

Terapia monitorowania stężenia digoksyny u osób starszych *Therapeutic drug monitoring of digoxin in elderly patient*

Zofia Zarzycka, Magdalena Kot

EMC Silesia, Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II w Katowicach

Streszczenie

Wstęp. W związku z brakiem ciągłości opieki zdrowotnej spowodowanej pandemią COVID-19 rozwinęły się następstwa chorób przewlekłych, opóźnione zostało rozpoznanie nowych jednostek chorobowych. W szczególności dotyczy to osób zmagających się z chorobami sercowo-naczyniowymi, które nadal odpowiadają za większość zgonów w Polsce. Brak kontroli lekarskiej, a co za tym idzie często zażywanie jednego leku w tej samej dawce przez długi okres czasu może prowadzić do licznych konsekwencji, nasilić działanie niepożądane leku lub z powodu zażywania zbyt małej dawki nie przynosić poprawy. Digoksyna należy do grupy leków wymagającej ścisłej kontroli. Ze względu na liczne skutki uboczne, ryzyko zatrucia lub zażywanie za małej dawki leku zaleca się monitorowanie jej stężenia we krwi. **Cel pracy.** Wykazanie jak ważna jest kontrola stężenia leku o wąskim zakresie terapeutycznym oraz wpływie prawidłowego stężenia leku na samopoczucie pacjenta. **Materiał i metody.** Ze względu na złe samopoczucie pacjentki oraz nieprawidłowy wynik badania elektrokardiograficznego założono, że istnieje ryzyko zbyt niskiego stężenia digoksyny we krwi z powodu wąskiego indeksu terapeutycznego. U osób z rozpoznaniem migotaniem przedsionków występuje ryzyko rozpoznania hipomagnezemii. **Wnioski.** Stosowanie digoksyny pod kontrolą stężenia pokazuje problem związany z niedodawkowaniem leku, czyli terapią „pozorną”. Istotne jest, aby u osób starszych dobierać dawkę produktu leczniczego indywidualnie z powodu wąskiego zakresu terapeutycznego oraz odpowiednio często kontrolować. U osób leczonych z powodu migotania przedsionków ważne jest oznaczenie stężenia magnezu we krwi, a w przypadku niedoboru włączenie odpowiedniej suplementacji. *Geriatrics 2023;17:97-105. doi: 10.53139/G.20231714*

Słowa kluczowe: Digoksyna, terapia monitorowana, geriatria, hipomagnezemia, migotanie przedsionków

Abstract

Introduction. Due to the lack of continuity of health care caused by the COVID-19 pandemic, consequences of chronic diseases have developed and diagnoses of new diseases entities have delayed. It is especially related to people who are particularly suffering from cardiovascular diseases, which are still majority of deaths in Poland. Lack of medical check-up and consequently taking one drug in the same dose for a long time can lead to numerous implications, that can lead to intensify adverse drug reaction. Also taking insufficient dose of the drug may not bring improvement. Digoxin belongs to group of the drugs that require strict monitoring. Because of many side effects, the risk of poisoning or taking too low dose of the drug, it is recommended to therapeutic drug monitoring. **Aim of the study.** Demonstration how important is concentration of drug control with a narrow therapeutic range and the impact of the correct concentration of drug on the patient's well-being. **Material and methods.** Due to the patient's bad mood and abnormal ECG results, it was assumed that there is a risk of too low digoxin concentration in the blood due to the narrow therapeutic index. There is a risk of diagnosing hypomagnesemia in people with atrial fibrillation. **Conclusion.** The use of digoxin under concentration control shows the problem of under dosing the drug that is „apparent” therapy. It is significant to adjust the dose of the drug individually in the elderly due to the narrow therapeutic range and to control it frequently. It is important to determine the concentration of magnesium in the blood of people treated for atrial fibrillation, and in the case of deficiency, to start appropriate supplementation. *Geriatrics 2023;17:97-105. doi: 10.53139/G.20231714*

Keywords: Digoxin, therapeutic drug monitoring, elderly, hypomagnesemia, atrial fibrillation

Wstęp

W Polsce od marca 2022 roku zmagamy się z pandemią COVID-19. W tym czasie dostęp do lekarzy specjalistów, w tym kardiologów, był znacznie utrudniony. Często pacjenci z obawy o swoje zdrowie i życie decydowali się na odwołanie wizyty w poradniach specjalistycznych. Obecnie okazuje się, że nie tylko koronawirus stanowił zagrożenie dla chorych. W związku z brakiem ciągłości opieki zdrowotnej rozwinęły się następstwa chorób przewlekłych, opóźnione zostało rozpoznanie nowych jednostek chorobowych. W szczególności dotyczy to osób zmagających się z chorobami sercowo-naczyniowymi, które nadal odpowiadają za większość zgonów w Polsce. Koronawirus uspił czujność zarówno lekarzy jak i pacjentów. Skutki braku odpowiedniej opieki zdrowotnej będziemy odczuwać jeszcze przez wiele lat. Z drugiej strony osoby z chorobami układu sercowo-naczyniowego wykazują większe ryzyko zachorowania na wirus SARS-CoV-2, co wiąże się z większym prawdopodobieństwem hospitalizacji oraz śmiertelności. Brak kontroli lekarskiej, a co za tym idzie często zażywanie jednego leku w tej samej dawce przez długi okres czasu może prowadzić do licznych konsekwencji, nasilić działanie niepożądane leku lub z powodu zażywania zbyt małej dawki leku nie przynosić poprawy. Digoksyna należy do grupy leków wymagających ścisłej kontroli. Ze względu na liczne skutki uboczne, ryzyko zatrucia lub zażywanie za małej dawki leku zaleca się monitorowanie jej stężenia we krwi [1-3].

