

# Digitalis

Prof. Dr.Ahmet SONEL

Ankara Tıp Fakültesi Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, ANKARA

Yayın hayatına yeni giren KARDİYOLOJİ dergisinin ilk derleme niteliğindeki editoriyal yazının DİGİTALİS olarak seçilmesinin sebebi:

1. Digitalis'in esas etki mekanizmasının son yıllarda aydınlatılmış olması ve optimum klinik kullanılması ile ilgili yeni gelişmelerin ortaya çıkması,

2. Supraventriküler takiaritmilerin tedavisinde ve sinüs ritimli konjestiv kalb yetmezliği vakalarının tedavisinde digitalis'in yerinin tıpta yeniden ve yeni yaklaşımlarla ele alınmış olmasıdır.

Meselâ reentrant tipte paroksizmal supraventriküler takikardilerin tedavisinde verapamil geniş mikvasta digitalis'in verini almıştır.

Ventrikül hızının yüksek olduğu atrial fibrilasyon veya flutterli vakaların tedavisinde temel ilke gene digitalis olmakla beraber; böyle vakalarda verapamil, diltiazem ve beta adrenerejik blokaj yapan ilâçlarla ek bir yardımcı etki elde edilmesiyle digitalis'in toksik dozlara kadar çıkılmasına artık gerek duyulmamaktadır.

Son yıllarda sinüs ritimli konjestiv kalb yetmezliklerinde tedavi tercihleri sıralamasında digitalis birinci tercih olmaktan çıkmış görünüyor. Vazodilatör ve diüretikler ile yeni pozitif inotropikler böyle vakalarda öncelik kazanıyor.

Kalb yetmezliği içindeki hastaların önemli bir bölümünde ventrikülün sistolik fonksiyonları değil, diastolik fonksiyonlarının bozukluğu esas mekanizmadır. Böyle vakalarda tedavide meselâ sol ventrikül hipertrofisi yapan sebebin tedavisi yahut iskeminin kaldırılmaya çalışılması inotropik destekten önce gelen bir tercih oluyor.

Son yıllarda kalb yetmezliğinin tedavisinde digitalis ve diüretiklerin Captopril ve Enalapril ile destek-

lenmesinin yahut hidralazin veya isosorbid dinitrate eklenmesinin hayatta kalma süresini uzattığı gösterilebilmiştir<sup>^,2)</sup>. Cerrahi tedaviye aday olmayan, özellikle Mitral regürjitasyonu ve Aort regürjitasyonu vakalarında vazodilatör tedavi, digitalis tedavisine başlamak ihtiyacını önemli ölçüde geciktirebiliyor.

Bu genel perspektivi takiben aşağıda DİGİTALİS konusu işlenecektir.

Digitalis 200 yıldan fazla bir zamandanberi klinikte kullanılmakla beraber kalbin kontraktilitesini artırdığı ve pozitif inotrop olduğu ancak 1920'lerden sonra gösterilebilmiştir. Son 50-60 yıl içinde de digitalis'in kontraktiliteyi artırmasının mekanizması açık seçik ortaya konulabilmiştir. Burada:

Digitalis etkilerinin mekanizmaları,

Digitalis'in konjestiv kalb yetmezliğindeki ve kısmen supraventriküler takiaritmilerdeki klinik yeri tartışılacaktır.

Kalb adalesinin elektriki depolarizasyonunun mekanik kontraksiyona dönüşmesini başlatan iyon Ca<sup>2+</sup> iyonudur. Kalb hücrelerinin içindeki serbest Ca<sup>2+</sup> iyon konsantrasyonunu değiştiren her mekanizma kalbin kontraktilitesini etkiliyor.

Hücrenin sarcolemmal membranı aracılığı ile Ca<sup>2+</sup> un hücre içine girişi ve çıkışı olabilir; Hücre içindeki Sarcoplasmic reticulum'da Ca<sup>2+</sup> depolanıp, serbest bırakılabilir. Yahut hücre mitochondria's! hücrenin Ca<sup>2+</sup> unu sekestre edebilir.

