

# Digoksiin – kas vanima südameravimi kasutamisel järgitakse ettenähtud soovitusi?

Katrin Kurvits<sup>1</sup>, Roland Rulli<sup>2, 3</sup>, Maia Uusküla<sup>1</sup>, Ott Laius<sup>1</sup>

„Andsin talle *Digitalis*'e tõmmist tugevamana kui tavaliselt, nimelt 2 drahmi kuni 8 untsi. Leides sellest leevendust, jätkas ta selle võtmist pärast diureetilise toime ilmumist vastupidi antud juhiste. Sellele järgnenud haigus oli tõeliselt murettekitav, see kestis intervallidena mitu päeva, tema pulss langes 40-ni minutis, iga objekt paistis tema silmis rohelisena ja öökimiste vahel lamas ta minestusele lähenevas olekus.“

William Withering, 1785

Südameglükosiide on südamehaiguste ravis kasutatud enam kui kahe sajandi vältel. Praeguste ravijuhendite kohaselt kasutatakse digoksiini ja teisi südameglükosiide lisaravina kroonilise süstoolse südamepuudulikkuse korral angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori, beetablokaatori ja mineralokortikoidireseptori antagonistide järel eesmärgiga vähendada südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimisi (1). Kodade virvendusarütmia patsientidel võib digoksiini kasutada, et vähendada vatsakeste löögisagedust, kui esmaabiravi ravigest ei piisa (2).

Digoksiini kasutamise teeb kliinilises praktikas keeruliseks mürgistuse ja sellest tulenevate raskete kõrvaltoimete risk. Digoksiinil on kitsas terapeutiline vahemik, mis tähendab, et efektiivse ja toksilise annuse erinevus on väike. Optimaalseks ravivastuseks peaks

digoksiini kontsentratsioon veres olema 0,5–0,8 ng/ml, eluohtlikud rütmihäired ja teised toksilise ilmingud tekivad oluliselt suurema tõenäosusega, kui digoksiini kontsentratsioon veres tõuseb üle 2,0 ng/ml (3). Üleannustamine ja sellest tulenev mürgistus on tõenäolisem eakatel, sest neil on digoksiini ekspositsiooni suurendavate tegurite (vähenenud neerufunktsioon, väiksem lihasmass, samaaegne digoksiinisisaldust suurendavate ravimite kasutamine jt) esinemine sage, samuti on ohustatud neerupuudulikkuse, elektrolüütide tasakaalu häiretega ja hüpotüreosiga patsiendid (4). Digoksiini soovitatav ööpäevane säilitusannus on 0,125–0,25 mg, ekspositsiooni suurenemist soodustavate teguritega patsientidel tuleb kasutada väiksemaid annuseid (0,0625–0,125 mg) (5). Üleannustamise ennetamiseks on sellistel patsientidel soovitatav ravi ajal regulaarselt (3–6kuuse intervalliga) määrata veres digoksiinisisaldust (6).

Digoksiinimürgistuse kliinilisteks ilminguteks on tavaliselt seedetrakti (iiveldus, oksendamine) ja neuroloogilised sümptomid (segasusseisund, nõrkus) ning südame rütmihäired. Tekkida võib peaaegu

igat tüüpi rütmihäireid ja tavaline on mitme rütmihäire samaaegne esinemine. Raskematel juhtudel võivad eluohtlikud rütmihäired põhjustada südameseiskust ning lõppeda surmaga (7).

Digoksiini tõhususe kohta on vastakaid andmeid. Hiljutine metaanalüüs viitab, et südamepuudulikkuse ja kodade virvendusarütmia ravi digoksiiniga võib suurendada suremusrisi (8). Samas näitas platseeboga kontrollitud suurim juhuslikustatud uuring südamepuudulikkusega patsientidel (*DIG trial*), et digoksiin ei mõjutanud üldist suremust ning vähendas haiglaravi vajadust võrreldes platseeboga (9).

Digoksiinimürgistuste esinemisagedus Eestis ei ole teada. Kirjanduse andmetel esineb seda aastas hinnanguliselt 4–5%-l kasutajatest (10) ja enam kui kolmveerandil juhtudest on vaja haiglaravi (11). 2018. aastal teatati Ravimiametile kolmel korral digoksiini kasutamisel tekkinud tõsistest kõrvaltoimetest (12).

