai digoksinas skiriamas ŠSD retinimui pacientams, kuriems yra prieširdžių virpėjimas (PV) ir ŠN (kartu su BAB) (6, 7). Taip pat digoksiną galima skirti ir sinusinį ritmą (SR) turintiems pacientams, kurių IF ≤ 35 proc. (1).

ŠVG yra plačiai naudojami vyresnio amžiaus pacientų, sergančių ŠN su supraventrikulinėmis tachiaritmijomis, tokiomis kaip PV, grupėje. Gydant vyresnio amžiaus pacientus svarbu atsižvelgti į su amžiumi susijusius farmakokinetikos ir farmakodinamikos pokyčius: sumažėjusį glomerulų filtracijos greitį (GFG), lytį, šalutines ligas, dažnai pasitaikančią polipragmaziją (4, 8, 9). Pastaraisiais dešimtmėčiais keitėsi ir digoksino skyrimo indikacijos: anksčiau skirtas tik pacientams su PV, dabar ir vėl rekomenduojamas skirti pacientams su SR, kai IF ≤ 35 proc. (1, 5).

Mūsų tyrimo tikslas - nustatyti digoksino vartojimo ypatumus vyresnio amžiaus pacientų grupėje.

Metodika ir duomenys

2014 – 2017 m. Kauno klinikinės ligoninės kardiologijos skyriuje buvo atliktas retrospektyvinis tyrimas. Tyrime dalyvavo 204 pacientai



1 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį ir amžių

Amžiaus grupė	N	Vidurkis	SN	Vid. rangai	χ^2 reikšmė	p
65-74 metai	50	1,05	0,978	81,31	10,422	0,005
75-85 metai	78	1,99	1,167	102,96		
Vyresni nei 85 metų	76	2,32	1,356	115,97		

1 lentelė. Digoksino koncentracijos serume skirtumai skirtingose amžiaus grupėse

(65 m. ir vyresni, ambulatoriškai vartoję digoksiną, stacionarizuoti dėl ŠN paūmėjimo) – 55 (27 proc.) vyrai ir 149 (73 proc.) moterys. Buvo surinkti duomenys apie digoksino vartojimą (skirtingos skyrimo schemos), šalutines ligas, kitus vartojamus vaistus, užrašyta elektrokardiograma (EKG), atlikti laboratoriniai tyrimai: digoksino koncentracija serume (DKS), kreatinino ir kalio tyrimai. GFG apskaičiuotas naudojant Cockroft – Gault formulę (10).

Statistinė analizė. Tyrimo duomenų analizei atlikti naudota IBM SPSS for Windows 23.0. Tyrime pasirinktas statistinio reikšmingumo lygmuo – $p < 0,05$. Pagal Smirnov-Kolmogorovo (Smirnov-Kolmogorov) kriterijų, visi skirstiniai statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo normaliojo. Dėl to, nustatant sąsajas ir lyginant vidurkius, buvo naudojami Spirmeno (Spearman) koreliacijos koeficientas bei Kruskalio-Voliso (Kruskal-Wallis) neparametrinis kriterijus kelioms nepriklausomoms imtims palyginti. Tyrimo metu naudojama aprašomoji statistika ir gauti duomenys pateikti procentine išraiška arba kaip vidurkis \pm standartinis nuokrypis (SN).

Rezultatai

Tiriamųjų amžius svyravo nuo 65 iki 99 metų, amžiaus vidurkis buvo $80,35 \pm 8,379$ m. Pagal amžių tiriamieji buvo suskirstyti į tris grupes (1 pav.). Tiriamųjų DKS vidutiniškai buvo 2,01 ng/ml (min 0,40 ng/ml, maks – 5,10 ng/ml). Rezultatai rodo, kad digoksino koncentracija didėja su amžiumi ($r=0,261$, $p=0,000$). DKS statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) skiriasi skirtingose amžiaus grupėse (1 lentelė), didėjant amžiui didėja ir DKS.

Nustatyta, kad tarp moterų DKS yra aukštesnė, nei tarp vyrų, atitinkamai $2,22 \pm 1,287$ ir $1,42 \pm 0,815$ ng/ml ($p < 0,05$).

