

## Sydänglykosidit

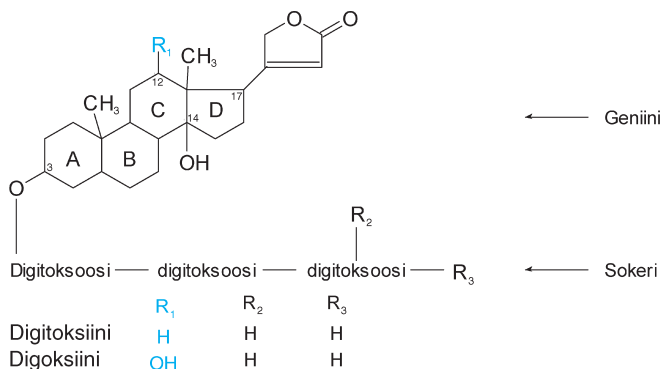
### Sydänglykosidien alkuperä ja kemia

Sydänglykosideja saadaan kasveista, joista tärkeimmät ovat *Digitalis purpurea*, *Digitalis lanata*, *Strophantus gratus* ja *Scilla maritima*. *Digitalis purpurea*sta saadaan mm. digitoksiinia. *Digitalis lanata*sta saadaan lanatosidi A:ta ja lanatosidi C:tä, jotka glukoosimolekyylin ja asetyyliryhmän poistamisen jälkeen muuttuvat digitoksiiniksi ja digoksiiniksi. Proskillaridiini on peräisin *Scilla maritima*sta. Sydänglykosideista käytetään usein yhteisnimitystä digitalis, ja niiden vaikutuksia sanotaan yleisesti digitalisvaikutuksiksi.

Aktiivinen sydänglykosidivaikutus määräytyy pääasiassa molekyylin *geniinosasta* (steroidi + laktonirengas; ks. kuva 31-1), mutta eri valmisteiden farmakokineettiset ominaisuudet ratkaisee *soke-rimolekyyl*i. Jo pienet steroidirunkoon liittyvien ryhmien muutokset muuttavat olennaisesti farmakologista aktiivisuutta ja kineettisiä ominaisuuksia. Niinpä esim. digitoksiini eroaa digoksiinista vain siten, että steroidimolekyylin C12-asemaisesta hiiliatomista puuttuu hydroksyyliiryhmä. Sydämeen kohdistuvan aktiivisen vaikutuksen edellytyksenä ovat kyllästämätön *laktonirengas*, hydroksyyliiryhmä 14-asemaisessa steroidirenkaan hiiliatomissa ja epätavallinen steroidiosan C- ja D-renkaiden cis-liittymä, jota ei tavata nisäkkään elimistössä esiintyvissä endogeenisissä steroideissa.

#### Historiaa

Merisipulin (*Scilla maritima*) käytöstä lääkkeenä on mainintoja jo ajalta ennen vuotta 1 000 eKr. Roomalaiset käyttivät merisipulia paitsi turvotuksia poistavana lääkkeenä, myös sen oksentelua aiheuttavan vaikutuksen takia. Kuitenkin vasta 1700-luvun lopulla sydänglykosidipitoiset rohdokset tulivat varsinaisesti käyttöön lääkkeinä. Englantilainen William Withering havaitsi, että sormustinkukan (*Digitalis purpurea*) vihreistä osista tehdyllä valmisteella oli tehoa vesipöhön hoidossa. Digitalisvaikutukset on jokseenkin täysin kuvattu jo 1785 ilmestyneessä teoksessa, joka perustui kymmenen vuoden tutkimuksiin ja havaintoihin. *Digitalis purpurea*n lehtiutteen olivat kauan sydämen vajaatoiminnan tärkein hoitomuoto, ja vasta 1900-luvulla oli sydänglykosidien kemia vähitellen täysin selvitetty. Tällä hetkellä tunnetaan kolmattasataa sydänglykosidia, jotka aiheuttavat sydänlihaskontraktion voimistumisen eli positiivisen inotropiisen vaikutuksen sydämessä. Vain pieni osa niistä on kliinisessä käytössä.



Kuva 31-1. Digitoksiinin ja digoksiinin rakenne.

## Sydänglykosidien vaikutukset

- *positiivinen inotrooppinen*

- *negatiivinen kronotrooppinen*

- *autonomiset*

Sydänglykosidien tärkeimmät farmakologiset vaikutukset ovat: 1) sydänlihaksen supistumiskyvyn voimistaminen (positiivinen inotrooppinen vaikutus), 2) vaikutus sydänlihaksen johtumissysteemin elektrofysiologisiin ominaisuuksiin (sydämen lyöntitiheyteen ja rytmiin kohdistuva vaikutus, useimmiten negatiivinen kronotrooppinen vaikutus) sekä 3) autonomisen hermoston säätelyyn kohdistuvia vaikutuksia. Laadultaan kaikkien sydänglykosidien vaikutukset ovat samanlaisia.