Kuigi Eestis on digoksiini kasutamine viimase 20 aasta jooksul märkimisväärselt vähenenud (defineeritud päevadooside arv tuhande inimese kohta ööpäevas oli 1999. aastal 15,1; 2018. aastal 3,1) (13), on hiljutise südamepuudulikkusega patsientide ravi kvaliteedi kliinilise auditi hinnangul digoksiini kasutamine südamepuudulikkuse haiglaravis endiselt ebaproportsionaalselt sage (14).

Uurimuse eesmärk oli kirjeldada digoksiini kasutamist Eestis ja hinnata, kui suurel määral on kasutamine kooskõlas ajakohase ravimiteabega, ning teha kindlaks

<sup>1</sup> Ravimiamet.

<sup>2</sup> TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut.

<sup>3</sup> TÜ Kliinikumi psühhiaatriklinik

Kirjavahetajaautor:

Katrin Kurvits

katrin.kurvits@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:

südameglükosiidid, digoksiin, mürgistus

kasutajate arv, kellel diagnoositi digoksiinimürgistus.

## MEETODID

Eesti Haigekassa retseptikeskusele tehti päring digoksiini (ATC kood C01AA05) retseptide kohta, mis ravikindlustusega isikud oli perioodil 01.01.2017–30.06.2019 välja ostnud. Järjestikuste digoksiiniretseptide põhjal arvatati vastavalt retseptil märgitud annustamis skeemile ja välja ostetud ravimi kogusele digoksiini raviepisoodid. Kui ravimivaba periood oli enam kui 30 päeva, arvati järgmise retsepti väljaostmine uueks raviepisoodi alguseks.

Eakateks arvati kasutajad, kes uuringuperioodi esimese retsepti alusel ravimit ostes olid 65aastased ja vanemad. Digoksiini kasutamise näidustus määrati digoksiiniretseptile märgitud diagnoosi põhjal: südamepuudulikkus RHK-10 (rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versioon) koodiga I50, I11.0, I13.0, I13.2 ning kodade virvendus RHK-10 koodiga I48.

Lisaks tehti digoksiini kasutanud isikute kohta järgmised päringud: perioodil 01.01.2017–30.06.2019 digoksiiniga kliiniliselt olulist koostoimet omavate ravimite väljaostetud retseptide, perioodil 01.01.2017–30.06.2019 kreatiniini- ja digoksiinisalduse määramiste, perioodil 01.01.2015–30.06.2019 neerupuudulikkuse ja hüpotüreose diagnoosiga raviarvete ning perioodil 01.01.2017–30.06.2019 mürgistuse ja arütmia diagnoosiga raviarvete kohta.

Kliiniliselt olulise koostoimega ravimiteks arvati ravimid, mille oli ravimite koostoimete andmebaasis Inxbase digoksiiniga koostoime, mille raskusaste oli D või C ja dokumentatsiooni tase 4 või 3 (15). Kooskasutamiseks peeti juhtumeid, kui digoksiiniga koostoimet omava ravimi raviepisood langes ajaliselt kokku digoksiini raviepisoodiga vähemalt 60 päeva ulatuses, v.a lühiajaliselt kasutatavad ravimid (klaritromütsiin, gentamütsiin, itrakonasool, indometatsiin), mille

puhul kooskasutamise lävendiks oli 5 päeva. Koostoimet omavate ravimite raviepisoodid arvatati sarnaselt digoksiiniga, nagu on kirjeldatud eespool.

Digoksiini kasutajatel uuriti kaasuva neerupuudulikkuse ja hüpotüreose esinemist. Neerupuudulikkus määrati isiku eelneva (kahe aasta jooksul) või digoksiinravi ajal neerupuudulikkuse diagnoosiga (RHK-10 koodid N17–N19, I12.0, I13.1, I13.2; põhi- või kaasuva diagnoosina) raviarve põhjal. Hüpotüreos määrati isiku eelneva (kahe aasta jooksul) või digoksiinravi ajal hüpotüreose diagnoosiga (RHK-10 koodid E03, E02; põhi või kaasuva) raviarve põhjal.

Digoksiini- ja kreatiniinisaldust määrava analüüsi tegemiseks peeti laboriuuringuid, mis olid haigekassa tervishoiuteenuste loetelu järgi koodidega 66143 ja 66102 ning mis langesid ajaliselt kokku digoksiini raviepisoodiga.

