

Faktor yang Mempengaruhi Kepekatan Serum Digoxin – Implikasi Untuk Pengurusan Dos dan Pencegahan Toksisiti

(Factors Affecting Digoxin Serum Concentrations – Implications for Dose Management and Toxicity Prevention)

Aisyah Nuha Mohd Sor¹, Sharmila Shamugam¹, Zainol Akbar Zainal¹ & Adyani Md Redzuan^{1*}

¹ Centre for Quality Management of Medicines, Faculty of Pharmacy,
Universiti Kebangsaan Malaysia, Jalan Raja Muda Abdul Aziz, 50300,
Kuala Lumpur, Malaysia

*Pengarang koresponden: adyani@ukm.edu.my

Abstrak

Digoxin digunakan secara meluas dalam rawatan kegagalan jantung kongestif dan fibrilasi atrium. Digoxin mempunyai sifat indeks terapeutik sempit, maka ia memerlukan pengawasan dos yang teliti untuk memastikan keberkesanan dan keselamatan dalam pengambilan dos yang telah diberikan. Ketepatan pengurusan dos digoxin amat penting kerana ia cenderung untuk menyebabkan toksisiti dalam kalangan pesakit. Pengawasan rapi kepekatan digoxin dalam darah akan membantu mencegah toksisiti dan boleh menjimatkan kos rawatan dalam jangka masa panjang. Objektif sorotan kajian ini adalah untuk mengenalpasti faktor-faktor yang mempengaruhi kepekatan serum digoxin dalam kalangan pesakit yang telah dipreskrib dengan ubat berkenaan.

Kata kunci: Digoxin; toksisiti; fibrilasi atrium; kegagalan jantung; pemantauan

Abstract

Digoxin is widely used in the treatment of congestive heart failure and atrial fibrillation. Digoxin has a narrow therapeutic index, so it requires careful monitoring of dosage to ensure efficacy and safety in taking the given dose. Accurate management of digoxin dosage is very important because it tends to cause toxicity in patients. Close monitoring of digoxin blood concentrations will help prevent toxicity and can save treatment costs in the long term. The objective of this study is to identify factors that affect serum digoxin concentrations in patients who have been prescribed the drug.

Keywords: Digoxin; toxicity; atrial fibrillation; heart failure; monitoring

PENGENALAN

Digoxin digunakan secara meluas dalam rawatan kegagalan jantung kongestif (CHF) dan fibrilasi atrium (AF). Menurut kajian kohort pakar kardiologi di Malaysia, kadar insidens AF dalam kalangan rakyat Malaysia adalah 0.54% (Lim et al. 2016) manakala dalam kajian lain pula menunjukkan kadar insidens CHF pada satu pusat rawatan di Malaysia adalah 6.7% (Chong et al. 2003). Kegagalan jantung kongestif berlaku apabila otot jantung tidak dapat mengepam darah beroksigen yang mencukupi kepada tubuh badan dan menyebabkan kesan yang berbahaya kepada individu. Manakala, fibrilasi atrium pula berlaku apabila sistem elektrik di dalam jantung menjadi huru-hara mengakibatkan ruang jantung individu tidak menguncup dan tidak berdegup secara normal. Kebiasaannya, diagnosis insidens AF dibuat melalui pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) (Carrara et al. 2015).

Dalam satu kajian, penulis telah menekankan bahawa disebabkan oleh digoxin mempunyai indeks terapeutik yang sempit (narrow therapeutic index), ubat ini memerlukan pengawasan dos yang teliti untuk memastikan keberkesanan dan keselamatan dalam pengambilan dos yang telah diberikan. Menurut Gandhi et al. (1997), kes kemasukan hospital disebabkan oleh toksisiti digoxin di Amerika Syarikat adalah jarang berlaku, iaitu hanya 0.07% sahaja. Namun begitu, sekiranya berlaku, toksisiti digoxin boleh menyumbang kepada peningkatan pembiayaan rawatan dalam sistem penjagaan kesihatan (Gandhi et al. 1997). Oleh itu, objektif utama sorotan kajian ini adalah untuk mengenal pasti isu-isu yang berkaitan dengan rawatan digoxin termasuk pemantauan kepekatan serum digoxin di kalangan pesakit.

