



FARMAKOTERAPIJA METILDIGOKSINA

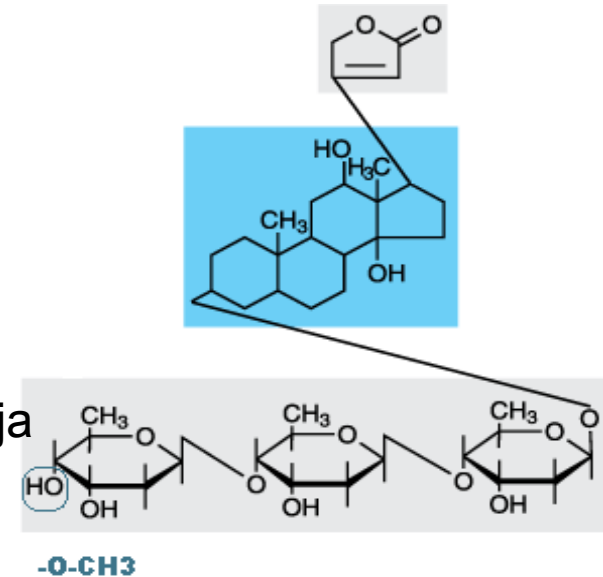
Avtorica: ERIKA OBLAK, mag. farm.

Mentor: prof. dr. Mrhar Aleš, mag. farm.

METILDIGOKSIN (Md) Lanitop® oz. Digicor®

- kardiotonični glikozid
- metilni eter digoksina
- **prednost:** večji obseg in hitrost absorpcije
- **slabost:** manjši ledvični očistek, večja kumulacija
- **delovanje:**

1. poveča moč kontrakcije srčne mišice
2. zmanjša prevodnost AV vozla; upočasni frekvenco prekatov
3. zmanjša živčnohormonalni odziv organizma na okrnjen MV srca



1. KRONIČNA ATRIJSKA FIBRILACIJA (KAF)

- hitro in neredno bitje atrijev
- črpalna sposobnost prekatov je manjša

Indikacija: v kombinaciji z **betablokerji** ali kalcijevimi antagonisti

ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation

2. SRČNO POPUŠČANJE (SP)

- krčljivost srčne mišice je zmanjšana
- padec krvnega tlaka aktivira živčohormonalni sistem
- preoblikovanje levega srčnega prekata

Indikacija: - asimptomatsko levostransko popuščanje z AF
- simptomatsko SP (NYHA II) prva izbira
- poslabšanje SP(NYHA III-IV)
- zadnji stadij SP (NYHA IV)

ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure (update 2005)

FARMAKOKINETIKA Md

○ **Absorpcija**

- Faktor absorpcije je 0,87

○ **Distribucija**

- Dvoprostorni farmakokinetični model (porazdelitvena doba traja 6 ur)
- Velik porazdelitveni volumen (6-10 L/kg telesne mase)
- Stacionarno stanje se vzpostavi po 4-5 t $\frac{1}{2}$; 6-10 dni

○ **Metabolizem**

- Trije aktivni presnovki (digoksin, digoksigenin mono in bis digitoksozid)

○ **Eliminacija**

- Razpolovni čas je 36-70 h
- Substrat za P-gp
- 55% v urin

ODMERJANJE Md

○ KAF

začetni odmerek 0.20 mg (2 tableti zdravila Lanitop® oz. 1 ampula) na dan dva do štiri dni, vzdrževalna pa 0.05 do 0.20 mg na dan, v enkratnem dnevnem odmerku.
Individualno titriranje odmerka!

○ SP

priporočeni so majhni odmerki enkrat na dan (0,05 0,10mg na dan). Ciljne koncentracije v serumu so 0.5 do 1.0 ng/ml oz. **0.60 do 1.3 nmol/L**

