

從 Digoxin 的藥物不良反應談藥事管控

陳宏毅

一、前言

Digoxin (中文俗稱毛地黃)是一種臨床上已經使用很久的強心藥物。也是屬於抗心律不整的藥物，可以增加心跳收縮力及控制心跳的速率，對於充血性心臟衰竭合併心房纖維顫動的患者，毛地黃可以達到很好的治療效果，並且可以增進病人的生活品質。但由於其血中治療濃度範圍狹窄，在服用 Digoxin 的患者中，約有 35% 的病患發生副作用，其中的 21% 會死亡。因此如何監控 digoxin 藥物血中濃度，就變得非常重要。

但是，臨床上常會發現醫師疏於監測 digoxin 藥物血中濃度，直到病患已深受其害後才想起應監測藥物血中濃度，常常已為時晚矣。有鑑於此，藥師應該發揮應有的角色，於必要時主動追蹤病患 digoxin 的使用，提醒醫師監測藥物血中濃度及相關生化數值的檢測。

本文主要在說明藥師如何與資訊部合作，利用醫師開方系統，提醒醫師監測 Digoxin level，確保病患的用藥安全。

二、Digoxin 相關的藥物不良反應

Digoxin 的主要副作用為心臟毒性，其次為腸胃障礙及中樞神經毒性，其他如皮膚光敏感性或是肝臟毒性等。Digoxin 心臟毒性主要與其作用有關，其主要的的作用機轉為抑制心肌細胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ ，使得心肌細胞中的 Na^+ 及 Ca^+ 增加、 K^+ 減少。所以，病患處於高血鉀的狀態，會容易誘發急性 digoxin 的毒性反應，而低血鉀反而容易引起慢性 digoxin 的毒性反應。

有些病患的 digoxin 副作用則是因為病患的交互作用而發生，如與口服抗凝血劑 warfarin 併用時，可能會抑制 warfarin 的代謝酵素 CYP2C9，因而增加 warfarin 的血中濃度，造成 warfarin 作用加強或出血。本院也曾發生一位老年人使用 amiodarone 併用 digoxin、warfarin 造成藥物交互作用及不良反應的案例報告。在這案例中，除了藥物的交互作用外，還有病人的年齡及肝腎功能都是需要注意的地方。

三、案例報告

這是一位 70 歲女性，有高血壓、風溼性心臟病(7 年前曾進行僧帽瓣置換術)、陣發性心房顫動、慢性便秘、心衰竭等病史，長期在外院追蹤，最近幾個月因為食慾不振，近 2 個月內體重由 80 公斤下降至 65 公斤，且最近幾天經常噁心、嘔吐、覺得虛弱、肌肉無力，因而赴本院門診就診，但腹部超音波並未發現異常，胃鏡檢查也未發現潰瘍或出血，隨後更發生心悸及兩次呼吸困難(但無胸痛或冒冷汗)，因而轉入急診，心電圖顯示有第一度房室傳導阻滯，且病患血壓 81/38 mmHg、血中 digoxin 濃度 8.2ng/mL、AST 及 ALT 分別高達 229 及 387U/L、PTT

延長(>60 秒)，檢視病人目前臨床相關數據及審視目前所服用的藥物後，懷疑是併用 amiodarone、digoxin、warfarin 引起的多重藥物交互作用造成的 digoxin overdose (症狀為噁心、嘔吐、食慾減低、心律不整)、房室傳導阻滯、肝功能異常(肝指數升高、肝炎)及凝血功能異常，因此停用 digoxin、amiodarone、warfarin。住院期間，給予症狀治療，改善 digoxin overdose 所引起的噁心、嘔吐，輸了兩次新鮮冷凍血漿改善延長的 PT，並給予 MgSO₄ 處理短暫的心室性頻脈，並持續檢查 AST、ALT、PT、APTT、INR 及 digoxin 血中濃度。三天後，digoxin 血中濃度降至治療範圍 1.29ng/mL，待 INR 降回 2.64 後，1/10 開始給予 warfarin 5mg/tab 0.25 顆 QD 並持續監測 PT，之後，病患狀況穩定，出院由門診追蹤。出院 2 個月後將 warfarin 劑量調整為 0.5 顆 QD，並恢復使用 digoxin 0.25mg/tab 0.5 顆 QOD，目前狀況穩定。

