

Niespecyficznosc objawow klinicznych towarzyszacym wysokim stężeniom digoksyny u starszych chorych hospitalizowanych w oddziale geriatrycznym

Nonspecific manifestation of digoxin overdose in elderly subjects hospitalized in geriatric ward

Katarzyna Wieczorowska-Tobis^{1,2}, Andrzej Jóźwiak^{1,2}

¹ Zakład Geriatrii i Gerontologii, Katedry Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Oddział Geriatryczny Wojewódzkiego Szpitala dla Nerwowo i Psychicznie Chorych „Dziekanka” w Gnieźnie

Streszczenie

Digoksyna jest lekiem powszechnie używanym w geriatrii.

Celem pracy jest przeanalizowanie przypadków 83 pacjentów w wieku podeszłym ($77,4 \pm 8,0$ lat - 60 kobiet i 23 mężczyzn), hospitalizowanych w oddziale geriatrycznym. U wszystkich tych chorych na podstawie obrazu chorobowego podejrzewano zatrucie digoksyną i wykonano pomiar stężenia leku w surowicy.

W wyniku analizy dokumentacji nie stwierdzono związku pomiędzy stężeniem digoksyny w surowicy, a częstością występowania objawów ogólnych, objawów ze strony przewodu pokarmowego, objawów ze strony układu nerwowego i zmianami w zapisie EKG. Jedynie u osób z niskimi i terapeutycznymi stężeniami w digoksyny w surowicy niewydolność nerek występowała rzadziej w stosunku do chorych z wysokimi stężeniami leku ($p < 0,001$).

Podsumowując, ze względu na niespecyficzne objawy przenerparstnicowania u chorych starszych, każde pogorszenie stanu zdrowia niewyjaśnionego pochodzenia u osób leczonych digoksyną powinno nasuwać podejrzenie zatrucia glikozydami naparstnicy, zwłaszcza u osób z niewydolnością nerek. *Geriatrics 2008; 2: 112-115.*

Słowa kluczowe: digoksyna, objawy toksyczne, EKG

Summary

Digoxin is widely used in the treatment of geriatric subjects.

The aim of the study was to analyze the clinical status of 83 elderly patients (age: 77.4 ± 8.0 year - 60 females and 23 males) hospitalized in geriatric unit. In all of them based on clinical symptoms and signs digoxin intoxication was suspected and the level of drug was measured in the plasma.

The connection was not found between the digoxin level in the plasma and neither the frequency of non-cardiac (gastrointestinal problems, pathology related to central nervous system, visual disturbances, weakness) non cardiac problems (based on ECG). However, in subjects with supratherapeutic and therapeutic levels of digoxin the frequency of kidney failure was less common in comparison with those with both supratherapeutic and toxin level of drug in the plasma ($p < 0.001$).

In conclusion, in elderly subjects treated with digoxin its intoxication should always be taken into account in each worsening of health status especially when kidney failure is present. *Geriatrics 2008; 2: 112-115.*

Keywords: digoxin, intoxication, ECG

Wstęp

Jedną z typowych cech medycyny geriatrycznej jest mała specyficzność objawów [1]. Oznacza to znaczną ubogość objawów klinicznych w najstarszych grupach wiekowych. Drugim elementem niskiej specyficzności jest częste występowanie dysfunkcji OUN jako manifestacji chorób somatycznych w postaci delirium. Delirium może być pierwszym i jest często jedynym objawem tak różnych patologii jak zapalenie płuc czy hiponatremia. Co więcej nietypowość symptomatologii wynika także z równoczesnego występowania wielu patologii, które maskują się wzajemnie. Ponadto problem jest komplikowany przez pobierane przez osoby starsze leki. Politerapia (wielolekowość) i wynikające z niej znaczne ryzyko działań niepożądanych oraz interakcji lek-lek czy lek-choroba dodatkowo zmienia obraz patologii w starości [2]. Wszystko to razem powoduje, że diagnostyka różnicowa objawów u starszych chorych musi być zawsze bardzo wnikliwa.