Digoksiinimürgistuseks arvati RHK-10 koodiga T46.0 raviarve, mis langes digoksiini raviepisoodile. Lisaks uuriti südame rütmi- ja juhtehäire või südameseiskuse diagnoosiga (RHK-10 koodid R00.1, I49.5, I44.0–I44.3, I45.5, I47.2, I49.0, I49.3, I46) raviarvete kokkulangemist digoksiini raviepisoodiga, sest need võivad viidata võimalikule digoksiinimürgistusele (3).

Vaadati ka digoksiini piirkondlikku kasutamist, lähtudes digoksiini väljastanud apteegi asukohast. Arvatati 65aastaste ja vanemate digoksiini kasutajate arv 1000 elaniku kohta maakondade kaupa 2018. aastal. Rahvastiku paiknemise arvestamiseks kasutati 2018. aasta (1. jaanuari seisuga) rahvaarvu (16).

Andmete analüüsiks kasutati kirjeldava statistika meetodeid. Digoksiini annuse rühmadevaheliseks võrdlemiseks kasutati Student t-testi ja dispersioonanalüüsi. Logistilise regressiooni abil hinnati mürgistuse, arütmiate või südameseiskuse diagnoosiga statsionaarse ravi arvete seost digoksiini kasutajaid kirjeldavate näitajatega.

Statistiliselt oluliseks peeti p-väärtust  $< 0,05$ . Andmeid analüüsiti andmetöötlustarkvaraga RStudio (R versioon 3.6.0) (17).

## TULEMUSED

Perioodil 01.01.2017–30.06.2019 väljastati 99 274 digoksiini retsepti 13 368 patsiendile. Uuringuperioodil vähenes digoksiini kasutajate arv järjepidevalt – keskmiselt 12% kvartalis. Digoksiini kasutajad olid keskmiselt 77aastased (standardhälve (sd) 11, vahemik 0–106) ning 62% olid naised. Valdava osa digoksiiniretseptidest kirjutasid välja perearstid (89%), harvem kardioloogid (5%) ja teiste erialade spetsialistid (6%). Peamiselt (91%) määrati digoksiini südamepuudulikkuse raviks. Neerupuudulikkust esines 23%-l ja hüpotüreose 12%-l digoksiini kasutajatest. Kasutajaid kirjeldavad tunnused on esitatud tabelis 1. Digoksiini kasutamise intensiivsus erines piirkonniti enam kui kaks korda: 2018. aastal oli Läänemaal 65aastaste ja vanemate elanike hulgas 70 digoksiini kasutajat 1000 elaniku kohta, samas kui Harjumaal ning Ida- ja Lääne-Viru maakonnas oli 29 kasutajat 1000 elaniku kohta (vt tabel 2).

Digoksiini keskmine ööpäevane annus oli 0,14 mg (sd 0,08, vahemik 0,016–0,75 mg), mis oli eakatel (65aastased ja vanemad) statistiliselt oluliselt väiksem (0,135 mg ööpäevas,  $p < 0,001$ ) võrreldes nooremate kasutajatega (0,172 mg ööpäevas). Digoksiini annus erines oluliselt ka sõltuvalt kaasuvast haigusest: kaasuva neerupuudulikkuse ning neerupuudulikkuse ja hüpotüreosega isikutel oli digoksiini keskmine ööpäevane annus oluliselt väiksem (vastavalt 0,122 mg ja 0,131 mg ööpäevas,  $p < 0,001$ ) kui kasutajatel, kellel vastavaid haigusi ei esinenud (0,146 mg ööpäevas). Ainult hüpotüreose kaasnemisel, mis on samuti riskitegur, ei olnud annus oluliselt väiksem (0,142 mg ööpäevas,  $p = 0,467$ ). Samas oli ligikaudu kolmandikule eakatest (36%) ja kaasuva, ekspositsiooni

suurendava haigusega isikutest (33%) digoksiini määratud soovitatud annusest (0,0625–0,125 mg ööpäevas) suuremas annuses (maksimaalne määratud annus 0,75 mg ööpäevas).

Kuigi ükski turulolevatest digoksiinipreparaatidest ei ole poolitatav (s.t tabletti ei saa jagada võrdseteks annusteks), oli ligikaudu viiendikul digoksiini retseptidest (ravim tugevusega 0,25 mg) märgitud annuseks pool või neljandik tablettist.

