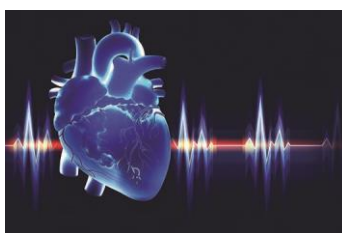




ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ - ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*«Η θέση της διγοξίνης στη σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της Καρδιακής
Ανεπάρκειας»*

υπό

Παπαδοπούλου Έλλης-Ελίζαμπεθ

Ιατρού Υπηρεσίας Υπαίθρου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια - Καρδιο-ογκολογία - Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

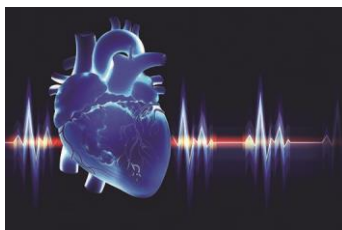
Λάρισα, Ιανουάριος 2025



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



*«The role of digoxin in the contemporary therapeutic management
of heart failure»*

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή: ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΛΗ-ΕΛΙΖΑΜΠΕΘ

ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΛΗ-ΕΛΙΖΑΜΠΕΘ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Σκουλαρίγκης Ιωάννης, *Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
2. Πάντσιος Χρήστος, Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας
3. Παπαμιχάλης Μιχαήλ, Επιμελητής Α' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Αναπληρωματικό μέλος:

Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

«The role of digoxin in the contemporary therapeutic management of heart failure»

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω τον σύμβουλο καθηγητή μου, κύριο Χρήστο Πάντσιο, καθώς και τον επιβλέποντα καθηγητή μου Σκουλαρίγκη Ιωάννη για την πολύτιμη βοήθεια και την ακριβή και εμπειροπαιστωμένη καθοδήγηση τους.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην οργάνωση, τον συντονισμό και την διδασκαλία του μεταπτυχιακού προγράμματος. Σε αυτό το σημείο θα ήταν μεγάλη παράλειψη να μην εκφράσω ιδιαίτερες ευχαριστίες στην γραμματεία του μεταπτυχιακού προγράμματος για την άρτια επικοινωνία, υπευθυνότητα και συνεργασία καθόλη την διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, και κυρίως τους γονείς μου για την αμέριστη στήριξη και συμπαράσταση τους από την αρχή των σπουδών μου μέχρι και σήμερα.

Παπαδοπούλου Έλλη-Ελίζαμπεθ

«Η θέση της διγοξίνης στην σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της Καρδιακής Ανεπάρκειας»

Περίληψη

Η καρδιακή ανεπάρκεια πλήττει ολοένα περισσότερους ενήλικες λόγω του δυτικού τρόπου ζωής και της αύξησης του προσδόκιμου ζωής. Είναι μία νόσος, η οποία μπορεί να έχει διάφορες αιτιολογίες και γίνεται προσπάθεια να αντιμετωπιστεί σε ένα ευρύτερο φάσμα. Οι πρώτης γραμμής θεραπείες της καρδιακής ανεπάρκειας είναι οι β-αποκλειστές, ARNIs/ACE, MRA, SGLT2.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία εξετάζεται ο ρόλος της διγοξίνης στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Εστιάζει στην ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και ερευνών σχετικά με τη χρήση της διγοξίνης, προσπαθώντας να αναδείξει τα πιθανά οφέλη και τους προβληματισμούς που προκύπτουν από τη χρήση της.

Η διγοξίνη χρησιμοποιείται ως φάρμακο δεύτερης γραμμής όταν αποτυγχάνουν οι πρώτης γραμμής θεραπείες, λόγω της τοξικότητας και του λιγότερου ασφαλούς προφίλ της. Ο ρόλος της στην καρδιακή ανεπάρκεια συζητείται εντός του πλαισίου διαφόρων μελετών, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης DIG του 1997, που αποκάλυψε σημαντική μείωση των νοσηλειών αλλά καμία επίδραση στη θνησιμότητα. Η χρήση της διγοξίνης περιορίζεται σε συμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως (HFrEF) <40% σε φλεβοκομβικό ρυθμό αφού πρώτα ο ασθενής έχει λάβει θεραπεία με τα πρώτης γραμμής φάρμακα. Μια ακόμα ενδεδειγμένη χρήση είναι σε HFrEF και κολπική μαρμαρυγή με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση, όταν άλλα φάρμακα αποτύχουν ή δεν μπορούν να χορηγηθούν. Στην κολπική μαρμαρυγή έχει θέση μόνο όταν συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως.

Συμπερασματικά, η διγοξίνη αποτελεί ένα δεύτερης γραμμής φάρμακο, η χορήγηση του οποίου θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως και να εξατομικεύεται εξαιτίας του στενού θεραπευτικού του εύρους και της αλληλεπίδρασης του με διάφορους παράγοντες και συννοσηρότητες.

Λέξεις - κλειδιά: καρδιακή ανεπάρκεια, διγοξίνη, μελέτη DIG, κολπική μαρμαρυγή

«The role of digoxin in the contemporary therapeutic management of heart failure»

Abstract

Heart failure affects an increasing number of adults due to the prevalence of Western lifestyle and rising life expectancy. It is a disease with various etiologies, and efforts are being made to address it across a broader spectrum. The first-line treatment for heart failure includes beta-blockers, ARNIs/ACE inhibitors, MRAs, and SGLT2 inhibitors.

This thesis examines the role of digoxin in the treatment of heart failure, by reviewing existing literature and research, aiming to highlight the potential benefits and concerns arising from its use. Digoxin is used as a second-line medication when first-line therapies fail due to its toxicity and less favorable safety profile. Its role in heart failure is discussed within the context of various studies, including the DIG study from 1997, which revealed a significant reduction in hospitalizations but no effect on mortality. The use of digoxin is limited to symptomatic patients with low ejection fraction (HFrEF) <40% in sinus rhythm, after the patient has received first-line treatment. Another indicated use is in HFrEF and atrial fibrillation with rapid ventricular response when other drugs fail or cannot be administered. In atrial fibrillation, its role is confined to cases where heart failure with a low ejection fraction coexists.

In conclusion, digoxin is a second-line drug, and its administration should be considered for patients with low ejection fraction and individualized due to its narrow therapeutic range and interactions with various factors and comorbidities.

Key words: heart failure, digoxin, DIG trial, atrial fibrillation

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

NYHA	New York Heart Association
HF	Heart Failure
KA	Καρδιακή Ανεπάρκεια
LVpEF	Left Ventricle preserved Ejection Fraction
LVmrEF	Left Ventricle mildly reduced Ejection Fraction
LVrEF	Left Ventricle reduced Ejection Fraction
AF	Atrial Fibrillation
KM	Κολπική Μαρμαρυγή
ESC	European Society of Cardiology
HKΓ	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
PVCs	Premature Ventricular Contractions
DIG	Digitalis Investigation Group
CG	Cardiac Glycosides
IL-17	Interleukin-17
Th17	T helper 17
Src/MAPK	Tyrosine kinase inhibitors / Mitogen-activated protein kinase
NRs	Ligand activated transcription factors
ROR γ T	Retinoid-related orphan receptor-gamma
DCCB	Dihydropyridine Calcium-Channel Blocker
ACE	Angiotensin-converting enzyme
ARNIs	Angiotensin receptor neprilysin inhibitors
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonists
SGLT2	Sodium-glucose cotransporter-2
XNA	Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
GFR	Glomerular Filtration Rate

Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες	i
Περίληψη	ii
Abstract	iii
Συντομεύσεις	iv

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή	vii-viii
----------	----------

Κεφάλαιο 1 – Η θέση της διγοξίνης στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

1.1 Καρδιακή Ανεπάρκεια	
1.1.1 Ορισμός Καρδιακής Ανεπάρκειας	1
1.1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα	1-2
1.1.3 Επίπτωση και επιπολασμός Καρδιακής Ανεπάρκειας	2
1.1.4 Θνητότητα και κόστος νοσηλείας Καρδιακής Ανεπάρκειας	3
1.2. Η διγοξίνη στη σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της Καρδιακής Ανεπάρκειας	3
1.2.1 Η Καρδιακή Ανεπάρκεια στον 21 ^ο αιώνα	3-4
1.2.2 Η θέση της διγοξίνης στη σύγχρονη θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας	4
1.3 Η απόδειξη της χρήσης της διγοξίνης στη σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας	4
1.4 Συνοπτική περιγραφή προσέγγισης του θέματος	4-5
1.5 Ανασκόπηση βιβλιογραφίας	5
1.5.1 Τί είναι η διγοξίνη	5
1.5.2 Μηχανισμός δράσης και θετικές επιδράσεις της διγοξίνης	5-7
1.5.3 Κατευθυντήριες οδηγίες	7
1.5.4 Η τοξικότητα της διγοξίνης	7-8
1.5.5 Παρακολούθηση της θεραπείας με διγοξίνη	8
1.5.6 Τι είναι η διγοξίνη. Ποιές οι διαφορές της από την διγοξίνη	9
1.5.7 Ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές προκαλούμενες από την διγοξίνη	9-11

1.6	Ανοιχτά ζητήματα στη χρήση της διγοξίνης	11-12
1.7	Βιβλιογραφική τεκμηρίωση της θέσης της διγοξίνης στη σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της Καρδιακής Ανεπάρκειας	12
1.7.1	Η αρχή: μελέτη DIG 1997	12-13
1.7.2	Υποανάλυση DIG 2018	13
1.7.3	Τρέχουσες μελέτες: DIGIT-HF και DECISION	13-14
1.7.4	Θνησιμότητα σχετιζόμενη με την διγοξίνη	14-15
1.7.5	Υπό μελέτη μη καρδιακές δράσεις της διγοξίνης	15-16

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 2 - Μεθοδολογία έρευνας

2.1	Στόχος μελέτης	17
2.2	Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού	17
2.3	Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης	18-19
2.4	Εξαγωγή δεδομένων	19-21
2.5	Ορισμοί	20
2.5.1	Ορισμοί Καρδιακής Ανεπάρκειας	21-22
2.5.2	Ορισμοί συννοσηροτήτων	22

Κεφάλαιο 3 - Αποτελέσματα

Κεφάλαιο 4 - Συζήτηση

Κεφάλαιο 5 - Συμπεράσματα

5.1	Παρουσίαση κυρίων συμπερασμάτων	26
5.2	Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα	26

Σύνοψη Μ.Α.Ε

Βιβλιογραφία

Κατάλογος εικόνων και πίνακα

Ερευνητικά εργαλεία

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί ένα ετερογενές και απειλητικό για την ζωή κλινικό σύνδρομο, το οποίο έχει περιγράψει ως πανδημία αφού αφορά περισσότερους από 64 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Αυτό οφείλεται στην πρωιμότερη διάγνωση και θεραπεία των ασθενών λόγω της προόδου της ιατρικής καθώς και στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής που παρατηρείται στην σύγχρονη κοινωνία.

Η θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας έχει έως σκοπό να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς, να μειώσει τα συμπτώματα, να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου και να μειώσει τις επιπλοκές, όπως την ανάγκη για νοσηλεία ή τον θάνατο από καρδιαγγειακές αιτίες. Φάρμακα που αποτελούν πρώτη γραμμή θεραπείας για την καρδιακή ανεπάρκεια είναι οι b-blocker, ARNIs/ACE, MRA και SGLT2. Η διγοξίνη είναι ένα παλιό φάρμακο, το οποίο για πρώτη φορά εγκρίθηκε και χρησιμοποιήθηκε το 1954. Έκτοτε η χρήση του έχει εγείρει πολλάκις το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητάς, λόγω του στενού θεραπευτικού του εύρους που έχει έως επακόλουθο την εμφάνιση τοξικότητας και παρενεργειών.