## Vaikutus sydänlihaksen supistuvuuteen

- *supistusnopeus*

- *laskimopaine*
- *minuuttitilavuus*

Sydänglykosidit vaikuttavat sydämen supistumiseen lisäämällä supistusnopeutta ja -voimaa. Relaksaatiovaiheeseen digitalis ei saattavasti vaikuta. Lopputuloksena on sydämen supistumisen kokonaiskeston lyheneminen. Vajaatoimintaisen sydämen kammiot tyhjäntyvät paremmin ja sydämen koko pienenee. Diastolen aikana laskimoveren tulo sydämeen helpottuu ja laskimopaine vähenee. Siten veren virtaus paranee ja sydämen minuuttitilavuus lisääntyy. Sydänlihaksen supistumiskyvyn paraneminen lisää diureesia sekä vähentää turvotuksia. Näitä hemodynaamisia vaikutuksia ei saada aikaan annettaessa digitalista terveelle henkilölle, sillä sydämenulkoiset kompensatiomekanismit toimivat sydämen vajaatoiminnassa eri tavoin kuin terveessä elimistössä. Sydänglykosidien vajaatoimintaisessa sydämessä aiheuttama supistumiskyvyn lisääntyminen ilmenee paineen nopeampana nousuna systolen aikana, suurempana lyöntivolyyminä sekä systolen keston lyhenemisenä. Olennainen merkitys on sydämen diastolisen volyymin pienemisellä. Toivotun paineen saavuttamiseksi yksittäisten sydänlihassyiden täytyy laajentuneessa sydämessä kehittää huomattavasti suurempi voima kuin normaalkokoisessa.

- *Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPaasin esto*

Sydänglykosidit estävät solussa natriumin ja kaliumin kulkua solukalvossa salpaamalla kuljetusta säätelevän entsyymien, adenosini-trifosfaatin (Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPaasi, natriumpumppu) toimintaa sitoutamalla sen α-alayksikköön (ks. myös tietoruutu L31). Tämä entsyymi kuljettaa Na<sup>+</sup>-ioneja solusta solunulkoiseen tilaan pitoisuusgradienttia vastaan. Kolmea ulos virtaavaa Na<sup>+</sup>-ionia kohti siirtyy tällöin kaksi K<sup>+</sup>-ionia solun sisään. Eston seurauksena solunsisäinen Na<sup>+</sup>-pitoisuus suurenee, mikä vähentää Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>-vaihtoa ja johtaa sydänlihaksessa solunsisäisen vapaan Ca<sup>2+</sup>-pitoisuuden suurenemiseen ja sydänlihassolun supistusvoiman paranemiseen.

- *vapaiden Ca<sup>2+</sup>-ionien lisääntyminen*

Sydänlihaksen supistuminen käynnistyy Na<sup>+</sup>-ionien virratessa nopeasti solun sisään, jolloin solukalvon Ca<sup>2+</sup>-kanavat myös hetkellisesti avautuvat. Solun sisään virtaavat Ca<sup>2+</sup>-ionit vapauttavat sarkoplasmiseen verkostoon varastoituneita Ca<sup>2+</sup>-ioneja. Sytoplasmassa Ca<sup>2+</sup>-ionipitoisuuden suureneminen käynnistää sen jälkeen aktiinin

ja myosiinin välisen interaktion ja lihassupistuksen. Supistuksen jälkeeseen soluun virrannut  $\text{Ca}^{2+}$  poistuu solun ulkoiseen tilaan erityisen  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -vaihtajan avulla.

### Sydänglykosidien vaikutus lyöntitiheyteen ja rytmiin

Terapeuttisilla digitalisipitoisuuksilla ei ole merkittävää suoraa vaikutusta sinussolmukkeeseen. Sydämen lyöntitiheys kuitenkin usein harvenee sydämen vajaatoimintapotilailla, koska sympaattisena heijasteena esiintyvä takykardia jää pois sydänlihaksen supistusvoiman lisääntyttyä. Eteis-kammiosolmukkeessa digitalis pidentää ärsytyksen johtumisaikaa. Tämä aiheutuu lähinnä lisääntyneestä parasympaattisesta ja vähentyneestä sympaattisesta tonuksesta sekä solmukkeen herkkyyden vähenemisestä adrenergisille vaikutuksille.