Uuringuperioodil kasutas veidi enam kui kolmandik (37%) patsientidest samal ajal mõnda digoksiiniga kliiniliselt olulise koostoimega ravimit. Kõige sagedamini esines kooskasutamist spironolaktooniga

(n = 3594). Klaritromütsiini või verapamiili, mille samaaegset kasutamist digoksiiniga tuleks vältida, kasutas 8% patsientidest (vastavalt n = 575 ja n = 519). Digoksiini samaaegne kasutamine ravimitega, millel on digoksiiniga kliiniliselt oluline koostoime, on näidatud joonisel 1. Digoksiini ööpäevane annus samaaegsel kasutamisel koostoimet omava ravimiga oli arviliselt üsna vähe erinev, aga saavutas statistilise olulisuse taseme, võrreldes ajaga, kui samaaegset kasutamist ei esinenud (vastavalt 0,137 mg ja 0,140 mg ööpäevas, p < 0,001).

Digoksiinisisaldust määrav analüüs tehti ravi ajal kolmandikule (33%) kasutajatest. Suurem

osa analüüsidesid tehti haiglaravil olnud patsientidele (58%). Ambulatoorselt oli digoksiinisisaldust määratud vähem kui viiendikul (18%) kasutajatest, 6 kuu ravi kohta oli analüüsidesid arvu mediaan 0,4 (vahemik 0,2–12,3). Samas oli kreatiniinisisaldust määrav analüüs tehtud suuremale osale (79%) patsientidest, ambulatoorselt 69%-le kasutajatest (6 kuu ravi kohta oli analüüsidesid arvu mediaan 0,9 (vahemik 0,2–20,4)).

Uuringuperioodil diagnoositi digoksiinimürgistus 123 kasutajal (keskmiselt 5 kasutajal 1000 kohta aastas), nendest 90% vajab haiglaravi. Kaasuvat neerupuudulikkust ja/või hüpotüreootsiooni esines 62%-l mürgistuse diagnoosiga patsientidest. Mürgistuse diagnoosiga patsientidel oli digoksiini ööpäevane annus statistiliselt oluliselt suurem (0,186 mg ööpäevas, p < 0,001) võrreldes kasutajatega, kellel mürgistust ei diagnoositud (0,140 mg ööpäevas). Bradüarütmia (sh atrioventrikulaarne blokaad), ventrikulaarse arütmia või südame-seiskuse diagnoosiga statsionaarset

