

# Digoxin 治療監測

- 一. 臨床用途與適應症
- 二. 藥理作用機轉
- 三. 藥物動力學參數及 TDM 資訊
- 四. 用法與劑量
  - 4.1 起使劑量 ( Loading Dose )
  - 4.2 維持劑量 ( Maintenance Dose )
- 五. 血中濃度監測
  - 5.1 理想治療濃度
  - 5.2 藥物濃度監控原因
  - 5.3 抽血時間 ( sample time )
  - 5.4 常用藥物動力計算公式
- 六. 影響血中濃度的因素
  - 6.1 疾病-藥物
  - 6.2 藥物-藥物
  - 6.3 食物-藥物
- 七. 副作用/毒性
- 八. 過量/毒性處理
- 九. 病患須知
- 十. 參考資料

# Digoxin 治療監測

## 一. 臨床用途與適應症

- (1) 充血性心衰竭 ( Congestive Heart Failure; CHF )<sup>1</sup>
- (2) 心房心律不整 ( Atrial Fibrillation; AF ) /心跳過快 ( Tachycardia )<sup>1</sup>

## 二. 藥理作用機轉

### (1) 充血性心衰竭：

Digitalis glycoside 經由與細胞膜上  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase 結合，抑制  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  主動運輸，進而活化  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$  主動運輸，增加心肌細胞內鈣離子濃度，增加心肌收縮力 ( positive inotropic effect )。<sup>1</sup>

### (2) 心房心律不整：

Digitalis glycoside 另一個主要作用機轉是經由增加迷走神經動作電位，反射性減少交感神經張力，經由房室節傳導的抑制而延長 PR interval，降低心房撲動及其它心室上 ( supraventricular arrhythmias ) 心律不整反應，延長房室不反應期，進而減少竇房結速度；增加迷走神經活性可能經由 arterial baroreceptors、carotid sinus nerver、central vagal nuclei 及 nodose ganglion。<sup>1</sup>

## 三. 藥物動力學參數 ( Pharmacokinetic Parameters ) 及 TDM 資訊

參數	數 值	參考文獻
半衰期	依年齡、腎及心臟功能而異： 嬰孩: 18-25 小時 小孩: 18-37 小時 成人: 腎功能正常: 1.3-2.2 天(36 小時)； 成人: 無尿病患 ( anuric patient ) : 4~6 天 Digoxin 前驅藥: 38 小時 Digoxigenin 代謝型: 4 小時 Monodigitoxoside: 3-12 小時	1,2,3,4
吸收	在小腸以上以被動非飽和擴散 作用開始 ( onset )： oral: 0.5-2 小時; IV: 5-30 分鐘; IM: 0.5-2 小時 顛峰時間 ( peak )： oral: 2-8 小時，IV: 1-4 小時 作用期 ( duration )： 3-4 天 ( 不論劑型 ) 穩定狀態 ( steady state )： 6-10 天	1,2,3,4

	F (bioavailability) : PO: tablet 60-80%; capsule 90-100%; elixir 60-80%; IV: 100%; IM: irregular	
分佈	Vd: 二室模式, 約 7.3L/kg; 較高濃度分布於心肌、腎臟及肝臟 Vd: 嬰孩: 7.5-10L/kg 小孩: 16L/kg 成人: 6-7L/kg (腎功能正常) 成人: 4-6L/kg (慢性腎衰竭) Protein binding: 20-30%	1,2,3,4
代謝	16%在肝臟代謝, 非經由 CYP450 代謝 糖基在胃時水解, lactone 在小腸分解 digoxigenin bisdigitoxoside (77% activity compared to Digoxin); digoxigenin monodigitoxoside (66% activity compared to Digoxin)	1,2,3,4
排除	First-order pharmacokinetics Renal: 57-80% Bile: 6-8% Feces: 3-5% 總身體清除率 (Total body clearance, TBC): 2.7ml/min/kg 洗腎 (hemodialysis): 幾乎無法洗掉 (僅能洗掉 0~5%)	
其它	穿過胎盤 經乳汁分之量無藥理上意義, 可安心哺乳 高達 30% 肝腸循環	1,2,3,4

## 四. 用法與劑量

### 4.1 起始劑量 (loading dose)<sup>1</sup>

4.1.1 起始劑量給予 1/2 的 Total Digitalizing Dose (TDD), 而隨後 2 次 (q6~q12h 的給藥間隔) 給予 1/4 的 total digitalizing dose, 且在每次給藥後 6 小時需執行 EKG 以評估毒性反應。如：