Digoksiną pacientai vartojo pagal kelias skirtingas schemas. Kaip digoksinas buvo skiriamas pacientams galima matyti 2 paveiksle.

Dažniausiai (41,2 proc.) digoksinas buvo skirtas po 0,25 mg/d. 5 dienas/sav. Palyginus DKS šiose skirtingų digoksino dozavimo schemų grupėse, nustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų ($p < 0,05$). Rezultatai pateikti 2 lentelėje.

Rezultatai rodo, kad mažiausia DKS yra naudojant dozavimo schemą po 0,125 mg kas dvi dienas, o didžiausia – naudojant schemą po 0,25 mg/d. 7 d./sav. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp pirmos ir antros digoksino skyrimo schemų nenustatyta.

Nustatyta, kad kilpiniai diuretikai statistiškai

kai reikšmingai yra susiję su DKS ($r=0,179$, $p=0,010$). Pacientų, kuriems neskirti kilpiniai diuretikai, DKS buvo $1,76 \pm 1,189$ ng/ml, o grupėje, kuriems kilpiniai diuretikai skirti, DKS buvo $2,17 \pm 1,233$ ng/ml ($p=0,011$).

Nustatyta sąsaja tarp DKS ir inkstų funkcijos. Didėjant kreatinino koncentracijai didėjo ir digoksino koncentracija serume ($r=0,182$, $p=0,009$). Su amžiumi dažnai mažėja GFG (9). Nustatyta, kad mažesnis GFG yra statistiškai reikšmingai susijęs su didėjančia DKS ($r=-0,335$, $p=0,000$).

Vyresni pacientai dažniau serga šalutinėmis ligomis, viena iš dažnesnių šalutinių ligų yra lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL). LOPL sąlygota lėtinė hipoksemija didina jautrumą digoksinui. Mūsų atlikto tyrimo metu buvo nustatyta, kad sirgimas LOPL yra statistiškai reikšmingai susijęs su didesne digoksino koncentracija serume ($r=0,154$, $p=0,028$).

Dėl diuretikų vartojimo ir antrinio hiperaldosteronizmo dažnai nustatomas sumažėjęs kalio kiekis kraujyje, kuris didina intoksikacijos digoksinu riziką (4). Mūsų tyrimo metu nustatyta, kad kalio kiekis kraujyje nėra statistiškai reikšmingai susijęs su DKS ($p>0,05$).

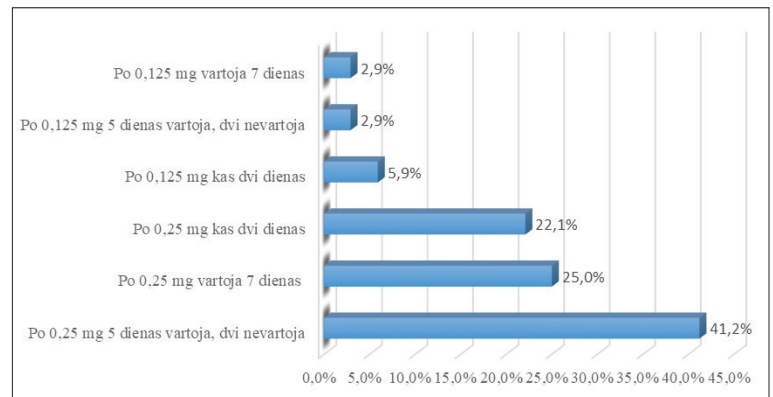
EKG analizė parodė, kad 21 pacientui (10,29 proc.) buvo SR, 182 pacientams (89,21 proc.) – PV ir 1 pacientui (0,49 proc.) trečio laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada. Nustatyta, kad pakitimai EKG buvo susiję su DKS ($r=0,244$, $p=0,001$). Analizuojant EKG nustatyti sekantys digoksino intoksikacijos požymiai: bradikardija nustatyta 35 atvejais (17,15 proc.) – DKS $1,86 \pm 1,107$ ng/ml, skilvelinės ekstrasistolės 40 atvejų (19,6 proc.) – DKS $2,21 \pm 1,207$ ng/ml, bradikardija su skilvelinėmis ekstrasistolėmis 13 (6,37 proc.) – DKS $3,34 \pm 1,099$ ng/ml, 3 laipsnio AV blokada 1 pacientui (0,49 proc.) – DKS $2,6$ ng/ml ($p=0,001$). Statistiškai reikšmingos sąsajos tarp ŠSD ir digoksino koncentracijos serume nenustatyta ($p>0,05$). Iš visų tirtų pacientų 15 atvejų (7,35 proc.) kartu su digoksinu skirti kalcio kanalų blokatoriai (KKB), jų DKS buvo $2,61 \pm 0,796$ ng/ml, amjodaronas 6 pacientams (2,94 proc.) – DKS $2,64 \pm 0,711$ ng/ml, amjodaronas ir KKB 5 (2,45 proc.) – DKS $3,54 \pm 1,143$ ng/ml, amjodaronas ir BAB 5 –iems (2,45 proc.) – DKS $2,96 \pm 1,355$ ng/ml, neskirti jokie antiaritminiai vaistai 83 (40,68 proc.) – DKS $1,78 \pm$