Cel pracy

Wykazanie jak ważna jest kontrola stężenia leku o wąskim zakresie terapeutycznym oraz wpływie prawidłowego stężenia leku na samopoczucie pacjenta.

Podstawowe założenia

Ze względu na złe samopoczucie pacjentki oraz nieprawidłowy wynik badania elektrokardiograficznego (zapis migotania przedsionków, RBBB, skośne do dołu obniżenie odcinka ST w V4-V6, wysoka amplituda zał. R w odpr. I, II) założono, że istnieje ryzyko zbyt niskiego stężenia digoksyny ($<0,8$ ng/ml) we krwi z powodu wąskiego indeksu terapeutycznego. U osób z rozpoznaniem migotaniem przedsionków występuje ryzyko rozpoznania hipomagnezemii.

Terapia monitorowania stężenia

Terapię monitorowania stężenia (ang. *therapeutic drug monitoring* – TDM) definiuje się jako pomiar zleconego leku we krwi w określonych odstępach czasu. TDM ma na celu zindywidualizowanie schematu dawkowania, tak aby uzyskać maksymalną skuteczność leczenia przy jak najmniejszych skutkach ubocznych. Terapia opiera się na założeniu, że istnieje ścisły związek pomiędzy stężeniem leku we krwi a efektem klinicznym. Rutynowe monitorowanie nie jest zalecane dla większości leków z powodu wysokiej ceny takiego badania. TDM jest przydatna, jeśli spełnione są następujące kryteria:

- 1) lek ma wąski zakres terapeutyczny,
- 2) istnieje bezpośredni związek między stężeniem leku lub jego metabolitów w osoczu, a działaniem farmakologicznym lub toksycznym,
- 3) efekt terapeutyczny nie może być łatwy w ocenie przez obserwację kliniczną,
- 4) występuje duża zmienność osobnicza w ustalonym stężeniu w osoczu podczas podania tej samej dawki,
- 5) dostępne są odpowiednie techniki analityczne w celu określenia poziomu leku i metabolitów,
- 6) lek posiada farmakokinetykę nieliniową.

Leki najczęściej monitorowane w celach terapeutycznych:

- 1) digoksyna,
- 2) antybiotyki aminoglikozydowe, ryfampicyna i wankomycyna,
- 3) leki przeciwpadaczkowe (fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, kwas walproinowy, etosuksymid,
- 4) teofilina,
- 5) związki immunosupresyjne (cyklosporyna, sirolimus),
- 6) leki przeciwnowotworowe (metotreksat),
- 7) trójpierścieniowe leki antydepresyjne (amitrylina, nortryptylina),
- 8) przeciwgrzybicze związki azolowe (np. itrakonazol).

TDM wymaga odpowiedniej interpretacji medycznej w oparciu o wiedzę z zakresu farmacji, farmakokinetyki i farmakodynamiki, a także ścisłej współpracy farmaceuty, lekarza i pielęgniarki.

Interpretacja stężenia leku we krwi musi być zawsze porównywana z całościową oceną innych parametrów klinicznych. Wiele czynników oddziałuje na stężenie leku we krwi: np. stężenie digoksyny we krwi, które jest terapeutyczne dla większości pacien-

tów może być zbyt duże dla pacjentów z hipokaliemią. Ponadto zakres stężenia leku w surowicy wymaga korekty, gdy inne leki o działaniu synergistycznym lub antagonistycznym są podawane jednocześnie. [4-8].

Digoksyna

Digoksyna jest jedną z substancji leczniczych, której stężenie we krwi powinno być monitorowane z powodu wąskiego zakresu terapeutycznego: 0,8-2,0 ng/mL. Jest to glikozyd nasercowy stosowany do kontrolowania szybkości częstości rytmu komór serca w migotaniu przedsionków i redukcji hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Digoksyna jest stosowana w zastoinowej niewydolności serca (CHF) ze względu na jej inotropowe działanie na mięsień sercowy i do leczenia migotania przedsionków ze względu na jej chronotropowe działanie na elektro – fizjologiczny układ serca. Digoksynę zleca się w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z migotaniem przedsionków i może być doskonałym wyborem, jeśli pacjent prowadzi siedzący tryb życia lub ma niewydolność serca lub dysfunkcję lewej komory. Możliwe jest również stosowanie digoksyny w połączeniu z β -blokerem lub blokerem kanału wapniowego w leczeniu migotania przedsionków [9].

Digoksyna zwiększa siłę skurczu serca z równoczesnym skróceniem czasu jego trwania, dzięki czemu wydłuża się czas napełniania i refrakcji. Digoksyna pobudza aktywność nerwu błędnego, hamuje aktywność węzła zatokowo-przedsionkowego i przedsionkowo-komorowego.