LATAR BELAKANG DIGOXIN

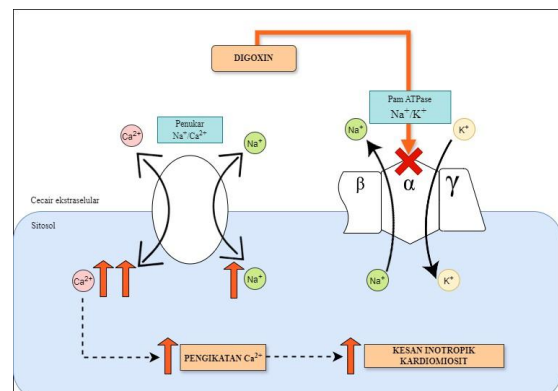
Sejarah

Digoxin ialah ubat yang diekstrak daripada tumbuhan *foxglove* atau lebih dikenali dengan nama saintifiknya, *Digitalis Purpurea* yang digunakan untuk rawatan kegagalan jantung dan fibrilasi atrium. Digoxin diklasifikasikan di bawah kelas ubat glikosida kardiak. Sejak zaman Mesir kuno, penggunaan tumbuhan-tumbuhan yang mengandungi sebatian organik glikosida kardiak telah diamalkan untuk merawat penyakit jantung. Pada tahun 1542, seorang sarjana Jerman yang bernama Fuchsis telah mencipta istilah “digitalis” untuk tumbuhan-tumbuhan *foxgloves* (Gheorghiad et al. 2004). Kemudian pada tahun 1785, Sir William Withering telah menerbitkan sebuah buku berkaitan

dengan Digoxin. Buku ini menerangkan tentang tumbuhan *foxglove* dan juga kegunaannya dalam bidang perubatan. Menurutnya, doktor-doktor pada zaman itu menggunakan digitalis untuk merawat edema, degupan jantung yang tidak sekata dan juga untuk kegagalan jantung kronik. Digitalis dipercayai dapat memperlahankan kadar degupan jantung di dalam pesakit yang mempunyai denyutan nadi yang tidak sekata dan juga boleh menunjukkan kesan diuresis (Ganpiseti et al. 2016). Sejak daripada itu, digoxin digunakan secara meluas dalam rawatan kegagalan jantung sistolik dan fibrilasi atrium (Didominico et al. 2017).

Mekanisme Tindakan

Digoxin mempunyai kesan positif inotropik ke atas jantung. Mekanisme tindakan digoxin yang utama adalah dengan menghalang sodium-potassium ATPase, iaitu enzim yang mengatur pergerakan keluar masuk ion sodium dan potassium di dalam sel seperti ditunjukkan pada Rajah 1. Pada mulanya, digoxin mengikat kepada subunit α yang berada pada membran enzim tersebut dan seterusnya menghalang pengaliran keluar sodium ke luar sel. Pengurangan pengaliran keluar sodium ini mampu menggalakkan pertukaran sodium-kalsium. Peningkatan kepekatan sodium intrasel, seterusnya boleh meningkatkan kepekatan kalsium intrasel untuk mengikat pada protein kontraktile. Kesannya, peningkatan daya pengecutan miokardium boleh berlaku (Albert et al. 2016; Gheorghiad et al. 2004).



Sumber: Soto-Blanco (2021)

Rajah 1 Mekanisme Tindakan digoxin di dalam kardiomyosit

Di samping itu, digoxin juga mempunyai kesan vagomimetik ke atas nodus atrioventrikel (AV) yang dapat mengakibatkan pengurangan kadar denyutan jantung. Hal ini kerana digoxin merangsang sistem saraf parasimpatetik dan seterusnya melambatkan pengaliran elektrik dalam nodus AV. Namun begitu, mekanisme sebenar untuk kesan ini masih tidak diketahui dengan jelas (Bauman et al. 2006). Digoxin juga berupaya memanjangkan potensi

aksi (action potential) kardiak khususnya pada fasa 0 dan 4. Perkara ini turut akan mengakibatkan pengurangan kadar denyutan jantung (Albert et al. 2016).