$1,172$ ng/ml, BAB 90 (44,11 proc.) – DKS $1,76 \pm 1,302$ ng/ml ($p=0,009$). Nustatyta statistiškai reikšminga digoksino koncentracijos serume ir antiaritminių vaistų sąsaja ($r=0,226$, $p=0,001$).

Rezultatų aptarimas

Vyresnio amžiaus pacientams ŠVG dažnai skiriami gydyti ŠN, kai kartu yra PV (8). Nustatyta, kad digoksino toksiškumo rizika didėja su amžiumi (5, 11, 12). 80 procentų atvejų digoksino intoksikacija nustatoma vyresniems nei 60 m. pacientams (8). Dauguma tirtų pacientų vartojo digoksiną po 0,25 mg 5 dienas per sav. (n 84 – 41,18 proc.), po 0,25 mg kas 2 – ą d. (n 45 – 22,06 proc.) arba po 0,25 mg kasdien (n 51 – 25 proc.). Šiuo metu Lietuvos rinkoje nėra digoksino tablečių po 0,125 mg, nors tam, kad būtų sumažinta digoksino paros doze, yra ir kitų vartojimo schemų, tačiau ypač vyresnio amžiaus pacientams jos gali būti sunkiai įsimenamos, dėl to didėja intoksikacijos rizika.

Vyresnio amžiaus pacientų grupėje dėl įvairių digoksino toksiškumą didinančių faktorių terapinė ir toksinė SDK dažnai persidengia. Vyresni pacientai yra jautresni digoksinui, nei jaunesni (3, 4, 12). Optimali SDK galėtų būti nuo 0,5 iki 0,8 ng/ml (9). Mūsų tiriamųjų vidutinė DKS buvo 2,01 ng/ml, kas gerokai viršijo rekomenduojamas ribas. Digoksino skilimo pusperiodis svyruoja nuo 36 iki 70 val. (8). Pagal mūsų tyrimą SDK svyravo plačiose ribose – nuo 0,40 iki 5,10 ng/ml. Tai tik dar kartą patvirtina, kad SDK priklauso nuo daugelio faktorių (amžiaus, lyties, inkstų funkcijos, šalutinių ligų ir vartojamų medikamentų) ir jų kombinacijų. Nustatyta, kad SDK didėjo su amžiumi ($r=0,261$, $p<0,05$).



2 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal digoksino peroralinį vartojimą

2 lentelė. Digoksino koncentracijos serume skirtumai skirtingose dozavimo schemų grupėse

Digoksino dozavimo schema	N	Vidurkis	SN	Vid. rangai	χ^2 reikšmė	p
1. 0,25 mg kas 2 d.	45	1,97	1,172	102,07	17,563	0,004
2. 0,25 mg 5 d./sav.	84	1,95	1,302	97,71		
3. 0,125 mg kas 2 d.	12	1,15	0,796	59,00		
4. 0,125 mg 5 d./sav	6	1,32	0,711	71,42		
5. 0,25 mg 7 d./sav.	51	2,44	1,143	126,45		
6. 0,125 mg 7 d./sav.	6	1,77	1,355	87,25		