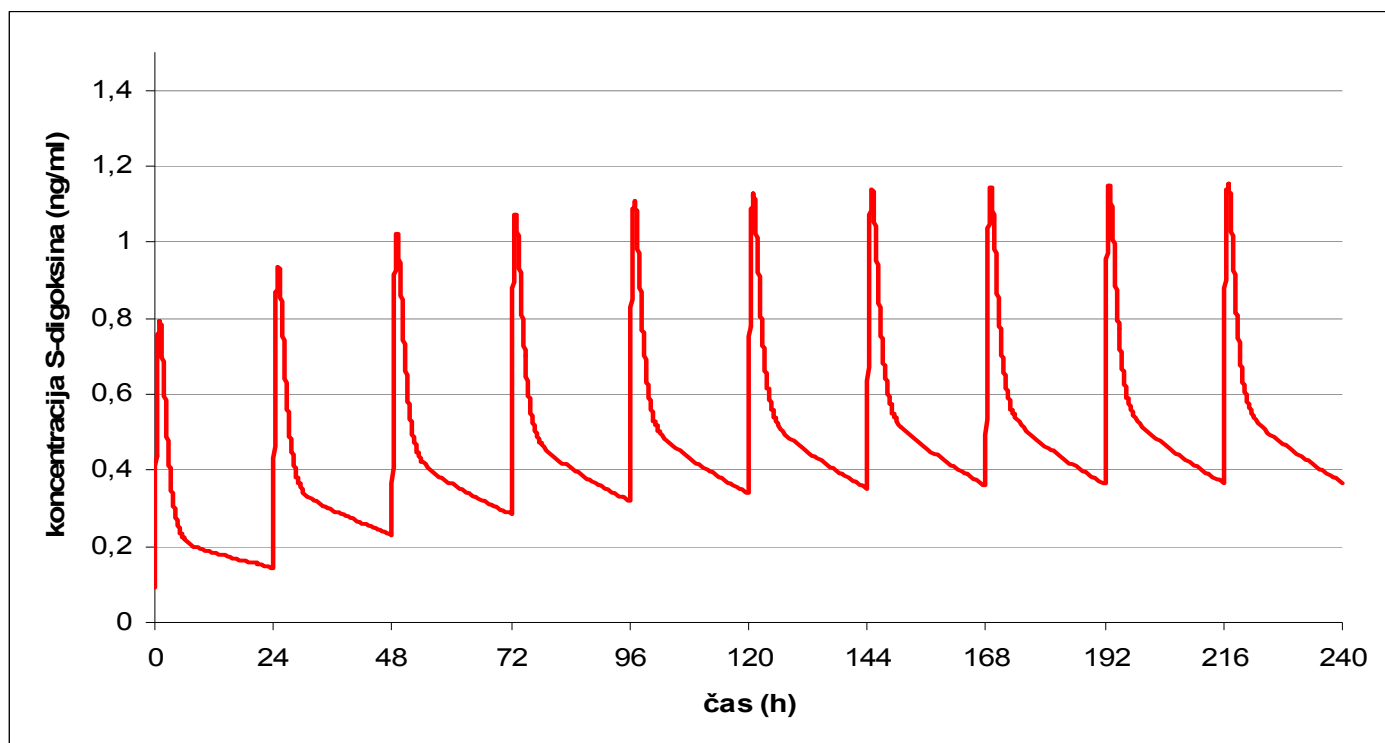
Digoxin Therapy for heart failure: An update. Am Fam Physician, 2006; 74:613-618

Spremljanje serumske koncentracije

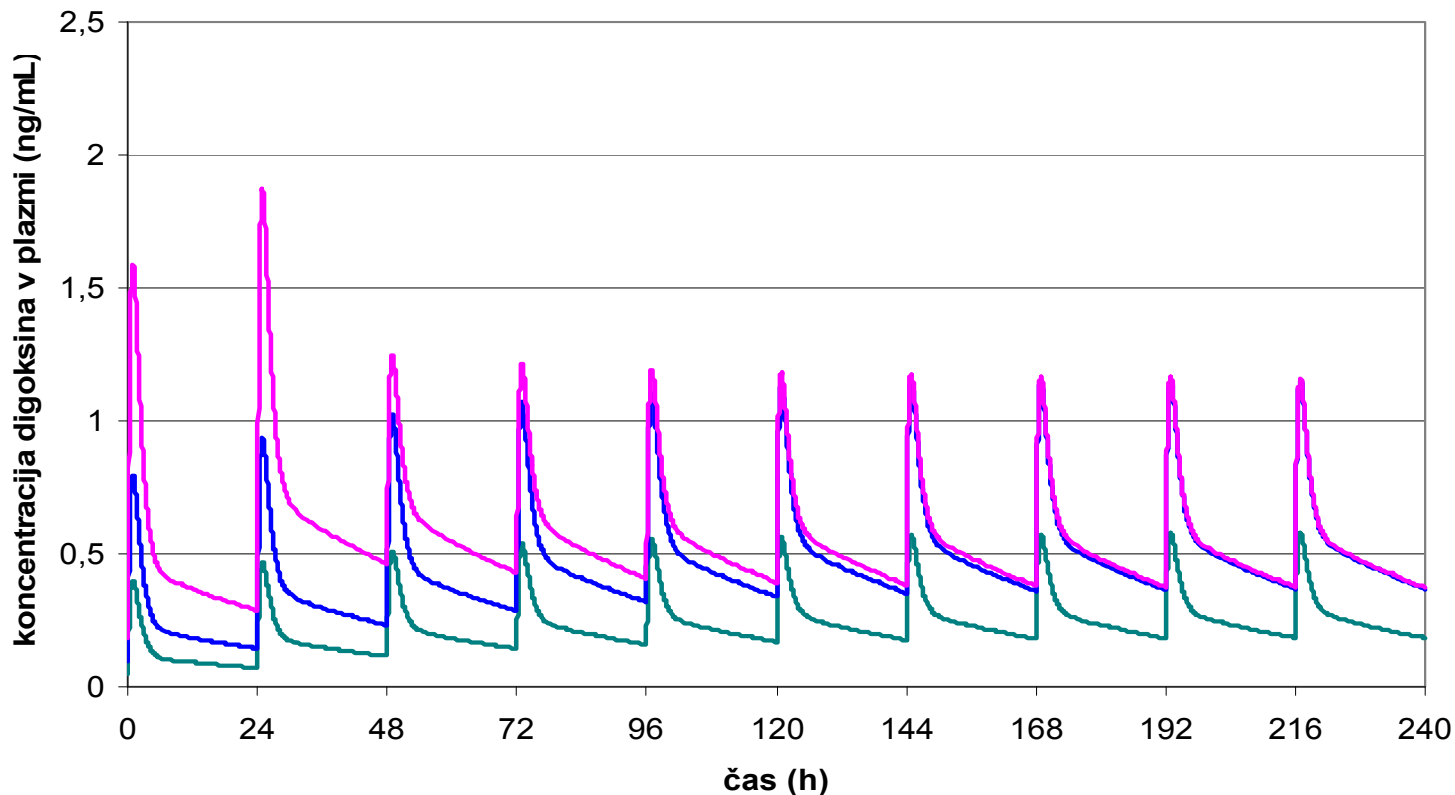
- Čas odvzema krvnih vzorcev !