Η πρώτη μελέτη που επανέφερε στο προσκήνιο την διγοξίνη είναι η μελέτη DIG το 1997, η οποία κατέδειξε την αποτελεσματικότητα της διγοξίνης όσον αφορά τις επανανοσηλείες για καρδιακή ανεπάρκεια ή οποιασδήποτε αιτιολογίας αλλά δεν είχε καμία επίδραση στην θνητότητα που ήταν το σκληρό καταληκτικό σημείο της μελέτης. Αργότερα ακολούθησαν ένας ικανός αριθμός μεταανάλυσεων αυτής της μελέτης, γεγονός που αποδεικνύει την χρησιμότητα της. Ικανός αριθμός μελετών, μεταξύ αυτών η Rathore et al. (2003) και η Adams et al. (2005), έχουν ως αντικείμενο τους την συσχέτιση της συγκέντρωσης διγοξίνης ορού με την θνησιμότητα και τη νοσηλεία για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Σημαντικό ρόλο στην σύνθεση της εργασίας αυτής έπαιξαν και οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2021 για την καρδιακή ανεπάρκεια, του 2021 και 2024 για την κολπική μαρμαρυγή και του 2022 για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, οι οποίες αναδεικνύουν την τάση της επιστημονικής κοινότητας όσον αφορά την χρήση και τους περιορισμούς της διγοξίνης. Αυτή η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία αποτελεί μία συστηματική ανασκόπηση που στόχο έχει να αναδείξει το ρόλο της διγοξίνης στην σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση

της καρδιακής ανεπάρκειας. Ποιο είναι το προφίλ του ασθενούς που θα ωφεληθεί από την χρήση της διγοξίνης και σε ποιες συγκεντρώσεις διγοξίνης ορού επιτυγχάνεται το καλύτερο και ασφαλέστερο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η σημασία της εργασίας αυτής έγκειται στην συγκέντρωση και παρουσίαση της βιβλιογραφίας που αφορά την διγοξίνη, ώστε να επιτευχθεί το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα για κάθε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια. Άλλωστε σκοπός κάθε κλινικού καρδιολόγου είναι να προβλέπει την έκβαση των ασθενών και να δρα κατάλληλα ώστε να αποτρέπει πιθανή επανανοσηλεία ή κλινική επιδείνωση, ενισχύοντας την φαρμακευτική αγωγή, εντατικοποιώντας τις επανεκτιμήσεις ή εμφυτεύοντας απινιδωτές και συσκευές υποβοήθησης της καρδιάς στον κατάλληλο χρόνο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - Η θέση της διγοζίνης στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

1.1 Καρδιακή Ανεπάρκεια

1.1.1 Ορισμός Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα ετερογενές απειλητικό για την ζωή σύνδρομο, το οποίο μέχρι πρότινος είχε πολλούς ορισμούς. Το 2021 κατοχυρώθηκε ομόφωνα ο ορισμός της. Είναι ένα κλινικό σύνδρομο με συμπτώματα ή/και σημεία που οφείλονται σε δομικές ή/και λειτουργικές καρδιακές ανωμαλίες, που οδηγούν στην μειωμένη ικανότητα της καρδιάς να δέχεται ή/και να εξωθεί αίμα στην περιφέρεια.(1,2) Αυξημένες τιμές νατριουρητικών πεπτιδίων ή/και σημεία πνευμονικής ή συστηματικής συμφόρησης συμπληρώνουν την διάγνωση.(2)

1.1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα

Το σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας περιγράφηκε για πρώτη φορά σαν ανερχόμενη επιδημία πριν από περίπου 25 χρόνια. Οι ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια αγγίζουν τους 64,3 εκατομμύρια σε παγκόσμια κλίμακα. (3, 4) Εκτιμάται ότι στην Ελλάδα έχουμε περίπου 200.000 πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια και ότι κάθε χρόνο περίπου 20.000 με 30.000 συνάνθρωποι μας διαγιγνώσκονται πρώτη φορά με καρδιακή ανεπάρκεια.(5) Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί νόσο των ηλικιωμένων, καθώς 10% του πληθυσμού άνω των 80 ετών πάσχει από καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον έχουμε υπεροχή του ανδρικού φύλου σε σχέση με το γυναικείο, το οποίο όμως αναστρέφεται μετά την ηλικία των 80 ετών όπου οι γυναίκες που πάσχουν από την νόσο είναι περισσότερες. Όπως προκύπτει από τα δεδομένα των ερευνών τα κατώτερα κοινωνικά στρώματα υποφέρουν περισσότερο από την νόσο, λαμβάνουν την διάγνωση 2 χρόνια νωρίτερα σε σχέση με τα ανώτερα κοινωνικά στρώματα ψαλίδα που αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας.(6, 7)

Στην Ασία ο επιπολασμός Καρδιακής Ανεπάρκειας κυμαίνεται μεταξύ 1-3%, με τον επιπολασμό στην Ινδία να είναι χαμηλός 0,3%. Στην Αυστραλία εκτιμάται 1,2%, ωστόσο ο ιθαγενείς πληθυσμός της Αυστραλίας έχει αυξημένο επιπολασμό της νόσου που προσεγγίζει τα 5,3%. Στοιχεία δεν υπάρχουν αξιόπιστα από την Αφρική. Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι ο πληθυσμός των νοσούντων με HFrEF είναι κατά 10 χρόνια νεότερος στην Ασία-Ωκεανία και Λατινική Αμερική από ότι στην Ευρώπη και την Βόρεια

Αμερική. Επίσης από δεδομένα από την Ασία οι ασθενείς με HFpEF (ASIAN-HF registry), είναι επίσης κατά 10 χρόνια νεότεροι σε σχέση με ασθενείς από την Ευρώπη και την Βόρεια Αμερική.(3, 7)

1.1.3 Επίπτωση και επιπολασμός Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η επίπτωση αντικατοπτρίζει τον αριθμό των νέων διαγνώσεων κατά την διάρκεια μιας συγκεκριμένης χρονικής περιόδου.(4) Ο επιπολασμός είναι η αναλογία των ατόμων εντός ενός πληθυσμού σε κίνδυνο που έχουν μία ασθένεια ή ένα χαρακτηριστικό σε μία συγκεκριμένη χρονική περίοδο.(4) Παρατηρείται σταδιακή άνοδος του επιπολασμού, με παράλληλη σταθεροποίηση της επίπτωσης της Καρδιακής Ανεπάρκειας, που οφείλεται αφενός στο μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής του γενικού πληθυσμού, και αφετέρου στη χρησιμοποίηση καλύτερων και πιο εξελιγμένων διαγνωστικών τεχνικών.(3, 4) Αυτά συμβαίνουν λόγω της αύξησης του προσδόκιμου ζωής κυρίως λόγω των καλύτερων θεραπευτικών επιλογών και τον ολοένα γηρασκόμενο πληθυσμό.(3, 4) Σε αυτή την αύξηση συντελεί επιπλέον η πρωιμότερη διάγνωση και θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας με Διατηρημένο Κλάσμα Εξωθήσεως (HFpEF).(3, 4)

Η επίπτωση της Καρδιακής Ανεπάρκειας στον Δυτικό κόσμο ανέρχεται σε 1 έως 9 νέα περιστατικά σε πληθυσμό 1000 ατόμων/έτος.(3) Στην πληθυσμιακή μελέτη του Conrad et al σημειώθηκε μείωση της τάξης του 7% που μεταφράζεται από 3,6 σε 3,3 ανά 1000 άτομα/έτος. Αυτή η μείωση οφείλεται σύμφωνα με τους μελετητές στην μείωση της επίπτωσης της Καρδιακής Ανεπάρκειας μεταξύ των ηλικιακών ομάδων 60-84 ετών. Αύξημένη επίπτωση παρατηρείται από την άλλη στις πολύ μικρές <55 ετών και στις πολύ μεγάλες >85 ετών ηλικιακές ομάδες.(6)

Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας αγγίζει το 1-3% στον Δυτικό κόσμο. Σε ασθενής 65 ετών και άνω ο επιπολασμός αυτός φτάνει το 11,8% του πληθυσμού, ποσοστό που μεταφράζεται στον γενικό πληθυσμό σε 4,2%. Αυτό φαντάζει ένα πιο ρεαλιστικό αποτέλεσμα. Η διαφορά του ποσοστού 2% με 4%, αντικατοπτρίζει την δυσκολία στην διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως (HFpEF). Πράγματι 76% των περιπτώσεων της HFpEF παρέμειναν αδιάγνωστα. Αυτό συμβαίνει για ποικίλους λόγους όπως μη διαθεσιμότητα υπερήχου καρδιάς στην πρωτοβάθμια περίθαλψη και εσφαλμένη διάγνωση της Καρδιακής Ανεπάρκειας με νόσους με παρόμοια συμπτωματολογία.(3, 7)

1.1.4 Θνητότητα και κόστος νοσηλείας Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια καταλαμβάνει σημαντικό ποσοστό θνησιμότητας και θνητότητας, με το ποσοστό θνητότητας στα 5 έτη να αξίζει περίπου το 50%.(7) Μία μελέτη παρατήρησης συνέκρινε τις διάφορες αιτιολογίες της καρδιακής ανεπάρκειας με την ισχαιμικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια όσον αφορά την θνητότητα καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Ασθενής με διατατική μυοκαρδιοπάθεια, αλκοολική μυοκαρδιοπάθεια και υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είχαν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με τους ασθενείς με ισχαιμικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια. Η ασθενής με βαλβιδοπάθεια είχαν την χειρότερη πρόγνωση.(8)

Το κόστος της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης που σχετίζεται με την καρδιακή ανεπάρκεια έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, κυρίως λόγω της πρωιμότερης διάγνωσης, τον ολοένα γηρασόμενο πληθυσμό και της θεραπείας βασιζομένης στις κατευθυντήριες οδηγίες των καρδιολογικών εταιριών.(4) Εκτιμάται ότι για το έτος 2012 δαπανήθηκαν 108 δισεκατομμύρια δολάρια για την θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.(4) Εκτιμάται από την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association) ότι αυτό το κόστος θα αυξηθεί σημαντικά από 20,9\$ δις το 2012 σε 50,3\$ δις το 2030.(4)

1.2 Η διγοξίνη στη σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της Καρδιακής Ανεπάρκειας

1.2.1 Η Καρδιακή Ανεπάρκεια στον 21^ο αιώνα

Η Καρδιακή ανεπάρκεια είναι μία νόσος που πλήττει ολοένα και περισσότερους ενήλικες.(3) Αποτελεί μία προοδευτικά επιδεινούμενη νόσο, η οποία εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία έχει πτωχή πρόγνωση και κακή ποιότητα ζωής.(3, 4) Στόχος της επιστημονικής κοινότητας είναι η ανεύρεση του συνδυασμού αυτού που να ελαχιστοποιεί τις επανανοσηλείες των ασθενών, η ανεύρεση αποτελεσματικών θεραπειών στοχευμένων στις ανάγκες του κάθε ασθενούς, η θεσμοθέτηση σαφών στρατηγικών πρόληψης, η βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών μέσω απλών αλλά αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών, καθώς επίσης και η μείωση του οικονομικού φορτίου νοσηλείας των ασθενών με Καρδιακή Ανεπάρκεια.(4)

1.2.2 Η θέση της διγοξίνης στη σύγχρονη θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η θέση της διγοξίνης στην σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι ένα θέμα που απασχολεί τους θεράποντες ιατρούς. Στην σύγχρονη

θεραπευτική, χρησιμοποιείται ως φάρμακο δεύτερης γραμμής σε αποτυχία πρώτης γραμμής φαρμάκων λόγω της τοξικότητας και του λιγότερου ασφαλούς προφίλ της.(12) Επίσης η διγοξίνη και οι beta-blockers μπορούν να συνδυαστούν σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως όταν δεν επιτυγχάνεται ο στόχος του καρδιακού ρυθμού.(13, 14) Η έρευνα αυτή θα χρησιμεύσει για τον προσδιορισμό του προφίλ του ασθενούς ο οποίος λαμβάνει διγοξίνη και της δυνητικά μελλοντικής χρήσης του φαρμάκου με τρόπο ωφέλιμο για τον ασθενή βάσει των αποτελεσμάτων των μελετών που αφορούν την χρήση του.

