

Digoxin 中毒之案例討論

彰化基督教醫院二林分院藥劑課藥師 洪世蓉、洪慈徽

澄清醫院中港分院藥劑部藥師 洪世芬

台中榮民總醫院藥劑部藥師 洪世芳

摘要

Digoxin 為強心配糖體 (cardiac glycoside)，其治療劑量區間 (therapeutic window) 狹窄，而且在治療劑量區間內也未必不會有毒性，必須由臨床表現來判斷。Digoxin 中毒的治療大多是依據臨床的嚴重程度。本文藉一案例討論如何診斷為 digoxin 中毒及診斷後的治療，以提供醫療人員作為參考。

關鍵字：毛地黃、digoxin

壹、前言

Digoxin 為強心配糖體 (cardiac glycoside)，透過可逆性抑制 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ 來增加心肌的收縮力量，臨床上用來治療鬱血性心衰竭 (congestive heart failure, CHF) 及心房性心律不整¹。Digoxin 的治療劑量區間 (therapeutic window) 狹窄 $0.9\text{-}2.2\text{ng/mL}$ ，而且在治療劑量區間時，未必就不會有毒性，因此臨床上除了密切監測血中濃度外仍必須由臨床表現來判斷。有些因子會促進毒性的發展，包括：患者相關的因子 (如：老年人、腎衰竭、甲狀腺功能低下等合併疾病)、藥物交互作用，電解質異常 (如：低血鉀、高血鈣等)²。Digoxin 中毒的治療大多是依據臨床的嚴重程度³。本案例討論一位長期服用 digoxin 的病人，出現意識混亂被

送入急診，如何被診斷為 digoxin 中毒及診斷後的治療。

貳、案例報告

個案是一位84歲男性病人，身高167公分，體重63.2公斤，有中風臥床、肝硬化、鬱血性心衰竭等病史，無藥物過敏史，於5月18日因呼吸急促、意識混亂被送入急診，於急診先給予緊急插管，並因為注意到患者有嚴重心跳徐緩 (bradycardia) 及心律不整的症狀，而給予暫時的心臟節律器，隨即轉入加護病房做進一步的治療。

詳閱病人入院前之門診用藥紀錄 (表一)，患者兩年前即開始服用 digoxin 及 aldactone，加上此次的檢驗數值及藥物血中濃度監測 K 6.3 mEq/L、Na 95 mEq/L、BUN

25.9 mg/dL、Cr 0.9 mg/dL、T4 8.11 µg/dL、TSH 1.9459 µIU/mL、digoxin 2.67 ng/mL (表二)，醫師評估心跳徐緩是因為 digoxin 中毒及高血鉀症引起，故於當日立即停用 digoxin，立即用 lidocaine (2% 5cc) 控制心律不整，並給予 polystyrene sulfonat (9% 5 g) 4 pkg tid 及 3% NaCl 來矯正電解質異常。住院期間的用藥紀錄如表三。治療後，個案於 5/26 心跳徐緩的症狀緩解，5/27 心跳速率恢復正常，5/29 生命跡象穩定，可拔除插管並於 5/30 轉出加護病房。

表一 住院前長期門診用藥

藥名	使用劑量	使用頻率
Digoxin 0.25 mg	0.5 tab	QD
Aldactone 25 mg	1 tab	BID
Gascon 40 mg	1 tab	TID
Emetrol 10 mg	1 tab	TID
Speedon powder 10 g/pkg	1 pkg	BID

表二 檢驗數值

檢驗項目	5/18	5/19	5/20	5/21	5/25
BUN (mg/dL) 9-23	25.9				17.7
Cr (mg/dL) 0.9-1.5	0.9				0.6
Na (meq/L) 135-145	95	107	117	123	128
K (meq/L) 3.5-5.0	6.3	5.8	4.5	4.4	4.8
Digoxin (ng/mL) 0.8-2.0	2.67				
T4 (µg/dL) 4.87-11.72	8.11				
TSH (µIU/mL) 0.35-4.94	1.9459				
Cortisol AM (µg/dL) 4.46-22.69	59.8				
Cortisol PM (µg/dL) 1.67-14.10	35.9				