↙
stalna terapija

↘
novo uvedena terapija



Rezultati simulacije plazemskih profilov digoksina za tri različne režime odmerjanja



F	0,63
Vc/F	86,7 L
Ka	1,5 h ⁻¹
Ke	0,18 h ⁻¹
Tmax	0,97 h
α	1,33 h ⁻¹
β	0,019 h ⁻¹
K ₁₂	1,02 h ⁻¹
K ₂₁	0,15 h ⁻¹



Na serumsko koncentracijo digoksina pomembno vpliva:

- Funkcija ledvic
(očistek kreatinina <60ml/min)
- Uvedba zdravil (P-gp substrati ali modulatorji!!)
- Spreminjanje odmerka ali režima odmerjanja

KONCENTRACIJA K⁺

Zakaj je zdravljenje z Md problematično ???

- ozko terapevtsko okno (0,6 – 2,6 nmol/L)
- indikacija za uvedbo Md
- določitev polnilnega in vzdrževalnega odmerka
- indikacija za SSK digoksina (SSKd)
- čas odvzema krvnih vzorcev
- interpretacija laboratorijskega izvida

NAMEN DIPLOMSKEGA DELA

- Posnetek dosedanje terapije z Md v Bolnišnici Golnik;
- dokazati neznačilnost razlik med koncentracijami digoksina v serumu 6 in 24 ur po odmerku Md;
- izdelava osnutka navodil za odmerjanje in SSKd.

PODATKI, KI SMO JIH ZBIRALI v retrospektivni raziskavi :

- demografski
- klinični
- terapevtski
- laboratorijski izvidi

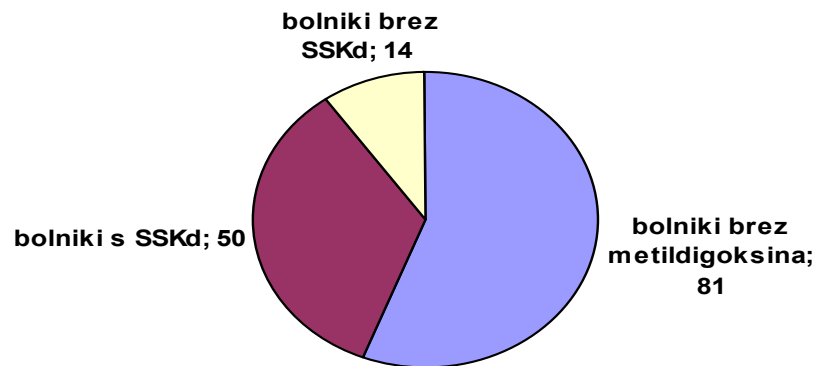
(K⁺, kreatinin, Ca²⁺, S- digoksin, razlogi SSKd)

PODATKI, KI SMO JIH ZBIRALI v **prospektivni raziskavi**:

- odmerki in režimi odmerjanja Md med hospitalizacijo
- koncentracije S-digoksina izmerjene po eni, 6-ih in 24-ih urah
- očistki kreatinina, ki smo jih izračunali po treh različnih enačbah
- očistki digoksina, ki smo jih izračunali po enačbi
$$Cl_{dig} = F \times D / (C_{pss_{(6,24h)}} \times \tau)$$
- podatki, pridobljeni s pogovorom z bolniki