1.3 Η απόδειξη της χρήσης της διγοξίνης στη σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η διγοξίνη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1954.(12, 15) Το ενδιαφέρον για την διγοξίνη έχει αναθερμανθεί τα τελευταία χρόνια, γεγονός που αντικατοπτρίζεται στις κλινικές μελέτες και στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (10, 11, 15, 16) Στις κλινικές μελέτες διερευνάται η χρήση της διγοξίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια ανάλογα με την κατηγορία της και την ύπαρξη ή όχι φλεβόκομβου.(11, 15-17) Το ερώτημα που τίθεται λοιπόν είναι ποιο είναι το προφίλ του ασθενούς που θα μπορούσε να ωφεληθεί από την χορήγηση της διγοξίνης. Τα καταληκτικά σημεία που διερευνώνται είναι η επίδραση του φαρμάκου στις επανανοσηλίες και στην θνητότητα.(15, 17)

1.4 Συνοπτική περιγραφή της προσέγγισης του θέματος

Το θέμα της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας είναι «Ο ρόλος της διγοξίνης στην σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας». Αποφασίστηκε η συγγραφή μιας συστηματικής ανασκόπησης με στόχο την συγκέντρωση της ήδη υπάρχουσας γνώσης και βιβλιογραφίας γύρω από αυτήν την θεματολογία, τον εντοπισμό πιθανών ελλειμμάτων/κενών όπως επίσης η ανάδειξη των πιθανών κατευθύνσεων και εξελίξεων στην έρευνα.(20)

Η μελέτη σχεδιάστηκε σύμφωνα με την Prisma P-checklist και το ακρωνύμιο PICO (Πληθυσμός, Παρέμβαση/Πεδίο ενδιαφέροντος, Σύγκριση, Αποτελέσματα, Τύπος μελέτης).(20, 21) Ο υπό μελέτη πληθυσμός είναι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτοί ακολούθως χωρίζονται με βάση το κλάσμα εξωθήσεως σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως HFrEF (LVEF<40%), σε ασθενείς με μετρίως επηρεασμένο κλάσμα

εξωθήσεως HFmrEF (LVEF 40-49%) και σε αυτούς με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως HF(LVEF $\geq$ 50%). Η παρέμβαση αφορά την χορήγηση διγοξίνης. Σε αυτό το σημείο συγκαταλέγονται και τα επίπεδα διγοξίνης σε συνάρτηση με την αποτελεσματικότητα. Ακολουθεί η σύγκριση των αποτελεσμάτων των ερευνών είτε αυτά αφορούν πρωτογενή έρευνα είτε δευτερογενή έρευνα όπως για παράδειγμα συστηματικές ανασκοπήσεις/μεταanalύσεις. Και τέλος έχουμε τα συμπεράσματα που εξάγονται από την σχετική έρευνα.

Για την επεξεργασία και την σύνθεση της μελέτης χρησιμοποιήθηκε η Prisma P-Checklist, μία λίστα από 27 βήματα σχεδιασμένη για την δημιουργία δευτερογενών δημοσιεύσεων για την διασφάλιση της εγκυρότητας της δημοσίευσης και την αποφυγή μεροληπτικής συμπεριφοράς εκ μέρους των συγγραφέων.(21) Αναζητήθηκαν όλες εκείνες οι μελέτες/έρευνες που έθεσαν την βάση και τις οδηγίες χρήσης της διγοξίνης

1.5 Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

1.5.1 Τι είναι η διγοξίνη

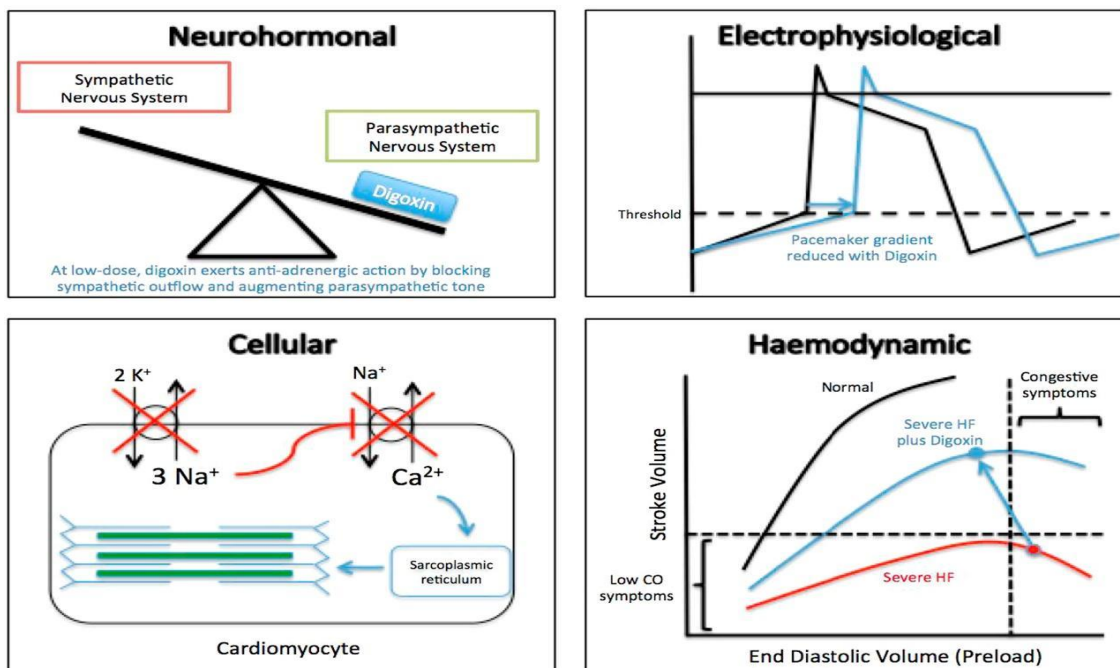
Η διγοξίνη είναι ένα φάρμακο που ανήκει στις καρδιακές γλυκοσίδες. Απομονώθηκε για πρώτη φορά από το φυτό δακτυλίτιδα (*Digitalis lanata*).⁽¹²⁾ Το φάρμακο έλαβε έγκριση για πρώτη φορά από το U.S.Food and Drug Administration (FDA) το 1954 για την θεραπεία ποικίλων καρδιακών παθήσεων, όπως κολπικός πτερυγισμός, κολπική μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια και την πρόκληση παύσης καρδιακής λειτουργίας του εμβρύου πριν από την έκτρωση.⁽¹²⁾

1.5.2 Μηχανισμός δράσης και θετικές επιδράσεις της διγοξίνης

Η διγοξίνη δρα μέσω δύο μηχανισμών.^(12, 22) Ο πρώτος είναι η θετική ινότροπος δράση. Αυξάνει την δύναμη συστολής του καρδιακού μυ, μέσω αναστρέψιμης αναστολής της αντλίας Na-K ATPase, ενός ενζύμου υπευθύνου για την ανταλλαγή των ιόντων εντός του μυοκαρδιακού κυττάρου.⁽¹²⁾ Η διγοξίνη επάγει την αύξηση του ενδοκυττάριου νατρίου, το οποίο συμπαρασύρει και την αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου αυξάνοντας την συσταλτικότητα της καρδιάς. Το αποτέλεσμα αυτού είναι η αύξηση της καρδιακής παροχής και η μείωση των πιέσεων πλήρωσης των κοιλιών⁽¹²⁾, που οδηγεί σε βελτίωση της συμπτωματολογίας και ανοχής στην άσκηση και προλαμβάνει την κλινική επιδείνωση.⁽²⁹⁾ Ο δεύτερος μηχανισμός δράσης είναι μέσω αναστολής του κολποκοιλιακού κόμβου, υπεύθυνος για την παρασυμπαθητικομιμητική δράση του

φαρμάκου και την αποτελεσματικότητα του στην κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμό. (12) Μειώνει την καρδιακή συχνότητα, διεγείροντας το παρασυμπαθητικό σύστημα το οποίο επιβραδύνει την ηλεκτρική διέλευση μέσω του κολποκοιλιακού κόμβου.(12) Η παθοφυσιολογία της ΚΑ περιλαμβάνει μια αρχική αντισταθμιστική και μετέπειτα επιβλαβή νευροορμονική ενεργοποίηση. Η διγοξίνη ρυθμίζει αυτές τις νευροορμονικές ανωμαλίες, μειώνοντας τη νορεπινεφρίνη πλάσματος. Ο μηχανισμός αυτός της άμεσης παρασυμπαθητικής δράσης δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως αλλά είναι πιθανό να αντανakλά την εξασθένηση και ευαισθητοποίηση του παθολογικά αυξημένου αντανakλαστικού των τασεοϋποδοχέων σε ασθενείς με ΚΑ και αυξημένες πιέσεις πλήρωσης.(22)

Οι ιδιότητες της διγοξίνης την καθιστούν μοναδική, καθώς μπορεί ταυτόχρονα να επηρεάσει θετικά την ινότροπο δράση της καρδιάς, ενώ ταυτόχρονα περιορίζει τη χρονότροπο δράση αυτής. Ωστόσο, τα επίπεδα της διγοξίνης στο πλάσμα καθορίζουν ποιος από αυτούς τους μηχανισμούς υπερισχύει - αν και οι αιμοδυναμικές επιδράσεις είναι πολύ περιορισμένες σε χαμηλά επίπεδα, εξακολουθούν να παρατηρούνται σημαντικές μειώσεις της νορεπινεφρίνης ορού.(22, 23)



Εικόνα 1-Μηχανισμοί δράσης της διγοξίνης.

Πάνω αριστερά: Η διγοξίνη αυξάνει τον παρασυμπαθητικό τόνο.

Πάνω δεξιά: Η διγοξίνη αυξάνει την ανερέθιστη περίοδο στον κολποκοιλιακό κόμβο μειώνοντας την κλίση του βηματοδοτικού δυναμικού.

Κάτω αριστερά: Η διγοξίνη αναστέλλει την ΑΤΡάση νατρίου-καλίου, αυξάνοντας το ενδοκυττάριο νάτριο. Το ασθέσιο εμποδίζεται να εξέλθει μέσω του ανταλλάκτη νατρίου-ασβεστίου, αυξάνοντας το ενδοκυττάριο ασθέσιο, προκαλώντας περαιτέρω απελευθέρωση ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο (επαγόμενη από ασθέσιο απελευθέρωση ασβεστίου) που οδηγεί σε ισχυρότερη συσταλτική δύναμη.

Κάτω δεξιά: Καμπύλες Frank-Starling που καταδεικνύουν τη θετική ινότροπο δράση.(22)

1.5.3 Κατευθυντήριες οδηγίες

Σύμφωνα με τις οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας, η χρήση της διγοξίνης περιορίζεται σε συμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως (HFrEF) <40% σε φλεβοκομβικό ρυθμό σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, αφού πρώτα ο ασθενής έχει λάβει θεραπεία με τα πρώτης γραμμής φάρμακα b-blockers, διουρητικά, ARNI 'S/ACE-I,MRA.(9) Δεν μειώνει όμως την θνητότητα.(17) Άλλη μία ενδεδειγμένη χρήση της διγοξίνης είναι σε HFrEF και κολπική μαρμαρυγή με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση, όταν άλλα φάρμακα αποτύχουν ή δεν μπορούν να χορηγηθούν.(9) Η διγοξίνη έχει στενό θεραπευτικό παράθυρο λόγω τοξικότητας και έτσι τα επίπεδα της θα πρέπει να ελέγχονται σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο έπειτα από την αρχική χορήγηση αλλά και κατά την διάρκεια της θεραπείας τυχαία ή οπωσδήποτε με την εμφάνιση παρενεργειών.(9,12) Προσοχή στην χορήγηση του φαρμάκου απαιτείται σε ασθενείς γυναίκες, υπερήλικες, υποκαλιαιμικούς και σε άτομα με καχεξία.(9, 12)

Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση της σε σύνδρομο προδιέγερσης με παραπληρωματικά δεμάτια καθώς προκαλούν κολποκοιλιακό αποκλεισμό που πιθανώς να επάγει κοιλιακές αρρυθμίες.(12) Δεν είναι τόσο αποτελεσματική θεραπεία σε περιπτώσεις υψηλής δραστηριότητας του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος. (12) Σε τέτοιες περιπτώσεις χρησιμοποιούνται οι b blockers. Έχουν θέση σε υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες όταν τα υπόλοιπα αντιαρρυθμικά αποτυγχάνουν.(12)

1.5.4 Η τοξικότητα της διγοξίνης

Η διγοξίνη αποτελεί το συχνότερα χρησιμοποιούμενο παράγωγο της δακτυλίτιδας.(12) Ακόμα και σε θεραπευτικά επίπεδα διγοξίνης (0,5-0,9 ng/mL) υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης τοξικότητας ή τοξικού δακτυλιδισμού εάν συντρέχουν καταστάσεις που αυξάνουν την ευαισθησία του μυοκαρδίου στην διγοξίνη όπως ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υποξαιμία, οξέωση. (12, 24) Ο τοξικός δακτυλιδισμός περιλαμβάνει ένα σύνολο από καρδιακές και εξωκαρδιακές εκδηλώσεις και εμφανίζεται συνήθως σε αυξημένα επίπεδα διγοξίνης (>1,2 ng/mL) συνήθως όμως σε επίπεδα >2 ng/mL.(12, 24) Εξωκαρδιακές εκδηλώσεις παρουσιάζονται κυρίως από το