表三 住院期間用藥紀錄

Drug/Date	5/18	5/19	5/20	5/21	5/22	5/23	5/24	5/25	5/26	5/27	5/28	5/29	5/30	5/31	6/1	6/2
Dobutamin (250 mg) 2 vial qd		4vial qd														
Dopamin (200 mg) 4 amp qd																
Meropenem (500 mg) 2 vial q12h																
Sodium chloride (3%500 cc) 1 btl st																
Sodium chloride (0.45%500 cc) 1 btl qd																
Sodium chloride (0.9%500 cc) 1 btl qd	2 btl st		2 btl st													
Polystyrene sulfonat (9%5 g) 4 pkg tid		1 pkg tid														
MgO (250 mg) 2 # tid																7D
Sennoside (12 mg) 2 # hs																7D
Lidocaine (2%5 cc) 1 amp st																
Sodium chloride (0.9%500 cc) 2 btl st																
Acetaminophen (500 mg) prn 1#ASO																
Albumin (20%50 cc) 2 btl qd																
Furosemide (20 mg) 1 amp qd																
Metoclopramide (10 mg) 1 amp q8h																
Clopidogrel (75 mg) 1# qd																

Bisacodyl supp (10 mg) 2 supp																			
Isomol (20 mg)0.5-0.5-0-0																			7D
Domperidone (10 mg) 1# qd																			7D
Epinephrine (1 mg) 1 amp st																			
Aspirin (100 mg) 1# qd																			7D
Cefibuten (100 mg) 2# bid																			7D

參、討論

Digoxin 治療濃度範圍相當狹窄，即使在接受 digoxin 治療中監測血漿值在正常範圍內，約有5-15%病人仍可能有中毒反應²。使用 digoxin 的病人除了本身心臟功能即有問題，亦可能同時有其他疾病服用利尿劑造成電解質不平衡，所以一般發生的副作用中，最重要的是注意心臟方面的毒性，過量的 digoxin 會引起與其使用適應症相似的心律不整，使得中毒與疾病的變化難以分辨；另外，digoxin 對迷走神經的增強作用，可能阻斷房室傳導，尤其嚴重的 digoxin 中毒造成的血漿鉀離子過高，更加强此一毒性。Digoxin 中毒除了心臟的症狀，非心臟的症狀包括胃腸道、神經性、及血液方面，其臨床表徵整理如下³：(1) 腸胃道方面：厭食症 (anorexia)，噁心，嘔吐，腹瀉。腹瀉會惡化低血鉀而使 digoxin 毒性加重²。(2) 神經方面：疲倦、意識混亂、臉部疼痛、失眠、憂鬱、眩暈、黃視 (所見物體周圍似乎圍繞著黃色光圈，此為本藥出現毒性前的先兆之一，請特別留意)⁴。(3) 心臟方面：心悸、心律不整、暈厥。各類型的的心律不整皆有可能發生，AV nodal block 為最典型，但通常以 bradycardia 及 VPC 為先兆。(4) 血液方面：digoxin 血中濃度高，尤其伴隨低血鉀時，檢查鎂、尿素、肌酸酐值。

本案例被送進急診時，已呈現意識混亂，身體檢查有心跳徐緩及心律不整之現

象，加上個案有服用 digoxin 的藥歷，且測出 digoxin 血中濃度2.67 ng/mL (>2.4 ng/mL)，因此疑似此為 digoxin 中毒之案例。

一、 Digoxin 中毒的治療是依據臨床症狀

1. 在 digoxin 毒性的第一個徵兆出現時，立即停藥⁵。
2. 穩定生命徵象並測定 digoxin 血中濃度，但須一再強調的是血中濃度正常並不表示沒有中毒¹。
3. 急性中毒早期，可催吐、洗胃 (若病人情況穩定，但注意此處置易引起副交感神經之刺激，所以如病人已有心房心室傳導阻斷症候時，最好避免使用)⁶。
4. 連續心電圖偵測。
5. 心律不整之處置 (治療心律不整是中毒急救的成敗因素，嚴重中毒優先考慮解毒劑)⁶：(1) 心跳徐緩 (bradycardia)：(A) Atropine 0.5 – 1 mg 靜注或經氣管吸入，需要時每三至五分鐘重覆一次⁷。(B) 嚴重 bradycardia：當使用 atropine 無效時，請考慮暫時性的心臟節律器 (temporary transvenous pacing)。(C) 避免用擬交感神經劑 (sympathomimetics)，因為會促成心室心律不整²。(2) 心室心律不整 (ventricular dysrhythmia)：(A) Phenyton：開始時 15 mg/kg (不超過 1.0 g) 靜注 (速度小於0.5 mg/kg/min)，然後每隔12小時靜注 2 mg/kg，速度相同。血中濃度應保持 10-20 mg/mL⁶。(B)