Hücre membranı yani, sarkolemmal membranda hücre içine Ca<sup>2+</sup> girişi şu mekanizmalarla olur (Şekil 1):

a. Yavaş Ca<sup>2+</sup> giriş mekanizmaları,

b. Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> değişimi mekanizmaları,

c. Na K-ATPase (Bu enzimin inhibisyonu hücre içine geçici Na<sup>+</sup> akışına sebep olur).

Hücre zarından Ca<sup>2+</sup> un hücre dışına çıkarılışı ise şu mekanizmalarla olur:

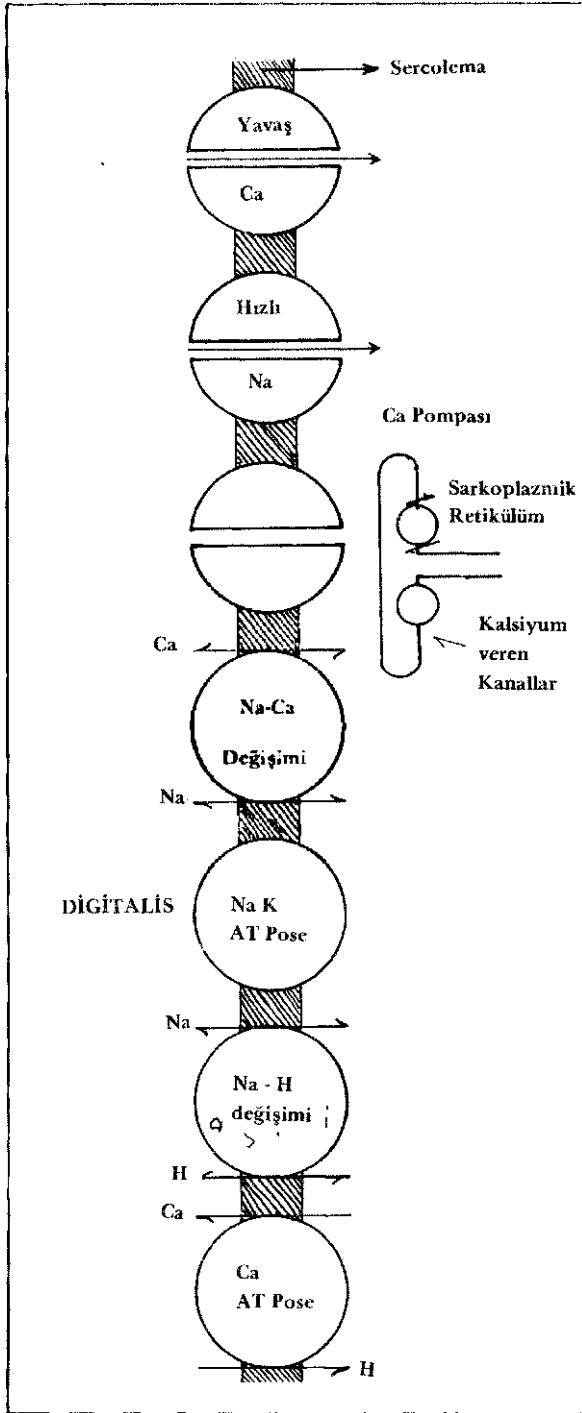
a. Ca-ATPase'ı (Ca pompası)

b. Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> değişimi.

Geliş ve Kabul Ediliş Tarihi: 15.4.1988

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Ahmet SONEL

Ankara Tıp Fak. Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi Cebeci - ANKARA



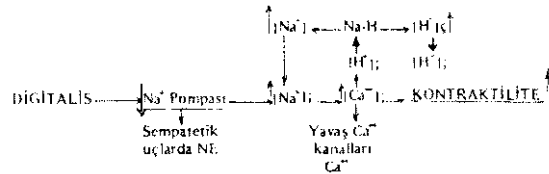
Şekil 1. Kalb hücre membranı ve digitalisin etki yeri.