**Tabel 1.** Digoksiini kasutajaid kirjeldavad tunnused

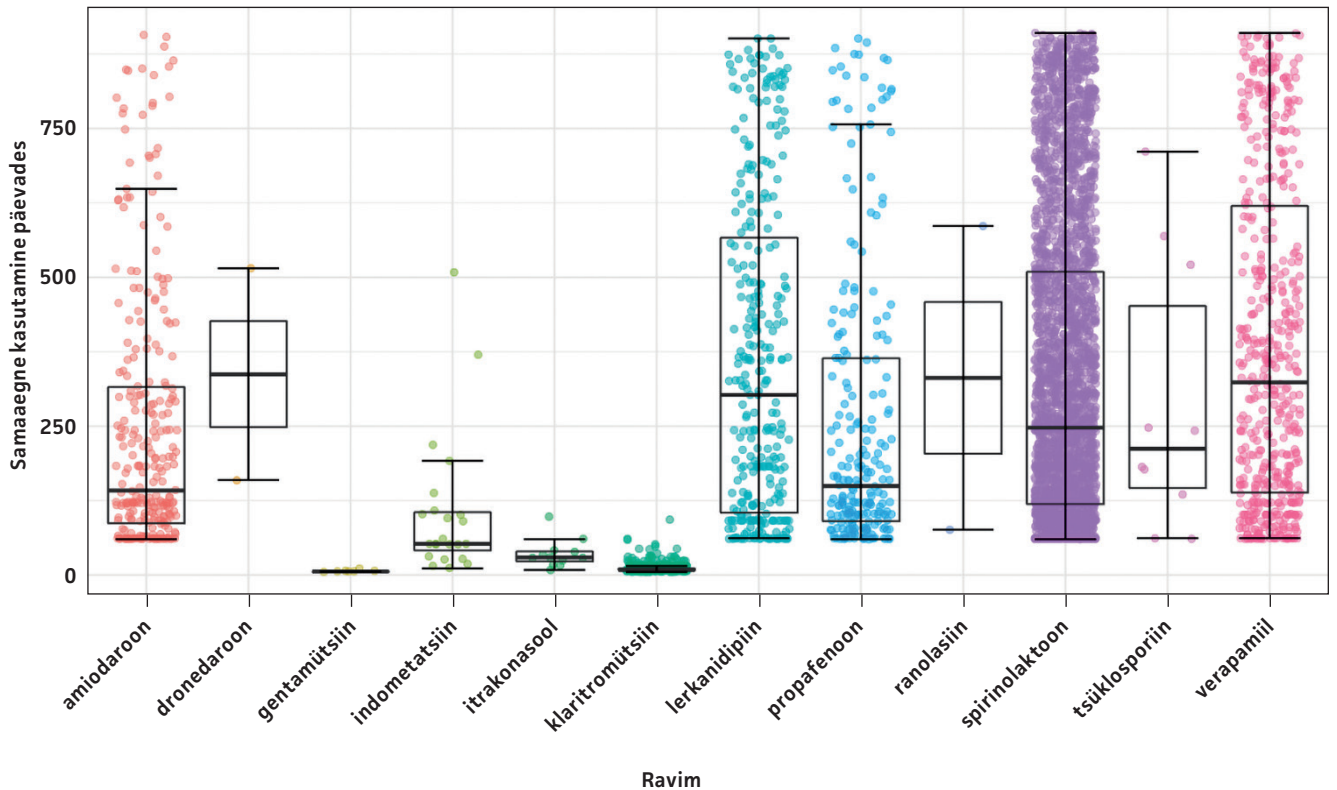
Kirjeldav tunnus	Kasutajate koguarv 13 368
<b>Kasutamise aasta, n</b>	
2017	10 795
2018	9570
2019 <sup>1</sup>	7196
<b>Vanus uuringusse kaasamisel, n (%)</b>	
< 65	1784 (13)
≥ 65	11 584 (87)
<b>Sugu, n (%)</b>	
N	8339 (62)
M	5029 (38)
<b>Näidustus, n (%)</b>	
südamepuudulikkus	12 158 (91)
kodade virvendus	1370 (10)
<b>Kaasuv neerupuudulikkus, hüpotüreoots, n (%)</b>	
neerupuudulikkus	2566 (19)
hüpotüreoots	1125 (8)
neerupuudulikkus ja hüpotüreoots	460 (3)
<b>Samaaegne kliiniliselt olulise koostoimega ravimi kasutamine, n (%)</b>	
koostoimed, mida tuleks vältida	1061 (8)
koostoimed, mille puhul tuleks annust kohandada	4216 (32)
<b>Digoksiini ravi ajal haiglaravi vajanud, n (%)</b>	
digoksiinimürgistus	111 (0,8)
bradüarütmia	237 (2)
ventrikulaarne arütmia	113 (0,8)
südameseiskus	67 (0,5)

<sup>1</sup> Andmed on ajavahemiku 01.01.2019–30.06.2019 kohta.

**Tabel 2.** 65aastaste ja vanemate digoksiini kasutajate arv 2018. aastal elaniku inimese kohta maakondade kaupa

Maakond	Kasutajate arv 1000 elaniku kohta
Lääne	70
Hiiu	62
Valga	55
Jõgeva	52
Põlva	49
Pärnu	49
Järva	45
Rapla	40
Tartu	38
Võru	37
Saare	31
Viljandi	30
Harju	29
Ida-Viru	29
Lääne-Viru	29
Eesti keskmine	35

## RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT



Joonis 1. Digoksiini samaaegne kasutamine kliiniliselt olulist koostoimet omavate ravimitega.

		Šansisuhe (95% usaldusvahemik, p-väärtus)
Sugu	N	-
	M	1,41 (1,17–1,70, p < 0,001)
Digoksiini ööpäevane annus	< 0,125	-
	0,125–0,249	1,24 (0,95–1,61, p = 0,113)
	≥ 0,25	1,30 (1,04–1,63, p = 0,023)
Digoksiini tableti osadeks jaotamine	Ei	-
	Jah	1,63 (1,23–2,16, p = 0,001)
Kaasuv neerupuudlikkuse ja/või hüpotüreos	Ei	-
	neerupuudlikkus	2,68 (2,17–3,30, p < 0,001)
	hüpotüreos	1,91 (1,37–2,61, p < 0,001)
	neerupuudlikkus ja hüpotüreos	5,55 (4,01–7,57, p < 0,001)
Samaaegne kliiniliselt olulise koostoimega ravimi kasutamine	Ei	-
	Jah	1,64 (1,37–1,97, p < 0,001)