Profil Farmakokinetik

Bioavailabiliti digoxin adalah berbeza bergantung kepada formulasi ubat (tablet oral 70%, elixir 80%, kapsul 90% dan intravena IV 100%). Digoxin mempunyai tahap keterlarutan dan ketelapan yang rendah. Setelah pemberian oral digoxin, terdapat hanya 70% sahaja digoxin yang diserap masuk ke dalam saluran gastrousus (Hausner et al. 2017). Dianggarkan bahawa sebanyak 25% digoxin yang telah diserap akan terikat kepada albumin serum. Menurut Gheorghiade et al (2004), digoxin yang diambil secara oral dalam kalangan segelintir pesakit akan dinyahaktifkan oleh bakteria koloni. Oleh itu, pengambilan bersama sesetengah antibiotik mungkin dapat meningkatkan kadar penyerapan digoxin. Isipadu sebaran digoxin adalah sangat tinggi iaitu sebanyak 4-7 L/kg kerana pengikatan digoxin yang ekstensif dengan tisu otot terutamanya pada miokardium (Albert et al. 2016). Seterusnya, digoxin juga boleh menembusi cecair serebrospinal dan juga lapisan rintangan plasenta (Patocka et al. 2020). Fasa pengedaran ini berlaku dalam masa 6-8 jam selepas administrasi ubat (Gheorghiade et al. 2004). Oleh sebab itu, waktu pengambilan sampel darah bagi tujuan pemantauan terapeutik ubat (TDM) perlu sesuai iaitu sekurang-kurangnya 6 jam selepas administrasi digoxin.

Hanya 16% digoxin yang diserap masuk akan dimetabolisme manakala yang selebihnya akan dikumuh oleh buah pinggang dan dikeluarkan melalui air kencing. Hayat separuh digoxin untuk pesakit yang mempunyai buang pinggang yang normal adalah selama 36 hingga 48 jam manakala untuk pesakit anuria adalah selama 3.5 hingga 5 hari (Gheorghiade et al. 2004). Oleh sebab itu, amat penting untuk pesakit mempunyai fungsi buah pinggang normal sebelum memulakan terapi digoxin. Jika tidak, dos digoxin perlulah diselaraskan sesuai dengan kondisi buah pinggang mereka. Di samping itu, digoxin tidak boleh disingkirkan daripada badan secara dialisis kerana kebanyakan ubat terikat pada tisu dan tidak berada dalam peredaran darah (Albert et al. 2016). Di kalangan pesakit yang mempunyai fungsi buah pinggang yang normal, pengambilan dos pengekalan harian (*maintenance dose*) akan mengambil masa selama seminggu untuk mencapai kepekatan digoxin di dalam darah yang mantap (*steady state concentration*) (Gheorghiade et al. 2004).

Indikasi

Terdapat dua indikasi digoxin yang popular digunakan pada masa kini, iaitu untuk merawat fibrilasi atrium dan juga kegagalan jantung kongestif. Menurut Gheorghiade et al (2004), digoxin digunakan dalam rawatan AF untuk mengawal respons ventrikular pesakit setelah semua rawatan lain sudah dioptimumkan. Digoxin juga diberi kepada pesakit CHF yang mengalami kerosakan fungsi sistolik jantung, ritma sinus dan masih menunjukkan tanda dan simptom walaupun telah menerima rawatan piawai iaitu perencat enzim penukar angiotensin (ACEI) dan penyekat beta (BB). Digoxin digunakan terutamanya pada pesakit yang mengalami simptom yang amat teruk, sebagai contoh, pada pesakit yang mempunyai fraksi ejeksi ventrikular kiri (LVEF) kurang daripada 25% atau menunjukkan kardiomegali melalui penemuan x-ray dada. Untuk kedua-dua indikasi ini, dos yang rendah iaitu 0.125 mg boleh digunakan (Gheorghiade et al. 2004).

Digoxin adalah ubat yang memiliki ciri bermanfaat apabila digunakan untuk penyakit kegagalan jantung. Ubat ini merupakan inotrop oral yang tidak menyumbang kepada peningkatan mortaliti jangka panjang terhadap penyakit kegagalan jantung kronik apabila diberikan dengan dos yang betul dan tepat (Gheorghiade et al. 2006). Namun begitu, dalam praktis klinikal pada zaman sekarang, digoxin tidak tergolong dalam rawatan utama untuk rawatan CHF dan AF. Terdapat ubat-ubatan lain dengan kesan advers yang kurang dan profil keselamatan yang lebih baik telah menggantikan digoxin seperti ubat penghalang beta dan penghalang saluran kalsium (CCB). Digoxin hanyalah digunakan apabila rawatan utama tersebut masih tidak efektif untuk menyembuhkan kondisi pesakit. Ini kerana, masih terdapat beberapa faktor yang meletakkan pesakit berisiko untuk mengalami toksisiti ketika rawatan digoxin. Oleh itu, pengawasan yang rapi seperti pemantauan kesan advers dan pemantauan terapeutik ubat wajar dilakukan ke atas pesakit yang menggunakan ubat ini.