年 齡	Total Digitalizing Dose (TDD) *	
	P.O.	I.V. or I.M.
1 個月~2 歲	35~60 µg/kg	30~50 µg/kg
2 歲~5 歲	30~40 µg/kg	25~35 µg/kg
5 歲~10 歲	20~35 µg/kg	15~30 µg/kg
> 10 歲	10~15 µg/kg	8~12 µg/kg
成人	0.75~1.5 mg	0.5~1 mg

\*需依實質體重 (Lean Body Weight; LBW) 及腎功能做劑量調整。

4.1.2 起始劑量亦可為： $Vd \times C_p / S \times F$ 。

#### 4.1.3 起始劑量亦可為：Oral

Total dose: 10 µg/kg (8-12 µg/kg), or 0.75-1.25 mg

Initial dose: 5 µg/kg (one-half the total dose)

#### 4.2 維持劑量(maintenance dose)<sup>1</sup>

4.2.1 嬰孩及十歲以下小孩投藥間隔應為 12 小時，十歲以上小孩及成人則每日一次給藥。

年 齡	Daily Maintenance dose*	
	P.O.	I.V. or I.M.
1 個月~2 歲	10~15 µg/kg	7.5~12 µg/kg
2 歲~5 歲	7.5~10 µg/kg	6~9 µg/kg
5 歲~10 歲	5~10 µg/kg	4~8 µg/kg
> 10 歲	2.5~5 µg/kg	2~3 µg/kg
成人	0.125~0.5 mg	0.1~0.4 mg

\*需依實質體重 (Lean Body Weight; LBW) 及腎功能做劑量調整。

4.2.2 維持劑量亦可為： $(Cl \times C_{pss\ ave} \times \quad) / (S \times F)$

4.2.3 維持劑量(指口服): 0.125-0.5 µg/kg

劑量可以每兩個禮拜調整 0.065-0.25 mg, 至正常使用劑量 0.125-0.5 mg/day。

#### 4.3 劑量調整<sup>1</sup>

- (1) 一般建議以 IV infusion 及口服給藥；不建議肌肉注射 (因藥品吸收不規則)。
- (2) ClCr 10~50 ml/min：調整為原劑量之 25% ~ 75% 或 q36h 給藥。
- (3) ClCr < 10 ml/min：調整為原劑量之 10% ~ 25% 或 q48h 給藥。
- (4) 末期腎衰竭 (ESRD) 者：起始劑量調整為原劑量之 50% 給藥。

## 五. 血中濃度監測

#### 5.1 理想治療濃度<sup>1</sup>

- (1) 充血性心衰竭：0.8-2.0 ng/ml (1.0-2.6nmol/L)
- (2) 心房心律不整：1.5-2.5 ng/ml

#### 5.2 藥物濃度監控原因<sup>5</sup>

- (1) 當標準劑量下未出現毒性且未能達到所期望滿意治療效果時，如腎功能不全、低血鉀、高或低甲狀腺。
- (2) 當懷疑毒性出現時，如厭食、噁心、嘔吐、昏厥、黃綠色視覺、複視、心律不整等症狀。
- (3) 當懷疑服藥順從性不佳。
- (4) 當已知或懷疑有藥物交互作用。

### 5.3 適當抽血時間<sup>1</sup>

#### (1) 治療初期：

- a. 當有投予起始劑量 (loading dose) 者，則在起始劑量後 12-24 小時抽血。
- b. 當未投予起始劑量 (loading dose) 者，則須 3-5 天才抽血獲得血中濃度。

#### (2) 維持治療：

- a. 波谷濃度需於下回給藥前，或靜脈給藥需至少 4 小時以上 (因為分佈期長)，或口服給藥需至少 6 小時以上 (建議給藥後 6-12 小時較合適)。
- b. Digoxin 有任何劑量上改變時，需於 5-7 天後到達穩定狀態才能抽血。當維持劑量改變時需 7-14 天後才能獲得血清濃度。末期腎衰竭者須 15-20 天。

### 5.4 血中濃度計算可應用的公式<sup>5,6</sup>

$$K_d = Cl \div V_d$$

$$T_{1/2} = (0.693 \times V_d) \div Cl$$

$$T_{1/2} = 0.639 \div K_d$$

$$LBW (\text{males}) = 50 + 2.3 \times \text{身高 in in. over 5 ft}$$

$$LBW (\text{females}) = 45 + 2.3 \times \text{身高 in in. over 5 ft}$$

$$Cl \text{ normal (ml/min)}$$

$$= 0.8 \text{ml/min/kg} \times \text{weight (kg)} + Cl_{cr} (\text{ml/min})$$

$$Cl \text{ with CHF (ml/min)}$$

$$= 0.33 \text{ml/min/kg} \times \text{weight (kg)} + 0.9 \times Cl_{cr} (\text{ml/min})$$