Digitaliksella on myös kliinisesti tärkeä, eteis-kammiosolmukkeen refraktaarivaihetta pidentävä suora vaikutus. Annosten suurentuessa terapeuttisista toksisiksi sydänglykosidit saattavat täysin estää johtumisen eteisestä kammioihin. Purkinjen säikeissä jo pienehkö sydänglykosidipitoisuus pienentää johtumisnopeutta. Terapeuttiset sydänglykosidipitoisuudet vähentävät ja toksiset annokset lisäävät Purkinjen säikeiden automatismia. Toksiset annokset lisäävät sydämen solujen kykyä muodostaa spontaaneja impulsseja ja toimia sydämen tahdistajina. Tämä selittää digitaliksen liika-annoksen yhteydessä usein ilmenevät ektooppisesta lähtökohdasta peräisin olevat rytmihäiriöt.

Sydämen vajaatoimintaan liittyy usein eteisvärinä, jolloin vain osa eteisen impulsseista johtuu kammioihin, mikä aiheuttaa epäsäännöllisen kammiorytmin. Suuri joukko impulsseista tulee kammioihin lihaksen ollessa vielä osittain refraktaarivaiheessa. Tämän vuoksi kammiodien supistukset jäävät epäsäännöllisiksi ja heikoiksi. Sydänglykosidien aiheuttama eteis-kammiosolmukkeen refraktaariajan piteneminen johtaa siihen, että aikaisempaa pienempi määrä eteisimpulsseja pääsee etenemään kammioihin. Sopivasti digitalista annostelemalla eteis-kammiosolmuke voidaan saada päästämään eteenpäin 60–70 impulssia minuutissa. Tällöin kammiot voivat supistua riittävän tehokkaasti, vaikka supistukset edelleen ovatkin epäsäännöllisiä. Eteislepatuksessa voidaan sydänglykosidia antamalla eteis-kammiosolmukkeen katkosaste sovittaa tarkoituksenmukaiseksi ja vakauttaa solmukkeen toimintaa. Joskus sydänglykosidit muuttavat eteislepatuksen eteisvärinäksi, mikä saattaa hoidon kanalta olla eduksikin.

### Sydänglykosidien vaikutukset autonomiseen hermostoon

Sydänglykosidien autonomiseen hermostoon kohdistuvat vaikutukset ovat moninaisia ja saattavat vaihdella annoksen, sairauden ja

- *eteis-kammiosolmuke*
  - *autonominen*

- *suora*

- *Purkinjen säikeet*

- *vaikutus eteisvärinässä*

- *vaikutus eteislepatuksessa*

Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet

- *parasympaattinen tonus*

hoidon keston mukaan. Digitaliksen suorat ja autonomisen hermoston kautta välittyvät vaikutukset saattavat joskus olla myös vastakkaisia. Yleisesti voidaan sanoa, että terapeuttiset digitalispitoisuudet lisäävät parasympaattista tonusta. Jo sangen pienet digitalispitoisuudet lisäävät kammioiden sekä verisuonten baroreseptorien herkkyyttä. Tämä johtaa lisääntyneeseen parasympaattiseen vaikutukseen sydämessä. Toksiset digitalisannokset aiheuttavat sen sijaan sympaattisen tonuksen voimistumisen.

### Sydänglykosidien hemodynaamiset vaikutukset

- *vaikutukset terveessä sydämessä*

Sydänglykosidien vaikutukset terveessä sydämessä eivät tule esiin sydämen minuuttivolyymin lisääntymisenä ekstrakardiaalisten vaikutusten takia. Glykosidit supistavat terveillä sekä arterioleja että laskimoita. Inotrooppinen vaikutus sydänlihakseen ei heijastu sydämen lisääntyneenä minuuttitulavuutena, koska homeostaattiset mekanismit säätävät minuuttitulavuuden sellaiselle tasolle, ettei verenpaine nouse.

- *vaikutukset vajaatoiminnassa*

Sydämen vajaatoiminnassa sympaattisen hermoston aktiivisuus on lisääntynyt ja plasman noradrenaliini-, reniini- ja vasopressiini-pitoisuudet ovat suurentuneet elimistön pyrkiessä estämään verenpaineen laskun. Tämän seurauksena perifeeriset verisuonet ovat supistuneet. Lisääntynyt sympaattinen tonus pitää yllä verenkierron vastusta ja verenpainetta ja kokonaisverenvirtaus on vähentynyt. Laskimoveren paluu sydämeen ja sydämen diastolinen kuormitus ovat lisääntyneet. Digoksiini laajentaa sydämen vajaatoiminnassa arterioleja ja laskimoita, mikä johtuu sydämen tehostuneen supistusvireyden mahdollistamasta sympaattisen hermoston aktiivisuuden vähenemisestä.