Kepekatan serum digoxin terapeutik secara umum

Secara amnya, kepekatan ubat digoxin dalam serum yang memberi kesan terapeutik atau dikenali sebagai kepekatan serum digoxin (SDC) adalah antara 0.8 hingga 2.0 mcg/L (MOH 2019). Kadar toksisiti akan meningkat apabila SDC melebihi 2.0 mcg/L. Walaubagaimanapun, toksisiti juga boleh berlaku walaupun sekiranya digoxin diberi pada dos yang rendah. Hal ini mungkin berlaku kerana terdapat faktor-faktor yang boleh meningkatkan risiko toksisiti ubat dalam kalangan pesakit (Patocka et al. 2020).

Pengurusan dos digoxin

Digoxin oral terdapat dalam bentuk larutan (0.005 mg/mL) atau tablet (0.0625 mg, 0.125 mg dan 0.25 mg). Bagi penyakit kegagalan jantung kongestif, sasaran SDC terapeutik adalah di antara 0.5 hingga 0.9 mcg/L (Macleod-Glover et al. 2016) dengan dos ubat 0.125 mg hingga 0.25 mg untuk dos harian (MOH 2019). Bagi pesakit yang sudah berumur atau mengalami kegagalan fungsi buah pinggang, dos yang lebih rendah hendaklah dipertimbangkan. Bagi lelaki dewasa yang secara klinikalnya mempunyai kegagalan jantung yang sudah stabil dan juga fungsi buah pinggang yang normal, dos harian yang disyorkan adalah 0.25 mg untuk mencapai SDC terapeutik <1.0 mcg/L (Gheorghiade et al. 2006). Di samping itu, dos muatan digoxin adalah tidak diperlukan dalam rawatan pesakit kegagalan jantung yang kronik (Dec 2003).

Bagi fibrilasi atrium pula, sasaran SDC terapeutiknya adalah lebih tinggi iaitu di antara 0.8 hingga 2.0 mcg/L. Dos muatan digoxin untuk fibrilasi atrium biasanya adalah sebanyak 0.50 ke 0.75 mg diikuti dengan dos pengekalan sebanyak 0.125 mg hingga 0.25 mg setiap hari (Gheorghiade et al. 2006). Risiko kematian pesakit AF adalah paling tinggi apabila kepekatan digoxin dalam darah ≥ 1.2 mcg/L. Oleh itu, kajian ini mencadangkan bahawa digoxin perlu digunakan dengan berhati-hati dan SDC pesakit AF adalah wajar dipantau supaya dapat mengurangkan risiko toksisiti digoxin (Lopes et al. 2018).

Faktor yang mempengaruhi kepekatan digoxin dalam serum dalam kalangan pesakit

Digoxin amat sensitif terhadap perubahan fisiologi pesakit dan ubat-ubatan yang diambil. Faktor-faktor ini boleh menyebabkan perubahan pada kepekatan ubat di dalam darah. Pengawasan dos yang teliti untuk memastikan keberkesanan dan keselamatan dalam pengambilan dos yang telah diberi amat diperlukan. Berikut adalah beberapa faktor yang boleh mempengaruhi kepekatan digoxin dalam serum yang perlu diberi perhatian:

Masa pengambilan sampel darah

Pengambilan sampel darah untuk analisis farmakokinetik amat penting untuk diambil pada waktu yang tertentu dan spesifik untuk digoxin. Berdasarkan satu kajian, penulis ada menyatakan sampel darah pesakit hendaklah diambil sekurang-kurangnya 6 jam selepas pemberian terakhir digoxin. Hal ini adalah untuk memastikan pendedaran kepekatan digoxin yang cukup antara serum dengan tisu otot jantung (Williamson et al.