Wpływ digoksyny widoczny w badaniu EKG:

1. Zwolnienie akcji serca.
2. Redukcja woltażu QRS.
3. Skrócenie odstępu QT.
4. Wydłużenie odcinka PQ.
5. Spłaszczenie lub możliwe odwrócenie załamka T.
6. Zmiana kształtu odcinka ST (kształt miseczkowaty tzw. „wąsy Salvadora Dalego”).
7. Powstanie pobudzeń dodatkowych, zwłaszcza komorowych [6,10,11].

U około 1% pacjentów leczonych digoksyną możliwe jest przedawkowanie widoczne w EKG. W zapisie pojawia się: bradykardia zatokowa, migotanie przedsionków z wolną odpowiedzią komorową, zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego [12].

Na rycinie 1 przedstawiono zapis badania EKG w zależności od poziomu stężenia digoksyny we krwi.

Digoksyna nie jest w pełni przyswajana doustnie. Jej dostępność biologiczna wynosi 70-100%. Objętość

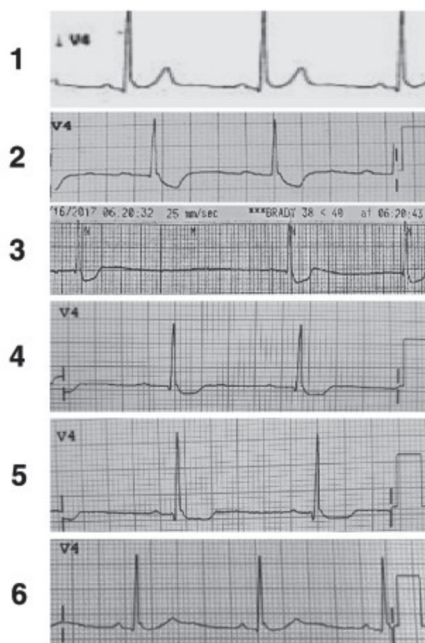
Baseline

Day 0 Digoxin level > 5 ng/mL

Day 1 Digoxin level 4.0 ng/mL

Day 2 Digoxin level 2.9 ng/mL

Day 5 Digoxin level 0.6 ng/mL



Rycina 1. Zapis EKG w zależności od poziomu stężenia digoksyny we krwi [30]

Figure 1. ECG recording in relation to blood digoxin concentration [30]

dystrybucji digoksyny jest duża z powodu znacznego wiązania leku w tkankach, u pacjentów z prawidłową funkcją nerek i wynosi 7,3 l/kg. Okres półtrwania jest bardzo długi z powodu objętości dystrybucji i wynosi około 40 godzin. U starszych pacjentów (≥ 65 lat) ważne jest ustalenie optymalnej dawki, biorąc pod uwagę wiek, płeć, czynność nerek, współistniejące choroby i stosowane leki. Dla dorosłych zalecane dawki to 0,125-0,25 mg/dzień. [13,14] Najnowsze dowody sugerują, że niższy zakres (0,4-1,0 ng/ml) jest preferowany u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, a wyższy zakres (0,8-2,0 ng/ml) jest odpowiedni dla pacjentów z tachyarytmią przedsionkową [15]. W badaniach opartych na monitorowaniu stężenia digoksyny we krwi najczęstszą dawką podtrzymującą, zapewniającą terapeutyczne stężenie leku w surowicy, u osób z prawidłową czynnością nerek powyżej 80. roku życia, jest 0,125 mg. W niewydolności nerek dawki muszą być pomniejszone w zależności od stopnia niewydolności np. o połowę lub więcej, gdy klirens kreatyniny obniża się o $\leq 50\%$ [7].

U chorych z napadowym migotaniem przedsionków rozpoznawana jest hipomagnezemia w 20-50%. Suplementację tego pierwiastka stosuje się w terapii i prewencji nawrotów arytmii. Mg jest niezbędny m.in. do utrzymania prawidłowej funkcji komórek, skurczu mięśni, w tym mięśnia sercowego i stanu pobudliwości nerwowej. Dobowe zapotrzebowanie na ten pierwiastek wynosi 300-400 mg, a prawidłowe stężenie we krwi wynosi 0,65-1,25 mmol/l. Stosując dietę bogatą w m.in. otręby pszenne, zielone warzywa, kakao, orzechy suplementacja tego pierwiastka jest

niepotrzebna. Niestety wielu chorych nie spożywa produktów bogatych w magnez lub traci elektrolit podczas stałego zażywania diuretyków, co przyczynia się do powstawania hipomagnezemia. Zmniejszony wewnątrzkomórkowy poziom tego pierwiastka może również powodować zaburzenia wydzielania insuliny, co skutkuje większym ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego i cukrzycy [16-19].