REZULTATI

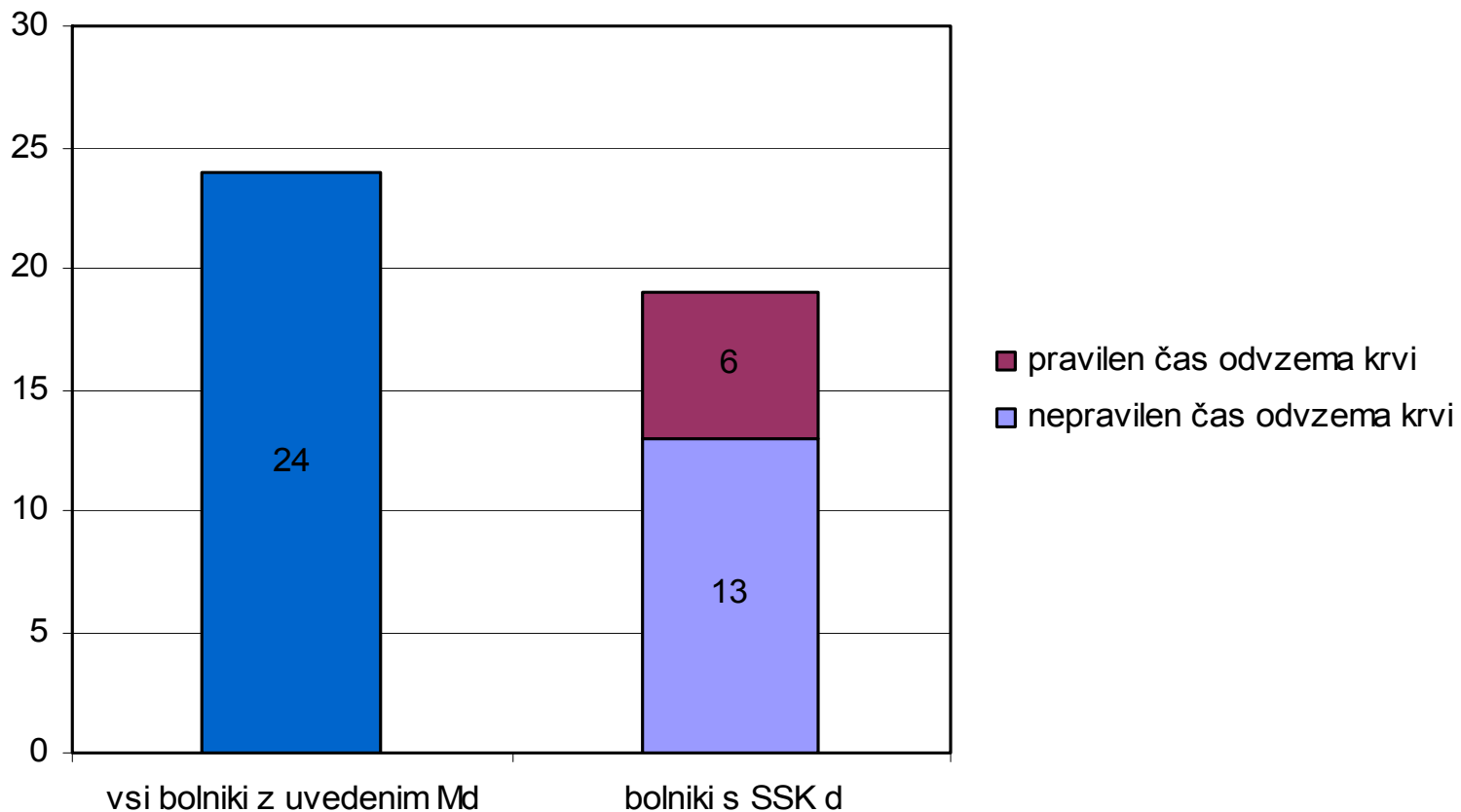
I. RETROSPEKTIVNA RAZISKAVA



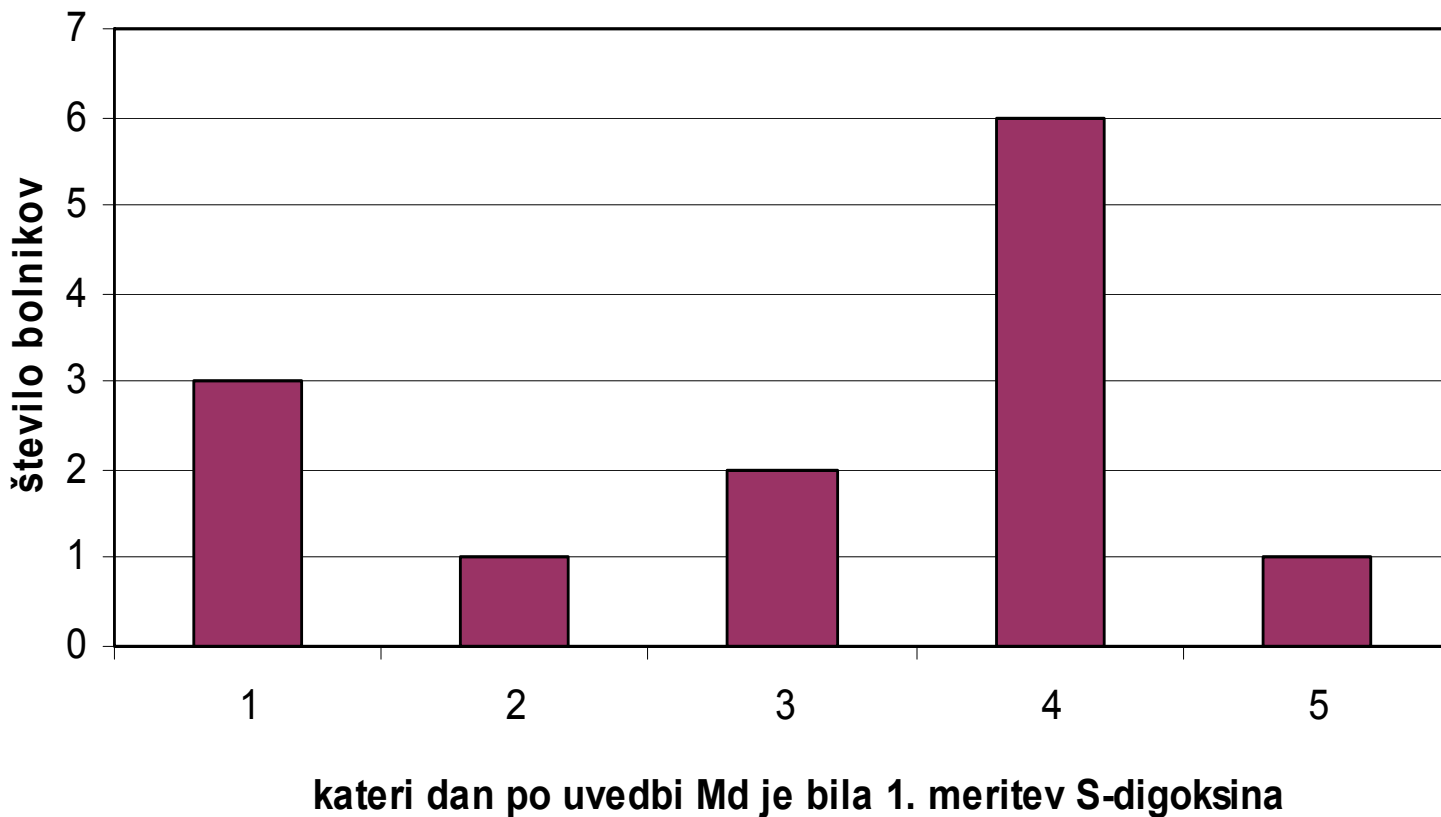
od 64-ih bolnikov: 42,2% moških s povprečno starostjo 80,11 let
57,8% žensk s povprečno starostjo 77,15 let