這位病患是一位 70 歲的女性，Digoxin 原服用劑量為 1 顆 QD，顯然劑量就太大了。大於 70 歲的年長病患或是腎臟功能不全患者的 digoxin 維持劑量建議為 125mcg/day(本院 digoxin 每顆 0.25 mg)，但病患因為併用 Amiodarone，該藥會抑制腸道的藥物載體 p-glycoprotein(p-gp 能將有毒物質或藥物排入腸腔)造成 digoxin 吸收增加，並透過不明機轉抑制 digoxin 排除，因而造成 digoxin 血中濃度增加達 70%，導致 digoxin overdose。所以，此位病患的 digoxin 應再減少一半的劑量(改為 1/4 顆 QD 或 1/2 顆 QOD)，並應按時監測 digoxin level 及根據臨床反應每兩週調整劑量。(本位病患還有 warfarin overdose 及 amiodarone 肝毒性的問題，但不在此討論。)

四、藥劑部品質改善管理計畫

由這個案例可以看出 digoxin 的臨床常見的問題主要有四：1.血中藥物濃度監測。2.劑量問題。3.依據病患的腎功能調整劑量。4.藥物交互作用問題。以下是藥劑部根據這四個主要問題擬定的改善措施。

1.血中藥物濃度監測：

Digoxin level 的血中治療濃度為 0.8-2.1 ng/ml，達到穩定血中濃度的時間至少一週(約 3-5 個半衰期)，適當的抽血時間為給藥前，或口服、靜脈注射後 8 小時。再抽血時間：至少一週。

擬定措施：①Digoxin TDM 異常時直接簡訊通知醫師，讓醫師在第一時間接受到訊息。②第一次處方 Digoxin 及更改劑量時，開方系統出現警示畫面『請監測 Digoxin level』。之後，每三個月出現警示畫面『請監測 Digoxin level』(有三個月內 Digoxin level 數值，則電腦不警示)。

2. 劑量頻次問題：

老年患者使用 Digoxin 應從 0.125mcg qd 開始，之後每兩個星期根據病患的反應調整劑量。老人的瘦肉組織較少及腎功能較差者都應降低劑量。

擬定措施：①70 歲以上的老人若處方 Digoxin 的劑量超過(含) 1 顆 QD，開方畫面出現警示訊息：『病患 70 歲以上，請注意調整 digoxin 的劑量』。②Digoxin

每天總量大於 1 顆時，電腦出現警示訊息『Digoxin 每天總量 > 1 # 是否確定?』。③Digoxin 口服開方頻次不可有大於 QD 以上頻次使用，若超過，將無法正常開方。(電腦管控開方頻次)

3. 依據病患的腎功能調整劑量：

Digoxin 藉由腎臟排除(50-60%)，腎功能不全的病患必須調整劑量。但是，應該如何讓醫師知道病患腎功能不全，須調整劑量呢？藥劑部擬定以下的措施。

擬定措施：開立 Digoxin 時電腦會檢核病患三個月內的腎功能，若有異常，電腦會出現提示，提醒醫師監測 digoxin level(圖一)。如果 3 個月內無腎功能檢測值者，則會出現提示訊息：「Digoxin 腎功能不良須調整劑量，請監測腎功能」。(圖二)

4. 藥物交互作用的問題：

藥物交互作用也會引起導致 digoxin overdose，所以，藥劑部的擬定措施即是建立一個完整的全院藥物交互系統資料庫，藉由電腦的檢核，於開方系統提醒醫師注意相關的藥物交互作用。

擬定對策：本院對於藥物交互作用相關的管控措施有二：①屬於禁忌症的藥物交互作用，電腦直接攔截開方，醫師將無法同時開立。②屬於一級交互作用的藥物，電腦會出現警示畫面，提醒醫師注意相關藥物交互作用的訊息。