Jednym z leków budzących emocje zwłaszcza w geriatryi jest digoksyna. Głównym wskazaniem do stosowania tego leku jest kontrola rytmu serca u chorych z migotaniem przedsionków z szybka akcją serca. Stosuje się go też w III i IV stopniu niewydolności krążenia z niską frakcją wyrzutową. Niestety pomimo niskiego indeksu terapeutycznego jest to lek powszechnie nadużywany. Jak wykazano np. co trzeci pacjent leczony w jednej z amerykańskich klinik geriatryi otrzymywał ten lek pomimo braku wskazań [3]. Interesujące są spostrzeżenia poczynione na reprezentatywnej grupie starszych Amerykanów (2007) wskazujące, że wśród leków, których objawy uboczne są szczególnie częstą przyczyną przyjęć do szpitali jest właśnie digoksyna [4]. Zwraca się przy tym uwagę, że toksyczne objawy w przypadku stosowania digoksyny, są znacznie mniej charakterystyczne (np. objawy neurologiczne, objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego czy objawy wielonarządowe) niż w przypadku innych grup leków (warfaryna, insulina). Ten brak specyficzności powoduje, że często zamiast odstawienia leku wprowadza się kolejny do leczenia działań niepożądanych [5].

Celem pracy jest charakterystyka obrazu klinicznego chorych, u których przy przyjęciu na oddział geriatryczny podejrzewano objawy przena-parstnicowania.

Metodyka

W celu odpowiedzi na pytanie o objawy przena-parstnicowania u hospitalizowanych starszych chorych przeanalizowano historie chorób wszystkich pacjentów leczonych w Oddziale Geriatrycznym Wojewódzkiego Szpitala dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Gnieźnie pomiędzy 1.07.1998 i 30.06.2003.

W tym czasie, jak wynika z dokumentacji, u 83 chorych (60 kobiet i 23 mężczyzn) postawiono rozpoznanie wstępne wskazujące na objawy polekowe wynikające ze stosowania digoksyny. Średnia wieku leczonych wynosiła $77,4 \pm 8,0$ lat (mediana: 77,0 lat; zakres: 65–96 lat).

U wszystkich tych chorych oznaczono stężenie digoksyny w surowicy, w próbce krwi pobranej podczas hospitalizacji (metodą immunoenzymatyczną przy pomocy aparatu Abbott IMX [Abbott Part, Chicago, USA]).

Na podstawie stężenia digoksyny w surowicy wyodrębniono:

- 41 osób ze stężeniem digoksyny 0-1,5ng/ml (poziom subterapeutyczny i terapeutyczny) - grupa I,
- 28 osób ze stężeniem digoksyny 1,51-2,5ng/ml (poziom supraterapeutyczny) - grupa II,
- 14 osób ze stężeniem digoksyny powyżej 2,5ng/ml (poziom toksyczny) - grupa III.

Następnie sprawdzono w dokumentacji medycznej analizowanych chorych występowanie objawów, których obecność mogłaby wynikać z wysokich stężeń digoksyny w surowicy. Wzięto pod uwagę: objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha, utrata łaknienia), objawy ze strony OUN (zaburzenia psychiatryczne, bezsenność, bóle i zawroty głowy), zaburzenia widzenia (w tym widzenie kolorowe), objawy ogólne (zmęczenie, osłabienie) oraz zaburzenia przewodzenia i rytmu serca a także zmiany zespołu ST-T w oparciu o EKG.

W pracy uwzględniono również współwystępowanie niewydolności nerek (na podstawie podwyższonego stężenia kreatyniny w surowicy) jako jednego z czynników predysponujących do wystąpienia objawów toksycznych.