### Sydänglykosidien haittavaikutukset

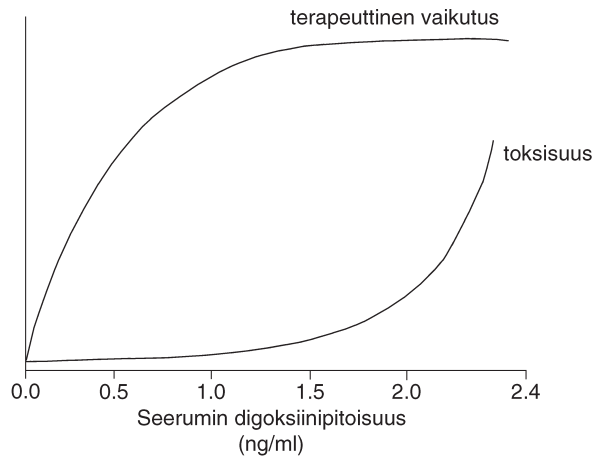
Sydänglykosidien terapeuttinen leveys on varsin pieni (kuva 31-2). Hoitoalueella ei varsinaisia sivuvaikutuksia juurikaan esiinny. Liika-antoon liittyviä toksisia oireita on tutkimusten mukaan ilmennyt 7–23 %:lla digitalista käyttäneistä potilaista. Sydänglykosidien aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleinen syy lääkereaktioiden vuoksi tarvittuihin sairaalahoitoihin. Digitalismyrkytys saattaa joutaa hengenvaarallisiin rytmihäiriöihin.

### Krooninen digitalismyrkytys

- *kardiaaliset oireet*

Kardiaaliset myrkytysoireet esiintyvät varsin monenlaisina rytmihäiriöinä. Osa näistä on sellaisia, joita sydänlihassairaus sinänsä

## 31. Sydänglykosidit



Kuva 31-2. Terapeuttisen tehon ja toksisten vaikutusten suhde seerumin digoksiinipitoisuuteen.

saattaa aiheuttaa ja joiden tunnistaminen digitaliksen aiheuttamiksi tuottaa tämän takia vaikeuksia. Tavallisimpia rytmihäiriön muotoja sydänglykosidien liika-annon yhteydessä ovat kammioekstrasystoliat joko bigeminian tai multifokaalisten ekstrasystolioiden muodossa. Muita sydänglykosidien kardiaalisia myrkytysoireita ovat supraventrikulaarinen takykardia, johon liittyy eteis-kammiokatkos, kammiotakykardia, eteisvärinä, jossa kammiofrekvenssi on alle 50 minuutissa ja jossa samanaikaisesti esiintyy kammiolisälyöntejä, sekä sinusrytmi, johon liittyy II tai III asteen eteis-kammiokatkos. Kuvassa 31-3 nähdään tyypillinen bigeminia-EKG.

Sydämen vajaatoiminnan oireiden vaikeutuminen digitalishoidon aikana voi olla intoksikaation merkki. Munuaisten vajaatoiminta hidastaa erityisesti digoksiinin eliminoitumista, ja glykosidien puoliintumisaika plasmassa pitenee. Vanhuksilla kreatiniinipuhdistuma saattaa olla pienentynyt, vaikka seerumin kreatiniinipitoisuus on normaali. Siten piilevä munuaisten vajaatoiminta on heillä yksi digitalismyrkytykselle herkistävä tekijä. Muita ovat hypokalemia, joka herkistää sydäntä etenkin takyarytmisille häiriöille, hyperkalsemia, hypomagnesemia ja hypoksia. Sairauksista hypotyreoosi herkistää potilaita digitalisvaikutukselle, hypertyreoosi taas vähentää digitalisvastetta. Muita kuin sydänperäisiä digitalismyrkytyksen oireita on esitetty taulukossa 31-1. Pahoinvoinnin ja oksentelun perusteella on helppo epäillä digitalismyrkytystä, mutta myös pelkkä ruokahaluttomuus ja siitä johtuva vähittäinen laihtuminen saattavat olla digitalismyrkytyksen oireita. Kroonisten myrkytysoireiden diagnostiikassa voidaan käyttää apuna seerumin glykosidipitoisuuden määrittämiä. Laboratorioarvot on kuitenkin suhteutettava kliniseen kuvaan, jossa EKG:lla on merkittävä osa. Kroonisen digitalismyrkytyksen hoito edellyttää luonnollisesti sydänglykosidilääkityksen keskeyttämistä. Hoitamattomana digitalismyrkytys voi johtaa potilaan kuolemaan. Hengenvaarallisessa digoksiinimyrkytyksessä voidaan käyttää spesifistä digoksiinivasta-ainetta (puhdistettuja Fab-