1998). Jika sampel darah diambil sebelum masa tersebut, keputusan kepekatan digoxin dalam serum menunjukkan bacaan yang tidak tepat dan tidak boleh digunakan dalam membuat keputusan klinikal (Gheorghiade et al. 2006). Perkara ini adalah kerana digoxin masih dalam fasa pendedaran dan belum diserap sepenuhnya ke dalam tisu otot.

Fungsi buah pinggang

Buah pinggang merupakan organ utama yang terlibat dalam menyingkirkan digoxin dari badan. Fungsi buah pinggang yang normal adalah sangat penting bagi pesakit sebelum memulakan terapi digoxin kerana ubat ini dapat memberi kesan terhadap kepekatan ubat dalam darah. Shen et al. (2020) dalam kajiannya telah mengatakan bahawa kepekatan digoxin dalam darah berkadar songsang dengan fungsi buah pinggang. Fungsi buah pinggang diukur melalui tahap kadar tapisan glomerular atau *Glomerulus Filtration Rate* (GFR) (Shen et al. 2020). Dengan itu, pengurangan GFR akan memberi kesan terhadap peningkatan kepekatan digoxin dalam darah. Sebagai contoh, pesakit yang mempunyai masalah buah pinggang akan mengalami kadar penapisan digoxin yang berkurangan, menyebabkan kepekatan ubat dalam darah meningkat. Tambahan pula, Veldhuisen ada menyatakan dengan memahami fungsi renal pesakit dapat membantu untuk meramal prognosis dalam penyakit kegagalan jantung yang kronik (Veldhuisen 2002).

Umur

Selain itu, metabolisme dan penyingkiran digoxin dalam kalangan pesakit berumur harus dititikberatkan. Hal ini kerana faktor umur berkait rapat dengan fungsi buah pinggang seseorang. Semakin meningkat umur pesakit, semakin berkurang fungsi buah pinggang. Satu kajian telah dijalankan oleh Ewy (2015) yang melibatkan digoxin intravena dengan dos 0.5 mg telah diberikan kepada kumpulan geriatrik (purata umur 77 tahun) dan golongan dewasa (purata umur 27 tahun). Persamaan kedua-dua kumpulan adalah mereka ini tiada penyakit kegagalan fungsi jantung dan jumlah kreatinin serum adalah sama pada permulaan kajian. Hasil dapatan kajian menunjukkan bahawa penyingkiran kreatinin bagi kumpulan geriatrik adalah kurang separuh daripada golongan dewasa dan kepekatan digoxin dalam darah bagi kumpulan geriatrik adalah tinggi sepanjang kajian tersebut. Walaupun dos yang diberikan pada peringkat awal adalah sama untuk kedua-dua kumpulan, akan tetapi kepekatan digoxin dalam darah adalah lebih tinggi dan jangka-hayat-separuh ubat tersebut adalah lebih lama bagi kumpulan geriatrik. Oleh

itu, mereka membuat kesimpulan bahawa hal ini adalah disebabkan oleh saiz badan yang lebih kecil dan kadar perkumuhan digoxin yang lebih rendah melalui air kencing dalam kumpulan geriatrik (Ewy 2015).

Berat badan

Berat badan pesakit boleh mempengaruhi kepekatan digoxin di dalam darah. Lanjutan daripada itu, pengiraan dos digoxin amat menekankan nilai berat badan pesakit yang tepat mengikut nilai Indeks Jisim Tubuh (BMI). Bagi pesakit yang obes, pengiraan berat badan pesakit perlulah menggunakan nilai berat badan ideal (IBW). Manakala, bagi pesakit yang tidak obes, berat badan sebenar pesakit boleh digunakan. Kajian mengatakan bahawa dalam menentukan LD dan MD digoxin, IBW mestilah digunakan berbanding berat badan total (TBW) terutamanya dalam kalangan pesakit obes. Hal ini kerana dapatan kajiannya menunjukkan bahawa digoxin kurang tersebar dalam tisu adipos malah ia tersebar dengan banyak dalam tisu otot (Abernethy et al. 1981). Oleh sebab itu, pentingnya untuk mengubah suai dos digoxin dalam pesakit obes berdasarkan IBW; jika tidak, ketepatan kepekatan digoxin dalam darah dijangka menurun (Jones et al. 1982) dan tidak akan mencapai kesan terapeutik yang diinginkan.