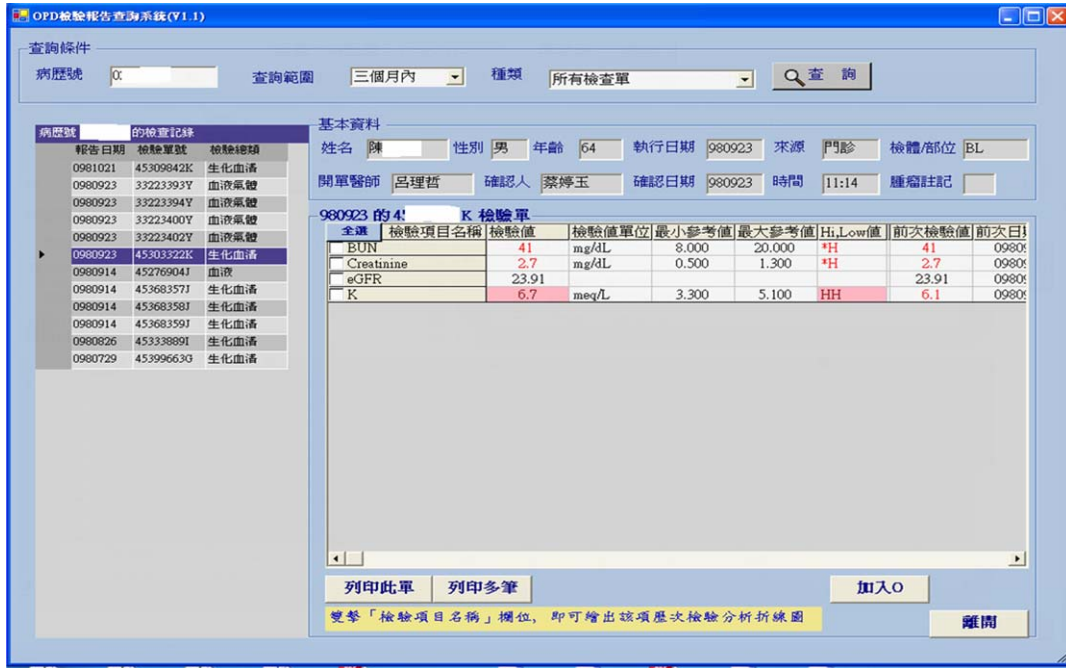
五、結論

Digoxin 的醫師開方系統控管措施從 96 年底陸續上線，成效如何呢？我們可以從本院的 ADR 通報案例數一窺究竟。95 年的 Digoxin overdose 案例有 9 個，96 年增加到 17 個，增加了一倍以上，97 年及 98 年分別為 16 個及 14 個案例，似乎沒有減少(圖三)。其實不然，若對比逐年增加的通報案例數，即可發現比例上逐年下降(分別為 95 年 10.7%、96 年 18.3%、97 年 11.0%及 98 年 9.3%，圖四)，99 年甚至降為 2.6% (只有 5 個 overdose 的案例)，證明藉由電腦管控的措施，成效已然浮現。

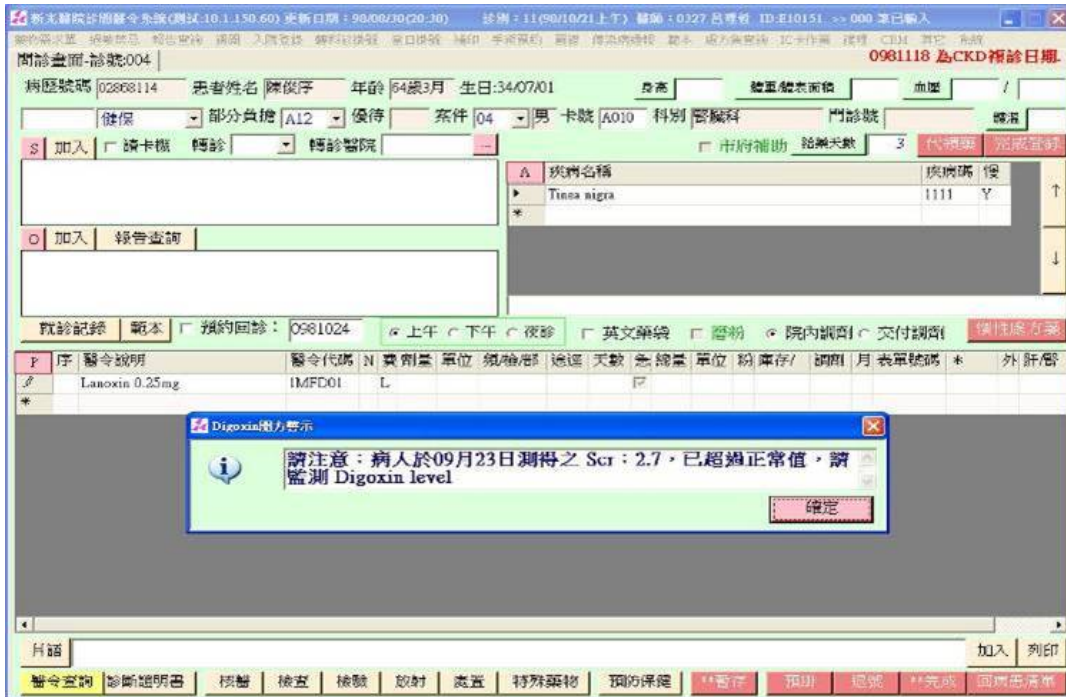
目前，各醫院都在積極的預防用藥疏失，digoxin overdose 嚴格說起來也是一種用藥疏失，屬於該注意而未注意的用藥疏失。藉由電腦的管控措施，可以讓醫師在繁忙的看診業務中降低錯誤，並且確保病人的用藥安全，發揮藥師的角色功能，達到醫師、藥師及病人三贏的局面。