γαστρεντερικό (ναυτία, ανορεξία, έμετοι, διάρροιες) και από το νευρικό σύστημα.(12, 24) Χαρακτηριστική εκδήλωση είναι η έγχρωμη όραση, πιο συγκεκριμένα η κίτρινη-πράσινη άλως γύρω από τα φώτα.(12, 24) Άλλες νευρολογικές εκδηλώσεις είναι σύγχυση, αδυναμία και ίλιγγος.(12) Καρδιακές εκδηλώσεις της τοξικότητας της διγοξίνης περιλαμβάνουν την αρρυθμιογένεση (κοιλιακές ή κολπικές ταχυκαρδίες) και διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας λόγω υπέρμετρης διέγερσης του παρασυμπαθητικού συστήματος.(12, 24)

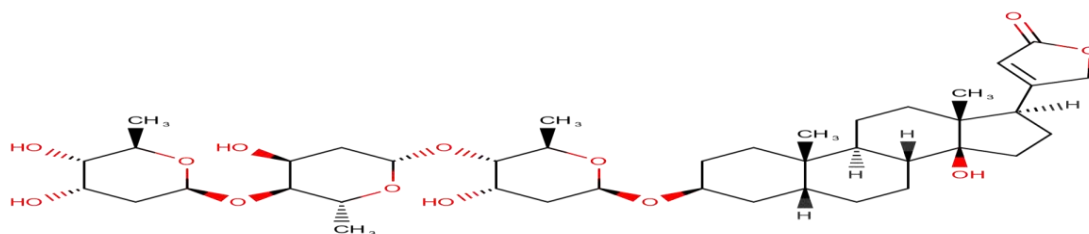
Ο τοξικός δακτυλιδισμός αντιμετωπίζεται με άμεση διακοπή του φαρμάκου, διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών, συμπτωματική αντιμετώπιση αρρυθμιών και χορήγηση ειδικών αντισωμάτων κατά της διγοξίνης (Digibind). Υπάρχει η πιθανότητα γαστρικών πλύσεων με ενεργό άνθρακα μέχρι και η ανάγκη για προσωρινή βηματοδότηση.(24)

1.5.5 Παρακολούθηση της θεραπείας με διγοξίνη

Η διγοξίνη σαν φάρμακο έχει στενό θεραπευτικό εύρος και απαιτεί στενή παρακολούθηση.(12, 25) Η χρήση του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, εμπλέκεται σε πολλαπλές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και μπορεί να οδηγήσει εύκολα σε τοξικότητα.(25) Προτιμάται η ενδοφλέβια χορήγηση από την ενδομυϊκή, καθώς η δεύτερη δεν εμφανίζει καλή απορρόφηση μόνο το 80% του φαρμάκου απορροφάται σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση.(12) Υπάρχει κίνδυνος τοπικού ερεθισμού ή μυϊκής νέκρωσης στο σημείο έγχυσης.(12, 26) Παρά τους περιορισμούς της ωστόσο η διγοξίνη έχει θέση στην θεραπεία.(25) Είναι σκόπιμο να γίνεται έλεγχος ηλεκτρολυτών και νεφρικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας με διγοξίνη, καθώς η νεφρική του απέκκριση είναι περίπου 70%, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές επηρεάζουν την απορρόφηση του και υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης τοξικότητας.(12, 25) Η μέτρηση επιπέδων διγοξίνης είναι αξιόπιστη όταν μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον 6 ωρών από την τελευταία χορήγηση του φαρμάκου και ιδανικά 8-12 ώρες για την αποφυγή ψευδών θετικών αποτελεσμάτων κοντά χρονικά στην χορήγηση της.(27) Τα επίπεδα διγοξίνης στο αίμα θα πρέπει να μετρώνται 7-10 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας, με κάθε αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής και σε έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας όπως σαφώς σε κάθε υποψία εμφάνισης τοξικότητας. Δεν συστήνεται τακτική μέτρηση επιπέδων διγοξίνης παρά μόνον περιοδική ή επί ενδείξεων όπως πχ παρενεργειών, ηλεκτρολυτικών διαταραχών, έκπτωσης νεφρικής λειτουργίας.(28)

1.5.6 Τι είναι η διγιτοξίνη. Ποιές οι διαφορές της από την διγοξίνη.

Η διγιτοξίνη είναι μία καρδιακή γλυκοσίδη με χημικό τύπο $C_{41}H_{64}O_{13}$ και σε σύγκριση με την διγοξίνη έχει μια πρόσθετη ομάδα υδροξυλίου στον C16 του στεροειδούς σκελετού και σε αντίθεση με την διγοξίνη που είναι υδρόφιλη η διγιτοξίνη είναι λιπόφιλη, γεγονός που επηρεάζει το χρόνο ημίσειας ζωής, την συχνότητα χορήγησης όπως θα αναλυθεί παρακάτω. Απομονώνεται από το φυτό της δακτυλίτιδας, αλλά από το είδος *Digitalis purpurea*. Έχει τον ίδιο μηχανισμό δράσης και ενδείξεις με την διγοξίνη. Διαφορά από την διγοξίνη έχει στον χρόνο ημίσειας ζωής. Ενώ η διγοξίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 36-48 ώρες, η διγιτοξίνη έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 5-7 ημέρες. Για τον λόγο αυτό η διγιτοξίνη δεν πρέπει να χορηγείται μία φορά την ημέρα όπως η διγοξίνη, αλλά συνήθως μία φορά κάθε 2-3 ημέρες. Η διγοξίνη αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών, ενώ η διγιτοξίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται μέσω της χολής. Λόγω αυτών των διαφορών, η διγιτοξίνη ενδέχεται να συσσωρευτεί σε ασθενείς με ηπατική νόσο, ενώ η διγοξίνη είναι πιο επιρρεπής σε συσσώρευση σε ασθενείς με προβλήματα με τα νεφρά.(30)



Εικόνα 2-Μόριο Διγιτοξίνης (διαφέρει από την διγοξίνη γιατί έχει μία πρόσθετη ομάδα υδροξυλίου στον C16 του στεροειδούς σκελετού) (30)

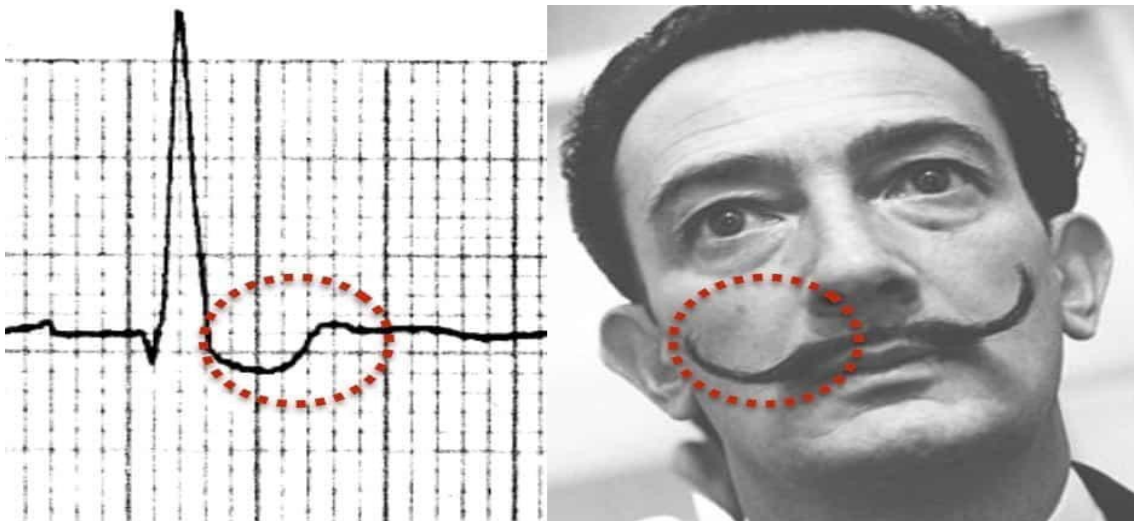
1.5.7 Ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές προκαλούμενες από την διγοξίνη

Η χρήση της διγοξίνης προκαλεί ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές, οι οποίες δεν σχετίζονται απαραίτητα με την τοξικότητα της αλλά απλά με την χορήγηση της. Αυτές μπορεί να είναι κατάσπαση του διαστήματος ST με χαρακτηριστική εμφάνιση «αντίστροφου τικ» ή «σημείο Salvador Dali», πεπλατυσμένα, ανεστραμμένα ή διφασικά κύματα T και βράχυνση του διαστήματος QT. Άλλα χαρακτηριστικά επίδρασης της

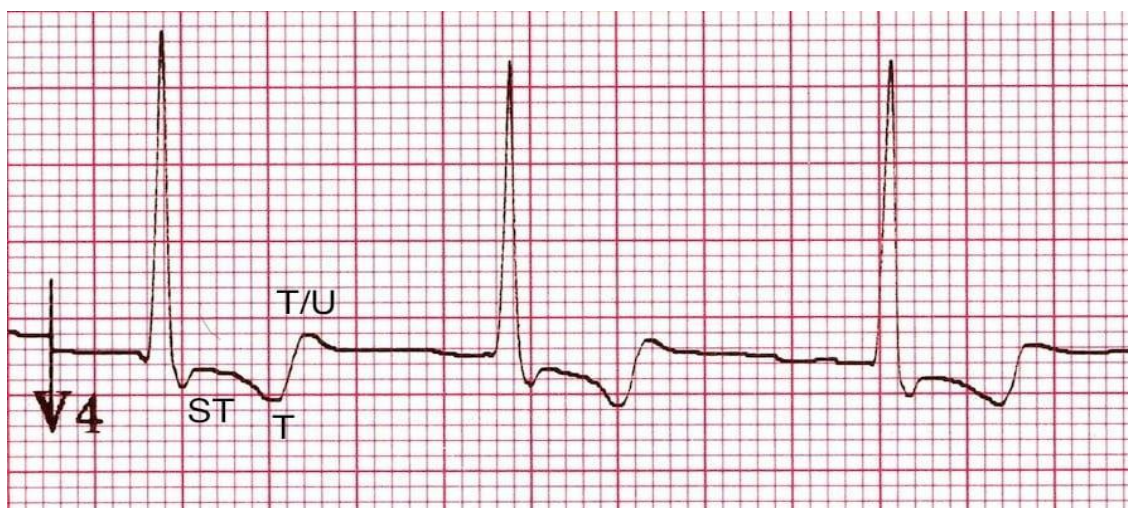
διγοξίνης μπορεί να είναι ήπια παράταση του διαστήματος PR, έως 240 ms (λόγω αυξημένου τόνου του συμπαθητικού, εμφανή κύματα U, ανύψωση του τελικού τμήματος των κυμάτων T, απουσία του σημείου J (συνήθως σε απαγωγές με ψηλά κύματα R)).(31)

Τα ΗΚΓ χαρακτηριστικά της επίδρασης της διγοξίνης παρατηρούνται με θεραπευτικές δόσεις διγοξίνης και οφείλονται είτε σε βράχυνση της κολπικής και κοιλιακής ανερέθιστης περιόδου που έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή σύντομου διαστήματος QT με δευτερογενείς ανωμαλίες επαναπόλωσης που επηρεάζουν τα τμήματα ST, τα κύματα T και τα κύματα U, είτε σε αυξημένη διέγερση του πνευμονογαστρικού στον κολποκοιλιακό κόμβο - προκαλώντας παρατεταμένο διάστημα PR.(31)

Ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές που υποδηλώνουν τοξικότητα από διγοξίνη είναι η υπερκοιλιακή ταχυκαρδία οφειλόμενη σε αυξημένη αυτοματία και η βραδεία κοιλιακή ανταπόκριση οφειλόμενη σε παράταση της κολποκοιλιακής αγωγής. Άλλες συχνές αρρυθμίες που σχετίζονται με την τοξικότητα της διγοξίνης περιλαμβάνουν συχνές PVCs (η πιο συχνή ανωμαλία), συμπεριλαμβανομένων κοιλιακών διδυμιών και τριδυμιών, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, αργή κολπική μαρμαρυγή, οποιοσδήποτε τύπος κολποκοιλιακού αποκλεισμού (1ου, 2ου & 3ου βαθμού), ΚΜ με πλήρη καρδιακό αποκλεισμό και ρυθμό διαφυγής, κοιλιακή ταχυκαρδία.(32)



Εικόνα 3-σημείο Salvador Dali (Digoxin effect)(31)



Εικόνα 4-Διφασικό T (αρνητικό πρώτο σκέλος & θετικό δεύτερο σκέλος επάρματος T). (31)

1.6 Ανοιχτά ζητήματα στη χρήση της διγοξίνης

Η καρδιακή ανεπάρκεια και η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι δύο αναδυόμενες επιδημίες του 21^{ου} αιώνα.(29) Παρά την σημαντική πρόοδο όσον αφορά την αντιμετώπιση και την θεραπεία αυτών των δύο νοσολογικών οντοτήτων, υπάρχουν αμφιλεγόμενα θέματα και διαφωνίες όσον αφορά την χορήγηση ευρέως χρησιμοποιούμενων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των β-αποκλειστών και των καρδιακών γλυκοσιδών. Υπήρξε μία μείωση στη χρήση της διγοξίνης κυρίως λόγω ανησυχιών που αφορούν την ασφάλεια της, μετά την δημοσίευση μελετών παρατήρησης που ανέφεραν αύξηση της θνησιμότητας από την χρήση της διγοξίνης.(18, 29)

Ένα επιπλέον ζήτημα που προέκυψε τα τελευταία χρόνια είναι ποιο είναι το προφίλ του ασθενούς που θα επωφεληθεί από την χορήγηση του φαρμάκου αυτού και σε ποια δοσολογία είναι ανεκτό και ασφαλές. Η χρήση της διγοξίνης σε ασθενείς με HFrEF και κοιλιακή μαρμαρυγή δεν μελετήθηκε σε πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες. Υπάρχουν ενδείξεις από την υποανάλυση της DIG (2018), ότι το φάρμακο δουλεύει καλύτερα σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης, ενώ σε διατηρημένο και ελαφρώς μειωμένο κλάσμα εξώθησεως τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά.(16) Ένα επιπλέον κενό που προκύπτει είναι ότι η μελέτη DIG περιελάμβανε ασθενείς σε SR με LVEF<45%, οι οποίοι ελάμβαναν αΜΕΑ (94%) και διουρητικά (81%), αλλά δεν ελάμβαναν b blockers. Άρα δεν υπάρχουν μελέτες με ασθενείς που λαμβάνουν digoxin σε συνδυασμό με την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή που προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Υπάρχουν τρέχουσες μελέτες όπως η DIGIT HF και η Decision, οι οποίες μελετούν τις καρδιακές γλυκοσίδες σε φλεβοκομβό και κολπική μαρμαρυγή των οποίων τα αποτελέσματα αναμένονται.

Επιπλέον, η διγοξίνη χορηγείται σε Δεξιά Καρδιακή Ανεπάρκεια και Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση. Η πνευμονική υπέρταση συνδέεται συχνά με νευροορμονική συμπαθητική ενεργοποίηση, οπότε η διγοξίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί λόγω των συμπαθητικολυτικών ιδιοτήτων της. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την ΠΑΥ αναφέρουν συνοπτικά τη χρήση της διγοξίνης για τις ευεργετικές επιδράσεις της στην καρδιακή παροχή, λόγω της θετικής ινότροπου δράσης που συμβάλλει στην βελτίωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Ως εκ τούτου, η χρήση της διγοξίνης σε ασθενείς με ΠΑΥ βασίζεται στην κλινική κρίση του ιατρού. Η χρήση της διγοξίνης στην ΠΑΥ δεν έχει αξιολογηθεί εκτενώς και ο μηχανισμός δράσης της είναι άγνωστος. Δεν έχουν διεξαχθεί προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. (33)

Οι μελλοντικές εξελίξεις στη φαρμακογενετική θα διευκολύνουν τον προσδιορισμό των ασθενών που είναι πιθανότερο να επωφεληθούν από τις φαρμακολογικές επιδράσεις της.

1.7 Βιβλιογραφική τεκμηρίωση της θέσης της διγοξίνης στην σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της Καρδιακής Ανεπάρκειας

1.7.1 Η αρχή: Μελέτη DIG 1997

Το 1997 η μελέτη DIG επανέφερε το ενδιαφέρον για την χρήση της διγοξίνης στην κλινική πρακτική. Η μελέτη DIG είναι μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή για την αξιολόγηση των επιδράσεων της διγοξίνης. Η κύρια μελέτη περιελάμβανε ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό με κλάσμα εξώθησης $\leq 45\%$, οι οποίοι ελάμβαναν ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης σε ποσοστό 94,4% και διουρητικά σε ποσοστό 81,7%, 98,4% ελάμβανε ένα από τα δύο φάρμακα και 77,7% των ασθενών και από τις δύο κατηγορίες φαρμάκων. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μείωση στις επανανοσηλίες τόσο σε αυτές από οποιαδήποτε αιτιολογία όσο και σε αυτές που οφείλονταν σε επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά δεν κατάφερε να δείξει μείωση στην θνητότητα που ήταν το σκληρό καταληκτικό σημείο της μελέτης. Το δεύτερο σκέλος περιελάμβανε μία συμπληρωματική δοκιμή σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό και κλάσμα εξώθησεως $>45\%$. Όσον αφορά τη συνδυασμένη έκβαση του θανάτου ή της νοσηλείας λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας, τα αποτελέσματα στη συμπληρωματική δοκιμή ήταν συνεπή με τα

ευρήματα της κύριας δοκιμής. Η μεγάλη αξία της μελέτης DIG ήταν ότι απέδειξε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της χρήσης της διγοξίνης, αναθέρμανε το ενδιαφέρον για την χορήγηση του φαρμάκου και έδωσε το έναυσμα για μεταγενέστερες μελέτες.

Ένα επιπλέον συμπέρασμα των μελετητών ήταν ότι η μείωση της εμφάνισης είτε θανάτου είτε νοσηλείας λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρήθηκε σε όλα τα φάσματα του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, αλλά ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με κλάσματα εξώθησης 0,25 ή χαμηλότερα, σε εκείνους που είχαν διευρυμένη καρδιά και σε εκείνους που ανήκαν στη λειτουργική τάξη NYHA III ή IV.(17)

1.7.2 Υποανάλυση DIG 2018

Το 2018 μια ομάδα μελετητών διεξήγαγε μια υποανάλυση της μελέτης Digitalis Investigation Group (DIG), η οποία είχε 7788 ασθενείς διαθέσιμους για ανάλυση. Σύγκρινε την επίδραση της διγοξίνης με το εικονικό φάρμακο σε τρεις ομάδες ασθενών που ορίστηκαν με βάση την κατηγορία LVEF: <40% (HF με μειωμένο LVEF, HF_rEF, n=5874), 40-49% (HF_{mr}EF, n=1195) και ≥50% (HF με διατηρημένο LVEF, HF_pEF, n=719). Η πρωταρχική έκβαση ήταν το σύνθετο αποτέλεσμα του καρδιαγγειακού θανάτου ή της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια. Η αναδρομική αυτή μελέτη έγινε με αφορμή μία νέα ομάδα ασθενών, αυτήν με κλάσμα εξωθήσεως LV_{mr}EF 40-49%, η οποία εισήχθη το 2016 με τις οδηγίες της ευρωπαϊκής καρδιολογικής εταιρείας. Μέχρι τότε οι ασθενείς αυτοί με LVEF 40-49% αποτελούσαν είτε τη μειοψηφία όσων συμμετείχαν σε προηγούμενες δοκιμές, είτε αποκλείονταν από αυτές.

Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία της υπομελέτης ήταν θετικά στην ομάδα των ασθενών με LV_rEF και όχι στατιστικά σημαντικά στις υποομάδες με LV_{mr}EF και LV_pEF, αποτέλεσμα που οφείλεται κυρίως στη σημαντική μείωση της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια.(16)

1.7.3 Τρέχουσες μελέτες: DIGIT HF και DECISION

Η DIGIT HF είναι μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η οποία ξεκίνησε το 2019 και αναμένεται να ολοκληρωθεί. Το φάρμακο της μελέτης είναι η διγιτοξίνη, η οποία έχει καλύτερη φαρμακοκινητική και δεν συσσωρεύεται σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας/ανεπάρκειας. Η μελέτη περιλαμβάνει ασθενείς σε φλεβόκομβο και ασθενείς σε κολπική μαρμαρυγή, οι οποίοι

δεν ελάμβαναν κάποια καρδιακή γλυκοσίδη ούτε αμιοδαρόνη πριν την έναρξη της μελέτης. Σκοπός της μελέτης είναι να αποδείξει ότι η διγοξίνη σε συνδυασμό με την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, μπορεί να μειώσει την θνητότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησεως καθώς και τις επανανοσηλείες από καρδιακή ανεπάρκεια.(15)

Η Decision είναι μία τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο μελέτη από μια ολλανδική ερευνητική ομάδα που έχει ως στόχο να επιβεβαιώσει και να καθορίσει την θέση της διγοξίνης στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, τόσο σε φλεβοκομβικό ρυθμό (SR) όσο και σε κολπική μαρμαρυγή (AF). Έναυσμα της μελέτης υπήρξε μια post-hoc ανάλυση της μελέτης DIG, η οποία υποδηλώνει ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις διγοξίνης στον ορό μπορεί όχι μόνο να μειώσουν τις νοσηλείες για HF αλλά και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Στόχος της μελέτης είναι να διερευνήσει κατά πόσο τα χαμηλά επίπεδα διγοξίνης στον ορό 0,5-0,9 ng/mL είναι ευεργετικά σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών με LVEF<50%.(34)

1.7.4 Θνησιμότητα σχετιζόμενη με την διγοξίνη

Η διγοξίνη έχει δύο ενδείξεις. Η πρώτη αφορά την πρόληψη των νοσηλείων συμφορητικής ΚΑ και για τη βελτίωση της δύσπνοιας σε ασθενείς με HF που έχουν χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Η δεύτερη αφορά την επιβράδυνση του κοιλιακού ρυθμού σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.(18)

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια έντονη ανησυχία και αντικρουόμενα δεδομένα όσον αφορά την χρήση της διγοξίνης στην κολπική μαρμαρυγή και στην καρδιακή ανεπάρκεια. Έχουν δημοσιευτεί ποικίλες μεταανалύσεις και υποανалύσεις, οι οποίες συμπεραίνουν ότι η χρήση της διγοξίνης στην κολπική μαρμαρυγή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συνολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας.(18, 35) Το μέγεθος της επίδρασης ήταν μεγαλύτερο για τους ασθενείς με AF χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια από ότι για τους ασθενείς με AF με καρδιακή ανεπάρκεια.(35, 36) Μία άλλη συμπεραίνει ότι η διγοξίνη σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα από όλα τα αίτια σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης και AF, η οποία οφείλεται κυρίως σε αρρυθμολογικά συμβάντα.(37)

Η θέση της European Society of Cardiology (ESC) είναι ότι οι τρέχουσες συστάσεις αντικατοπτρίζουν τα διαθέσιμα στοιχεία από κλινικές δοκιμές, οι οποίες σχεδιάστηκαν προοπτικά για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της διγοξίνης σε ασθενείς με ΚΑ. Η ανάλυση που δημοσιεύθηκε από την ESC, όπως όλες οι μεταανалύσεις, μπορεί να είναι

επιρρεπής σε ορισμένα εγγενή μειονεκτήματα, τα οποία μπορεί να έχουν ισχυρό αντίκτυπο στην εγκυρότητα του τελικού συμπεράσματος. Σύμφωνα με αυτή την εκτίμηση, η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη δοκιμή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η δοκιμή DIG, δεν διαπίστωσε αυξημένη θνησιμότητα στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην διγοξίνη.(9, 18)