或  $Cl \text{ normal (ml/min)} = Cl_{cr} + 40 \text{ ml/min}$

$$Cl \text{ with CHF (ml/min)} = Cl_{cr} + 20 \text{ ml/min}$$

$$MD = (Cl \times C_{pss \text{ ave}} \times \quad) / (S \times F)$$

$$C_{pss \text{ ave}} = MD \times (S \times F) / (Cl \times \quad)$$

## 六. 影響血中濃度的因素

### 6.1 疾病-藥物<sup>2</sup>

因素	影響
年齡 (Age)	新生兒 TBC 與 Vd 較低, 5 歲以前逐漸增加, 5 歲以後又漸漸降低至青春期
肥胖 (Obesity)	血漿濃度可能因依體重給藥而異, 且 Digoxin 並不分佈於脂肪
物理運動 (Physical exercise)	降低骨骼肌藥物濃度
吸收不良 (Malabsorption)	生體可用率降低而降低血漿濃度
低蛋白血症 (Hypoalbuminemia)	降低血漿蛋白結合而使藥物游離
尿毒症 (Uremia) 慢性腎衰竭 (Chronical renal failure)	digoxin 從血漿蛋白結合位置被取代, 影響血漿濃度
高血鉀 (Hyperkalemia)	降低 digoxin 分佈置心臟及肌肉
低血鉀 (Hypokalemia)	增加 digoxin 分佈置心臟及肌肉, 增加心臟敏感性與毒性
低血鈉 (Hyponatremia)	降低 digoxin 分佈置心臟及肌肉
高血鎂 (Hypermagnesemia)	影響心肌對 Digoxin 的感受性
低血鎂 (Hypomagnesemia)	可能因降低細胞間 K <sup>+</sup> 濃度增加而增加心臟敏感性與毒性 (取代 K <sup>+</sup> )
冠狀動脈疾病或心肌梗塞 (Coronary artery disease or old myocardial infarction)	影響心肌對 Digoxin 的感受性; 增加毒性; 降低劑量可能有幫助
心房顫動 (Atrial Fibrillation)	可能對 Digoxin 敏感性降低
充血性心衰竭 (CHF)	病患代謝減少
肺性心臟病 (Cor pulmonale)	影響心肌對 Digoxin 的感受性可能增加毒性
甲狀腺亢進 (Hyperthyrodism)	對 Digoxin 敏感性降低 (降低劑量沒有助益, 毒性難以避免), Vd 增加
甲狀腺低下 (Hypothyrodism)	對 Digoxin 敏感性增加 (降低劑量有助益, 可監測毒性)
酸鹼不平衡 (Acid base disorder)	影響心肌對 Digoxin 的感受性
自律神經系統緊張 (Automatic nervous tone)	影響心肌對 Digoxin 的感受性
高血鈣 (Hypercalecemia)	影響心肌對 Digoxin 的感受性
缺氧 (Hypoxia)	影響心肌對 Digoxin 的感受性
體重較輕者 (Small body mass)	影響心肌對 Digoxin 的感受性

## 6.2 藥物-藥物<sup>2,6</sup>

Significance Rating*	Drug	Effect on Digoxin Concentration/Mechanism	Suggested and Clinical Management
1	Amiodarone	減少清除	交互作用與劑量相關，濃度可能增加 70% 以上
4	Antiacid	減少 20~35% 吸收	投藥間隔分開 2 小時以上
2	Antineoplastic agents	胃腸道吸收降低，血清藥物濃度減低	監測藥理反應，必要時增加劑量
2	Itraconazole	血清藥物濃度增加	監測濃度與毒性，必要時調整劑量
2	Chlostyramine	減少 20~35% 吸收	digoxin 給藥前或後 8 小時分次給 Chlostyramine，避免同時併用
2	Colestipol	減少 20~35% 吸收	建議間隔 8 小時
1	Cyclosporine	血清藥物濃度增加	監測濃度與毒性，
4	Diltiazem	減少清除率	交互作用與劑量相關，濃度增加
1	Loop diuretics Furosemide Bumetanide Thiazide diuretics	K <sup>+</sup> 及 Mg <sup>++</sup> 排除增加，影響心肌作用	監測與補充 K <sup>+</sup> 及 Mg <sup>++</sup>
1	Erythromycin Clarithromycin	Digoxin 被胃腸道細菌代謝，減少腸代謝，增加血清濃度	抗生素可能會改變菌叢而逆轉此反應；監測濃度與毒性，必要時調整劑量
2	Indomethacine	減少腎清除率	可降低 50% Digoxin 劑量
2	Metoclopramide	增加蠕動而減少吸收	監測藥理反應，必要時增加劑量
4	Kaolin-pectin NSAID	時間依賴，減少吸收 減少腎清除	投藥間隔分開 2 小時以上 Digoxin 濃度增加
1	Propafenone	減少腎清除及 Vd	交互作用與劑量相關
1	Quinidine	減少腎與非腎清除，減少組織結合，Vd 降低	小心濃度監測，必要時降低 50% 劑量
2	Spirolactone	減少腎清除，減少組織結合，增加血清濃度	干擾檢驗而使 Digoxin 濃度假性增加，監測濃度與毒性，必要時調整劑量
1	Tetracycline Doxycycline Minocycline	增加吸收，降低腸代謝	消滅腸內菌

