

# geneesmiddelenbulletin

VERSCHIJNT EENMAAL PER VEERTIEN DAGEN

(wordt door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid aan alle praktizerende artsen en apothekers in Nederland toegezonden)

**Redactieraad:** Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. J. W. H. Mali, Nijmegen; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, Leidschendam; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Dr. S. J. Nijdam, Utrecht; J. H. Pannekoek, Deventer; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. B. J. Stuyt, 's-Gravenhage; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. H. K. A. Visser, Rotterdam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

**Redactiestaf:** H. Olthuis, Leidschendam; Dr. J. van der Meer, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-694211 tst. 2337 Telex: 32362 Soza-Lsdm.  
Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 3, nr. 10

9 mei 1969.

## HET "VERTROUWDE" DIGITALIS\*

Vrijwel iedere praktizerende arts heeft met digitalis, dat nu bijna tweehonderd jaar in de geneeskunde in gebruik is, ervaring opgedaan. Mits op de juiste indicatie en op adequate wijze toegediend, zal digitalis arts en patient vrijwel nimmer beschamen.

Met de term "digitalis" is het gebied van de "hartglucosiden" slechts onvolledig aangeduid, omdat deze glucosiden (de werkzame bestanddelen) niet alleen voorkomen in de bladeren van de digitalissoorten (*Digitalis lanata* en *-purpurea*) maar ook in planten van andere families, zoals *Strophantus Kombé*. De sterkte en de duur van de werking, alsmede de snelheid waarmee de werking intreedt, lopen bij de verschillende hartglucosiden zeer uiteen. Voorheen werd van pulv. foliorum digitalis gebruik gemaakt, tegenwoordig wordt aan de (industrieel bereide) zuivere glucosiden de voorkeur gegeven. De hartglucosiden beïnvloeden zowel de mechanische (contractiele) als de "elektrische" eigenschappen van het hart.

### *Indicaties voor hartglucosiden*

1. Insufficiënte (mechanische) werking van het myocard, b.v. decompensatio cordis.

Hartglucosiden bevorderen de contractiekracht van de hartspier; deze positief-inotrope werking wordt thans als de belangrijkste farmacodynamische werking van de hartglucosiden beschouwd. Geruime tijd meende men dat het effect van de hartglucosiden tot stand kwam door een vertragende invloed op de hartfrequentie. De opvatting, dat de daling van de hartfrequentie het gevolg zou zijn van een "vagueffect" van de hartglucosiden, wordt door velen niet meer onderschreven.

De vertraging van de hartfrequentie bij decompensatio cordis met een snel sinusritme zou moeten worden toegeschreven aan het afnemen van de sympathicusinvloed, die weer wordt veroorzaakt door de verbetering van de contractiekracht van het myocard en de normalisatie van de circulatie. De vertraging van het kamerritme bij atriumfibrilleren zou te wijten zijn aan de invloed op de elektrische eigenschappen van het atriummyocard en het geleidingssysteem.

\*Samengesteld door de Redactiestaf, met als uitgangspunt een artikel van Prof. Dr. F.L. Meijler te Utrecht.

In vergelijking tot de werking op het myocard speelt de extra-cardiale werking van de hartglucosiden een ondergeschikte rol. Bij het toepassen van hartglucosiden gaat de positief-inotrope werking steeds met een zekere beïnvloeding van de "elektrische" eigenschappen van het hart gepaard. De laatstgenoemde invloed kan zich in het elektrocardiogram uiten in een verlenging van de P-Q-tijd en - indien er van een relatieve overdosering sprake is - in het optreden van ventriculaire extrasystolen. Wanneer bij decompensatio cordis vóór het instellen van de therapie reeds ventriculaire extrasystolen voorkomen, zij men bij de toepassing van hartglucosiden bijzonder waakzaam. Extrasystolen verdwijnen vaak als de decompensatie is opgeheven.

2. Bepaalde ritmestoornissen zoals atriumfibrillatie of atriumflutter met een snelle ventrikelaktie.

De hartglucosiden beïnvloeden het "elektrische" gedrag van het hart; deze invloeden variëren voor de verschillende delen van het hart. Hierbij zijn de sympathicus- en vagusinvoeden nauw betrokken. In de gebruikelijke dosering werken de hartglucosiden vertragend op de prikkelgeleiding in het geleidingssysteem (bundel van His en Purkinjevezels); zij verlengen de refractaire periode. De prikkelgevoeligheid van het myocard neemt toe, de prikkelgeleiding in de hartspier wordt bevorderd.

