

KALP HASTALARINDA NİFEDİPİN KULLANIMININ
SERUM DİGOKSİN DÜZEYİNE ETKİSİ

GÜNERİ, S., ULUSAN, Z., TERZİOĞLU, O., ÖZER, M.,
AKBAYLAR, H., ÜNDAR, B.

ÖZET: Bu çalışmada nifedipinin serum digoksin düzeyine etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Kalp hastası olan ve kronik olarak digoksin kullanan 10'u kadın, 13'ü erkek toplam 23 hasta çalışma programına alınmış olup, 22 hasta 0.25mg/gün, 1'i ise 0.375mg/gün digoksin almakta idiler. Bu hastaların nifedipin verilmeden önce ve verildikten sonra 3.6 ve 14.günlerde kanda digoksin düzeyleri bakıldı, kreatinin klirensleri incelendi. 0.3.6. ve 14.gün ortalama serum digoksin konsantrasyonları (\bar{X} +SD) sırasıyla, 1.06±0.28, 1.03±0.29, 1.15±0.26, 1.13±0.53ng/ml olarak bulundu. Bu değerler arasındaki farkların istatistikî olarak anlamlı bulunmamasına rağmen ($p > 0.05$), iki hastada digital entoksikasyonu saptandı. Bu durum dikkat çekicidir.

ABSTRACT: Sema GÜNERİ, Zafer ULUSAN, Orhan TERZİOĞLU, Mithat ÖZER, Hale AKBAYLAR, Bülent ÜNDAR, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine. Department of Internal Medicine, Department of medical biology. The effect of nifedipine on serum digoxin levels in patients with congestive heart failure.

In this study, it was investigated whether or not nifedipine effected on serum digoxin levels. Our study population was comprised of 23 cardiac patients (13 male, 10 female) who received digoxin chronically. The chronic dose of digoxin was 0.25 mg per day in the 22 patients and 0.375 mg per day in one patient. Serum digoxin levels and creatinine clearances of these patients were measured before nifedipine administration 0th, and 3rd, 6th, 14th days. Mean serum digoxin levels were (\bar{X} +SD) 1.06±0.28, 1.03±0.29, 1.15±0.26, 1.13±0.53ng/ml consecutively. Although the differences between these levels were insignificant ($p > 0.05$) digital intoxication was diagnosed in two patients.

Anahtar sözcükler: Digoksin, nifedipin, etkileşim
Key words: Digoxin, nifedipine, interaction.

Yard.Doç.Dr. Sema GÜNERİ, Dr.Zafer ULUSAN, Prof.Dr.Orhan TERZİOĞLU,
Prof.Dr.Mithat ÖZER, Hale AKBAYLAR, Dr.Bülent ÜNDAR.D.E.Ü.T.F. İç.Hst.
Anesteziyoloji Dalı

GİRİŞ: Kalsiyum kanal blokerlerinden olan verapamilin digoksinin renal klirensini azaltarak, kandaki düzeyini %50-70 oranında arttırdığı bildirilmiştir. Verapamil bu etkiyi hem sağlam hem de hasta insanlarda gösterebilmektedir(1,2). Nifedipin de digital ile birlikte yaygın olarak kullanılan bir kalsiyum kanal blokeridir. Bu iki ilacın hem sağlıklı hem de koroner arter hastalığı olan kişilerdeki etkisi araştırılmıştır. Bazı bildirilerde serum digoksin düzeyinin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir(3,4,5). Genellikle az sayıda kişiyle yapılan çalışmalarda aynı özelliklere sahip gruplarda dahi farklı sonuçlar bulunmuştur.

Amacımız nifedipin ile digoksinin birlikte kullanıldığında kalp hastalarında, digoksinin kan düzeyinin değişip değişmeyeceğini araştırmaktır.

MATERYAL METOD: Çalışmamıza, hastanede yatarak tedavi gören 13'ü erkek, 10'ü kadın toplam 23 kalp hastası alındı. Hastaların hastalıklara göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların hastalıklara göre dağılımı

Romatizmal valvulopati	8
Koroner arter hastalığı	12
Kor pulmonale	2
Kardiyomyopati	1
<hr/>	
Toplam	23 hasta.