W organizmie człowieka (średnio o masie około 70 kg) znajduje się około 25-35 g magnezu, z czego około 60% jest zmagazynowane w kościach (25% tworzy pulę szybko wymienną), 39% wewnątrzkomórkowo w mięśniach i tkankach miękkich, a tylko 1% zewnątrzkomórkowo we krwi (erytrocyty i osocze). Stężenie magnezu w surowicy krwi (ok. 0,3%) nie stanowi więc dobrego markera w ocenie poziomu tego pierwiastka w organizmie. Nawet przy dużym niedoborze zawartość Mg we krwi może się utrzymywać w granicach normy. Wynika to z możliwości wymiany puli magnezu z i do komórek oraz kości [19-21]. Udokumentowano, że prawidłowe stężenie magnezu w surowicy krwi oraz odpowiednia jego konsumpcja w diecie są odwrotnie związane z występowaniem czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, takich jak nadciśnienie tętnicze krwi, cukrzyca typu 2 i zespół metaboliczny. Mechanizm działania kardioprotekcyjnego magnezu jest wielokierunkowy i wykazuje działanie antyarytmiczne, przeciwnadciśnieniowe, przeciwzapalne i przeciwpłytkowe. Działanie antyarytmiczne magnezu związane jest m.in. z wpływem na kanały wapniowe typu L oraz pompę sodowo-potasową. Magnez aktywuje adenozynotrifos-



Hipomagnezemia



Hipermagnezemia

Rycina 2. Schemat EKG w hipo- i hipermagnezemia

Figure 2. ECG changes seen in hypomagnesemia and hypermagnesemia

forazę (ATPaza), która jest niezbędna dla zachowania funkcjonalności błony komórkowej, ale również jest źródłem energii dla pompy Na^+-K^+ . W modelach szczurzych wykazano, że niedobór magnezu zmniejsza aktywność pompy Na^+-K^+ , prowadząc do wzrostu wewnątrzkomórkowego sodu, który zmienia potencjał błonowy. Zmiana w potencjale błonowym jest hipotetycznie traktowana jako potencjalny mechanizm powodowania arytmii. Przewlekły niedobór tego pierwiastka może działać proarytmicznie. Jony magnezu hamując napływ wapnia do komórek, działają jak naturalny antagonistą wapnia. Zwalnia on przewodnictwo i pobudliwość mięśnia sercowego (działanie kardioprotekcyjne) oraz zwiększa ryzyko rozwoju nadciśnienia (prawdopodobnie z powodu napływu jonów wapnia, który powoduje skurcz naczyń). Z obserwacji klinicznych wynika, że hipomagnezemia przyczynia się do występowania zaburzeń rytmu serca, takich jak: skurcze dodatkowe, migotanie przedsionków, częstoskurcz komorowy i migotanie komór. Magnez wykazuje również działanie antyagregacyjne poprzez upośledzenie produkcji silnego agonisty funkcji płytek – tromboksanu A₂. Niedobór magnezu przyczynia się także do zwiększenia stężenia białka C-reaktywnego (CRP) oraz cytokin prozapalnych w surowicy krwi, co związane jest m.in. ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego [19,22,23].

Efekty elektrofizjologiczne hipomagnezemii:

1. Zmniejszony potencjał spoczynkowy.
2. Wzmocniona czynność zatokowa.
3. Zwiększona częstotliwość wczesnego potencjału wyzwolonego [24].
4. Zwężenie zespołu QRS [29].
5. Wydłużenie odstępu QT.
6. Wydłużenie odstępu PQ/PR.
7. Patologiczny załamek T, wystąpienie załamka U.
8. Zmniejszony próg migotania przedsionków.
9. Zmniejszony próg migotania komór [24].

Magnez obniża absorpcję leków poprzez tworzenie trudno rozpuszczalnych kompleksów. Do substancji leczniczych wchodzących z nimi w interakcje należą: leki przeciwzakrzepowe (np. tiklopidyna), przeciwłękowe i przeciwpsychotyczne (klonazepam, chlorpromazyna), przeciwgrzybiczne (ketokonazol) oraz glikozydy nasercowe (digoksyna, metyldigoksyna). Jednoczesne przyjmowanie magnezu i digoksyny może więc zaburzać wchłanianie produktu leczniczego. Aby uniknąć interakcji należy zachować odstęp czasu

wynoszący około 2 godzin pomiędzy przyjęciem magnezu i digoksyny [25,26].

Opis przypadku

Do projektu Dzienny Oddział Geriatryczny zgłosiła się 80-letnia pacjentka celem poprawy sprawności funkcjonalnej i korekty leczenia. W wywiadzie: kołatanie serca, pogorszenie wzroku – po operacji zaćmy OL, pogorszenie słuchu, dolegliwości bólowe jamy brzusznej, obecność krwi w stolcu, nietrzymanie moczu, bóle stawów kolanowych, odcinka L-S kręgosłupa, bóle stawów nadgarstka. Podczas przyjęcia została przeprowadzona koncyliacja i przegląd lekowy. W tym celu została porównana rozpiska lekowa z lekami przyniesionymi przez pacjentkę. Dostarczona rozpiska lekowa nie pokrywała się z wywiadem uzyskanym od pacjentki oraz córki (inne były pory przyjmowania leków oraz ilość tabletek). Dodatkowo dopisano dwa leki regularnie przyjmowane przez pacjentkę, a nieuwzględnione w wykazie. Skreślono także leki już niezażywane. W wyniku koncyliacji otrzymano następujący schemat leków: Euthyrox 75 mg 1-0-0, Bisocard 5 mg 1-0-0, Diured 5 mg 1-0-0, Digoxin 100 mg 1-0-0, Metformin 850 mg 1-0-1, Atoris 19 mg 0-0-1, Polsart 80 mg 0-0-1/2, Gliclada 60 mg 1-0-0, Wit D3 1 tys. 1-0-0, Fraxiparine 0,6 ml 1-0-0. Z powodu podejrzenia krwawienia z przewodu pokarmowego pacjentka wykonała prywatnie gastroscopię i kolonoskopię, które wykazały m.in. zapalenie błony śluzowej żołądka, chorobę uchyłkową w fazie zaostrenia, usunięto niewielkiego polipa poprzeczniczy. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieprawidłowy wynik badania ogólnego moczu, w morfologii cechy niedokrwistości makrocytowej, wysokie parametry CRP i OB oraz niski poziom wit. B12, magnezu (1,19 mg/dl) i żelaza (przy prawidłowym stężeniu ferrytyny). Zlecono min. elektrokardiografię z 12 lub więcej odprowadzeniami, testy/ocenę psychologiczną, zdjęcie RTG nadgarstka/dłoni, konsultację dietetyczną, laryngologiczną, ortopedyczną, USG jamy brzusznej, a następnie TK jamy brzusznej.