- *ekstrasystoliat*
- *takykardiat*
- *eteis-kammiokatkos*
- *herkistävät tekijät*
  - *munuaisten vajaatoiminta*
  - *hypokalemia*
  - *hyperkalsemia*
  - *hypomagnesemia*
  - *hypoksia*
  - *ekstrakardiaaliset oireet*
- *diagnostiikka*

TIETORUUTU L31

**SYDÄNLIAHAKSEN SUPISTUMISVOIMAN LISÄÄMINEN**

Kalsium on keskeinen sydänlihaksen supistumiselle. Supistuksen loppuvaiheessa se säätelee aktiini- ja myosiinifilamenttien liukumista toisiinsa nähden. Aktiinin ympärillä on tropomyosiinin muodostama kierre, joka estää myosiinin ja aktiinin tarttumisen toisiinsa lepotilassa. Troponiini C:stä, I:stä ja T:stä koostuva troponiini-kompleksi on troponiini T:n avulla kiinnittynyt tropomyosiiniin ja troponiini I:n avulla aktiiniin. Kalsiumin sitoutuminen troponiini C:hen muuttaa troponiini I:n avaruusrakennetta löyhdyttäen sen ja aktiinin välistä sidosta, jolloin tropomyosiini siirtyy ja aktiinin ja myosiinin välinen kontakti tulee mahdolliseksi.

Sydänlihaksen relaxoituuessa kalsium irtaota troponiini C:stä ja kalsiumia siirtyy sarkoplasmiseen verkostoon tai ulos solusta.  $Ca^{2+}$ -ATPaasi siirtää kalsiumia sarkoplasmiseen verkostoon, ja tämän entsyymien aktiivisuutta rajoittaa fosfolambaani-niminen proteiini. Solukalvossa kalsiumin ulosvirtauksesta huolehtii  $Na^+$ - $Ca^{2+}$ -vaihtaja, jonka aktiivisuuteen  $Na^+$ ,  $K^+$ -ATPaasi (natriumpumppu) vaikuttaa.

Syklinen AMP lisää proteiinkinaasi A:n (PKA) aktiivisuutta, mikä johtaa solupinnan jännitteen säätelemän kalsiumkanavan fosforylaatioon ja kalsiumin sisäänvirtauksen lisääntymiseen. Tällöin sarkoplasmisesta verkostosta vapautuu sinne varastoitunutta kalsiumia, joka voi sitoutua troponiini C:hen. Lihassupistuksen ohella cAMP vaikuttaa myös sydänlihaksen relaxaatiovaiheeseen, sillä sen stimuloima fosfolambaaniin fosforylaatio poistaa tämän proteiinin  $Ca^{2+}$ -ATPaasia estävän vaikutuksen ja lisää kalsiumin ottoa sarkoplasmiseen verkostoon.

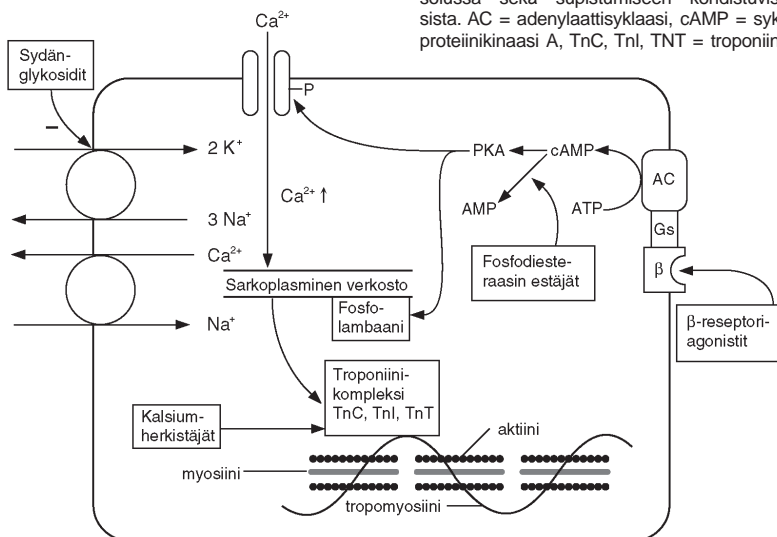
$\beta$ -reseptorin aktivoiminen lisää stimuloivan  $G_s$ -proteiinin välityksellä adenyylaattisyklaasin aktiivisuutta ja cAMP:n pitoisuutta ja aktivoi PKA:n. Sydämen äkillisen vajaatoiminnan hoidossa voidaankin käyttää mm.  $\beta_1$ -reseptoreja stimuloivia dobutamiinia tai dopeksamiinia. Myös dopamiini stimuloi isohkoina annoksina (4–10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )  $\beta_1$ -reseptoreja; pienemmät annokset vaikuttavat lähinnä munuaisten dopamiinireseptoreihin lisäten verenvirtausta ja glomerulussuodoksen määrää. Suuret dopamiiniannokset stimuloivat myös verisuonten seinämän  $\alpha_1$ -reseptoreja aiheuttaen verisuonten supistumista. Syklisen AMP:n pitoisuutta voidaan suurentaa myös salpaamalla sitä hajottavaa entsyymiä, fosfodiesteraasia. Tällä tavoin vaikuttavia amrionia ja milrionia on käytetty lyhyitä aikoja vaikean vajaatoiminnan hoidossa.