1.7.5 Υπό μελέτη μη καρδιακές δράσεις της διγοξίνης

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στη μελέτη της φαρμακολογίας της διγοξίνης και των πιθανών μη καρδιακών κλινικών εφαρμογών της, συμπεριλαμβανομένων της αντιφλεγμονώδους, αντινεοπλασματικής, μεταβολικής και αντιμικροβιακής χρήσης της. Η διγοξίνη υπόσχεται τη θεραπεία γαστρεντερικών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και της αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, καθώς και της παχυσαρκίας, του καρκίνου και της θεραπείας ιογενών λοιμώξεων, μεταξύ άλλων καταστάσεων.(38)

Σε σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις (εκατοντάδες nM), η διγοξίνη και άλλες CG αναστέλλουν την αντλία Na-K ATPase, οδηγώντας σε συσσώρευση ιόντων νατρίου στο κυτταρόλυμα που οδηγεί σε εισροή ασβεστίου στην καρδιά, αυξάνοντας τη συσταλτικότητα. Σε χαμηλότερες δόσεις (από πικομοριακές έως χαμηλές νανομοριακές), η διγοξίνη επάγει την Na-K ATPάση για να δράσει ως υποδοχέας που μπορεί να διαμορφώσει μια ποικιλία μονοπατιών, συμπεριλαμβανομένης της οδού Src/MAPK, η οποία ρυθμίζει μια σειρά από μεταγενέστερες σηματοδοτικές οδούς. Επίσης, σε υψηλές δόσεις, η δέσμευση της διγοξίνης στην περιοχή δέσμευσης συνδέτη του NR ROR γ T αναστέλλει τη μεταγραφική του δραστηριότητα, οδηγώντας σε αναστολή της δραστηριότητας των Th17 και της απελευθέρωσης IL-17 και καταστέλλοντας τη δραστηριότητα του πυρηνικού παράγοντα-kappaB, μειώνοντας συνολικά τη φλεγμονώδη απόκριση. Σε χαμηλότερες δόσεις, η διγοξίνη ενεργοποιεί τη σηματοδότηση ROR γ T, οδηγώντας σε επαγωγή πολλών ειδικών για την Th17 γονιδίων, γεγονός που υποδηλώνει έναν πιθανό ρόλο της διγοξίνης στην αυτόλογη κυτταρική θεραπεία.(38) Ως αυτόλογη κυτταρική θεραπεία ή αυτόλογη κυτταρική ανοσοθεραπεία ή θεραπεία μεταφοράς T-κυττάρων ορίζεται ένα είδος ανοσοθεραπείας, στην οποία χορηγούνται T-κύτταρα για την καταπολέμηση ασθενειών.(39)

Μια άλλη άξια αναφοράς δράση της διγοξίνης είναι στην καταπολέμηση της οστεοαρθρίτιδας. Η διγοξίνη στοχεύει στην πρωτεΐνη 4 του υποδοχέα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας. Η διγοξίνη ταυτοποιήθηκε ως διεγέρτης της διαφοροποίησης και

του αναβολισμού των χονδροκυττάρων άρα προστατεύει από την οστεοαρθρίτιδα και ανακουφίζει από τον πόνο που σχετίζεται με την οστεοαρθρίτιδα.(40)

Σίγουρα προκύπτουν πολλά ερωτήματα που πρέπει να διελευκανθούν όσον αφορά τις βιολογικές επιδράσεις, ιδίως σε χαμηλές μη τοξικές δόσεις. Επίσης υπάρχουν αναπάντητα ερωτήματα όσον αφορά τον μηχανισμό παθοφυσιολογίας των γαστρεντερικών νόσων υπό μελέτη.(38)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - Μεθοδολογία της έρευνας

2.1 Στόχος της μελέτης

Ο στόχος αυτής της ανασκόπησης είναι η συγκέντρωση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας που αφορά την χρήση της διγοξίνης στην σύγχρονη θεραπευτική πρακτική της καρδιακής ανεπάρκειας. Η κατανόηση του μηχανισμού δράσης του φαρμάκου και των μηχανισμών της καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και των αρρυθμιολογικών νοσηροτήτων που αφορούν τις ενδείξεις του φαρμάκου.

Συγκεκριμένα, μελετήθηκε, κατόπιν συλλογής της σχετικής βιβλιογραφίας, η καρδιακή ανεπάρκεια και οι θεραπευτικές της επιλογές βάση των κατευθυντήριων οδηγιών. Οι μηχανισμοί δράσης των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και η ίδια η παθοφυσιολογία της νόσου. Μελετήθηκαν εκτενώς τα άρθρα ανασκόπησης και οι μελέτες που αφορούσαν την χρήση των καρδιακών γλυκοσιδών στην ΚΑ. Ακολούθως, έγινε παρακολούθηση της χρήσης της διγοξίνης στην κολπική μαρμαρυγή. Συμπεριλήφθηκαν επίσης κάποια άρθρα με προτεινόμενες μη καρδιακές χρήσεις της διγοξίνης.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Τα κριτήρια επιλεξιμότητας δομήθηκαν με βάση συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που θα απαριθμηθούν στη συνέχεια .

Τα κριτήρια ένταξης συμπεριέλαβαν άρθρα δημοσιευμένα σε έγκυρα και έγκριτα επιστημονικά περιοδικά, η γλώσσα των οποίων ήταν η αγγλική. Συμπεριλήφθηκε η μελέτη σταθμός για την διγοξίνη DIG, η οποία δημοσιεύθηκε το 1997 ,αλλά τα υπόλοιπα άρθρα είναι δημοσιευμένα από το 2015 και μετέπειτα. Ένα ακόμα κριτήριο είναι ο τίτλος του άρθρου να περιλαμβάνει τις λέξεις-κλειδιά και ο τίτλος και το περιεχόμενο να απαντά στα ερευνητικά ερωτήματα τα οποία προαναφέρθηκαν.

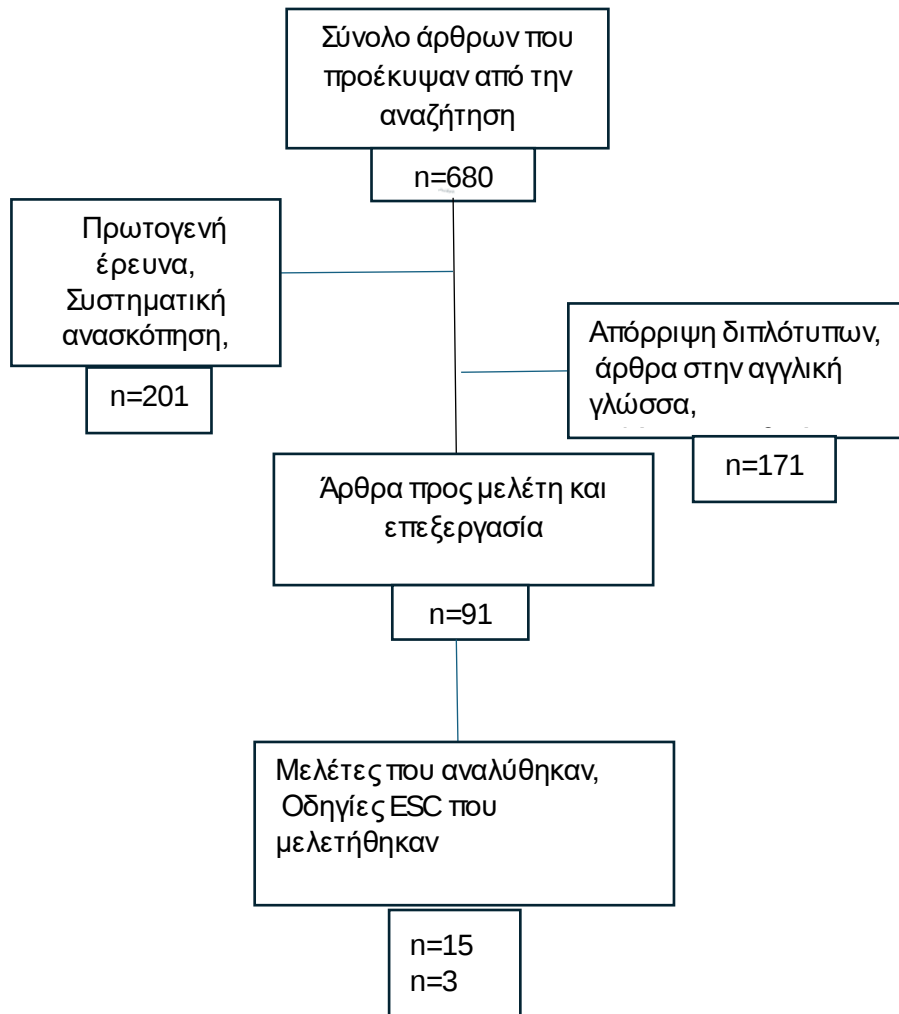
Άρθρα/μελέτες οι οποίες δεν εξήγαγαν κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, που τα αποτελέσματα τους ανατράπηκαν μεταγενέστερα από άλλες μελέτες ή είναι γραμμένες σε άλλες γλώσσες πέραν της αγγλικής δεν συμπεριλήφθηκαν. Δόθηκε έμφαση σε εκείνες τις μελέτες που οδήγησαν στην διαμόρφωση των ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης ή περιγραφή μεθοδολογίας μελέτης

Σε πρώτο στάδιο με την βοήθεια διαφόρων εργαλείων όπως Prisma P-Checklist και του ακρωνυμίου PICOS (Πληθυσμός-Παρέμβαση/Πεδίο Ενδιαφέροντος-Σύγκριση-Αποτελέσματα-Τύπος μελέτης), όπως περιγράφηκε, διερευνήθηκαν τα δεδομένα εκτενώς κυρίως μέσω PubMed, Ευρωπαϊκών και Αμερικανικών κατευθυντήριων οδηγιών των ομώνυμων εταιρειών. Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά όπως: digoxin, digitoxin, digoxin use in heart failure (HFpEF, HFmrEF, HFrEF), digoxin use in AF, off label digoxin use, digoxin toxicity.

Τα άρθρα που επιλέχθηκαν ήταν όλα στην αγγλική γλώσσα και αφορούσαν κυρίως δημοσιεύσεις από το 1997 και μετέπειτα με έμφαση σε μελέτες δημοσιευμένες μετά το 2015. Η συλλογή των δεδομένων της βιβλιογραφίας αφορά την χρονική περίοδο έως 12/2024.

Σε δεύτερο στάδιο, έγινε η επιλογή των σχετικών μελετών με τα φίλτρα αναζήτησης, η οποία αφορούσε 680 μελέτες. Όσα άρθρα δεν αφορούσαν πρωτογενή έρευνα, συστηματική ανασκόπηση, μετανάλυση απορρίφθηκαν και έτσι απέμειναν 201 δημοσιεύσεις. Μετά την απόρριψη των διπλότυπων, ερευνών σε άλλη γλώσσα πέραν της αγγλικής και έρευνες που δεν διεξάχθηκαν σε ανθρώπους, ο αριθμός των ερευνών προς επεξεργασία και μελέτη έφτασε 171 άρθρα. Από την ανάγνωση της περίληψης, της μεθόδου και του αποτελέσματος απορρίφθηκαν 80 άρθρα. Μετά με προσεκτική ανάγνωση και εφαρμογή των κριτηρίων επιλεξιμότητας, απορρίπτοντας και δημοσιεύσεις οι οποίες κατέληγαν στο ίδιο συμπέρασμα καταλήξαμε σε 14 μελέτες συν τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής εταιρείας για την Καρδιακή Ανεπάρκεια, την Κολπική Μαρμαρυγή και την Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση.



Εικόνα 5 -Διάγραμμα ροής Prisma

2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Για να γίνει η εξαγωγή των δεδομένων ευκολότερη, θα πρέπει να εστιάσουμε ποια δεδομένα πρέπει να εξαχθούν από κάθε εργασία που περιλαμβάνεται για να απαντηθεί το ερευνητικό ερώτημα, το οποίο είναι η θέση της διγοζίνης στην σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας, δηλαδή αναλυτικά η χρήση των καρδιακών γλυκοσιδών.

- α. ΚΑ ανάλογα με κλάσμα εξώθησης /νευροορμονική διέγερση.
- β. ΚΜ και ΚΑ
- γ. ΚΜ και απουσία ΚΑ
- δ. ΠΑΥ και ΔΕ Καρδιακή Ανεπάρκεια
- ε. OFF LABEL χρήσεις - πειραματικά δεδομένα.