W związku z występującym migotaniem przedsionków zlecono pomiar stężenia leku we krwi. W tym celu pobrano krew w celu oznaczenia stężenia digoksyny 8h po zażyciu leku. Otrzymano wynik 0,68 qg/ml, który był poza zakresem terapeutycznym (0,8-2,0). Zlecono także między innymi suplementację preparatu magnezu OTC w postaci chemicznej: mleczan magnezu dwuwodnego.

Na podstawie danych pacjentki: 80 lat, waga: 85 kg, wzrost 160 cm, $Cp_{Cr} = 0,69$ mg/dl, $eGFR = > 60$ ml/min obliczono:

1. Idealną masę ciała:

$$IBW = 45 + 0,9 (cm > 150) = 45 + 0,9 \times 10 = 54 \text{ kg}$$

2. Ze wzoru Cockcrofta-Gaulta obliczono dokładniejszy klirens kreatyniny:

$$CL_{Cr} [ml/min] = [(140 - \text{wiek}) \times IBW] / (85 \times Cp_{Cr}) = 55,24 \text{ ml/min}$$

3. Objętość dystrybucji digoksyny:

$$Vd_D = 3,8 \times IBW + 3,1 \times CL_{Cr} = 3,8 \times 54 \text{ kg} + 3,1 \times 55,24 \text{ ml/min} = 205,2 + 171,24 = 376,44 \text{ L}$$

4. W celu obliczenia dawki podtrzymującej digoksyny obliczono:

a) Klirens digoksyny:

$$CL_D = 0,33 \times IBW + 0,9 \times CL_{Cr} = 0,33 \times 54 \text{ kg} + 0,9 \times 55,24 = 17,82 + 49,72 = 67,54 \text{ ml/min} = 97 \text{ 257,6 ml/dzień} = 97,26 \text{ l/dzień}$$

b) Dawkę podtrzymującą: $Cp_{z\acute{a}dane} = 0,9$ ng/ml

$$D = (Cp_{z\acute{a}dane} \times CL_D) / \text{dostępność biologiczna} = (0,9 \text{ ng/ml} \times 97 \text{ 257 ml/dzień}) / 0,7 = 125 \text{ ng/dzień}$$

5. Okres półtrwania digoksyny obliczono ze wzoru:

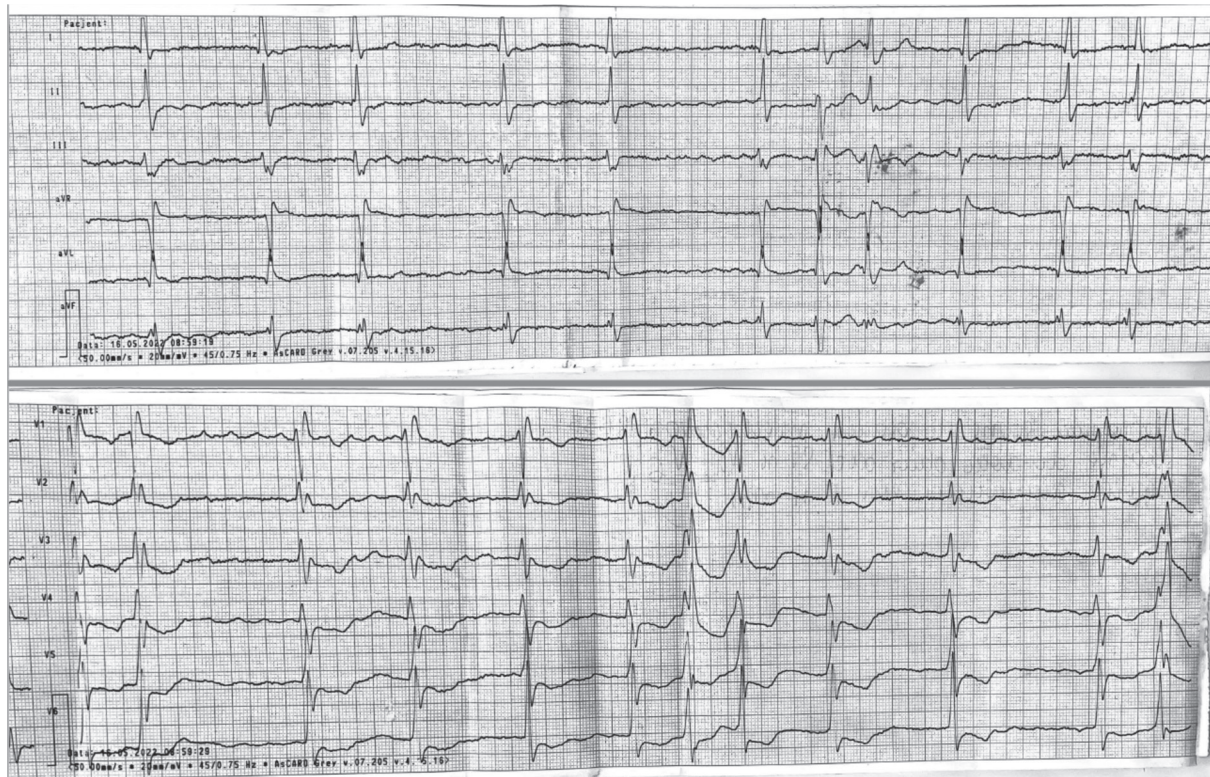
$$t_{1/2} = 0,693 \times Vd_D / CL_D = (0,693 \times 376,44 \text{ L}) / 97,26 \text{ L/dzień} = 2,68 \text{ dzień} = 64 \text{ h}$$

