

11. Bölüm

DİGOKSİN

Anıl TANKİ¹

Digoksin, tıpta eski Mısır ve Roma İmparatorluğu dönemlerinden bu yana kullanılmakta olan “digitalis purpurea” (yüksükotu) denilen bitkinin yapraklarından elde edilen bir ilaçtır. Kalp glikozidleri kardiyotonik glikozid, digitalisler (dijital) ve kardiyooktif heterozid olarak da adlandırılırlar. En önemlileri “Digitoksin” ve “Digoksin”dir. Ayrıca “Uvabain” de bitkisel kökenli glikozid etkili ilaçtır. Digoksin, digitoksine benzer bir kardiyak glikozid olup, farmakokinetik profiller iki ilaç arasında farklılıklar göstermektedir. Digitalis purpurea bitkisi binlerce yıl önce Avrupa’da epilepsi, öksürük gibi bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. 1785’de İngiltere’de William Withering’in bitkinin diüretik özelliğini keşfetmesiyle kalp hastalıklarında kullanımına başlanmıştır.

(1)

Günümüzde digoksin, esas olarak konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda ventriküler hızı kontrol etmek için endikedir. Kronik atriyal fibrilasyonu olan hastalarda ventriküler hızı kontrol etmek için digoksin kullanımı son yıllarda azalmıştır; kullanımının yerini beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri gibi daha etkili hız kontrol ajanları almıştır. İlk kez 1952’de digoksin ürünleri FDA tarafından onaylanarak ve piyasaya sürülmüştür.

DİGOKSİNİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Digoksin oral, intravenöz (IV) veya intramüsküler (IM) yollarla uygulanabilir. Kalp, böbrekler, bağırsak, karaciğer, mide ve iskelet kasında en yüksek konsantrasyonlarla olmak üzere vücutta tüm dokulara dağılır. Beyinde küçük miktarlarda bulunabilir. İlacın sadece % 20-30’u plazma proteinlerine bağlanır. Digoksin plasentayı geçer ve ilacın maternal ve fetal plazma konsantrasyonları eşittir.

Digoksinin, her birinin biyoyararlanımı birbirinden farklılık gösteren çeşitli formülasyonları mevcuttur. Oral formunun biyoyararlanımı %70 iken intravenöz formunun %100’dür. Etki başlangıç süresi IV uygulandığında 15-30 dakikadır, oral uygulamada ise 30 dakika ile 2 saat arasında değişir. IV ve oral digoksinin zirve etki süreleri sırasıyla 1 - 4 saat ve 26 saattir.

Oral uygulama sonrası digoksin, gastrointestinal sistemden hızla emilir ve emildikten sonra 6 - 8 saat içerisinde yavaşça dokulara dağılır. Geniş bir dağılım hacmine sahiptir. Terapötik dozlarda dağılım hacmi, 7 L/kg ve akut doz aşımı durumunda 5-6 L/kg’dır.

¹ Kardiyoloji Uzmanı, Ünye Devlet Hastanesi, tankianil@hotmail.com

bilir. Tedavi dozlarında ise, çeşitli faktörlere bağlı olarak kronik zehirlenmeler görülebilir. Akut zehirlenmeler sonrasında baş ağrısı, bulantı-kusma, görme bozuklukları, diyare, deliryum, kalp ritim bozuklukları (sinüs bradikardisi, atriyoventriküler blok, akselere idioventriküler ritm, taşikardi, ventriküler fibrilasyon gibi) ve ölüm görülebilir. Yakın zamanda başlayan gastrointestinal, oküler, merkezi sinir sistemlerine ait yakınmaları olan veya yeni aritmi ve AV iletim bozuklukları olan ve digoksin kullanan her hastada digoksin intoksikasyonu düşünülmelidir.

Kardiyak toksisite hücresel düzeyde 3 mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bunlar; intrasellüler kalsiyum artışı sonucu oluşan kalsiyum bağımlı gecikmiş after-depolarizasyonlar, aşırı vagal uyarıma bağlı sinüs bradikardisi ve AV bloklar ve digoksinin direkt nodal doku üzerinde baskılayıcı etkileridir.

Digoksin ile tedavi edilen KY hastalarının yaklaşık % 1'inde toksisite gelişir. 85 yaşın üzerindeki hastalarda insidans % 3'ün üzerine çıkar. Genel olarak, ventriküler aritmiler yaşlılarda daha yaygın iken supraventriküler aritmiler çocuklarda daha yaygındır.

Gastrointestinal şikâyetler digoksin toksisitesinin en yaygın belirtisidir. Hastalar ayrıca klasik olarak sarı-yeşil renk değişikliği olarak görülen görsel semptomları ve çarpıntı, dispne ve senkop gibi kardiyovasküler semptomları bildirebilirler. Yaşlı hastalar sık sık baş dönmesi ve halsizlik gibi belirsiz semptomlar ile başvurabilirler.

Digoksin toksisitesi tanısı, şüpheli klinik özelliklerin varlığında digoksin kan seviyesinin hasta için uygun olmayan düzeyde yüksek olması durumunda doğrulanır. Şüpheli klinik bulguları olan hastalarda plazma digoksin sonucu beklenirken digoksinin kesilmesi yeterlidir. Hayatı tehdit eden ventriküler aritmileri olan ve düşük plazma potasyum düzeyleri saptanan hastalara, intravenöz potasyum klorür, çok dikkatli bir şekilde uygulanabilir. AV blok veya hiperkalemi varsa potasyum kontrendikedir, çünkü potasyum AV bloğu daha da arttırır. Fenitoin, santral etki

ile yüksek dereceli AV bloğunu tersine çevirmek için kullanılabilir. Aritmiler acil olmadığında oral potasyum bölünmüş dozlarda verilebilir (örn. ventriküler erken atımlar). Akut zehirlenmelerde aktif kömür digoksinin gastrointestinal klirensini arttırır, kolestiramin de benzer ancak daha az güçlü bir etkiye sahiptir.

Digoksine özgü antikorlar (Digibind), özellikle ciddi ventriküler taşikardi veya önemli hiperkalemi ($> 5,5 \text{ mEq / L}$) olduğunda hayatı tehdit eden digoksin zehirlenmesi için etkili bir tedavi olabilir.

KAYNAKLAR

1. Gheorghiade M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation*. 2006;113:2556-2564.
2. Winter ME, Basic clinical pharmacokinetics. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins 2004.
3. Slatton M, Irani WN, Hall SA, et al. Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher doses in patients with mild to moderate heart failure and normal sinus rhythm? *J Am Coll Cardiol*, 1997;29:1206-1213.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975.
5. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2015;115:901-906.
6. Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, et al. RACE II investigators. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1311-1318.
7. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003; 289:871-878.
8. Eichhorn EJ, Gheorghiade M, Digoxin-new perspective on an old drug. *N Engl J Med*. 2002; 347:1394-1395.