Άρα αυτομάτως γεννάται το ερώτημα ποια είναι η ομάδα αυτή των ασθενών, οι οποίοι θα επωφεληθούν από την χρήση καρδιακών γλυκοσιδών και κάτω από ποιες συνθήκες. Ποια η επίδραση τους στην θνητότητα/θνησιμότητα και στις νοσηλείες /επανανοσηλείες. Τι γίνεται με την τοξικότητα του φαρμάκου-ποιες δοσολογίες είναι ασφαλείς και ωφέλιμες για το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Για να απαντηθούν τα παραπάνω ερωτήματα επικεντρωθήκαμε στα δεδομένα που θα ήταν χρήσιμο να εξαχθούν από τις μελέτες. Στον παρακάτω πίνακα καταγράψαμε τις πιο καθοριστικές μελέτες, σύμφωνα με την κρίση μας, που να απαντούν στα παραπάνω ερωτήματα:

Πίνακας-Καθοριστικές μελέτες της θέσης της διγοξίνης στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΜΕΛΕΤΕΣ	ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ/ ΧΑΡΑΚΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΚΕΝΑ
DIG TRIAL (17)	1997	Διπλή τυφλή-Ελεγχόμενη από PLACEBO μελέτη	HF+SR LVEF≤45% LVEF>45% (υπομελέτη)	↓ Των ποσοστών νοσηλείας συνολικά και για επιδεινούμενη ΚΑ - Δεν↓ολική θνησιμότητα και↓της θνησιμότητας μεταξύ ατόμων με ↓συγκεντρώσεις διγοξίνης στον ορό.	Δεν ελάμβαναν b-blocker (Βέλτιστη ΦΑ βάση ΚΟ) Μόνο SR Όχι AF
Abdul Rahim AH et al (16)	2018	Αναδρομική ανάλυση DIG TRIAL	HFmrEF vs HFpEF vs HFpEF	HFmrEF πιο κοντά σε HFpEF εμφάνιση συμβαμάτων, HFpEF>HFmrEF>HFpEF επίδραση στις νοσηλείες για ΚΑ	Όπως DIG TRIAL
Mate Vamos et Al (18)	2015	Συστηματική ανασκόπηση-Μετά-Ανάλυση	AF+CHF	Θεραπεία με digoxin ιδίως χωρίς έλεγχο επιπέδων ορού ↑θνησιμότητα	Ανάγκη για μελέτες CHF+serum digoxin
Ai-Jun Ouyang et al. (41)	2015	Μετά-Ανάλυση	AF+digoxin HF απουσία HF	Digoxin σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας	15% μεγαλύτερος κίνδυνος θνησιμότητα HF 18%απουσία HF
Ziff O J et al. (29)	2015	Συστηματική Ανασκόπηση Μετά-Ανάλυση		Ουδέτερη επίδραση στη θνησιμότητα χαμηλότερο ποσοστό εισαγωγών στο νοσοκομείο	
Bavishi et al. (42)	2015	Μετά-Ανάλυση	AF+HF	Digoxin αυξημένος κίνδυνος συνολικής θνησιμότητας σε ασθενείς που πάσχουν τόσο από HF όσο και από AF	Ανάγκη για μια καλά σχεδιασμένη τυχαιοποιημένη δοκιμή ελέγχου HF+AF

Freeman et al (43)	2015	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	AF+NO HF	AF+digoxin: ανεξάρτητα υψηλότερος κίνδυνος θανάτου και νοσηλείας	
WASHAM et al (44)	2015	Αναδρομική ανάλυση	HF+AF	Digoxin σημαντική αύξηση της συνολικής θνησιμότητας, του αγγειακού θανάτου και του αιφνίδιου θανάτου σε ασθενείς με AF	Απαιτείται τυχαιοποιημένη ή δοκιμή της διγοξίνης στη θεραπεία ασθενών με AF με και χωρίς HF
Rathore et al. (45)	2003	Αναδρομική ανάλυση DIG TRIAL	[digoxin]ορού συσχέτιση με θνησιμότητα και τη νοσηλεία για ασθενείς με HF Σε άντρες	[digoxin]ορού 0,5-0,8 ng/ml θεραπευτικό εύρος γιατί σχετίζεται με λιγότερη θνησιμότητα και νοσηλεία HF	↑[digoxin] ↑συμβάματα και θάνατοι ανάγκη για μελέτη
Adams et al.(46)	2005	Αναδρομική ανάλυση DIG TRIAL	[digoxin]ορού συσχέτιση με θνησιμότητα και τη νοσηλεία για ασθενείς με HF Σε γυναίκες	[digoxin]ορού 0,5-0,9ng/ml λιγότερη θνησιμότητα και νοσηλείες για HF	
DIGIT-HF (15)	2019	Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη	Μελετά εάν digitoxin μειώνει τον κίνδυνο για συνολική θνησιμότητα και/ή εισαγωγή σε νοσοκομείο για επιδείνωση της HF σε ασθενείς με προχωρημένη χρόνια HFrEF+βέλτιστη ΦΑ βάση ΚΟ	Digitoxin Μέχρι τώρα οι μελέτες δεν είχαν την βέλτιστη ΦΑ βάση ΚΟ	Αναμένεται να ολοκληρωθεί
Mulder et al. (47)	2014	Ανάλυση Δεδομένων RACE II Study	Συσχέτιση [digoxin] με νοσηρότητα και θνησιμότητα	Digoxin: δεν συσχετίστηκε με ↑νοσηρότητα +θνησιμότητα	
Kotecha et al.(48)	2020	RATE HF: Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	PAF+δύσπνοια NYHA III-IV Bisoprolol vs low-dose digoxin	Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ποιότητα ζωής στους 6 μήνες	

HF: Heart Failure

KO: Κατευθυντήριων Οδηγιών

SR: Sinus Rhythm

PAF: Paroxysmal Atrial Fibrillation

ΦΑ: Φαρμακευτική Αγωγή

NYHA: New York Heart Association

2.5 Ορισμοί

2.5.1 Ορισμοί Καρδιακής Ανεπάρκειας

Η Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια ορίζεται σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) ως μία κλινική κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία συμπτωμάτων ή/και σημείων καρδιακής ανεπάρκειας και αντικειμενικών ευρημάτων καρδιακής δυσλειτουργίας. Τα τυπικά συμπτώματα περιλαμβάνουν δύσπνοια, κόπωση και οίδημα σφυρών.(9)

Ως Απορρύθμιση Χρόνιας Καρδιακής Ανεπάρκειας ορίζεται η αιφνίδια ή προοδευτική έναρξη σημείων και συμπτωμάτων επιδεινούμενης Καρδιακής Ανεπάρκειας που καταλήγουν σε μη προγραμματισμένη νοσηλεία στο Νοσοκομείο, συμπεριλαμβανομένης και της νεοδιαγνωσθείσας οξείας Καρδιακής Ανεπάρκειας.(9, 10)

Η Οξεία Καρδιακή Ανεπάρκεια ορίζεται έως μια κατάσταση κατά την οποία η καρδιά αδυνατεί να αντλήσει αίμα με επαρκή ποσότητα για να καλύψει τις ανάγκες του οργανισμού, εμφανίζοντας ταχύτητα στην εκδήλωση και σοβαρότητα των συμπτωμάτων.(9)

Η Νοσηλεία στο νοσοκομείο για Καρδιακή Ανεπάρκεια ορίζεται η παραμονή των ασθενών για τουλάχιστον μία νύχτα στο Νοσοκομείο, προκαλούμενη από την επιδείνωση των συμπτωμάτων Καρδιακής Ανεπάρκειας και η οποία έρχεται κλιμάκωσης της από του στόματος διουρητικής αγωγής ή τη χορήγηση ενδοφλέβιας διουρητικής αγωγής.(2, 49)

2.5.2 Ορισμοί συννοσηροτήτων

Η Κολπική μαρμαρυγή ορίζεται ως υπερκοιλιακή αρρυθμία με ασυντόνιστη κολπική ενεργοποίηση που έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της αποτελεσματικής κολπικής συστολής.(50)

Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (XNA) αναφέρεται στην προοδευτική και μόνιμη απώλεια της λειτουργίας των νεφρών, η οποία εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου. Συνήθως, η XNA χαρακτηρίζεται από μείωση της ικανότητας των νεφρών να εκτελούν τις βασικές τους λειτουργίες, όπως η απομάκρυνση τοξικών ουσιών και η ρύθμιση του ισοζυγίου υγρών και αλάτων στον οργανισμό. Η XNA ορίζεται συνήθως όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι μικρότερος από 60 ml/min/1.73 m² για διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών. Η XNA χωρίζεται σε πέντε στάδια, με το 1ο στάδιο να χαρακτηρίζεται από ήπια μειωμένη λειτουργία και το 5ο στάδιο (τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας) να απαιτεί αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού.(51)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - Αποτελέσματα

Κύριο ερώτημα που αποτελεί και τίτλο της εργασίας είναι η θέση της διγοξίνης στην σύγχρονη κλινική πρακτική. Οι μελέτες και οι συστηματικές ανασκοπήσεις που αφορούν την διγοξίνη κινούνται κυρίως στους εξής άξονες:

Η χρήση της διγοξίνης δεν μειώνει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Σύμφωνα με την Digitalis Investigation Group (1997), η διγοξίνη δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση στη συνολική θνησιμότητα, αλλά μείωσε τον αριθμό των νοσηλείων λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.(17)

Αντιθέτως, οι Vamos et al. (2015) βρήκαν ότι η χρήση διγοξίνης συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα, εγείροντας ερωτήματα σχετικά με τη γενικότερη χρήση της σε συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών. Η χρήση διγοξίνης επηρεάζει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.(18)

Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση των Freeman et al. (2015), η χρήση διγοξίνης συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, γεγονός που υποστηρίζει την απόρριψη της υπόθεσης ότι η διγοξίνη είναι πάντα ασφαλής για αυτούς τους ασθενείς.(43)

Έχει τεκμηριωθεί ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις διγοξίνης στον ορό τόσο σε άντρες, όσο και σε γυναίκες συνδέονται με δυσμενείς εκβάσεις, ενώ χαμηλότερες συγκεντρώσεις ενδέχεται να είναι ασφαλέστερες.(45, 46)

Επίσης, σημαντικό να αναφέρουμε είναι ότι η διγοξίνη, σε σύγκριση με το β-αναστολέα βισοπρολόλη, είχε παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με μόνιμη κολπική μαρμαρυγή.(48)

Συνολικά, οι υποθέσεις σχετικά με τη διγοξίνη παραμένουν διχασμένες ανάλογα με την πληθυσμιακή ομάδα και το σχεδιασμό των μελετών.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για τη διγοξίνη στην καρδιακή ανεπάρκεια υποστηρίζουν την εξατομικευμένη χρήση της. Αν και μπορεί να μειώσει τις νοσηλείες, οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν την αναφέρουν ως θεραπεία πρώτης γραμμής για την καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF). Προτιμώνται φάρμακα όπως οι SGLT2 αναστολείς, οι ACE/ARNIs, MRA και οι β-αναστολείς.(9, 10)

Η χρήση της διγοξίνης στην κολπική μαρμαρυγή συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε ορισμένες μελέτες, ιδιαίτερα επί απουσίας καρδιακής ανεπάρκειας. Το ESC 2024 προτείνει αντιπηκτική θεραπεία για την διαχείριση της κολπικής μαρμαρυγής,

ενώ η διγοξίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της συχνότητας σε επιλεγμένους ασθενείς.(50)

Για την Πνευμονική Αρτηριακή Υπέρταση τα μέχρι στιγμής δεδομένα δηλώνουν ότι δεν αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για την ΠΑΥ και δεν έχει ένδειξη για τη βελτίωση της πνευμονικής υπέρτασης ή της λειτουργίας του δεξιού κόλπου από μόνη της. Η χρήση της περιορίζεται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπου υπάρχει ανάγκη για έλεγχο του καρδιακού ρυθμού ή για την διαχείριση άλλων καρδιολογικών προβλημάτων, όπως η κολπική μαρμαρυγή, σε ασθενείς με ΠΑΥ.(33)

Τέλος, τα δεδομένα που υπάρχουν για τις εξωκαρδιακές χρήσεις της διγοξίνης είναι ελάχιστα και πειραματικά και ίσως στο μέλλον διευκυνθεί ή εγκαταλειφθεί η τεκμηρίωση αυτής της υπόθεσης.(38)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - Συζήτηση

Η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία κατάφερε να παραθέσει τα δεδομένα σχετικά με το προφίλ του ασθενούς που επωφελείται από τη θεραπεία με διγοξίνη. Επιπλέον, κατέστη σαφές ότι η αποτελεσματικότητα της διγοξίνης εξαρτάται από τη σωστή επιλογή του ασθενούς και τη στενή παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου. Η σωστή διαχείριση του φαρμάκου μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, κυρίως μέσω της μείωσης των επανανοσηλειών και της βελτίωσης της λειτουργικής κατάστασης σε ασθενείς με LVrEF. Ωστόσο, η διγοξίνη δεν επιδεικνύει μείωση στη θνητότητα, γεγονός που την περιορίζει σε δεύτερης επιλογής φάρμακο, όταν η πρώτη γραμμή θεραπείας αποτυγχάνει ή αντενδείκνυται. Επίσης, υπογραμμίστηκε η ανάγκη περαιτέρω έρευνας σε συνδυασμό με τις σύγχρονες θεραπευτικές οδηγίες.