6. Stan stacjonarny leku osiągalny jest po 5 okresach półtrwania:

$$64 \times 5 = 320 \text{ h} = 13 \text{ dni}$$

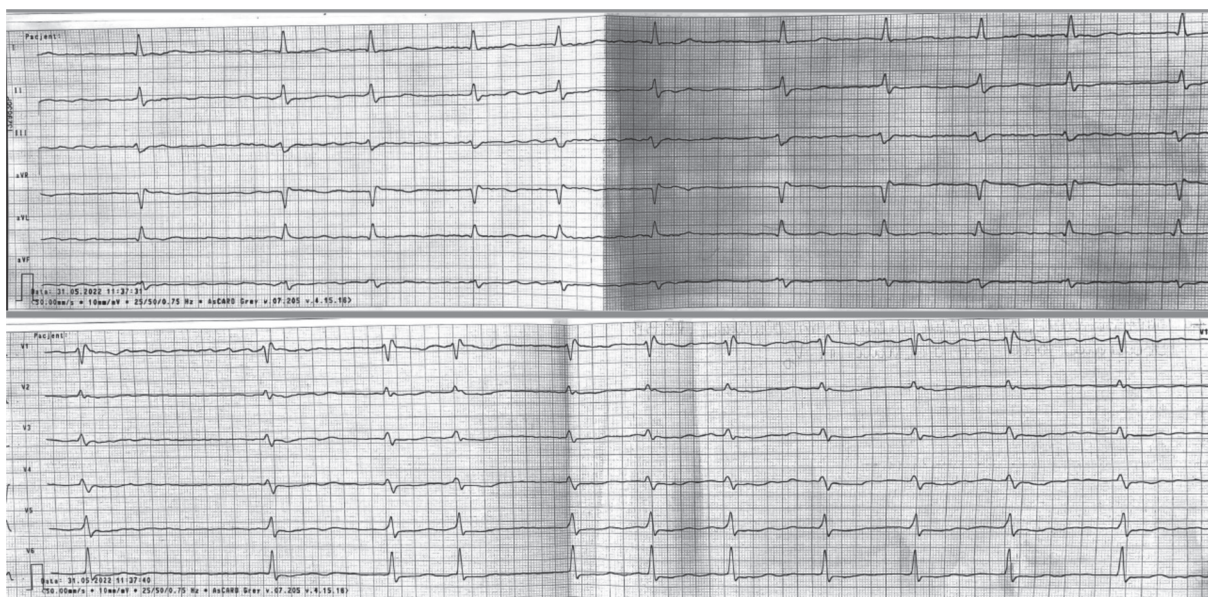
Po osiągnięciu stanu stacjonarnego została ponownie pobrana krew celem sprawdzenia stężenia digoksyny we krwi oraz magnezu otrzymując wyniki: $Cp_D = 1,03$ ng/ml. $Cp_{Mg} = 1,47$ mg/dl.

Pacjentce wykonano EKG przed modyfikowaniem dawki lewki – w zapisie: normogram, zapis migotania przedsionków, RBBB, skośne do dołu obniżenie odcinka ST w V4-V6, wysoka amplituda zał. R w odpr. I, II. Dodatkowo stwierdza się pojedyncze dodatkowe skurcze komorowe (VPCs) (rycina 3) [28]. Te ostatnie



Rycina 3. Badanie EKG z dnia 16.05.2022

Figure 3. ECG on May 16th, 2022



Rycina 4. Badanie EKG z dnia 31.05.2022

Figure 4. ECG on May 31st, 2022

najpewniej jako wyraz hipomagnezemii (bo występują równocześnie w przenaparczycowaniu – jako wyraz dodatniego batmotropizmu). Następnie powtórzono badanie po 15 dniach: normogram, zapis migotania przedsionków, RBBB, obniżenie odc. ST o 1mm w V6 (rycina 4). Pierwszy zapis został wykonany z cechą 20 mm/mV, a drugi z 10 mm/mV.