Hücrenin içinde de  $Ca^{2+}$ , kalbin her kontraksiyonu sırasında, sarcoplasmic retikülüm tarafından serbest bırakılır ve tekrar alınıp depo edilir.

Hücrenin mitokondrileri de iskemi gibi patolojik durumlarda büyük miktarlarda  $Ca^{2+}$  sekestrasyonu yapabilir.

Son yıllarda; inotrop etkilerin, Digitalis glycoside'lerinin Na K-ATPase'a bağlanması ile bu enzimi ve Na pompa fonksiyonunun inhibe etmesi ile ilgili olduğu hakkında fikir birliği hasıl olmuştur(3).

Kalbin kontraktıl elemanı olan miyositlerin sarcolemmal membranının Na K-ATPase'ınının kısmi inhibisyonu, hücrenin kontraktıl elemanları için daha çok  $Ca^{2+}$ u müsait hale geçiren olaylar zincirini başlatır- DİGİTALİS, Na K-ATPase'a bağlanarak bu inhibisyonu ve bu olayları başlatan maddedir. Yani, Na K-ATPase, digitalis'in receptörüdür. Yukarıda bahsedilen olaylar zinciri şu şema ile gösterilebilir: (4,5).



Yukardaki şemada gösterildiği gibi Digitalis, Na pompasını inhibe etmekte; sırasıyla bunu hücre içine  $Na^+$  girişi;  $Ca^{2+}$  girişi bunu da kontraktilitenin artışı izlemektedir.

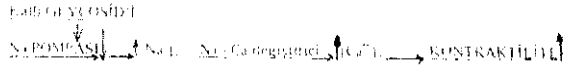
Bu ana eksen yanında başka yan mekanizmalar da işin içine girebiliyor. Meselâ,  $Na^+$  pompasının inhibisyonu sempatik sinir uçlarında Norepinephrine (NE) miktarını artırıyor. Bundan başka intracellüler  $Ca^{2+}$  artışı membrandaki yavaş Ca kanallarını harekete geçirerek hücre içine bu yolla da  $Ca^{2+}$  girişini kolaylaştırıyor. Ek olarak intracellüler  $Ca^{2+}$  artışı, intracellüler  $H^+$  iyonu artmasına sebep olur. Hücre içinin pH'ının ve  $H^+$  iyonunun artması, Na-H değişimi mekanizması ile hem hücreye fazladan  $Na^+$  girmesine, hem de  $H^+$  nin hücre dışına çıkışını artırarak hücre içinin  $H^+$  iyonunu azaltıyor.

Kalb glikozitleri Na K-ATPase'ın alpha subünitine bağlanıyor. Bu bağlanma yeri, digitalis'in yegâne ve özel receptor noktasıdır. Digitalis, c-AMP, miyokard kontraktıl proteinlerine, hücre içindeki intermedier metabolizmalara etkili değildir; sadece sarcolemmal membranın Na K-ATPase'ı yoluyla etkili olmaktadır.

İnsanda Na K-ATPase enziminin alpha subünitini code'layan en az 4 gen bulunduğu dokümanite edilebilmiştir. Digitalis'in Na K-ATPase'ın alpha subünitine bağlanabilmesi için  $Na^+$  iyonu, magnesium ve ATP'nin bulunması gereklidir. Ekstrasellüler  $K^+$  iyonu digitalis'in Na K-ATPase'ın alpha subünitine bağlanmasını inhibe etmektedir(6).