Οι περιορισμοί που αναφέρθηκαν στις παλαιότερες μελέτες, όπως η έλλειψη στοιχείων για ασθενείς με HFmrEF που λαμβάνουν σύγχρονη θεραπευτική αγωγή όπως επίσης και η έλλειψη μελετών για ασθενείς με HFmrEF και HFpEF, επισημάνθηκαν και αξίζει να διερευνηθούν περαιτέρω σε κλινικές δοκιμές. Σημαντικό είναι να αναφερθεί η θετική επίδραση της διγοξίνης σε ασθενής με κολπική μαρμαρυγή και LVrEF. Επί απουσίας καρδιακής ανεπάρκειας μάλλον κάθε άλλο παρά ωφέλιμη είναι για τους ασθενείς, όπως αναφέρουν τα μέχρι πρότινος δεδομένα. Σίγουρα, οι μελέτες που αφορούν την χορήγηση της διγοξίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι επαρκής και θα ήταν ωφέλιμο να σχεδιαστούν και να διεξαχθούν μελέτες που αφορούν την χρήση της στο ευρύ φάσμα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

Η χρήση της διγοξίνης για την θεραπεία και αντιμετώπιση της Καρδιακής Ανεπάρκειας εκλείπει και η χρήση της περιορίζεται σε συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, όπως συζητήθηκε παραπάνω. Η εργασία υπογράμμισε επίσης την ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση της φαρμακογενετικής και των πιθανών αλληλεπιδράσεων της διγοξίνης με σύγχρονα θεραπευτικά σχήματα. Ο περιορισμός της χρήσης της διγοξίνης σε μια συγκεκριμένη ομάδα ασθενών επιβεβαιώνει τον στενό της ρόλο στη θεραπευτική προσέγγιση της καρδιακής ανεπάρκειας. Η εξατομίκευση της θεραπείας παραμένει το κλειδί για τη βέλτιστη χρήση της διγοξίνης, όπως προκύπτει από την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - Συμπεράσματα

5.1 Παρουσίαση κύριων συμπερασμάτων

Η διγοξίνη παραμένει ένα χρήσιμο εργαλείο στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, κυρίως για τη βελτίωση των συμπτωμάτων και την καλύτερη ρύθμιση των αρρυθμιών.(9,32) Ωστόσο, η χρήση της θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και σε συνδυασμό με τις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις.(32) Η στενή παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου και η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας είναι κρίσιμες για την ασφαλή χρήση της διγοξίνης.(32) Οι μελέτες DIGIT HF και DECISION στοχεύουν να διευκρινίσουν περαιτέρω τη θέση της διγοξίνης στη σύγχρονη θεραπευτική πρακτική. Υπάρχει ανάγκη για μελέτες που να συνδυάζουν τη διγοξίνη με νεότερα φάρμακα, όπως οι SGLT2 αναστολείς.

5.2 Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα

Στο μέλλον θα μπορούσε η χρήση εργαλείων φαρμακογενετικής να επιτρέψει την ταυτοποίηση ασθενών που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη διγοξίνη. Αδιαμφισβήτητα, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της σε ασθενείς με μέτρια μειωμένο (HFmrEF) ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF). Επιπλέον, οι πιθανές μη καρδιακές χρήσεις της διγοξίνης (π.χ. αντιφλεγμονώδεις, αντινεοπλασματικές), ανοίγουν νέους ερευνητικούς ορίζοντες.

ΣΥΝΟΨΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η διγοξίνη παραμένει ένα σημαντικό φάρμακο στη διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας, ειδικά σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε πρώτης γραμμής θεραπείες. Σε ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως, είτε συνυπάρχει είτε όχι κολπική μαρμαρυγή η διγοξίνη μπορεί να αποτελέσει ένα πολύτιμο εργαλείο στα χέρια των κλινικών ιατρών. Δεν έχει θέση σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή επί απουσίας καρδιακής ανεπάρκειας με τα μέχρι στιγμής δεδομένα. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην συγκέντρωση της στον ορό λόγω τοξικότητας της. Η συνεχής έρευνα και οι εξελίξεις στη φαρμακολογία αναμένεται να ενισχύσουν περαιτέρω τη θέση της στη σύγχρονη θεραπευτική φαρέτρα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tan LB, Williams SG, Tan DK, Cohen-Solal A. So many definitions of heart failure: are they all universally valid? A critical appraisal. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(2):217-28.
2. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352-80.
3. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-56.
4. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272-87.
5. Network. HFP. Heart failure policy and practice in Europe: Greece. London: HFPN 2020. 2020.
6. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet.* 2018;391(10120):572-80.
7. Stretti L, Zippo D, Coats AJS, Anker MS, von Haehling S, Metra M, et al. A year in heart failure: an update of recent findings. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):4370-93.
8. Spitaleri G, Zamora E, Cediël G, Codina P, Santiago-Vacas E, Domingo M, et al. Cause of Death in Heart Failure Based on Etiology: Long-Term Cohort Study of All-Cause and Cardiovascular Mortality. *J Clin Med.* 2022;11(3).
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627-39.
11. Reddy YNV, Koepf KE, Carter R, Win S, Jain CC, Olson TP, et al. Rate-Adaptive Atrial Pacing for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The RAPID-HF Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2023;329(10):801-9.
12. David MNV SM. Digoxin. StatPearls Treasure Island (FL). 2023.
13. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498.
14. Frommeyer G, Milberg P, Schulze Grotthoff J, Dechering DG, Kochhäuser S, Stypmann J, et al. Dronedarone and digitalis: individually reduced post-repolarization refractoriness enhances life-threatening arrhythmias. *Europace.* 2015;17(8):1300-8.
15. Bavendiek U, Berliner D, Dávila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, et al. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve outcomes in patients

with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(5):676-84.

16. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(7):1139-45.

17. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336(8):525-33.

18. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of literature. *Eur Heart J.* 2015;36(28):1831-8.

19. Parikh RR, Patel KR, Pergolizzi JV, Jr., Breve F, Magnusson P. Effects of Digoxin in Heart Failure (HF) With Reduced Ejection Fraction (EF). *Cureus.* 2022;14(3):e22778.

20. Caldwell PH, Bennett T. Easy guide to conducting a systematic review. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(6):853-6.

21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj.* 2021;372:n71.

22. Ziff OJ, Kotecha D. Digoxin: The good and the bad. *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2016;26(7):585-95.

23. Newton GE, Tong JH, Schofield AM, Baines AD, Floras JS, Parker JD. Digoxin reduces cardiac sympathetic activity in severe congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 1996;28(1):155-61.

24. Veeraraghavan S, Kidambi BR, Reddy SK, Vijay S, Munisingh A, Ponnangati V. Feud, Flower, and Fatal Electrocardiograms. *Cureus.* 2024;16(1):e52531.

25. PC. SC. Digoxin use in modern medicine. *US Pharm.* 2015;;2015;40(2):44-48.:44-8.

26. Djohan AH, Sia CH, Singh D, Lin W, Kong WK, Poh KK. A myriad of electrocardiographic findings associated with digoxin use. *Singapore Med J.* 2020;61(1):9-14.

27. Smellie WS, Coleman JJ. Pitfalls of testing and summary of guidance on safety monitoring with amiodarone and digoxin. *Bmj.* 2007;334(7588):312-5.

28. Limited. APT. Summary of Product Characteristics – Digoxin 0.25 mg Tablets. Last revised 04/2022.

29. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *Bmj.* 2015;351:h4451.

30. Vardanyan RS, Hraby VJ. 17 - Cardiotonic Drugs. In: Vardanyan RS, Hraby VJ, editors. *Synthesis of Essential Drugs.* Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 237-43.

31. Burns E. Digoxin Effect <https://litfl.com/digoxin-effect-ecg-library/2024> [

32. Buttner EBaR. Digoxin Toxicity <https://litfl.com/digoxin-toxicity-ecg-library/2024> [

33. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal.* 2022;43(38):3618-731.

34. van Veldhuisen DJ, Rienstra M, Mosterd A, Alings AM, van Asselt ADJ, Bouvy ML, et al. Efficacy and safety of low-dose digoxin in patients with heart failure. Rationale and design of the DECISION trial. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(10):2223-30.
35. Qureshi W, O'Neal WT, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Systematic review and meta-analysis of mortality and digoxin use in atrial fibrillation. *Cardiol J.* 2016;23(3):333-43.
36. Wang X, Luo Y, Xu D, Zhao K. Effect of Digoxin Therapy on Mortality in Patients With Atrial Fibrillation: An Updated Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:731135.
37. Elayi CS, Shohoudi A, Moodie E, Etaee F, Guglin M, Roy D, et al. Digoxin, mortality, and cardiac hospitalizations in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation: An AF-CHF analysis. *Int J Cardiol.* 2020;313:48-54.
38. Jamshed F, Dashti F, Ouyang X, Mehal WZ, Banini BA. New uses for an old remedy: Digoxin as a potential treatment for steatohepatitis and other disorders. *World J Gastroenterol.* 2023;29(12):1824-37.
39. INSTITUTE(NIH) NC. Adoptive cell therapy <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/adoptive-cell-therapy> [
40. Wang KD, Ding X, Jiang N, Zeng C, Wu J, Cai XY, et al. Digoxin targets low density lipoprotein receptor-related protein 4 and protects against osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(4):544-55.
41. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;115(7):901-6.
42. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;188:99-101.
43. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, et al. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(1):49-58.
44. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet.* 2015;385(9985):2363-70.
45. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *Jama.* 2003;289(7):871-8.
46. Adams KF, Jr., Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):497-504.
47. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Tijssen JG, Hillege HL, Alings M, et al. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *Heart Rhythm.* 2014;11(9):1543-50.
48. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2020;324(24):2497-508.

49. Xanthopoulos A, Giamouzis G, Tryposkiadis K, Paraskevopoulou E, Paraskevopoulou P, Karagiannis G, et al. A simple score for early risk stratification in acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2017;230:248-54.
50. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns H, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024;45(36):3314-414.
51. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-52.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΑ

Εικόνα 1 - Μηχανισμοί δράσης της διγοξίνης

Εικόνα 2 - Μόριο Διγιοξίνης (διαφέρει από την διγοξίνη γιατί έχει μία πρόσθετη ομάδα υδροξυλίου στον C16 του στεροειδούς σκελετού)

Εικόνα 3 - Σημείο Salvador Dali (Digoxin effect)

Εικόνα 4 - Διφασικό T (αρνητικό πρώτο σκέλος και θετικό δεύτερο σκέλος επάρματος T)

Εικόνα 5 - Διάγραμμα ροής Prisma

Πίνακας - Καθοριστικές μελέτες θέσης της διγοξίνης στην Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ

Για την συλλογή και την επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η Prisma P-Checklist συμπληρώνοντας διαδικτυακά την φόρμα <https://prisma.shinyapps.io/checklist/> και το ακρωνύμιο PICOS (Πληθυσμός, Παρέμβαση/Πεδίο Ενδιαφέροντος, Σύγκριση, Αποτελέσματα, Τύπος Μελέτης). Κύρια πηγή άντλησης πληροφοριών και δεδομένων υπήρξε το PubMed και το ESC (European Society of Cardiology). Χρησιμοποιήθηκε το Endnote για την παράθεση των βιβλιογραφικών πηγών.

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»
<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>