Interaksi ubat-ubatan

Dalam praktis klinikal, digoxin sering digunakan bersama dengan ubat-ubatan lain dan cenderung untuk menghasilkan tindak balas yang tidak diinginkan. Hal ini kerana penggunaan ubatan lain bersama digoxin boleh memberikan kesan kepada penyerapan, penyingkiran ubat, isipadu penyebaran (Vd) ataupun dapat menguatkan lagi kesan ubat digoxin tersebut. Sebagai contoh, ubat quinidine, verapamil dan amiodarone boleh menyebabkan peningkatan SDC yang signifikan dalam darah. Oleh sebab itu, pemantauan terapeutik yang rapi perlu dilakukan dan dos digoxin boleh dikurangkan dengan sewajarnya jika perlu, apabila digunakan secara bersama dengan ubat-ubatan ini (Gheorghide et al. 2004). Selain itu, terdapat juga ubat yang boleh menurunkan kepekatan digoxin dalam darah mengakibatkan kesan subterapeutik, antaranya ialah rifampin. Hal ini terbukti dalam satu kajian di mana SDC pesakit menurun kepada 0.2 - 0.3 mcg/L apabila ubat rifampin dimulakan dan SDC pesakit meningkat semula apabila rifampin dihentikan (Gault et al. 1984). Oleh hal yang demikian, ketika menilai kesan-kesan ubat digoxin, penggunaan ubatan lain bersama digoxin perlulah diambil kira untuk mengelak interaksi ubat daripada berlaku kerana ia dapat mempengaruhi SDC.

Komorbidity pesakit

Selain faktor-faktor di atas, dos digoxin bagi pesakit dengan pelbagai komorbidity juga hendaklah dititik beratkan. Hal ini kerana pesakit yang mempunyai dua atau lebih penyakit cenderung untuk mempengaruhi SDC. Misalnya, pesakit yang mengalami eksaserbasi kegagalan jantung yang kronik boleh menyebabkan pengurangan penyingkiran digoxin yang signifikan dan seterusnya meningkatkan kepekatan ubat dalam darah. Perkara ini akan meningkatkan risiko untuk ketoksikan digoxin yang mengundang bahaya kepada pesakit terutamanya mereka yang sudah berumur. Selain itu, ketidakseimbangan elektrolit seperti hipomagnesemia, hiperkalsemia, hipernatremia dan hipokalsemia juga hendaklah dipantau dalam kalangan pesakit yang mempunyai pelbagai komorbidity. Hal ini kerana ia boleh mengubah kesan digoxin ke atas miokardium walaupun SDC masih dalam julat yang terapeutik (Macleod-Glover et al. 2016).

Toksisiti digoxin

Toksisiti digoxin boleh berlaku dalam banyak keadaan iaitu semasa terapi jangka panjang (kronik) mahupun terlebih dos (akut). Ia juga boleh berlaku walaupun kepekatan digoxin dalam darah adalah dalam lingkungan julat yang terapeutik. Ciri-ciri klinikal toksisiti kebiasaannya adalah tidak spesifik, ini termasuklah kelesuan, kekeliruan dan simptom gastrousus seperti anoreksia, loya, muntah, cirit-birit dan sakit di bahagian abdomen. Kadangkala, kesan visual seperti kabur penglihatan, gangguan penampakan warna, gambaran lingkaran cahaya berwarna kuning (halo) dan skotoma juga boleh berlaku jika kepekatan serum digoxin adalah tinggi meskipun jarang terjadi dalam praktis kontemporari. Selain itu, kesan paling teruk toksisiti digoxin adalah ia boleh menyebabkan aritmia jantung yang boleh membawa maut (Tande et al. 2017). Hal ini adalah penting untuk diingatkan bahawa semua simptom tersebut boleh terjadi disebabkan oleh faktor sedia ada seperti umur, kardiomiopati, SDC yang berada di luar julat terapeutik dan juga hiperkalsemia (>6.5 mmol/L) (Lelievre et al. 2007).