Lidocaine：開始時1-1.5 mg/kg 靜注，然後每五分鐘為0.5-0.75 mg/kg，直到最大劑量 $\leq 3\text{mg/kg}$ ⁷。(C) Magnesium sulfate：鎂離子2 g 靜注10-20分鐘，然後1-2 g/hour 輸注5小時。維持鉀離子濃度大於4 mEq/liter⁸。(D) 避免用quinidine 來治療 digoxin 引起的心律不整，因為 quinidine 會增加 digoxin 的血中濃度⁹。(E) 電擊為禁忌：因為會加重致死性心室心律不整的機會²。因此僅作為最後的療法⁸。

6. 電解質異常之處置，如低血鉀、高血鉀、低血鎂：(1) 低血鉀且腎功能良好時，可給予鉀鹽，但須避免血中鉀離子濃度快速增加（因為這會造成完全心阻斷）²。(2) 腎衰竭及心臟傳導嚴重或完全阻斷的患者，不可使用鉀離子（因為鉀離子將會增加 AV block）³。(3) 高血鉀則用：(A) Kayexalate（陽離子交換樹脂）：1 g 樹脂結合0.5-1 mEq K^+ 以交換 Na^+ 。小心 Na^+ 過量（100 mg/1 g Kayexalate）(B) Insulin/glucose： K^+ 細胞內重新分布，不會降低身體 K^+ 總量⁷。5-10 iu regular insulin +50 % glucose 50 mL，然後D10W 以 50 mL/hr 灌注⁶。小心低血糖及低血鉀。(C) 碳酸氫鈉 1.0 meq/kg 靜注⁶。(3) 低血鎂會增加毛地黃的毒性；使用鎂製劑可能經由改善低血鎂或促進鈉-鉀 ATPase 之活性而達到治療的效果。(4) EDTA 可與 Ca^{2+} 結合，而使血鈣降低，血鉀提高，以減輕 digoxin 之毒性¹。

7. 急性大量 digoxin 中毒的解毒劑 digoxin-specific antibody（毛地黃抗體 Fab fragment）：(1) 為嚴重毛地黃中毒之最佳急救用藥，但是因其價格昂貴，僅作為「急性大量中毒」且合併下列現象：(A) 中毒後產生嚴重而可能致命之毒性症狀，如：心跳停止、心室性心律不整、合併生命徵候不穩定者（如嚴重低血壓）、或嚴重且使用傳統治療

方式反應不佳之低血壓⁶。(B) 中毒後血鉀濃度大於5.5 mmol/l，且對於傳統治療方式無明顯立即反應之高血鉀症⁶。(2) 毛地黃抗體 Fab fragment 為靜脈給藥，作用快，約15-30分鐘內有作用。完全解除中毒症狀所需的時間為4小時¹⁰。在中毒症狀方面，以腸胃道症狀最先消除，然後是心律不整及高血鉀之恢復正常⁶。(3) 毛地黃抗體 Fab fragment 之副作用少，且症狀多不嚴重；包括過敏反應、低血壓、血清病、低血鉀⁶。(4) 有兩種劑型：(A) Digibind（可結合 0.5 mg digoxin/38 mg digoxin specific Fab/vial）：(a) 中毒劑量未知或緊急狀況下：急性中毒建議給 Digibind 10 vial，慢性中毒成人建議給 2-6 vial（兒童1 vial）IV 30 min。而後依臨床反應決定是否繼續治療。(b) 依服用藥量，決定劑量。服用 digoxin 總量 (mg) $\times 0.8$ (0.8為 digoxin 之生體可用率) $\div 0.5 \text{ mg} =$ 所需 Digibind 瓶數。(c) 慢性中毒時，可依穩定態之血液濃度，決定劑量，Serum digoxin level (ng/mL) \times 體重 (Kg) $\div 100 =$ 所需 Digibind 支數。(B) Digitalis antidote BM（可結合 1 mg digoxin/80 mg digoxin specific Fab/vial）用法同 Digibind，但所需瓶數減半⁶。(5) 在投入毛地黃抗體 Fab fragment 後全部血漿中的 digoxin 濃度就不再有意義，而當要測血漿濃度時，需驗 free (unbound) digoxin 才有意義²。