六、參考資料

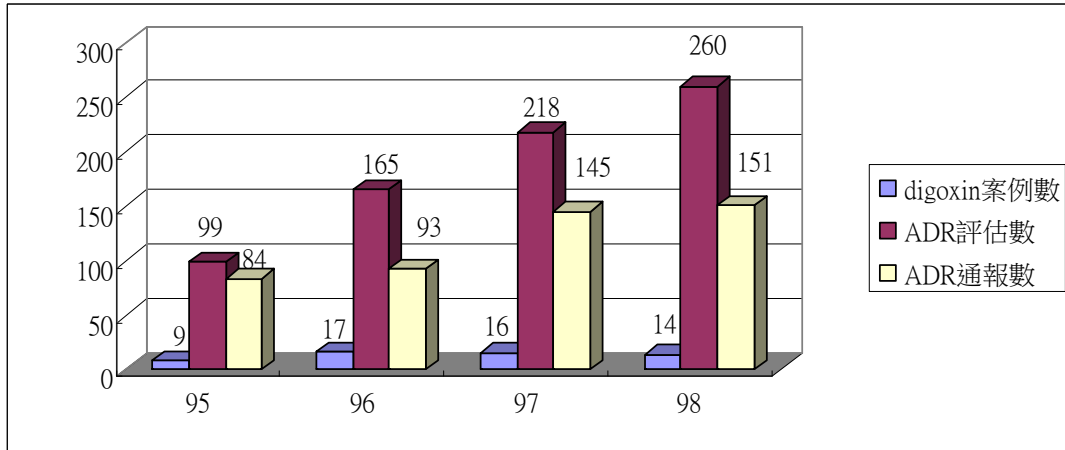
1. 江文心,陳宏毅,黃士蓉,王春玉. 疑似使用 Amiodarone 導致多重藥物交互作用之案例報告. 臺灣臨床藥學雜誌 2010; 18(2): 27-36.
2. Kent R. Olson. Poisoning and drug overdose 5th 2007.
3. Micromedex: digoxin.



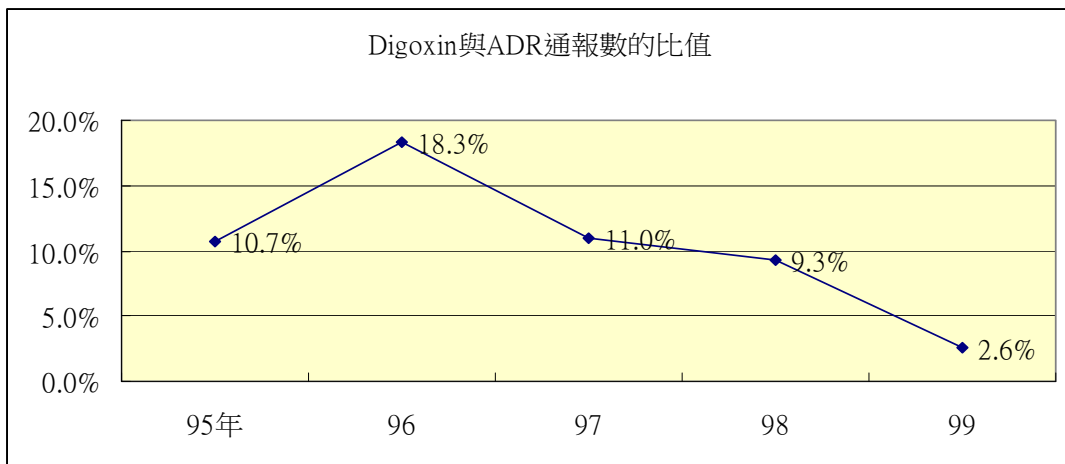
圖一 Digoxin檢核腎功能畫面1



圖二 Digoxin檢核腎功能畫面2



圖三 Digoxin overdose case與全部ADR通報案例數



圖四 Digoxin overdose case 占全部ADR通報案例數之比例逐年減少