Solun suurentunut kalsiumpitoisuus välittää myös sydänglykosidien vaikutuksen. Glykosidit jarruttavat solukalvolla  $Na^+$ ,  $K^+$ -ATPaasin toimintaa, jolloin solunsisäinen natriumpitoisuus suurenee ja kalsiumia solusta pois pumppaavan  $Na^+$ - $Ca^{2+}$ -vaihtajan toiminta vaihenee.

Supistuvien proteiinien kalsiumherkyyttä parantavat lääkeaineet ovat uudentyypisiä, vilkkaan tutkimuksen kohteena olevia yhdisteitä. Levosimendaani stabiloi troponiini C:n konformaatiota kalsiumin yhteydessä, pimobendaani taas lisää troponiini C:n kykyä sitoa kalsiumia.

Risto Huupponen

Kaavio sydänlihaksen supistumiseen liittyvistä tapahtumista solussa sekä supistumiseen kohdistuvista lääkevaikutuksista. AC = adenyylaattisyklaasi, cAMP = syklinen AMP, PKA = proteiinkinaasi A, TnC, TnI, TnT = troponiini C, I ja T.



## 31. Sydänglykosidit

fragmentteja), joiden avulla voidaan tehokkaasti neutraloida digoksiinia.

### Sydänglykosidien pitoisuuden mittaaminen

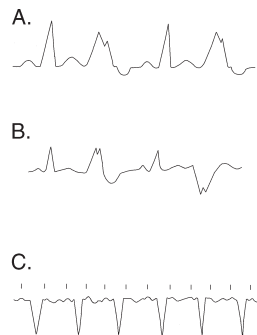
Digoksiinin määrittämisellä on arvoa kliinisissä tiloissa, joissa potilaan oireet viittaavat liika-antoon, mutta saattavat myös johtua sydänlihaksen sairaudesta sellaisenaan. Digoksiinin pitoisuus hoitoalueella on eri tutkimusten mukaan 0,6–2,5 nmol/l. Kuitenkin esim. lapset näyttävät sietävän myös verrattain suuria digoksiinipitoisuuksia hoidon ylläpitovaiheessa. Seerumin glykosidipitoisuus tulisi mitata näytteistä, jotka on otettu vähintään 12 tuntia edellisen lääkeannoksen jälkeen (vakaassa tilassa). Aiheet seerumin glykosidipitoisuuden määrittämiseksi on esitetty taulukossa 31-2. On painotettava kuitenkin sitä, että seerumin glykosidipitoisuuden määrittäminen on vain viitteellinen apukeino, jota voidaan käyttää kliinisen digitalisaation asteen arvioinnin lisänä, mutta ei hoidon yksinomaisena ohjausperusteena.

### Sydänglykosidien vaiheet elimistössä

Kemiallisen rakenteen samanlaisuudesta huolimatta sydänglykosidien imeytyminen, metabolia ja erityis ovat varsin yksilöllisiä. Tutkimustekniikan ja yksilöllisten vaihtelujen vuoksi ei absoluuttisia lukuja eri glykosideista voi esittää. Taulukossa 31-3 on esitetty digoksiinin ja proskillaridiinin sekä digitoksiinin (ei enää rekisteröity Suomessa) farmakokineettisistä ominaisuuksista. Suomessa ylivoimaisesti eniten käytetty digitalisglykosidi on digoksiini.