Šansisuhe, 95% usaldusvahemik

Joonis 2. Digoksiinimürgistuse, arütmiate või südameseiskuse diagnoosiga haiglaravi seos digoksiini kasutajaid kirjeldavate tunnustega.

ravi vajanud digoksiini kasutajaid oli 400 (keskmiselt 17 kasutajat 1000 kohta aastas). Digoksiinimürgistuse, arütmiate või südameseis-kuse diagnoosiga statsionaarse ravi vajadus oli suurem meespatsientidel (šansisuhe 1,41; 95% usaldusvahemik (uv) 1,17–1,70;  $p < 0,001$ ), suurema annuse kasutamisel (ööpäevase annuse  $\geq 0,25$  mg korral šansisuhe 1,30; 95% uv 1,04–1,63;  $p = 0,023$ ), digoksiini tableti osadeks jaotamisel (šansisuhe 1,63; 95% uv 1,23–2,16;  $p = 0,001$ ), neerupuudulikkuse kaasumisel (šansisuhe 2,68; 95% uv 2,17–3,30;  $p < 0,001$ ), neerpuudulikkuse ja hüpotüreooosi kaasumisel (šansisuhe 5,55; 95% uv 4,01–7,57;  $p < 0,001$ ) ning kliiniliselt olulise koostoimega ravimi samaaegsel kasutamisel (šansisuhe 1,64; 95% uv 1,37–1,97;  $p < 0,001$ ) (vt joonis 2).

## ARUTELU

Digoksiini kasutamise järjepidev vähenemine viimaste aastakümnete jooksul näitab, et digoksiini tähtsus südamepuudulikkuse ravis kasutatavate ravimite hulgas on vähenenud. Siiski saab märkimisväärne hulk südamepuudulikkusega patsientidest digoksiini. Kui hinnanguliselt võiks Eestis südamepuudulikkusega patsiente olla 25 000 – 30 000 (6), siis käesoleva uuringu andmetest lähtuvalt kasutab digoksiini ligikaudu kolmandik südamepuudulikkusega patsientidest. Üllatav on ravimi kasutamise erinev intensiivsus piirkonniti: Lääne- ja Lõuna-Eestis on digoksiini kasutamine oluliselt suurem kui Põhja- ja Ida-Eestis. Selget põhjust sellele on raske anda.

Digoksiini farmakoloogilist eripära silmas pidades on väga oluline kasutada patsiendi seisundile kohandatud annust, mis oleks efektiivne, aga samas ka ohutu. Hindamaks, kas määratud annus on sobiv, tuleks ravi ajal regulaarselt kontrollida digoksiinisisaldust veres. Uurimuse tulemuste põhjal võib väita, et vastavat uuringut tehakse regulaarselt vaid vähestele. See on

eriti murettekitav, kuna uurimuse tulemused näitavad, et kolmandikul eakatest ja digoksiini ekspositsiooni tõstva kaasuva haigusega isikutest oli digoksiini määratud soovitatud annusest suuremas annuses. Kui neerupuudulikkusega patsientidel kasutati oluliselt väiksemat digoksiini annust võrreldes patsientidega, kellel kaasuvaid haigusi ei esinenud, siis hüpotüreooosiga patsientidel ei kasutatud oluliselt väiksemat annust. See viitab, et hüpotüreosist kui üleannustamise riskitegurist ollakse vähem teadlikud. Kuigi arstidele kuvatakse ravimi väljakirjutamisel hoiatusi oluliste koostoimete kohta, oli märkimisväärsele hulgale kasutajatest määratud ühel ajal ravimeid, mille kooskasutamist on soovitatud vältida. Veel nähtub tulemustest, et kooskasutamisel digoksiini annust sageli ei vähenatud.