Analiza statystyczna

Otrzymane wyniki przedstawiono w postaci średnich \pm odchylenie standardowe. Ze względu na małą liczebność grup podano jednocześnie medianę

i zakres wartości uzyskanych w poszczególnych grupach. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą analizy wariancji ANOVA. Częstość wyników pozytywnych analizowano testem Fischera. Występowanie korelacji oceniano za pomocą współczynnika korelacji Spearmana. Jako istotny statystycznie przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki

Średnie stężenie digoksyny u analizowanych pacjentów wynosiło $1,67 \pm 0,90$ ng/ml (mediana: 1,50 ng/ml; zakres 0,1 - 4,18 ng/ml). Oceniane grupy nie różniły się pod względem wieku i płci (wiek: I - $76,7 \pm 6,7$ lat, II - $79,1 \pm 8,5$ lat, III - $80,0 \pm 8,8$ lat; liczba kobiet w poszczególnych grupach/liczebność grupy: I - 29/41, II - 20/28, III - 11/14).

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego występowały u 33 z analizowanych osób (40%). Były one obecne u 10 osób z 41 grupy I, u 15 z 28 z grupy II i u 8 z 14 z grupy III. Ich częstość nie różniła się statystycznie pomiędzy grupami.

Zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego stwierdzono u 21 chorych (25%). Częstość ich występowania także nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (odpowiednio: 8/41, 8/28 oraz 5/14). Również częstość występowania objawów ogólnych nie różniła się pomiędzy ocenianymi grupami (odpowiednio: 18/41, 11/28 i 6/14).

U żadnej z analizowanych osób nie stwierdzono występowania zaburzeń widzenia.

Spśród zmian w zapisie EKG mogących być konsekwencją przenarparstnicowania obecność miseczkowatego odcinka ST stwierdzono w 28% analizowanych przypadkach (23/83), zmiany załamka T (odwrócenie, spłaszczenie, dwufazowość) u 35% (29/83), i zaburzenia rytmu serca (dodatkowe skurcze komorowe, bigeminia)

u 16% (13/83). Nie stwierdzono wpływu stężenia digoksyny na częstość występowania analizowanych zmian w zapisie EKG. Częstość występowanie poszczególnych zmian u chorych z analizowanych grup przedstawiono w Tabeli 1.

Co ciekawe, tylko u 3 osób stwierdzono obecność zaburzeń przewodnictwa o charakterze bloków przedsińkowo-komorowych. Jedynie u 6 osób występowała bradykardia; wszystkie te osoby miały stężenia digoksyny powyżej 1,5ng/ml.

Nie stwierdzono związku pomiędzy długością odcinka QT (po uwzględnieniu częstości rytmu serca), a stężeniem digoksyny w surowicy ($r=0,09$; $p=0,42$).

Niewydolność nerek występowała u 41 analizowanych osób; u 12/41 osób z grupy I, ale aż u 19/28 z grupy II i 10/14 z grupy III. Była ona obecna znacznie rzadziej w grupie I w stosunku do obydwu pozostałych grup ($p < 0,001$).

Dyskusja

Digoksyna znajduje się wśród leków będących na tzw. liście kryteriów Beersa, najpowszechniej obecnie używanego narzędzia do oceny potencjalnej nieprawidłowości leczenia w geriatricii [6]. Jednak lek ten jest powszechnie stosowany u starszych chorych, często pomimo braku wskazań [3].

Według większości autorów wrażliwość na toksyczne działanie digoksyny narasta z wiekiem [7-9]. Miura i wsp. [10] pokazali nawet, że objawy toksyczne związane ze stosowaniem digoksyny u chorych starszych mogą występować nawet przy jej terapeutycznych stężeniach. Wydaje się to wynikać ze współistniejących chorób wpływających na metabolizm leku [11]. Jedną z nich jest niewydolność nerek. Rzeczywiście w badaniach własnych stwierdzono związek wysokich stężeń digoksyny z podwyższonym stężeniem kreatyniny