Toksisiti digoxin meningkatkan kadar kematian dan kos rawatan perubatan. Satu kajian yang dijalankan di Amerika Syarikat menunjukkan bahawa purata tempoh masa rawatan di hospital yang disebabkan oleh digoxin toksisiti digoxin adalah 3.3 ± 1.2 hari manakala purata keseluruhan kos rawatan berkaitan toksisiti digoxin adalah US\$4087.05 $\pm$ US\$2659.76 (Gandhi et al. 1997). Pernyataan ini disokong oleh kajian lain yang dilaporkan oleh Hu et al (2018) yang mencadangkan bahawa peningkatan dalam perbelanjaan ini berkait secara signifikan dengan peningkatan SDC. Secara

anggaran, 50% kes toksisiti boleh dicegah. Hal ini memberi inspirasi kepada pakar penjagaan kesihatan untuk memperbaiki hasil rawatan untuk digoxin, mengurangkan kadar toksisiti serta mengurangkan kadar kos rawatan yang terlibat (Hu et al. 2018).

Pengurusan toksisiti digoxin

Apabila toksisiti digoxin disebabkan oleh hipokalemia, ketidakseimbangan elektrolit tersebut boleh diperbetulkan dengan memberi pesakit intravena kalium klorida 40 mmol/L per jam, bersama dengan pemantauan elektrokardiogram. Selain itu, toksisiti digoxin juga boleh dirawat dengan menggunakan fragmen antibodi khusus-Digoxin (Digoxin-specific antibody fragments), yang boleh menyingkirkan molekul digoxin daripada enzim sodium-potassium ATPase, dan seterusnya mengembalikan semula fluks potassium ke dalam sel-sel. Akhir sekali, berkenaan dengan rawatan sokongan kesan toksisiti seperti aritmia jantung, ubat anti-aritmia seperti BB, ACEI dan agen vagolitik boleh digunakan dan dipreskrib kepada pesakit (Lelievre et al. 2007).

KESIMPULAN

Digoxin adalah antara ubat yang paling lama digunakan iaitu melebihi 200 tahun dalam bidang kardiologi. Meskipun begitu, penggunaanya masih relevan sehingga sekarang dan masih digunakan di fasiliti-fasiliti kesihatan di Malaysia. Terdapat beberapa faktor yang boleh menyumbang kepada peningkatan atau penurunan kepekatan digoxin dalam darah, antaranya ialah masa pengambilan sampel darah, fungsi renal, interaksi ubat-ubatan, umur, berat badan dan komorbiditi pesakit. Oleh hal yang demikian, pengawasan dos digoxin yang teliti perlu dijalankan pada semua pesakit untuk memastikan keberkesanan dan keselamatan dalam rawatan, selain untuk mengelakkan risiko toksisiti digoxin daripada berlaku.

PENGHARGAAN

Kami ingin mengucapkan setinggi-tinggi penghargaan kepada Kementerian Pengajian Tinggi, Malaysia kerana telah menawarkan geran penyelidikan untuk projek ini. Penyelidikan ini ditaja oleh Kementerian Pengajian Tinggi, Malaysia, melalui Skim Geran Penyelidikan Fundamental [FRGS/1/2020/SKK06/ UKM/02/5].

RUJUKAN

Abernethy, D. R., Greenblatt, D. J. & Smith, T. W. 1981. Digoxin disposition in obesity: Clinical pharmacokinetic investigation. *American*