Polaarinen digoksiini on veressä vain heikosti proteiiniin sitoutuneena, ja se jakautuu elimistössä siten, että munuaisissa ja sydämessä pitoisuudet ovat suurimmat. Sydänlihaksen digoksiinipitoisuus on monikymmenkertainen seerumin pitoisuuteen verrattuna. Digoksiini sitoutuu sydänlihaksessa vain osittain spesifisiin reseptorikohtiin. Digoksiini suodattuu glomeruluksissa eikä polaarisen aineena juurikaan imeydy takaisin tubuluksissa. On myös viitteitä siitä, että munuaistiehyissä tapahtuisi jonkin verran aktiivista eritystä. Pääosa digoksiinista erittyy muuttumattomana virtsaan, vähäinen osa on metaboloituneena sydänaktiivisiksi digoksigeniinibis- ja digoksigeniinimonodigitoksosideiksi sekä inaktiiviseksi dihydrodigoksiiniksi. Myös digoksigeniinia ja dihydrodigoksigeniinia tavataan virtsassa. Enterohepaattinen kierto on vähäistä. Digoksiinin pitoisuus selkäydinnesteessä on hoidon ylläpitovaiheessa keskimäärin 1/3 seerumin pitoisuudesta. Digoksiini pääsee istukan läpi jo varhaisraskauden aikana.

Munuaisten vajaatoiminta vähentää digoksiinin erittymistä, ja digoksiinin ja kreatiniinin erityis ovat suorassa suhteessa toisiinsa (kuva 31-4). Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville on digoksiinin annosta vähennettävä tuntuvasti. Myös vanhuksilla, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus on normaali, saattaa munuaisten toiminta olla



Kuva 31-3. A. Kammioperäisiä lisälyön-  
tejä bigemianin muodossa. B. Bidirek-  
tionaalinen ekstrasystolia. C. Eteisperäi-  
nen takykardia, johon liittyy eteis-kam-  
miokatkos 2:1 (V-kytensä). Kammiokom-  
pleksi seuraa vain joka toista P-aal-  
toa.

Taulukko 31-1. Sydänglykosidien aiheuttamia ekstrakardiaalisia myrkytysoireita.

Ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu
Värinäön häiriöt (keltaisen ja vihreän näkeminen), kaksoiskuvat, ohimenevä amblyopia, näön hämärtyminen, skotoomat
Väsymys, huimaus, päänsärky
Levottomuus, ärtyvyys, epileptoformiset kouristelut
Hallusinaatiot, disorientoituminen, delirium, afasia, stupor, tajunnan menetys
Trigeminusneuralgia, parestesiat, sensoriset häiriöt

Taulukko 31-2. Seerumin sydänglykosidipitoisuuden määrittämisen aiheet.

TOKSISUUDEN EPÄILY
kardiaalisia tai ekstrakardiaalisia oireita
SUURI TOKSISUUSRISKI
munuaisten vajaatoiminta, vanhuksat, suuri digoksiinin ylläpitoannos
HYPODIGOKSINEMIAN EPÄILY
lääkkeen otto laiminlyöty, malabsorptio, riittämätön annos
VALMISTEEN VAIHTAMINEN

## Hengityselimistöön, verenkiertoon ja ruoansulatuskanavaan vaikuttavat lääkeaineet

Taulukko 31-3. Sydänglykosidien farmakokineettisiä ominaisuuksia.

Glykosidi	Hyötyosuus nautittuna per os (%)	suoneen annon jälkeinen vaikutuksen huippu (min)	puoliintumis-aika plasmassa (h)	Sitoutuminen plasman proteiineihin %	Eliminoituminen	
Digoksiini	65–85	10–20	1–4	30–40	20–30	Pääosa muuttumattomana virtsaan, vähän eritystä suoleen
Digitoksiini	90–100	56	4–12	96–196	97	Pääosa metaboloituneena virtsaan; enterohepaattinen kierto
Proskillaridiini	20	5-10	1	45	runsas	Metaboloituu nopeasti lähes täysin

selvästi heikentynyt, ja tämän vuoksi digoksiiniannosten tulee olla pienempiä.

- *proskillaridiini*

Proskillaridiini hydrolysoituu helposti mahahapon vaikutuksesta, imeytyy puutteellisesti kaksivaiheisesti mahasta ja suolistosta ja metaboloituu nopeasti.

### Sydänglykosidien interaktiot

- *kalium*

Sydänglykosidien käytön yhteydessä merkittävin interaktio on diureettien aiheuttama hypokalemia, joka herkistää sydänlihasta sydänglykosidien aiheuttamille takyarytmioille mutta heikentää supistuvuutta. Myös magnesiumin puute herkistää sydäntä digitalisa-rytmioille.

- *kalsium*

Sydänglykosidit ja kalsiumioni vaikuttavat synergistisesti, joten kalsiumin antoa digitalista saaneen potilaan laskimoon on syytä välttää.