Tabela 1. Częstość występowania analizowanych zmian w zapisie EKG u chorych hospitalizowanych na oddziale geriatrycznym, u których na podstawie obrazu klinicznego podejrzewano przenarparstnicowanie (grupa I - osoby z subterapeutycznymi i terapeutycznymi stężeniami digoksyny w surowicy, grupa II - osoby z supratherapeutycznymi stężeniami, grupa III osoby z toksycznymi stężeniami)

	Grupa I n=41	Grupa II n=28	Grupa III n=14
Obecność miseczkowatego odcinka ST	10	6	7
Zmiany załamka T (odwrócenie, spłaszczenie, dwufazowość)	15	8	6
Komorowe zaburzenia rytmu	8	3	2
Nadkomorowe zaburzenia rytmu	26	16	10

w surowicy krwi. Występowanie wysokich stężeń digoksyny u chorych z niewydolnością nerek należy do epizodów polekowych, którym można było zapobiec, jeśli przy ustalaniu dawek leków wzięłoby się pod uwagę funkcję nerek. Na takie właśnie epizody (ang. *preventable adverse drug reactions*) zwraca się w farmakoterapii geriatrycznej szczególną uwagę [12].

U chorych starszych typowa jest inna specyfika objawów klinicznych. Choć według Gurwitza i wsp. [13] nudności po stosowaniu digoksyny u osób starszych znalazły się w grupie częstych działań niepożądanych, to jednak w naszych badaniach nie stwierdzono nasilenia ich występowania u chorych z wysokimi stężeniami leku. Podobnie było w przypadku wszystkich innych analizowanych objawów. Nie można wykluczyć, że ma to związek z niewielką liczebnością analizowanych grup. Podkreślić też trzeba ponownie jednoczesne występowanie wielu schorzeń u starszych pacjentów i możliwy związek występujących symptomów z ich istnieniem, a nie objawami przenaparstnicowania.

Jednak jako charakterystyczny uważa się dla chorych starszych brak zaburzeń widzenia towarzyszących wysokim stężeniom digoksyny [14], co potwierdziły nasze badania.

Podsumowując, ze względu na niespecyficzne objawy towarzyszące wysokim stężeniom digoksyny w surowicy u osób starszych, każde pogorszenie stanu zdrowia niewyjaśnionego pochodzenia u osób leczonych tym lekiem powinno nasuwać podejrzenie zatrucia glikozydami naparstnicy, zwłaszcza u osób z niewydolnością nerek.

Adres do korespondencji:
Wieczorowska-Tobis
Zakład Geriatrii i Gerontologii
Katedry Patofizjologii
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Tel./Fax: 061 8546573
E-mail: kwt@tobis.pl

Piśmiennictwo

1. Wieczorowska-Tobis K. Specyfika medycyny geriatrycznej. *Pol Med Rodz* 2004; 6: 560.
2. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA* 2002; 287: 337.
3. Ahmed A, Allman R, DeLong J. Inappropriate use of digoxin in older hospitalized heart failure patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M138.
4. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007; 147: 755.
5. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 1997; 315: 1096.
6. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-24.
7. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871-8.
8. Dąbrowska B. Miejsce digoksyny po DIG: czy leczyć i w jaki sposób, zwłaszcza chorych w starszym wieku? *Gerontologia Polska* 1998; 6: 5.
9. Smith T.W. Digitalis. Mechanisms of action and clinical use. *N Engl J Med* 1988; 318: 358-65.
10. Miura T, Kojima R, Sugiura Y, Mizutani M, Takatsu F, Suzuki Y. Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 427-32.
11. Marik PE, Fromm L. A case series of hospitalized patients with elevated digoxin levels. *Am J Med* 1998; 105: 10-5.
12. Pirmohamed M, James S, Meakin S i wsp. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15.
13. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR i wsp. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289: 1107.
14. Doering W, Konig E, Sturm W. Digitalis intoxication: specificity and significance of cardiac and extracardiac symptoms. part II. Patients with extracardiac symptoms of digitalis intoxications (author's transl). *Z Kardiol* 1977; 66: 129-37.