- Heart Journal* 102: 740-744.
- Albert, C. L., Kamdar, F. & Hanna, M. 2016. Contemporary controversies in digoxin use in systolic heart failure. *Current Heart Failure Reports* 13(5): 197-206.
- Bauman, J. L., Didomenico, R. J. & Galanter, W. L. 2006. Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity in the modern era. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 6(2): 77-86.
- Berbari, E. F., Tande, A. J., Gomez-Urena, E. O. & Osmon, D. R. 2017. Management of prosthetic joint infection. *Infectious Disease Clinics of North America* 31(2).
- Carrara, M., Carozzi, L., Moss, T., De Pasquale, M., Cerutti, S., Ferrario, M., Lake, D. E. & Moorman, J. R. 2015. Heart rate dynamics distinguish among atrial fibrillation, normal sinus rhythm, and sinus rhythm with frequent ectopy. *Physiological Measurement* 36(9).
- Chong, A.-Y., Rajaratnam, R., Hussein, N.-R. & Lip, G. Y. H. 2003. Heart failure in a multiethnic population in Kuala Lumpur, Malaysia. *European Journal of Heart Failure* 5(4).
- Dec, G. W. 2003. Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure. *Medical Clinics of North America* 87(2): 317-337.
- Didomenico, R. & Li, R. L. P. 2017. Chapter 13: Digoxin. In *Clinical Pharmacokinetics* (pp. 239-250).
- Ewy, G. A. 2015. Digoxin: The art and science. *American Journal of Medicine* 128(12): 1272-1274.
- Ganpiseti, R., Chandluri, P., Lakshmi, D. B. V. S. & Swami, D. P. A. 2016. Cardiac glycosides use in heart. *World Journal of Pharmaceutical and Medical Research*.
- Gandhi, A. J., Vlasses, P. H., Morton, D. J. & Bauman, J. L. 1997. Economic impact of digoxin toxicity. *Pharmacoeconomics* 12(2).
- Gheorghade, M., Adams, K. F., Jr. & Colucci, W. S. 2004. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 109(24): 2959-2964.
- Gheorghade, M., Van Veldhuisen, D. J. & Colucci, W. S. 2006. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 113(21): 2556-2564.
- Gault, H., Longerich, L., Dawa, M. & Fine, A. 1984. Digoxin-rifampin interaction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 35: 750-754.
- Hausner, H., Derving Karsbol, J., Holst, A. G., Jacobsen, J. B., Wagner, F. D., Golor, G. & Anderson, T. W. 2017. Effect of semaglutide on the pharmacokinetics of metformin, warfarin, atorvastatin, and digoxin in healthy subjects. *Clinical Pharmacokinetics* 56(11): 1391-1401.
- Hu, Y. H., Tai, C. T., Tsai, C. F. & Huang, M.W. 2018. Improvement of adequate digoxin dosage: An application of machine learning approach. *Journal of Healthcare Engineering* 2018.
- Jones, W.N., Perrier, D., Trinca, C.E., Hager, W.D. & Conrad, K. 1982. Evaluation of various methods of digoxin dosing. *Journal of Clinical Pharmacology* 22(11): 543-550.

- Lelievre, L.G .& Lechat, P. 2007. Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity. *Heart Metabolism* 35: 9–11.
- Lim, C.W., Kasim, S., Ismail, J.R., Chua, N.Y., Khir, R.N., Abidin, H.A.Z., Rahman, E.A., Arshad, M.K.M., Othman, Z.I. & Yusoff, K. 2016. Prevalence of atrial fibrillation in the Malaysian communities. *Heart Asia* 8(2): 62–66.
- Lopes, R.D., Rordorf, R., De Ferrari, G.M., Leonardi, S., Thomas, L., Wojdyla, D.M., Ridefelt, P., Lawrence, J.H., De Caterina, R., Vinereanu, D., Hanna, M., Flaker, G., Al-Khatib, S.M., Hohnloser, S.H., Alexander, J.H., Granger, C.B., Wallentin, L. & Committees and Investigators. 2018. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 71(10): 1063–1074.
- Macleod-Glover, N ., Mink, M ., Yarema, M . & Chuang, R. 2016. *Digoxin toxicity: Case for retiring its use in elderly patients?* National Center for Biotechnology Information.
- Ministry of Health, Malaysia (MOH). 2019. *Clinical Pharmacokinetics Pharmacy Handbook* (Second edition). Clinical Pharmacokinetics Subspecialty Pharmacy Practice & Development Division.
- Patocka, J., Nepovimova, E., Wu, W. & Kuca, K. 2020. Digoxin: Pharmacology and toxicology – A review. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 79: 103400.
- Shen, J.-Z., Zhu, H.-J., Liu, H., Luo, X.-M., Jin, L., Li, D.-Y., Zhang, H.-X. & Ge, W.-H. 2020. Individualized medication of digoxin based on the serum drug concentration and blood biochemical indexes. *Personalized Medicine*: 23–31.
- Soto-Blanco, B. 2021. Cardiac Glycosides. In *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*, edited by Offermanns, S., Rosenthal, W. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-57401-7_36.
- Tande, A.J ., Gomez-Urena, E.O., Berbari, E.F. & Osmon, D.R. 2017. Management of prosthetic joint infection. *Infectious Disease Clinics of North America* 31(2).
- Veldhuisen, D.V. 2002. Low-dose digoxin in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 39(6): 954–956.
- Williamson, K.M., Thrasher, K.A., Fulton, K.B., Lapointe, N.M., Dunham, G.D. I.O , Cooper, A.A., Barrett, P.S. & Patterson, J.H. 1998. Digoxin toxicity. *Archives of Internal Medicine* 244.