本案例被送入急診時，因嚴重 bradycardia 及心律不整，直接給予暫時性的心臟節律器維持生命徵象，當診斷是 digoxin 中毒時，立即停用 digoxin，用 lidocaine (2% 5 cc) 控制心律不整，並改以 dobutamin 及 dopamine 來控制心臟衰竭（之後情況穩定及出院後，則用 Isomol 來治療心衰竭），同時給予 polystyrene sulfonat (9% 5 g) 4 pkg tid 及 3% NaCl 來矯正電解質異常，並將

aldactone 改為 furosemide 來矯正高血鉀。

肆、討論

Digoxin 中毒是臨床上常見的藥物中毒，為避免 digoxin 中毒現象發生，對於正在服用 digoxin 的病人，應監測其心跳速率、電解質 (特別是鉀離子)，腎功能和血中藥物濃度 (尤其是懷疑有中毒症狀者)。病人服用 digoxin 之後，若出現厭食、噁心、嘔吐、腹瀉、倦怠、虛弱、視覺模糊等早期毒性症狀時，應儘速回到醫院就診。如此可藉由及早發現，而防止 digoxin 毒性加重，引起嚴重心律不整而死亡。此外必須對病人或其家屬進行用藥教育，確保病人用藥品質與安全，以減少因不當使用 digoxin 所引起的毒性。

參考資料：

1. 陳重助：藥理學袖珍手冊，初版。台北市：合記，民90：307-14
2. 陳國榮、陳碧華、牛亞蕾等：華盛頓內科學手冊，初版。台北，合記圖書出版社，2001：115-7
3. F.I. Marcus, L.H. Opie, E.H. Sonnenblick: Digitalis and Other Inotropes. In:Lionel H. Opie, M.D., D.Phil. et al: DRUGS for the HEART, 3rd ed. Philadelphia, W.B.Saunders,1991: 138-40.
4. 財團法人彰化基督教醫院藥劑部：安全用藥寶典：避免藥害之用藥須知。二版。台北市：台灣臨床藥學會，民95；304-1。
5. Braunwald E: Heart Failure. In: Kurt J.Isselbacher, Eugene Braunwald, Jean D.Wilson et al:Harrison's Principles of Internal Medicine Companion, 13th ed. New York. McGraw-Hill,1995: 998.
6. 成大藥品諮詢組：毛地黃解毒劑之使用。成大藥誌 民91；12-4：1-2。
7. Paul L. Marino: The ICU Book, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007:283-86, 620, 630.
8. W. Brian Gibler: Antiarrhythmics. William G. Barsan, Michael S. Jastremski, Scott A. Syverud.,Emergency Drug Therapy 1st ed. Philadelphia, W.B.Saunders,1991:164-9
9. 陳建良：應用治療學手冊，初版。台北市：合記，民93：16.11-16.12。
10. Louis J.Ling: Antidotes. William G. Barsan, Michael S. Jastremski, Scott A. Syverud.,Emergency Drug Therapy 1st ed. Philadelphia, W.B.Saunders,1991:304-21.

A Case Report on Digoxin Overdose

Shih-Rong Hong¹, Cih-Huei Hong¹, Shih-Fen Hong², Shih-Fang Hong³

Department of Pharmacy, Erlin Branch of Changhua Christian Hospital¹,

Department of Pharmacy, Chung Kang Branch of Cheng Ching General Hospital²,

Department of Pharmacy, Taichung Veterans General Hospital³

Abstract

Digoxin is a cardiac glycoside, its therapeutic window is narrow, and it is still for something to be toxic. It should be judged by the clinical manifestation. Treatment of digoxin toxicity almost depends on the clinical severity. This article is talking about how to diagnose whether it is digoxin poisoning, and the treatment after diagnosis for a case to provide medical professional references.