Sarcolemmal membrandaki Na K-ATPase'ının inhibe edilmesi, yani Na pompasının inhibe edilmesi böylece de  $Na^+$  nin (= hücre içine  $Na^+$  iyon akışı), nasıl oluyor da hücre içindeki  $Ca^{2+}$  iyonunu artırıyor? Burada bütün kritik mekanizma sarcolemma membranındaki Na-Ca değiştirici ünitedir(2,3,7-9). Hücre

**membranın depolarizasyonu ile bu ünite 3 birim Na iyonunu hücre dışına çıkarırken 1 birim Ca iyonunu hücre içine almaktadır. Hücre seviyesindeki bu olaylar aşağıdaki sema ile şöyle özetlenebilir:**



Yukarıdaki özetlenmiş olan olaylar zinciri; tekrar özetlenirse, yavaş Ca kanallarından Ca girmesini, diğer taraftan adrenerejik sinir uçlarından Norepinephrine açığa çıkmasını da kolaylaştırıyor ve kontraktile artışında yeni bir mekanizmanın da işin içine girmesini kolaylaştırıyor.

### DİGİTALİS'İN ELEKTROELETTROLYTİK ETKİLERİ.

Yukarda digitalis'in pozitif inotrop etkilerinin mekanizması tartışılmıştır. Halbuki digitalis, klinik tedavide supraventriküler takiaritmilerde, özellikle, atrial flutter, atrial fibrilasyon ve reentrant supraventriküler takiaritmilerde de kullanılıyor(2,8,9).

Kalb glycoside'leri kalbin özel iletim sisteminde refrakterliği uzatıp kondüksiyonu yavaşlatırken kontraktıl kalb hücrelerinde refrakterliği kısaltıyor. Digitalis, karakteristik olarak, vagal tonusu yükseltiyor böylece AV kavşak bölgesinin (junction)refrakterliğini de uzatarak, AV iletimi yavaşlatarak ventrikül hızını düşürüyor. Ateş, tireotoksikoz ve dekompanse kalb yetmezliği gibi sempatik tonus'un yüksek olduğu durumlarda digitalis'in ventrikülü yavaşlatma etkisi pek belirgin olmuyor. Digitalis'in AV iletimi yavaşlatması ve ventrikül hızını düşürmesi etkisi, atropin, ve egzersizle ortadan kaldırılabilir. Buna karşılık Digitalis, yüksek , toksik dozlarda direkt tesirle de AV iletimi yavaşlatabilir. Bu son etki haliyle atropin ve egzersizle ortadan kaldırılamaz.

Digitalis, WPW (Wolff-Parkinson-White) sendromunda görülebilen artıral flutter ve fibrilasyonun tedavisinde potansiyel bir risk taşımaktadır. Böyle vakalarda anormal atrioventriküler iletim yoluyla geçen iletim hızlanarak, ventrikül hızı aksine digitalis ile yükseltiliyor ve ventrikül fibrilasyonu olabiliyor ^).

Digitalis'in kalb adele hücrelerinin membranındaki Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup>-ATPase'ı inhibe etmek suretiyle etki gösterdiği, yukarda açıklandığı gibi, artık iyi biliniyor. Bundan başka son yıllarda bazı endojen maddelerin de Na K-ATPase'ı inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunlar arasında bazı endojen nonesterifiye yağ asitleri ve lysophospholipidlerin böyle özellikleri olduğu belirlenebilmiştir. Fakat çok daha ilginç olan şey vücutta bazı özel durumlarda (endojen ÜGİTALİS BENZERİ MADDELERİN) ortaya çıkmasıdır(10). Şöyleki:

Akut plasma volüm artışının, Na K-ATPase'ı inhibe ettiği, aynı zamanda natriüze ve damarların vazokonstriktör stimuluslara cevabını yükselttiği müşahade edilmiştir. Bu gözlemlere uygun olarak volüm fazlalığı olan düşük ren'li hipertansiyon vakalarının plazmasında vazopressor bir madde tespit edildi. Bu maddenin;

- Yavaş etkili (tesiri zerkten 1 saat sonra başıyan),
- Sıcağa dayanıklı,
- Küçük moleküllü olduğu görüldü.