Lisaks võis uuringu tulemusel täheldada, et ligikaudu viiendikul digoksiini 0,25 mg tugevusega retseptidest oli annustamisskeemis märgitud, et tablett tuleb jagada väiksemateks annusteks, kuigi nendel tablettidel ei ole poolitusjoont. Tablette, millel puudub poolitusjooneta tablett ei pruugi toimeaine olla ühtlaselt jaotunud või murduvad tabletid eri suurusega osadeks, mistõttu toimeaine kogus võetavas annuses varieerub ning on oht alavõi üleannustamiseks, seda eriti kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitel nagu digoksiin. Kuna eakatel võib tableti murdmise valmistada raskusi, tuleks hoolimata rahalisest kasust eelistada, kui selline võimalus on olemas, väiksema tugevusega tableti määramist ja vältida sobiva annuse manustamiseks tableti poolitamist või keerukaid annustamisskeeme (annustamine üle päeva, teatud nädalapäevadel jms). Sellistel juhtudel, kui tablett ei ole võrdseteks osadeks jagatav, aga arst on määranud tableti poolitamise, võiksid apteekrid arsti teavitada,

et võimaluse korral asendada ravim sobiva alternatiiviga.

Uurimus näitas, et digoksiinimürgistust diagnoositi aastas keskmiselt 0,5%-l kasutajatest. Seda on oluliselt vähem kui kirjanduses kirjeldatud (10), mis viitab, et digoksiinimürgistused on Eestis ilmselt aladiagnoositud. See võib olla tingitud asjaolust, et digoksiinimürgistuse sümptomid on sageli mittespetsiifilised ja toksilisus võib esineda ka terapeutilise kontsentratsiooni korral. Seetõttu tuleb digoksiinravi saavaid patsient hoolikalt jälgida ja olla valvas mürgistuse tekkimise suhtes.

Digoksiinimürgistuste esinemisageduse paremaks tuvastamiseks on vaja põhjalikumaid andmeid, raviarved annavad vaid osalist teavet patsiendi kohta. Uurimuse puudusena võib välja tuua, et patsiendid võivad ravimit annustada teisiti kui retseptile märgitud, mistõttu tegelik digoksiini kasutamise aeg võib erineda arvutuslikust. Kuna digoksiini- ja kreatiniinisisalduse määramise tuvastamiseks kasutatud laboriuuringud ei ole nende suhtes spetsiifilised (lisaks digoksiinile hõlmab uuring fenobarbitaali, fenütöini, gentamütsiini, karbamasepiini, teofüllüüni, valproaadi, vankomütsiini ning lisaks kreatiniinile urea ja kusiha määramist), on võimalik, et määrati mõnda teist näitajat ja kirjeldatud tulemus võib tegelikult olla positiivsem.

## JÄRELDUSED

Kuigi digoksiini kasutamine on Eestis aastatega oluliselt vähenenud, kasutatakse seda endiselt märkimisväärsel hulgal südamepuudulikkusega patsientidel. Uuringu tulemused näitavad, et digoksiini kasutamisel antud ohutuse suurendamise soovitusi sageli ei järgita. Mürgistuse vältimiseks on oluline kasutada digoksiini patsiendile sobivas annuses, seejuures arvestades kaasuvaid haigusi ja samal ajal kasutatavaid ravimeid.

## SUMMARY

### Digoxin - how well are recommendations for its safe use followed?

Katrin Kurvits<sup>1</sup>, Roland Rulli<sup>2,3</sup>,  
Maia Uusküla<sup>1</sup>, Ott Laius<sup>1</sup>

Digoxin has been used for heart failure and atrial tachyarrhythmias for over 200 years. Because of its narrow therapeutic range, the safe use of digoxin is complicated, as there may occur subsequent toxicity and potentially fatal cardiac arrhythmias.

The aim of this study was to describe the prescribing practice of digoxin and to evaluate compliance with recommendations for safe use, as well as to determine the rate of digoxin toxicity.

We retrieved prescriptions of insured digoxin users for the period of January 2017 – June 2019 from the Estonian Health Insurance Fund's prescription centre. Additionally, the prescriptions of medicines that have clinically important interactions with digoxin, the records of serum digoxin concentration and creatinine measurements, the records of diagnosed digoxin intoxication and cardiac arrhythmias possibly associated with digoxin toxicity for the period of January 2017 – June 2019, and the records of diagnosed renal failure and hypothyroidism for the

period of January 2015 – June 2019 for those patients were obtained.