Digitalio tyrimo grupės (DIG) klinikinė studija parodė, kad 65 metų ir vyresnių pacientų amžiaus grupėje net ir maža SDK (0,5 – 0,9 ng/ml) lemia sumažėjusią mirštamumo riziką, todėl yra pakankama (13). Tarp vyresnių pacientų, sergančių ŠN, dažnas ir PV. Šiai grupei pakankama SDK yra apie 1 ng/ml (14). Šiems pacientams rekomenduojama digoksino paros dozė yra 0,125 mg (3, 12). Gydytas turėtų būti pradėtas tokia pačia doze. SDK tyrimas nėra privalomas kasdienėje praktikoje (3). Vyresnėms nei 75 m. moterims, vyresniems pacientams, sergantiems lėtine inkstų liga (LIL), kuriems kartojasi plaučių edemos ir/arba gydomiems didelėmis diuretikų dozėmis turėtų būti skiriama net ir mažesnė digoksino dozė – 0,125 mg kas antrą dieną (3).

Digoksino poveikis priklauso ir nuo lyties. Moterų grupėje jis didina mirštamumą (15). Mūsų tyrimo metu nustatyta, kad tarp moterų DKS buvo aukštesnis, nei tarp vyrų, atitinkamai $2,22 \pm 1,287$ ir $1,42 \pm 0,815$ ng/ml ($p < 0,05$). Retrospektyvinė DIG klinikinės studijos duomenų analizė parodė, kad tarp moterų teigiamas digoksino poveikis pasireiškia tada, kai SDK yra 0,5 – 0,9 ng/ml ribose, tuo tarpu SDK $> 1,2$ ng/ml jau didina mirštamumą (16).

Dažniausiai intoksikaciją digoksinu sąlygoja diuretikų vartojimo ar antrinio hiperaldosteronizmo sąlygota hipokalemija, vyresnis amžius, miokardo išemija ar infarktas, hipotirozė, hipokalcemija, LIL. Digoksino toksiškumą didina ir vaistai: chinidinas, verapamilis, diltiazemas, eritromicinas, klaritromicinas, kaptoprilis, ibuprofenas, anticholinerginiai vaistai, amjodaronas (4). Vyresniame amžiuje pacientai paprastai gydomi kelių grupių vaistais, todėl yra sunkiau išvengti jų sąveikos (8). Mažai judančių pacientų grupėje digoksino monoterapija galėtų būti pakankama (7, 17). Tačiau nemaža dalis vyresnių pacientų gyvena pakankamai aktyvų gyvenimą, todėl tarp aktyviai judančių digoksino monoterapija negali užtikrinti pakankamos ŠSD kontrolės. Tokiu atveju digoksinas vartojamas kartu su BAB ar KKB (verapamiliu, diltiazemu) (6, 17). Digoksino ir BAB kombinacija yra labiau pageidaujama, efektyvesnė ir saugesnė (1, 7). Tyrimo metu nenustatyta statistiškai reikšmingos kalio kiekio kraujyje ir DKS sąsajos ($p > 0,05$), tačiau kilpinių diuretikų vartojimas buvo susijęs su didesne SDK ($r = 0,179$, $p = 0,010$). Iš mūsų tirtų pacientų grupės 7,35 proc. kartu su digoksinu skirti KKB, amjodaronas 2,94 proc., amjodaronas ir KKB 2,45 proc., amjodaronas ir BAB 2,45 proc., tik BAB 44,11 proc. o 40,68 proc. neskirti jokie antiaritminiai vaistai. Skiriant daugiau antiaritminių vaistų (amjodaroną, KKB ir jų derinį) didėjo ir SDK ($r = 0,226$, $p = 0,001$).

Vyresniems pacientams dažniau pasitaiko elektrolitų disbalansas ir blogesnė inkstų funkcija. Nors kreatinino koncentracija serume gali būti normali, tačiau GFG, ypač mažesnės masės pacientams, gali būti sumažėjęs (17). Mūsų tyrimo

metu nustatyta, kad DKS didėjo esant didesnei kreatinino koncentracijai serume ir mažesniai GFG.

Pacientams, kurie serga LOPL, digoksinas gali sąlygoti plaučių arterijų vazokonstrikciją. Dėl hipoksijos ir acidozės šie pacientai patenka į didelės digoksino intoksikacijos rizikos grupę. Todėl reikėtų vengti skirti digoksiną pacientams, kurie serga LOPL sąlygotu dešiniojo skilvelio nepakankamumu (12). Mūsų tyrimo metu nustatyta, kad LOPL sąlygojo didesnę SDK.