Gene bu maddenin;

- Eksperimental olarak tuz ile hasil edilen hipertansiyonlarla, ünilateral renal hipertansiyon ve mineralocorticoid hipertansiyonda,
- İnsanlarda düşük reninli essansiye! hipertansiyonlarda bulunabildiği anlaşıldı.

Daha sonra Na K-ATPase İnhibitörü olan bu endojen faktörün digoxin antikorları ile çapraz reaksiyon verdiği de gösterildi.

### DİGİTALİS TOKSİSİTESİ

Digitalis toksisitesi, klinik uygulamada en sık rastlanılan ilaç yan etkisidir. Değişik tıp merkezlerinde %5-15 arasında görüldüğü bildiriliyor. 10-20 sene önce daha sık rastlanılıyordu.

Digitalis toksisitesi belirtilerinin çoğu nörojenik mekanizmalarla gelişmektedir.

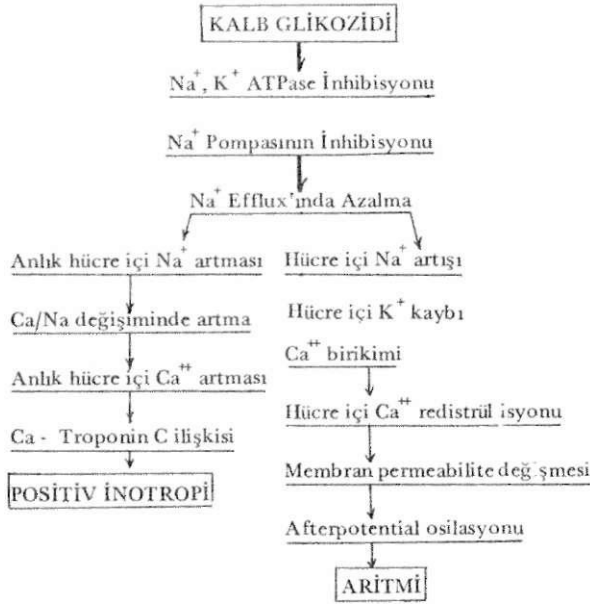
Digitalis'e ait iştahsızlık, bulantı, kusma; medullada kemoreseptörler aracılığı ile olmaktadır. Bunlar, digitalis'in direkt gastrointestinal sistem etkilerine ait değildir(2,8,11).

Digitalis'in kalb dışı hemodinamik tesirleri de (ki esas itibarıyla vazokonstriktör karakterdedir) gene nöral mekanizmalarla ilgilidir. Bu sebeple klinikte süratli etkili digitalis preparatlarının intravenöz infüzyonlarından kaçınılmalıdır. Zira koroner, mesenterik vazokonstriksiyonlarla total vasküler rezistansın artışları tehlikeli olabiliyor. Digitalis'in kalbin kontraktilesini artırması halinde yüksek sempatetik tonus ve vazokonstriksiyon ortadan kalkabiliyor! 11).

Digitalis'in kardiyak toksisitesi, kalb ritmi bozuklukları ile karakterlenir. Bu ritm bozuklukları kalbin eksite edilebilen hücreler üzerine digitalis'in direkt tesiri ile olduğu kadar, sempatetik aktivite ve vagal tonusa etkisi ile de oluşmaktadır. Digitalis ile hücre membranının polarizasyonunun değişmesi;

- AV iletimin yavaşlamasına,
- Otomatisite değişikliğine,
- Eksitabilite artmasına sebep olmaktadır. Bunlar da membranın Na K-ATPase'ının inhibisyonundan ileri gelmektedir. Bu olayla birlikte hücrenin Ca<sup>2+</sup> ile aşırı yüklenmesi "osilasyonlu afterpotansiyellere" bu da "triggerred aritmi" denilen disritmilere sebep

olmaktadır. Digitalis'in bir yönden POZİTİV İNOTROPI, diğer yönden elektrofizyolojik etkileri ile TOKSİSİTE ARİTMİLERİ oluşturmasının mekanizmaları, aşağıdaki şekilde şematize edilebilir:



Digitalis toksisitesi aritmilerinin belirtileri, tanınması, tedavisi bir başka sayıda ele alınacaktır. Ancak, burada şu kadarını belirtmekte fayda vardır. Son yıllarda digitalis'in serum konsantrasyonlarının tayin edilerek toksisite olup olmadığını anlayabilmek için yaygın bir uygulama alışkanlığı gelişmiş görünür. Halbuki toksisiteyi belirleyen sınırın altındaki serum seviyelerinde de digitalis toksisitesi aritmileri görülebildiği gibi, bu sınırın üstündeki seviyelerde de toksisite aritmileri görülmeyebilir. Bu bakımdan digitalis toksisitesi aritmileri kliniğe sadece serum seviyeleri ile değil fakat bütün klinik tablo içinde değerlendirilmelidir.

Ağır, hayatı tehdit eden digoxin...yeva djgj.tqxin toksisitesi bugün .digoxin'eJias, MUŞUrimJS\_djFOjçin antikorlarının Fab fraşşjyo™^ şeklinde tedavi edilebiliyor. Digoxin'e has Fab fraksiyonu bazı ülkelerde pazarlanmış, ticari satışa çıkarılmış bulunuyor. Bu tedavi, digitalis toksisitesinde son yılların önemli bir ilerlemesidir(11,12).

## DİGİTALİS'İN KLİNİK KULLANILMASI

Digoxin preparatlarının ancak %60-80'i gastrointestinal kanaldan absorbe olabiliyor. Digoxinen %90-100'ünün absorbe edilebildiği kapsüllü gel şekilleri imal edilmiştir. Digitalis preparatlarının intramusküler kullanılması mahzurludur.

Digoxin kullananlarda Quinidine, Verapamil, Amiodarone ilave edilmesi halinde serum digoxin seviyeleri tehlikeli şekilde yükselebilir. Bazı insanlarda antibiotikler de digoxin seviyesini artırır(2,8).

Atrial fibrilasyon gibi bir supraventriküler takiaritmi ile birlikte olan konjestif kalb yetmezliklerinde digitalis'in etkili olduğu; subjektif ve objektif iyileşme sağladığı konusunda genel fikir birliği vardır. Bu hususta son yıllarda önemli bir gelişme ve anlayış değişikliği olmamıştır. Ancak, normal sinüs ritmi ile birlikte olan kalb yetmezliklerinde digitalisin klinik yeri ve değeri tartışmaya girmiştir.

Digitalis, sistolik fonksiyonların bozuk olcuğu, S, Gallop ile ortaya çıkan dilate kalb yetmezliklerinin tedavisinde objektif ve subjektif iyilik sağ' yor. Halbuki ventrikülün genişleme kabiliyeti olarak fade edilebilen ventrikül compliance'ınm azalmasına Dağlı konjestionlarda pek etkili olamıyoH 13). Digitalis'in faydalı hemodinamik tesirleri; vazodilatör olan Captopril ve beta adrenerjik agonist yani, pozitif inotrop prenalterol'un tesirlerine ek bir etki getirebiliyor. BMI^MİSİmrs sinüs ritmiLJ<aJb\_ vetme.zliklerinde digit^iş'in etyiLjıJnydjğim.

men, diüretik ve vazodilatörlerle optimum tedavi seviyesine getirilmiş olan sinüs ritimli ağır kalb yetmezliği bulunan hastalarda digitalis ilave edilmesiyle,

— Kalb indeksinde artış,

— Pulmoner kapiller basınçta düşme,

— Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda daha da yükselme görüldüğü dokümanite edilebilmiştir( 14,15).