Polovica je imela odpustno diagnozo KAF, polovica pa KAF in srčno popuščanje

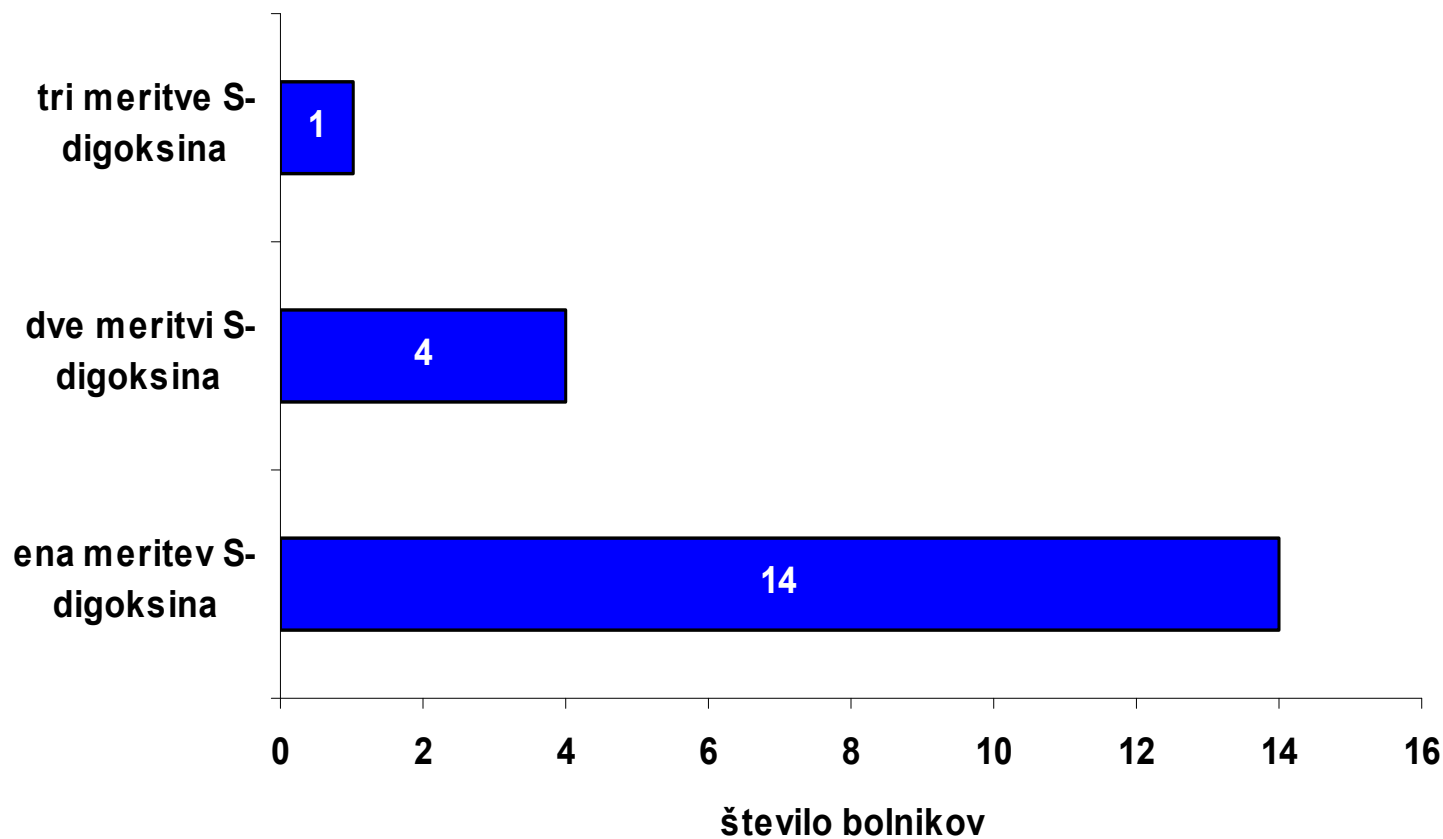
BOLNIKI, KI SO JIM Md UVEDLI V BOLNIŠNICI



Dan nepravilnega odvzema vzorca krvi za 1. meritev S-digoksina



Število meritev S-digoksina pri posameznem bolniku med izbrano hospitalizacijo

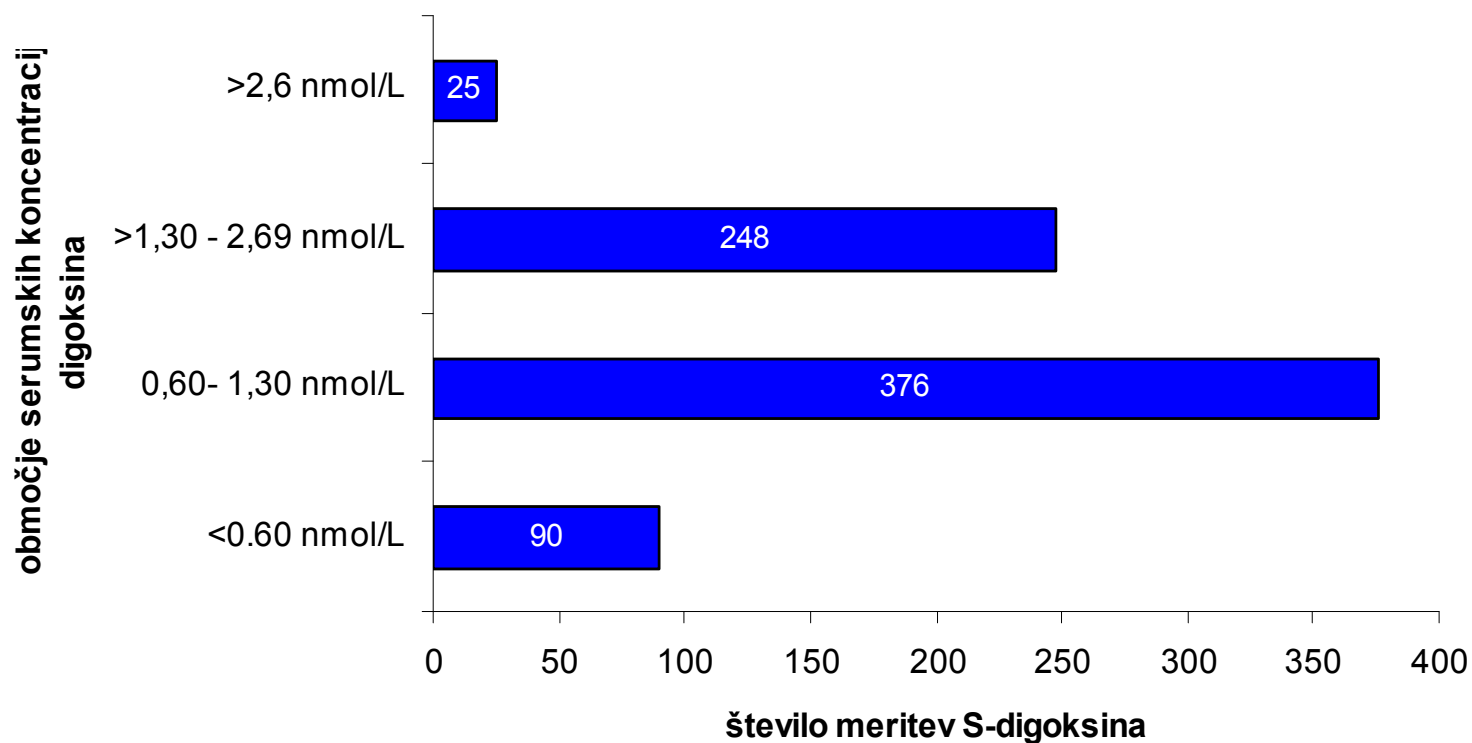