Yaş ortalamaları erkeklerde 46, kadınlarda 48 idi. 22 hasta daha önce 0.25mg/gün, 1 hasta ise 0.375mg/gün digoksin almakta idiler. Hastaların tümüne dozları değiştirilmeden digoksin verilmeye devam edildi. Digoksin tayini için kan örnekleri hastalardan, sabah 8⁰⁰'de digoksin dozu ve nifedipinin dozu verilmeden aç karnına alındı. Nifedipin hiç başlanmadan önce bu şekilde alınan örnekler 0.gün değerleri olarak kaydedildi. Daha sonra tüm hastalara 3X10 mg/gün nifedipin saat 8⁰⁰, 16⁰⁰,24⁰⁰'te verildi. Digoksin ile nifedipin birlikte kullanıldığı süre içinde 3.6 ve 14. günlerde yine kanda aynı saatte digoksin düzeyi tayin edildi. Digoksin düzeyinin tayin edildiği günlerde ve hastaların durumu gerektiğinde, tüm hastalarda kreatinin klirensleri, serum K düzeyleri rutin kan idrar tetkikleri, fizik muayeneleri yapıldı. Aynı günlerde tüm hastalara istirahat EKG çekimleri yapıldı.

Digoksin tayini için heparinli ıslatılmış enjektöre venöz kan alındı. Bu kan 10 dakika 1500 rpm. de santrifüje edildi. Serum ayrıldı. Serumu eş hacimde triklorasetikasit karışımı eklenip vortekste karıştırıldı. 9000g'de 3 dakika çevrildi. Süpernaton ayrıldı. TDx (Abbot) floresan polarizasyon yöntemi ile çalışıldı.

Hastalar çalışmadan önce kullanmaya başladıkları diüretik, antiagregan, ve antitiroider ilaçları aynı dozlarda almaya devam ettiler.

İstatistiksel yöntem olarak student-t testi kullanıldı.

BULGULAR: Hastaların 0.3. gün 6 ve 14. gün ortalama serum digoksin düzeyleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu değerler arasında anlamlı bir fark gözlenenemmiştir($p>0.05$).

Tablo 2. Serum digoksin düzeyleri

0. gün	1.06±0.28 ng/ml
3. gün	1.03±0.29 ng/ml
6. gün	1.15±0.26 ng/ml
14. gün	1.13±0.53 ng/ml

Hastaların 0. ve 14. gün serum digoksin değerleri incelendi. 0.20/ng/ml'lik fark göz önüne alınarak hastalar 3 subgruba ayrıldılar. Subgruplar Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3: 0.20ng/ml'lik değişim aralığına göre, hastaların sub-grupları:

Artanlar (\geq 0.20ng/ml'lik artma)
0.43-0.45-0.30-0.54-0.32-0.65-0.30-0.20-0.35-0.30-0.99-0.29- =12 hasta
Değişmeyenler ($<$ 0.20 ng/ml fark)
0.13-0.01-0.11-0.05-0.16 = hasta
Azalanlar ($>$ 0.20 ng/ml'lik azalma)
0.50-0.25-0.40-0.29-0.50-0.30 = hasta

değerler her hasta için 0. ve 14. gün serum digoksin düzeyleri arasındaki fark alınarak hesaplanmış olup ng/ml cinsinden ifade edilmiştir.

İki hastada 10.günde digoksin entoksikasyonu saptandı. Bu hastalardan birincisinin tanısı arteriosklerotik kalp hastalığına bağlı sol kalp yetmezliği idi. Digoksin kan düzeyi 2.08ng/ml idi. EKG de bigemine ventriküler ekstrasistoller saptandı. İkinci hastanın tanısı ise romatizmal mitral hastalığı idi. Romatizmal valvulopatisi olan bu hastada daha önce var olan taşiaritmi komplet, bradikaritmi komplete dönüştü. Digoksin kan düzeyi 2.51ng/ml idi. Bu iki hastanın kan digoksin düzeylerindeki artış sırasıyla 0.54 ve 0.99ng/ml idi. İki hastanın ortak özellikleri hem dipiridamol hem de asetil salisilik asit ve furasemid kullanmaları idi. Kan potasyum düzeyleri ise sürekli normal sınırlar içinde bulundu.