Omówienie

Populacja osób starszych przyjmuje łącznie 25-30% leków zażywanych przez całą populację. U osób w podeszłym wieku zmienia się farmakokinetyka i farmakodynamika leku. Efekty kliniczne stężeń substancji leczniczej mogą być większe lub mniejsze niż u osób w średnim wieku lub młodszych [27]. Dlatego przepisywanie leków starszym osobom stanowi coraz większe wyzwanie. Podawanie uśrednionej dla danej populacji dawek leku, rekomendowanej m.in.: przez producenta nie zawsze jest optymalne dla każdego pacjenta. Terapia monitorowana stężenia może być zastosowana w różnych celach np.: w diagnozowaniu sytuacji, w których stosowana dawka jest zbyt niska [6]. W ciągu ostatnich lat zwiększa się zainteresowanie wpływem magnezu na układ sercowo -naczyniowy. Najczęstszymi objawami niedoboru magnezu są zaburzenia rytmu serca pod postacią łagodnych lub

złośliwych arytmii komorowych oraz migotania przedsionków. Hipomagnezemia jest rozpoznawana w 20–50% u chorych z napadowym migotaniem przedsionków, stąd suplementację tego pierwiastka często stosuje się w terapii i prewencji nawrotu arytmii [19]. W opublikowanej meta-analizie Ho i wsp., stwierdzono, że częstość rytmu serca <100 u/min można uzyskać łącząc digoksynę z magnezem [16].

Istnieje duża zmienność farmakodynamiczna wśród pacjentów w odpowiedzi na digoksynę. Klinicznie korzystne działanie inotropowe digoksyny jest zazwyczaj osiągane przy stężeniu w surowicy 0,5-1 ng/ml. Narastające stężenie w surowicy do 1,2-1,5 ng/ml może spowodować niewielkie, dodatkowe działanie inotropowe. Działanie chronotropowe zazwyczaj wymaga wyższego stężenia w surowicy około 0,8-1,5 ng/ml. Dodatkowo działanie chronotropowe może być zauważane przy stężeniu 2 ng/ml [9]. Średni okres półtrwania digosyny wynosi 36-40 h podczas jednorazowego zastosowania leku. U osób w zaawansowanym wieku i leczonych przewlekłe czas ten zostaje wydłużony do od 8-69 h [7]. U co piątej osoby badanej na stężenie digoksyny we krwi stwierdzano subterapeutyczny poziom stężenia (<0,8 ng/ml), co stawia pod znakiem zapytania wartość leczenia u tych chorych. Niskie stężenia digosyny w surowicy mogą

świadczyc o dużej ostrożności lekarzy w dawkowaniu glikozydów, ale także o zaburzeniach absorpcji lub też o niepobieraniu leku przez chorych (noncompliance).

Na przykładzie pacjentki można stwierdzić, że chora otrzymywała zbyt niską dawkę leku. Nieznaczne zwiększenie dawki (25 µg) spowodowało wzrost stężenia leku we krwi z 0,68 do 1,03 ng/ml. Pacjentka czuła się znacznie lepiej, zgłaszała mniejsze „kołatanie serca”, co potwierdziło wykonane kontrolne badanie EKG.

Wnioski

1. Stosowanie digoksyny pod kontrolą stężenia pokazuje z całą bezwzględnością problem niedodawkowania, czyli terapii „pozornej”.
2. U osób leczonych z powodu migotania przedsionków istotne jest oznaczenie stężenia magnezu we

krwi, a w przypadku niedoboru włączenie odpowiedniej suplementacji.

3. U osób starszych występują odmienne wartości parametrów farmakokinetycznych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Zofia Zarzycka