UGOTOVITVE

- Frekvenca srca
- Koncentracije K^+ in kreatinina v plazmi pri 95% bolnikov
- SSKd prezgodaj
- SSKd po ukinitvi Md
- Raznoliki režimi odmerjanja Md
- Nedosledno šifriranje odpustnih diagnoz

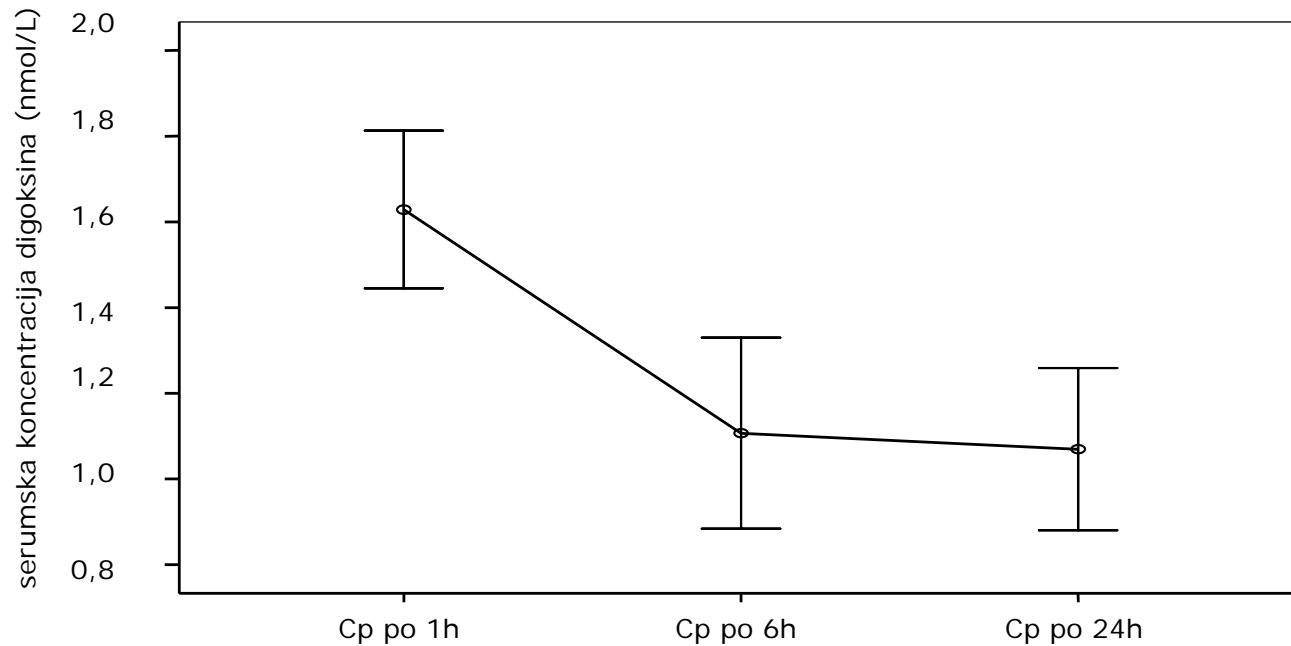
● PROGRAM Labys

739 meritev S-digoksina v I.2006 (465 bolnikov)