- *imeytymiseen vaikuttavat aineet*

Imeytymismuutoksia on havaittu lähinnä hitaasti liukenevia digoksiinivalmisteita käytettäessä. Lääkkeet, jotka nopeuttavat mahan tyhjenemistä ja suoliston motiliteettia, vähentävät digoksiinin imeytymistä (metoklopramidi). Samaan tulokseen saattavat johtaa koles-tyramiini, magnesiumtrisilikaattia sisältävät antasidit ja runsas ras- van ja kuidun käyttö ravinnossa. Antikolinergien samanaikainen käyt- tö näyttää lisäävän digoksiinin imeytymistä ilmeisesti pidentämällä imeytymiseen käytettävissä olevaa aikaa.

- *rytmihäiriölääkkeet*

Kinidiini- ja verapamiilihoidon alkaminen digoksiinia saavalla potilaalla suurentaa selvästi digoksiinin pitoisuutta veressä. Digok- siinia vapautuu kudoksista, ja sen erittyminen munuaisten kautta vä- henee. Kinidiinihoito edellyttää digoksiiniannoksen pienentämistä.

- *itrakonatsoli*

Sienilääke itrakonatsoli lisää seerumin digoksiinipitoisuutta ja vähentää sen munuaispuhdistumaa.



## Sydänglykosidien kliininen käyttö

Sydänglykosidien tärkein kliininen käyttöaihe on systolinen sydämen vajaatoiminta, erityisesti niillä potilailla, joilla oireet jatkuvat ACE:n estäjän, verisuonia laajentavan beetasalpaajan ja diureetin käytöstä huolimatta. Lisättäessä digoksiini potilaan lääkitykseen tulee ottaa huomioon yhteiskäytön mahdolliset haitat. Digoksiinihoito vähentää sairaalahoidon tarvetta sydämen vajaatoimintapotilailla ja lievittää potilaiden oireita.

Keskustelua digitaalisen hyödyllisyydestä sydämen vajaatoiminnan hoidossa on käyty pitkään. Eräiden muiden inotrooppisten lääkkeiden kroonisen käytön on nimittäin todettu jopa lisäävän vajaatoimintapotilaiden kuolleisuutta. Äskettäin valmistuneen laajan, noin 7 000 potilasta käsitäneen lumekontrolloidun tutkimuksen mukaan (The Digitalis Investigation Group, 1997) digoksiini ei kuitenkaan vaikuta haitallisesti sydämen vajaatoimintaa sairastavan potilaan ennusteeseen. Toisaalta digoksiinilla ei ole ACE:n estäjien tapaan kuolleisuutta vähentävää vaikutusta. Digoksiini voi olla käyttökelpoinen hoitovaihtoehto erityisesti silloin, kun vajaatoimintaan liittyy eteisvärinä.

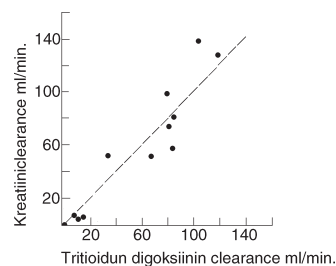
Eteisvärinän ja -lepatuksen yhteydessä digoksiini hidastaa nopeaa rytmiä. Sitä voidaan käyttää myös paroksysmaalisen supraventrikulaarisen takykardian ehkäisyyn ja hoitoon.

Digoksiinin tavallinen ylläpitoannos aikuisilla on 0,0625–0,375 mg päivässä suun kautta. Hoito voidaan yleensä aloittaa suoraan ylläpitoannoksella, ja siinä on tärkeää muistaa lääkeinteraktioiden mahdollisuus. Vanhuksille ja munuaisten vajaatoimintaa sairastaville annoksen on oltava riittävän pieni.

Sairas sinus-oireyhtymä sekä II tai III asteen eteis-kammiokatkos ovat digitaalishoidon vasta-aiheita, ellei potilaalla ole sydämentahdistinta. Wolff–Parkinson–Whiten (WPW) oireyhtymässä ei digitaalista saa myöskään käyttää.

Risto Huupponen

### • vajaatoiminta



Kuva 31-4. Digoksiinin renaalisen erityksen riippuvuus glomerulussuodoksen (kreatiiniinipuhdistuma) määrästä (Amer J Med Sci 1966;251:133).

### • rytmihäiriöt

### • annos

#### Valmisteita

*Digoxinum*, Digoksiini (Digoxin®)  
*Proscillaridinum*, proskillaridiini (Talusin®)

### • vasta-aineet