EMC Silesia, Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II w Katowicach

ul. Morawa 31, 40-353 Katowice

☎ (+48 32) 256 81 49

✉ zof.zarzycka@gmail.pl

Piśmiennictwo/References

1. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1 – epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Cardiovascular Research* 2022;118:1385-412.
2. Yasmin F, Shujauddin S, Naeem A, et al. Exploring the impact of the COVID-19 pandemic on provision of cardiology services: a scoping review. *Cardiovasc. Med.* 2021;22(1):83-95.
3. Pepera G, Tribali M-S, Batalik L, et al. Epidemiology, risk factors and prognosis of cardiovascular disease in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic era: a systematic review. *Cardiovasc. Med.* 2022;23(1):28.
4. Suthakaran C, Adithan C. Therapeutic drug monitoring – concepts, methodology, clinical applications and limitations. *Health Administrator* XIX(1):2226.
5. Vittalrao A, Adhikarla A, Holla S, et al. Clinical awareness of therapeutic drug monitoring among medical students—A descriptive cross-sectional study *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2021;11(11):34-45.
6. Korb R. (red.). *Farmakologia*. PZWL, Wyd. II, Warszawa 2017.
7. Dyniewska-Adamska H. (red.). *Terapia monitorowana za pomocą oznaczeń stężenia leku we krwi*. Wydawnictwo TTM, Łódź, Wyd. I, 1994.
8. Orzechowska J, Juzwenko K. (red.). *Farmakologia kliniczna znaczenie w praktyce medycznej*. Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2012.
9. Bauer L. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. McGraw Hill, 2008.
10. Janiec W. (red.) *Kompendium farmakologii*. PZWL, Warszawa 2021.
11. Cynke-Rajtar G. (red.). PZWL. Warszawa 2015.
12. Chang D, Lin Ch, Tsao T, et al. Detecting Digoxin Toxicity by Artificial Intelligence – Assisted Electrocardiography. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021;18:3839.
13. Charfi R, Sassi M, Gaies E, et al. Digoxin therapeutic drug monitoring: age influence and adverse event. *La Tunisie Medicale* 2020;98(01).
14. Wyska E. *Farmakokinetyka podstawy i znaczenie praktyczne*. Medpharm 2013.
15. Zhao L, Yang P, Pengmei L, et al. Efficiency of individual dosage of digoxin with calculated concentration. *Clinical Interventions in Aging* 2014;9:1205-10.
16. Jankowski J, Jablecka A. Znaczenie magnezu w zaburzeniach rytmu serca, The significance of magnesium in cardiac arrhythmias. *Farmacja współczesna* 2009;2:49-52.
17. Hoffman K, Tutaj K, Bogdański P, i wsp. Hipomagnezemia u 34-letniego pacjenta z torbielowatością rdzenia nerek. *Hypomagnesemia in 34-aged patient with congenital renal tubular transport disorders*. *Farmacja współczesna* 2011;4:141-6.
18. Puścion-Jakubik A, Bartosiewicz N, Socha K. Is the Magnesium Content in Food Supplements Consistent with the Manufacturers' Declarations? *Nutrients* 2021;13:3416.
19. Iskrał M, Krasińska B, Tykarski A. Magnez — rola fizjologiczna, znaczenie kliniczne niedoboru w nadciśnieniu tętniczym i jego powikłaniach oraz możliwości uzupełniania w organizmie człowieka. *Via Medica* 2013.
20. Bancerz B, Duś-Zuchowska M, Cichy W, Matusiewicz H. Wpływ magnezu na zdrowie człowieka. *Prz Gastroenterol* 2012;7(6):359-66.
21. Karmańska A, Stańczak A, Karwowski B. Magnez aktualny stan wiedzy. *Bromat. Chem. Toksykol.* – XLVIII; 2015;4:677-89.
22. Di Nicolantonio JJ, Liu J, O'Keefe JH. Magnesium for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Open Heart* 2018;5(2):e775.

23. Chiuvè SE, Sun Q, Curhan GC, et al. Dietary and plasma magnesium and risk of coronary heart disease among women. J Am Heart Assoc. 2013;2(2):e000114.
24. Stühlinger H-G. Magnesium in Cardiovascular Disease Journal of Clinical and Basic Cardiology 2002;5(1):55-9.
25. Bojarowicz H., Dźwigulska P. Suplementy diety. Część III. Interakcje suplementów diety z lekami, Hygeia Public health 2012;47(4):442-7.
26. Charakterystyka produktu leczniczego Maglek B6 forte, tabletki powlekane. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/44780/characteristic> (dostęp online 20.06.2023).
27. Duraković Z, Vitezić D. Pharmacodynamics and pharmacokinetics in the elderly Period biol, 2013;115(4).
28. Kozłowski D. Method in the Chaos – a step-by-step approach to ECG interpretation. Eur J Transl Clin Med 2018;1(1):74-87.
29. Yang Y, Chen Ch, Duan P, et.al. The ECG Characteristics of Patients With Isolated Hypomagnesemia. Front. Physiol., 27 January 2021 Sec. Cardiac Electrophysiology Volume 11 – 2020.
30. Mansour M, Kalaoui M, Chammas E, et al. Unusual digoxin toxicity with myocardial injury. Journal of Electrocardiology 2017;50(6).

Usługi farmacji klinicznej – nowa jakość w ochronie zdrowia

W dniach 28-29 września 2023 roku w Warszawie odbędzie się I Sympozjum Polskiego Towarzystwa Farmacji Klinicznej współorganizowane z Instytutem Opieki Farmaceutycznej Akademii Ekonomiczno-Humanistycznej.

Tematem przewodnim wydarzenia będą usługi farmacji klinicznej w polskim systemie opieki zdrowotnej. Podczas Sympozjum poruszane będą zagadnienia związane m.in. z raportem Ministerstwa Zdrowia opublikowanym w grudniu 2022 roku (Rozwiązania w zakresie farmacji klinicznej oraz działalności farmaceutów w podmiotach leczniczych: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/raport-2022-rozwiazania-w-zakresie-farmacji-klinicznej-oraz-dzialalnosci-farmaceutow-w-podmiotach-leczniczych>). Program Sympozjum obejmuje zarówno aspekty usług farmacji klinicznej w obszarze szpitalnym, jak i podstawowej opieki zdrowotnej. Sympozjum ma charakter interdyscyplinarny, organizatorzy zapraszają do udziału przedstawicieli wszystkich zawodów medycznych. Dzięki bogatej tematyce wykładów i warsztatów, wydarzenie umożliwi osobom zainteresowanym rozwojem usług farmacji klinicznej poszerzanie wiedzy oraz wymianę doświadczeń. Treści poruszane w ramach wydarzenia mogą okazać się pomocne także osobom zarządzającym placówkami medycznymi, które chciałyby rozwijać ten obszar w swojej jednostce.

Farmacja kliniczna rozwija się dynamicznie, odpowiadając na złożone potrzeby pacjentów i osób wykonujących zawody medyczne w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej farmakoterapii. Mamy nadzieję, że Sympozjum na stałe zagości w kalendarzu corocznych spotkań, inspirując i wspierając rozwój farmacji klinicznej w Polsce oraz w innych krajach – wskazują organizatorzy.