II. PROSPEKTIVNA RAZISKAVA

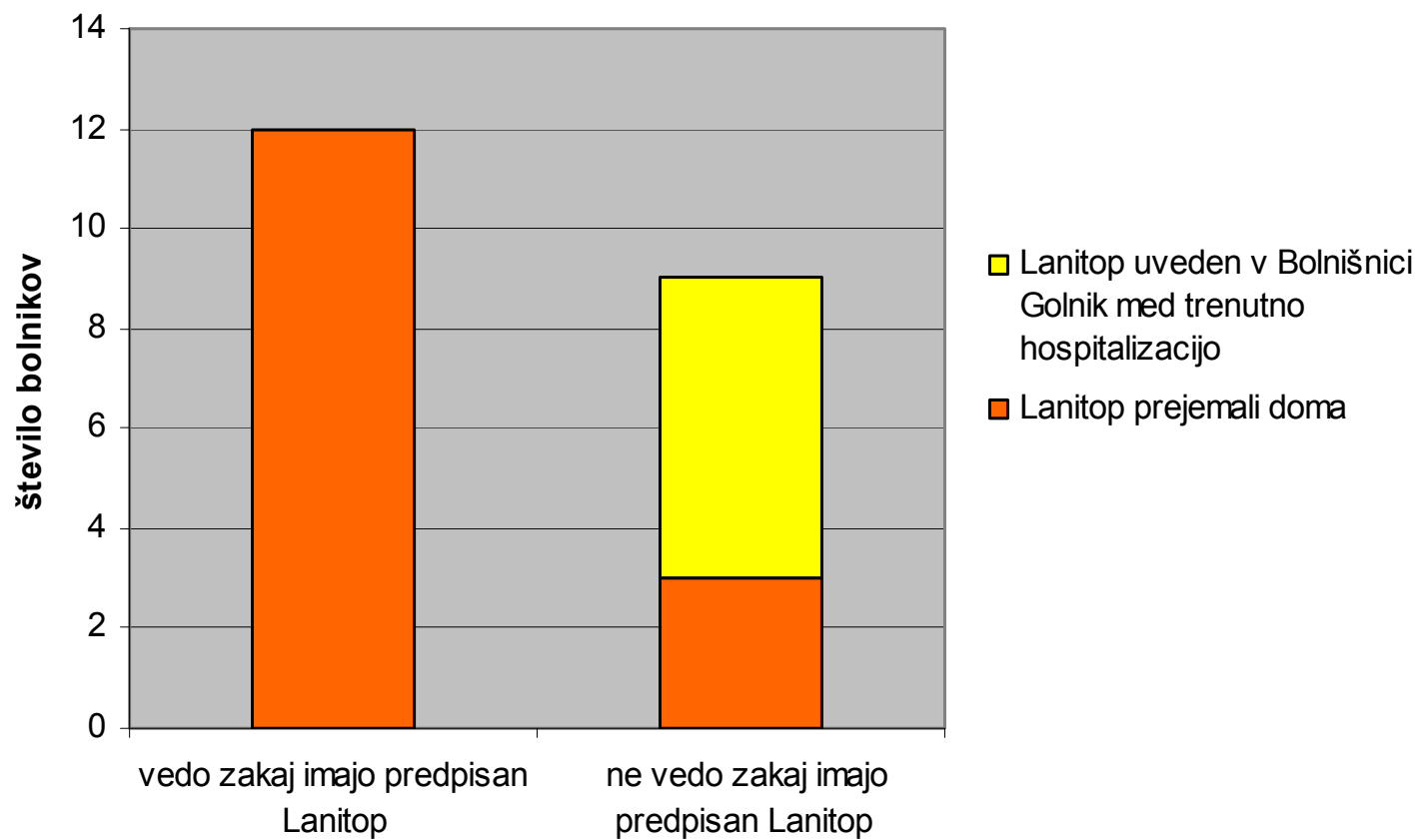
- 20 bolnikov, 65% žensk s povprečno starostjo 76,58 let in
- 35% moških s povprečno starostjo 76,21 let



UGOTOVLJENE KORELACIJE

- med očistki digoksina (C_{pss24h}) in očistki kreatinina izračunani po modificirani Cocroft-Goultovi enačbi ($R = 0,585, p < 0,05$)
- med očistki digoksina (C_{pss24h}) in oGFR ($R = 0,568, p < 0,05$)
- med očistki digoksina (C_{pss6h}) in očistki kreatinina izračunani po Cocroft-Goultovi enačbi ($R = 0,624, p < 0,01$)

VPRAŠALNIK



UGOTOVITVE

- Med koncentracijami S-digoksina izmerjenih po 6-ih in 24-ih urah ni značilnih razlik
- Dokazali smo korelacijo med ledvičnim očistkom digoksina in ledvičnim očistkom kreatinina
- Bolniki so premalo seznanjeni o nevarnosti preodmerjanja z Md

SKLEPI

- Md se predpisuje pri slabi polovici bolnikov s KAF; z ali brez srčnega popuščanja
 - Vzorci krvi za SSKd se bodo v prihodnje jemali zjutraj pred terapijo
 - Oblikovali smo navodila za odmerjanje in SSKd
-
- NI smernic za odmerjanje Md
 - Vprašljivost laboratorijskega testa in referenčnih vrednosti izvida
- Ali je TDM smiselno orodje za urejanje terapije z Md ?!



HVALA ZA POZORNOST!