Tüm hastaların 0.3.6. ve 14. günlere ait kan potasyum düzeyleri, kreatinin klirensleri arasında anlamlı fark gözlenmedi. Fizik muayenelerinde ek patoloji saptanmadı. Hastaların Tablo 2'de gösterilen subgrupları incelendiğinde gruplar arasında yaş, cinsiyet özellikleri açısından anlamlı fark yoktu. Digital entoksikasyonuna giren iki hasta digoksin düzeyi $\geq 0.20\text{ng/ml}$ artanlar grubunda yer alıyordu. Bu iki hastanın kullanmış oldukları diüretik ve antiagreganları kullanan iki hasta daha vardı ve bunlarda digoxin düzeyi digoksin düzeyi artanlar grubuna dahildiler.

TARTIŞMA: Pek çok ilacın digoksin ile etkileşimi araştırılmıştır(2). Konumuzla ilgisi olanlardan, verapamil; digoksinin kan düzeyini anlamlı düzeyde arttırmaktadır(1,2). Diüretikler ise digoksinin renal klirensini azaltarak digoksinin kan düzeyini arttırırlar(2). Nifedipin ile digoksinin birlikte kullanıldığı çalışmalarda kandaki digoksin düzeyinin değişmediğini ileri sürenler vardır(6,7,8,9,10). Bu çalışmaların olgu sayısı 12-22 arasında değişmekte, digoksin 0.25mg/gün, nifedipin ise 30-60mg/gün dozlarda kullanılmaktadır. Çalışma süresi ortalama 1 haftadır. Bazı araştırmacılar ise digoksinin kan düzeyinin arttığını iddia etmektedirler(3,4,5). Biz çalışmamızda iki hafta süre ile 30mg/gün nifedipin kullanımının digoksin kan düzeyini anlamlı şekilde değiştirmediğini bulduk. Ancak iki hastamız digital entoksikasyonuna girdi.

Hastaların subgrupları incelendiğinde bu gruplar arasında yaş, cins, hastalık tanısı açısından belirgin fark gözlenmedi. Kullanılan ilaçlar incelendiğinde ise sadece 4 hastanın hem antiagregan hem de diüretik kullandığı gözlemlendi. Digital entoksikasyonuna giren iki olgu da bu hastalar arasında idi. Bu da diüretik kullanımının önemini hatırlatmaktadır.

Çalışmalar sonucunda farklı sonuçlara varıldığı açıktır. Bunun nedeni olgu sayısının azlığı olabilir. Hiçbir çalışmada subgruplar incelenmemiştir. Daha fazla sayıda olgu ile subgruplar da incelenerek yapılacak çalışmaların daha yararlı olacağı, digoksin ve nifedipini birlikte kullanan hastalarda diüretik kullanımının dikkatle izlenmesinin gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1.Klein, HS. Lang. R. Di Segni, E. Kaplinsky, E.: Verapamil, digoxin interaction. N Eng J Med. 1980; 303: 160.
- 2.Bussey, H.: The influence of quinidine and other agenst on digitalis glycosides. Am. Heart J. 1982; 104: 289-302.
- 3.Leathley, EB. Reiffel, J. Heissen, R. Drusin, R. Lovejoy, W. Bigger, T.: Enhanced cardiac effect on digoxin during quinidine treatment. Arch Intern Med. 1988; 139: 519.

4. Klein, HO. Puzner, H. Di Segni, E. David, D. Kaplinsky E.: Influence of verapamil on serum digoxin concentration. *Circulation*. 1982; 1:998.
5. Pedersen, KH. Dorph-Pedersen, A. Hvitdh, S. Klitquard, NA. Kjaer, K. Neiben-Kudsk, F.: Effect of nifedipine on digoxin kinetics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1982; 23: 562.
6. Schwartz, B. Raizner, A. Akers, S.: The effect of nifedipine on serum digoxin concentrations in patients. *Am Heart J*. 1984; 107: 669.
7. Muniboğlu, S. Karcier, BO. Kaya, G. Öztürk, M. Demiroğlu, C.: Nifedipinin serum digoksin konsantrasyonuna etkisi. *İstanbul Tıp Fak. Mecmuası*. 1985; 48: 403-407.
8. Schwartz, JB. Migliore, P.: Effect of nifedipine on serum digoxin concentration and renal digoxin clearance. *Clin Pharm Ther* 1984; 19 :23
9. Schwartz, JB.: Digoxin and nifedipine *Am J Cardiol*. 1985; 55: 31.
10. Belz, GG. Aust, PE. Munkes, R.: Digoxin plasma concentrations and nifedipine. *Lancet* 1981; 2: 844.