Atriumfibrillatie of atriumflutter met een snelle ventrikelaktie, al dan niet met verschijnselen van insufficiëntia cordis, zijn vrijwel altijd een indicatie voor de toepassing van hartglucosiden. De hartglucosiden vertragen weliswaar de ventrikelaktie, maar zij houden een bestaande atriumfibrillatie in stand of bevorderen zelfs het optreden daarvan. Indien de atriumfibrillatie door een decompensatio cordis is veroorzaakt, kan de toediening van hartglucosiden de fibrillatie in een sinusritme doen overgaan. De vertraging van de ventrikelaktie bij atriumfibrillatie komt tot stand door verlenging van de refractaire periode van het geleidingssysteem en waarschijnlijk door een directe werking van de glucosiden op het myocard. De vertraging van de ventrikelaktie bij atriumflutter (en andere vormen van atriumtachycardie) komt vrij zeker uitsluitend door de invloed op het geleidingssysteem tot stand.

#### *Keuze van het preparaat*

De diverse preparaten verschillen wat betreft de resorptie, de snelheid waarmee de werking intreedt en wat betreft de periode waarin een optimaal effect tot stand komt.

Eénmalige dosis van	Resorptie per os	Maximale bloedspiegels na	Geëlimineerd na ongeveer
Digitalis bladpoeder	20%	8 u (oraal)	10 dagen
Digoxine	80%	7 u (oraal)	3 dagen
Digitoxine	100%	9 u (oraal of i.v.)	10 dagen
Strofantusprep.	0%	24 u (i.v.)	24 uur

De optimale dosis is van patient tot patient verschillend; vaak is er slechts een smalle "marge" tussen de therapeutische en de toxische dosis. In de praktijk is wel gebleken, dat men zich het best tot één bepaald glucoside kan beperken. Glucosiden met een snel intredende en kortdurende werking, zoals ouabaine (strofantine) en strofantidine, zijn zelden geïndiceerd. Langwerkende hartglucosiden worden wel toegepast indien wordt verwacht dat het gebruik geruime tijd zal moeten worden voortgezet. De langdurige werking van glucosiden van de digitoxine-groep is voor een "flexibele" behandeling evenwel een nadeel.

Men gebruike bij voorkeur digoxine, omdat dit glucoside op grond van de mate en de snelheid van de resorptie alsmede de eliminatiesnelheid, het beste "hanterbaar" is.

### *Dosering*

De dosering van de hartglucosiden kan niet volgens een vast schema geschieden. Bij de dosering van de hartglucosiden streeft men in feite naar de binding aan het myocard van een optimale hoeveelheid glucosiden ("digitalisatie"); essentieel is het bereiken en handhaven van een evenwichtstoestand waarbij de dosering is aangepast aan de eliminatietijd van het glucoside. Door toepassing van dit principe kunnen de initiële doses aan de hoge kant liggen; zodra dit uit intoxicatieverschijnselen blijkt, verlage men de dosis. Het bereiken van het evenwicht moet worden afgeleid uit de reacties van het hart, en van de circulatie.

Parenterale toediening. Bij de preparaten die worden ingespoten, treedt de werking (zeer) snel in (digoxine, ouabaine). De intraveneuze toediening dient onder elektrocardiografische controle (eventueel optreden van een verlengde P-Q-tijd of van ventrikulaire extrasystolie) plaats te vinden. Men geve b.v. 0,25 mg digoxine in een 5-10 ml 5% glucose-oplossing; als regel wordt met totaal 1-1,5 mg digoxine, in 4-6 uur toegediend, het gewenste resultaat bereikt. Als onderhoudsdosis wordt per os 0,25 mg om de dag, tot 0,5 mg per dag gegeven.

Oraal gebruik. Als regel begint men met 0,5-1 mg digoxine, d.w.z. 2 x 0,25 mg, en 4 uur later nogmaals 2 x 0,25 mg.

Bij patienten met atriumfibrillatie of atriumflutter en een snelle ventrikel-aktie, kan men aannemen dat er een voldoende binding aan het myocard is bereikt wanneer het ventrikelritme in rust 70-80 slagen/minuut bedraagt. Bij patienten met decompensatio cordis is, hoewel het soms moeilijk is vast te stellen, de bovenstaande dosering doorgaans toereikend.

De onderhoudsdosering van digoxine varieert van 0,25 mg tot 0,5 mg per dag; bij uitzondering 0,5-1 mg/dag. De dosering van hartglucosiden bij kinderen kan bijzondere moeilijkheden bieden; eventueel kan de mate waarin de dilatatie van het hart vermindert, een maatstaf zijn voor de benodigde hoeveelheid digoxine. Digoxine is voor toediening aan kinderen ook in druppelvorm verkrijgbaar.

Bij onvoldoende nierfunctie is het herhaaldelijk noodzakelijk de onderhoudsdosering tot de helft of een derde van de gebruikelijke terug te brengen.