Intoksikacija digoksinu pasireiškia įvairiais nusiskundimais ir simptomais – pykinimu, galvos skausmu, vėmimu, viduriavimu, bendru silpnumu, spalvinio regėjimo pakitimais. Intoksikacija digoksinu sąlygoja ir įvairias aritmijas – sinusinę bradikardiją, sinusines pauzes, AV blokadą, skilvelines ekstrasistoles, skilvelinės tachiaritmijas (4, 7, 8, 11, 18). Šių aritmijų pasireiškimo riziką taip pat didina ir vyresnis amžius, hipokalemija, LOPL, amiloidozė, LIL (11). Mūsų tyrimo metu sąsajos tarp ŠSD ir DKS nenustatyta. Iš visų tirtų pacientų bradikardija nustatyta 17,15 proc., skilvelinės ekstrasistolės 19,6 proc., bradikardija su skilvelinėmis ekstrasistolėmis 6,37 proc., 3 laipsnio AV blokada 0,49 proc.

Mūsų tyrimas parodė, jei pacientams skiriamos didesnės nei rekomenduojamos digoksino dozės, didėja DKS ir digoksino toksiškumo rizika. Dalinai tą būtų galima paaiškinti tuo, kad Lietuvos rinkoje nėra mažesnės digoksino dozės tabletėčių (0,125 mg) ir nusistovėjusiomis digoksino skyrimo tradicijomis. Tyrimo metu nustatyta, kad skiriant digoksiną po 0,125 mg kas antrą dieną vidutinė DKS buvo $1,15 \pm 0,796$ ng/ml, o po 0,125 mg penkias dienas per sav. $1,32 \pm 0,711$ ng/ml.

Išvados

1. Tyrimo metu nustatyta, kad didesnė DSK buvo susijusi su vyresniu amžiumi, moteriškąja lytimi, didesne kreatinino koncentracija ir mažesniu GFG, diuretikų ir antiaritminių vaistų vartojimu, LOPL.

2. Vyresniems pacientams rekomenduojama digoksino paros dozė yra 0,0625 – 0,125 mg. 1 ng/ml digoksino koncentracija yra pakankama. Tirtų pacientų vidutinė DKS daugiau nei du kartus viršijo pageidaujamą, t. y. 2,01 ng/ml.

3. Lietuvos rinkoje nėra 0,125 mg digoksino tabletinės formos, todėl reikėtų inicijuoti jų patekimą į mūsų rinką.

Literatūra

- 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2016); 37:2129-2200.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- McDonagh TA. Challenges in advanced chronic heart failure: drug therapy. *Future cardiology* 2008; 4(5):517-525.
<https://doi.org/10.2217/14796678.4.5.517>

3. Ahmed A. An update on the role of digoxin in older adults with chronic heart failure. *Geriatrics and Aging* 2008;11(1):37-41.
4. Patel V, James PA. Digitalis toxicity. Internetinė prieiga adresu: <http://emedicine.medscape.com/article/154336-overview>; atnaujinta 2017-01-04; žiūrėta 2018-06-11.
5. Haji SA, Movahed A. Update on digoxin therapy in congestive heart failure. *American Family Physician* 2000;62(2):401-409.
6. Khad AU. et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:1944-1951.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.020>
7. Jones C. et al. Management of atrial fibrillation: summary of updated NICE guidance. *British Journal of Cardiology* 2014;348:g3655.
<https://doi.org/10.1136/bmj.g3655>
8. Roever C. et al. Comparing the toxicity of digoxin and digitoxin in ageriatric population: should an old drug be rediscovered? *Southern Medical Journal* 2000;93(2):199-202.
<https://doi.org/10.1097/00007611-200093020-00009>
9. Rathore SS. et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289(7):871-878.
<https://doi.org/10.1001/jama.289.7.871>
10. Ferreira. et al. Renal function estimation and Cockcroft–Gault formulas for predicting cardiovascular mortality in population-based, cardiovascular risk, heart failure and post-myocardial infarction cohorts: The Heart 'OMics' in AGEing (HOMAGE) and the high-risk myocardial infarction database initiatives. *BMC Medicine* 2016;14:181.
<https://doi.org/10.1186/s12916-016-0731-2>
11. Brownwald E. et al. *Heart Disease* 6th edition. WB Saunders company 2001;573-579, 739.
12. Aronow WS. Treatment of heart failure in older persons. *Congestive Heart Failure* 2003;9(3).
<https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2003.01388.x>
13. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *New England Journal of Medicine* 1997;336:525-533.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199702203360801>
14. Weir RAP. et al. Heart failure in older patients. *British Journal of Cardiology* 2006;13:257-266.
15. Rathore SS. et al. Sex – based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *New England Journal of Medicine* 2002;347(18):1403-1410.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa021266>
16. Adams KF Jr. et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: retrospective analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46(3):497-504.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.091>
17. Falk RH. Ventricular rate. Control in the elderly: is digoxin enough? *The American Journal of Geriatric Cardiology* 2002;11(6):353-356.
<https://doi.org/10.1111/j.1076-7460.2002.00067.x>
18. Forman DE, Rich MW. Heart failure in the elderly. *Congestive Heart Failure* 2003;9(6):311-323.
<https://doi.org/10.1111/j.1527-5299.2003.00798.x>