2	Thyroids	血清藥物濃度減低	維持正常甲狀腺功能，必要時增加劑量
1	Verapamil	降低排除	交互作用與劑量相關

- \*分級： 1：嚴重程度：重度 (major)；證據為：可疑 (suspected)  
 2：嚴重程度：中度 (moderate)；證據為：可疑 (suspected)  
 3：嚴重程度：輕度 (minor)；證據為：可疑 (suspected)  
 4：嚴重程度：重度~中度 (major/moderate)；證據為：可能 (possible)  
 5：嚴重程度：輕度 (minor)；證據為：可能或不像 (possible/unlikely)

### 6.3 食物-藥物<sup>1</sup>

食物：降低 digoxin 吸收速率；但不影響 digoxin 吸收量。

## 七. 副作用

心臟毒性	心臟阻斷、心跳過快、心室顫動、PR 延長、
中樞神經系統	頭痛、疲倦、感覺異常、失眠、昏亂、頭暈、譫忘、精神異常、痙攣、神經痛、焦慮、發燒
眼睛	視覺變色 (黃色或綠色) 視覺模糊
胃腸道	厭食、噁心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸道出血
皮膚	蕁麻疹、臉部水腫、血管性水腫、食道咽喉水腫、發癢、紅疹、小皰、禿髮、指甲脫落
其他	過敏性蕁麻疹、嗜依紅性血球增多、特異反應、血小板減少、腸道缺血、腸道出血性壞死、性功能障礙、流汗、男性女乳、男性及停經後女性增加血漿 estrogen 及降低血清黃體 (luteinizing) 激素、降低男性血漿黃體酮

## 八. 過量及毒性處理<sup>1</sup>

### 8.1 過量：

- 1.中毒濃度：> 2.5 ng/ml
- 2.產生危及生命的心律不整：> 3 ng/ml

### 8.2 中毒症狀：

- 1.急性中毒：嘔吐、高血鉀、竇室心跳減慢、S-A 停止、A-V 阻斷、心室心跳過快與顫動。
- 2.慢性中毒：視覺障礙、虛弱、竇室心跳減慢、心室心房顫動、心室心率不整。

### 8.3 毒性處理：

- 1.停藥及支持性療法。



2. 胃腸道清洗後，若  $K^+ > 5.5 \text{ mEq/L}$  的高血鉀給予 Sodium Bicarbonate 及 Insulin(並加 Glucose)，或  $K^+$  交換劑 ( Kayexalate® 或 Kalimate® )；心跳減慢或停止者給予 Atropine 或心臟節律器；心率不整者給予 Antiarrhythmics。
3. Digoxin 解毒劑：Digoxin Immune Fab 靜脈輸注，用於嚴重的高血鉀、藥物無反應的有症狀心率不整，及預防性治療大量藥物過量。

## 九. 病患須知<sup>1</sup>

1. 告知病患避免自行停藥，應按時服藥。
2. 如果使用時發現有食慾降低或視覺改變等症狀應立即告知醫師。
3. 勿自行併服其他未經醫師處方之藥品（避免產生藥物交互作用）。
4. 懷孕時應告知醫師（懷孕分級：C 級，動物實驗有致畸胎反應，但人類沒有實驗證據顯示畸胎，此 C 級藥品只可用於當使用利益優於胎兒畸胎危險之合理理由時）。

## 十. 參考文獻

1. Drug Information Handbook, 9<sup>th</sup> Edition, 2001-2002.
2. Thomas N. Tozer: Clinical Pharmacokinetics. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
3. Gerald E. Schumacher. Therapeutic Drug Monitoring. Apleton & Lange, 1995.
4. <http://pharmacy.buffalo.edu/pp/TDM/digoxin.html>
5. <http://pharmacypractice.netfirms.com/kimetics/18/index.htm>
6. David S. Tatro : Drug Interaction Facts. Wolters Kluwer, 2001.