### *Contra-indicaties*

Contra-indicaties voor het gebruik van hartglucosiden zijn hypokaliemie en door hartglucosiden veroorzaakte ritmestoornissen.

### *Bijwerkingen*

Gastro-intestinale bijwerkingen zoals anorexie, misselijkheid, braken en diarree, komen frekwent voor; deze klachten kunnen reeds door het gebruik van hartglucosiden in lage doseringen optreden. De gevoeligheid voor de werking van "digitalis" kan door verschillende factoren zijn verhoogd ("relatieve" overdosering), b.v. hoge leeftijd, atrioventrikulair block of ventrikulaire tachycardie, ernstige longafwijkingen, hypothyreoidie en verminderde nier- of leverfunctie. Er bestaat ook een verhoogde gevoeligheid bij afwijkingen van de vocht- en elektrolytenbalans zoals een laag kalium- of een hoog calciumgehalte van het serum. Bij decompensatio cordis wordt het effect van een behandeling met hartglucosiden versterkt door het gelijktijdig gebruik van diuretica; dit kan met kaliumverlies gepaard gaan, waardoor het risico van digitalisintoxicatie wordt vergroot. Vrouwen zijn minder gevoelig voor hartglucosiden dan mannen, dit houdt waarschijnlijk verband met de endogene oestrogenen.

De gevoeligheid voor hartglucosiden kan worden verminderd, b.v. door het toedienen van fenytoïne.

Bij de intoxicatie door hartglucosiden ("absolute" overdosering) treedt vooral de invloed op de "elektrische" eigenschappen van het hart aan het licht. Meestal treden (in volgorde van afnemende frekwentie) de volgende verschijnselen op: ventrikulaire extrasystolen, sinusbradycardie, atrioventrikulair block graad I, graad II (Wenckebachse perioden) en graad III, atrioventrikulaire dissociatie, "wandering pacemaker", sino-auriculair block, paroxysmale atriuntachycardie met en zonder block, kamerfibrilleren.

De volgende symptomen van digitalis-intoxicatie treden minder vaak op: supraventrikulaire extrasystolen, boezemfibrilleren en -fladderen.

Bij 70-80% van de patienten met intoxicatie komen naast bijwerkingen op het hart, maagdarfstoornissen voor. Ook kunnen ongewenste verschijnselen van het zenuwstelsel optreden (b.v. rusteloosheid, prikkelbaarheid, gedachtenvlucht, stupor, neuralgieën), alsmede krampen, spierzwakte, en oogstoornissen zoals scotomen, fotofobie, mydriasis, miosis, diplopie en retrobulbaire neuritis. De enkele patienten met digitalis-intoxicatie die hallucinaties krijgen of die in een delirante toestand geraken, worden vaak in eerste instantie ten onrechte naar een psychiater verwezen.

Digoxine wordt verhoudingsgewijs snel uitgescheiden; de bloedspiegel is ongeveer 30 uur na het staken van de toediening tot de helft van de uitgangswaarde gedaald. Digitoxine daarentegen wordt langzaam geëlimineerd; de bloedspiegel van digitoxine is pas na 4 tot 6 dagen tot de helft van de uitgangswaarde gedaald.

Van de onbehandelde gevallen van intoxicatie door hartglucosiden verloopt 5-10% letaal.

#### *Behandeling van de intoxicatie*

Behandeling van de intoxicatie dient in een ziekenhuis plaats te vinden; de toediening van hartglucosiden dient geheel te worden gestaakt. Afhankelijk van de eigenschappen van het glucoside dat de intoxicatie veroorzaakte, moet het hervatten van de behandeling kortere of langere tijd worden uitgesteld. Het gebruik van digoxine kan als regel na 2-3 dagen worden hervat. Indien digitoxine was toegediend, mag, gezien de langzame uitscheiding, de behandeling (ongeacht met welk glucoside) niet worden hervat, alvorens 14 dagen zijn verlopen.

Men dient kaliumchloride niet als routinebehandeling te geven, daar slechts 5-10% van de patienten met intoxicatie een kaliumtekort hebben. Daarentegen moet men o.m. bij patienten, die tevens met een oraal diureticum zijn behandeld als regel wél met kaliumdepletie rekening houden.

De tolerantie voor hartglucosiden kan worden verhoogd door correctie van de elektrolytenbalans en door toediening van b.v. fenytoïne (difenylyhydantoïne) (100 mg i.v. of per os 3 x 100 mg).

Ventrikulaire tachycardieën kunnen worden behandeld met b.v. lidocaine, maar met name de "elektrische" verschijnselen van de intoxicatie reageren ook goed op fenytoïne en op stoffen die de bèta-receptoren blokkeren (bètasymphatholytica), zoals propranolol.