USE OF DIGOXIN IN THE ELDERLY

A. Ališauskas, L. Jankauskienė

Key words: elderly, serum digoxin concentration, renal function, glomerular filtration rate, digoxin toxicity.

Summary

Background. Digoxin may be used in patients with heart failure with reduced ejection fraction and AF to slow rapid ventricular rate in addition to, or prior beta blocker. Also digoxin may be used in patients with heart failure with reduced ejection fraction ($\leq 35\%$) and sinus rhythm. In the management of older patients it is important to take into account age related changes of pharmacokinetics and pharmacodynamics, decreased glomerular filtration rate, sex and concomitant diseases. Older individuals have lower tolerance of digitalis than younger. They have increased risk of digitalis toxicity.

Materials and methods. Inclusion criteria were age ≥ 65 years' patients, who used digoxin in outpatient settings and were hospitalized due to heart failure flare-up. Relation of serum digoxin concentration with age, sex, presence of concomitant diseases, creatinine and potassium concentrations, digoxin use pattern, electrocardiographical changes, diuretics and antiarrhythmics usage, and glomerular filtration rate was assessed.

Results. The mean serum digoxin concentration of study subjects was 2,01 ng/mL (min 0.40 ng/mL, max - 5.10 ng/mL). According to our data serum digoxin concentration increased with age ($r=0.261$, $p=0.000$). Females had higher serum digoxin concentration as compared to males ($p<0,05$). The relation between renal function and serum digoxin concentration was assessed. Increase in creatinine concentration resulted in increase in serum digoxin concentration ($r=0.182$, $p=0.009$). Age is associated with decline in glomerular filtration rate. Decline in the glomerular filtration rate was associated with increased serum digoxin concentration ($r=-0.335$, $p=0.000$). Presence of chronic obstructive pulmonary disease was associated with higher serum digoxin concentration. Usage of antiarrhythmic agents and diuretics is associated with higher serum digoxin concentration ($p<0,05$). Electrocardiographical changes such as ventricular premature complexes, bradycardia, complete heart block was associated with higher serum digoxin concentration ($p<0,05$). In patients with lower daily dose of digoxin serum digoxin concentration was lower ($p<0,05$)

Conclusions. In our study higher serum digoxin concentration was associated with older age, female gender, diuretic and antiarrhythmic drug usage, higher daily dose of digoxin, electrocardiographical changes (bradycardia, premature ventricular complexes, complete heart block), increased creatinine level and lower glomerular filtration rate, and presence of chronic obstructive pulmonary disease. For older patients recommended digoxin daily dose is 0.125-0.0625 mg. Serum digoxin concentration of 1 ng/mL is sufficient. The mean serum digoxin concentration of study subjects was 2.01 ng/mL, thus exceeded recommended by guidelines. In Lithuania 0.125 mg digoxin tablets are not available. Initiatives should be taken to have it in Lithuanian drug market.

Correspondence to: and.alisaukas@gmail.com