Çok ilginç olarak transplante edilen kalplerde gelişen yetmezliklerde, pozitif inotrop olan beta adrenerjik agonistlerle, pozitif inotrop olan phosphodiesterase inhibitörlerinin etkilerinin çok azalmış olmalarına rağmen digitalis ilaçlarının tesiri aynen muhafaza ediliyor.

Digitalis ile tedavide optimum noktaya varışın tespit edilmesi, çok önemlidir. Eksperimental şartlarda toksisite aritmileri çıkıncaya kadar pozitif inotropik etki progresiv olarak artarsa da, klinik bulgulara göre sinüs ritimli konjestif kalb yetmezliği bulunan kimselerde serum digoxin seviyesinin %1.5-2JL ng'danadaha yüksek seviyelerinde fayda daha da artmıyor. Diüretik ve vazodilatör tedavideki son ilerlemeler, yeni pozitif inotropikler zaten digitalis'in toksik dozlara kadar çıkılmasına çok defa gerek bırakmıyor. Atrial fibrilasyon veya flutterlı kalb yetmezliğinde ventrikül atım sayısı optimum dozu tayin etmekte iyi bir kriter olur. Optimum bir digitalis tedavisinde ventrikül hızı böyle vakalarda hafif eforlarla 100'ü geçmemelidir.

## KAYNAKLAR

1. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al: Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. N Eng J Med 314: 1547-1552, 1986.
2. Braunwald E. Heart Disease. 3rd. Ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia 1988.

3. Marbon E, Smith TW, Fozzard HA, Haber E, Terming RB, Katz AM, Morgan HE: The Heart and Cardiovascular system. New York Raven Press, 1986: 1573-1596
4. Barry WH, Hasin Y, Smith TW: Sodium pump inhibition, enhanced Ca influx via sodium-Ca exchange, and positive inotropic response in cultured heart cells. *Circ Res* 56:231-241, 1985.
5. Barry WH, Biedert S, Miura DS, Smith TW: Changes in cellular Na<sup>+</sup>, and Ca<sup>2+</sup> contents, monovalent cation transport rate, and contractile state during washout of cardiac glycoside from cultured chick heart cells. *Circ Res* 49:141-149, 1981.
6. Shull MM, Lingrel JB: Multiple genes encode the human Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup>-ATPase catalytic subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:4039-4043, 1984.
7. Eisner DA, Lederer WJ: Na-Ca exchange. *Am J Physiol* 248:C189-C252, 1985.
8. Smith TW: Digitalis Glycosides. Orlando, Fla. Grune and Stratton, 1986:127-151
9. Hougen TJ, Spicer N, Smith TW: Stimulation of monovalent cation active transport by low concentrations of cardiac glycosides. *J Clin Invest* 68: 1207-1214, 1981.
10. Haddy FJ: Endogenous digitalis-like factors. *N Eng J Med* 316:621-623, 1987.
11. De Mots H, Rahimtola SH, Me Anulty JH, Porter GA: Effects of ouabain on coronary and systemic vascular resistance and myocardial oxygen consumption in patients without heart failure. *Am J Cardiol* 41:88-93, 1978.
12. Smith TW, Butler VP Jr, Haber E, et al: Treatment of life threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab fragments. *N Eng J Med* 307:1357-1362, 1982.
13. Cantelli I, Vitolo A, Lombardi G, Bomba E, Bracchetti D: Combined hemodynamic effects of digoxin and captopril in patients with congestive heart failure. *Curr Ther Res* 36:323-331, 1984.
14. Gheorghide M, St. Clair C, Beller GA: Hemodynamic effects of intravenous digoxin in patients with severe heart failure initially treated with diuretics and vasodilators. *J Am Coll Cardiol* 9:849-857, 1987.
15. Bigger JT Jr, Fleis JL, Rolnitzky LM, Merab JP, Ferric KJ: Effect of Digitalis Treatment on survival after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 55:623-630, 1985.