During the study period there were 13 368 digoxin users, with a mean age of 77 years (SD = 11, range 0-106). Digoxin was mainly prescribed by general practitioners (89%) for heart failure (91%). During the study period the number of digoxin users declined by an average of 12% quarterly. Of the digoxin users 23% were diagnosed with renal failure and 12%, with hypothyroidism. The daily dose of digoxin was significantly lower in the elderly (0.135 mg daily,  $p < 0.001$ ) compared to younger users (0.172 mg daily) and in users with renal failure and with renal failure and hypothyroidism (0.122 mg daily  $p < 0.001$ ) compared to users without these conditions (0.146 mg daily). In users with hypothyroidism only (being also a risk factor) the dose was not significantly lower (0.142 mg daily,  $p = 0.467$ ). However, in one third of the elderly and in users with those comorbid diseases, dosages were larger than recommended for those populations. Of the digoxin users, 37% received concomitant medications with clinically relevant interactions, most frequently spironolactone, clarithromycin and verapamil. The daily dose of digoxin was statistically significantly lower when co-administered compared to time when not co-administered (0.137 mg and 0.140 mg daily,  $p < 0.001$ , respectively). Serum digoxin level was measured in 33% of the users, while creatinine was measured in 79%. During the study period 123 users (annual average rate 5/1000 users) were diagnosed with digoxin intoxication, of them 90% needed hospitalisation. With bradyarrhythmia, ventricular arrhythmia and cardiac arrest 400 users (annual average rate

17/1000 users) were hospitalised while using digoxin.

Although digoxin usage in Estonia has declined remarkably over the years, it is still used in a significant number of patients with heart failure. The results of the study show that in prescribing digoxin the recommendations for safe use were often not followed.

## KIRJANDUS / REFERENCES

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2016;50:1–88.
3. Goldberger AL. Cardiac arrhythmias due to digoxin toxicity. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/cardiac-arrhythmias-due-to-digoxin-toxicity> [vaadatud 24.09.2019].
4. Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26:585–95.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:147–239.
6. Eesti kardioloogide selts. Südamepuudulikkus. *Eesti Arst* 2019;98(Lisa 1):1–100.
7. Levine M, O'Connor A. Digitalis (cardiac glycoside) poisoning. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/digitalis-poisoning> [vaadatud 24.09.2019].
8. Vamos M, Erath JW, Benz AP, Lopes RD, Hohnloser SH. Meta-analysis of effects of digoxin on survival in patients with atrial fibrillation or heart failure: an update. *Am J Cardiol* 2019;123:69–74.
9. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–33.
10. Haynes K, Heitjan DF, Kanetsky PA, Hennessy S. Declining public health burden of digoxin toxicity from 1991 to 2004. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:90–4.
11. See I, Shehab N, Kegler SR, Laskar SR, Budnitz DS. Emergency department visits and hospitalizations for digoxin toxicity. *Circ Hear Fail* 2014;7:28–34.
12. Ravimiamet. 2018. aastal laekunud ravimite (sh vaktsiinide) võimalike kõrvaltoimete teatised. <http://www.ravimiamet.ee/2018-aastal-laekunud-ravimite-sh-vaktsiinide-voimalike-korvaltoimete-teatised> [vaadatud 4.06.2019].
13. Eesti Ravimistatistika. Ravimiamet. <http://www.ravimiamet.ee/ravimistatistika> [vaadatud 23.09.2019].
14. Eesti Kardioloogide Selts, Eesti Haigekassa. Kliinilise auditi „Südamepuudulikkusega patsientide ravi kvaliteet“ kokkuvõte. 2018.
15. Ravimite koostoimete andmebaas. Celsius Healthcare. <https://ravimid.med24.ee/#search> [vaadatud 10.09.2019].
16. Eesti Statistikaamet. Statistika andmebaas. RVO22U: Rahvastik soo, vanuserühma ja maakonna järgi, 1. jaanuar. *haldusjaotus seisuga 01.01.2018*. <http://andmebaas.stat.ee/?lang=et#> [vaadatud 12.10.2019].
17. RStudio Team (2018). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA. <https://www.rstudio.com/>.

<sup>1</sup> Estonian State Agency of Medicines, Tartu, Estonia,

<sup>2</sup> Department of Family Medicine and Public Health, University of Tartu, Estonia,

<sup>3</sup> Psychiatry Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:

Katrin Kurvits  
[katrin.kurvits@ravimiamet.ee](mailto:katrin.kurvits@ravimiamet.ee)

Keywords:

cardiac glycosides, digoxin, toxicity