

毛地黃中毒

Digitalis intoxication

簡介

毛地黃(Digitalis)是強心配醣體之一，存在許多動植物中，最是由英國的 Willian Withering 於 1785 年提出存在 Foxglove 植物的葉子中，用來治療水腫，Willian 也注意到有些病人因為不當使用這些藥而引起中毒的現象。

毛地黃配醣體能夠增加正常或衰竭之心臟的收縮力，其次在心房顫動病人，可讓心室速率變慢，現在主要用來治療鬱血性的衰竭及心房顫動，在服用 Digitalis 配醣體之後，它會廣泛的分布到體內去，包括進入不活性的結合部位以及心肌的活性結受體。因此，必須投與足量的藥物和非特異的結合部位，以便達到心肌活化結受體部位產生所想要的效應，然而毛地黃的治療劑量與中毒計量非常相近，稍有不慎及可能引起中毒，據文獻上記載，住院病人中使用毛地黃中毒現象的機會大約是 9.5~30%，如何找到一個有效迅速又安全的方法治療毛地黃中毒是目前所要努力的問題。雖然所有心臟配醣體對於心臟的藥理效應都很類似，但是，它們的起始作用和作用期都不同。

中毒作用機轉

1.毛地黃增強心臟收縮力的作用與 Na-K-ATPase 的結合與抑制有關，其主要的過程如下：

當毛地黃抑制 Na-K-ATPase 時使細胞內 Na 上升，鉀離子

下降，經由鈉鈣交換使細胞內鈣離子濃度升高進而促進心肌的收縮力鈣離子的堆積有時會進而引起心細胞膜的後去極化 (after-depolarization) 而引起心律不整。

2. Digoxin 的吸收及代謝：

口服 Digoxin 約 80-85% 經腸胃吸收後進入循環系統，其中一部份 Digoxin 經由肝腸循環 Digoxin 主要經由腎臟毫不改變的排泄，故甚功能異常會影響其半衰期使半衰期延長，Digoxin 之排泄與體內總存量及半衰期有關，因此維持量必須與每天的排泄量相同才能維持平衡。

Table 1 毛地黃醣藥物動力學

注射	起始作用		最高作用		血中的半衰期	胃腸吸收的程度	蛋白質結合
	口服	靜注	靜注	口服			
Deslanoside		10-30 分	60-90 分		30-36hrs		20-30%
Q uabain		5-10 分	30-90 分		20-24hrs		40-50%
口服/注射							
Digitixin	2-3hrs	30-90 分	3-6hrs	6-12hrs	5-7day	90-100%	95-97%
Digoxin	1-2hrs	10-30 分	2-4hrs	4-8hrs	32-36hrs	90-100%	20-30%

Table 2 毛地黃的作用及對血行力學的影響

	正常人	心臟衰竭
心肌收縮作用	增加(直接)	增加
小動脈血管	收縮	擴張
靜脈	收縮	擴張
肝靜脈	收縮	擴張
副交感神經刺激	增加	
交感神經刺激		減少
心輸出量	降低	增加
動脈血壓	升高	升高
靜脈血流存積	增加	降低

肝靜血流存積	增加	降低
靜脈回流	減少	增加
心跳	降低	降低
血容積量		降低
肝靜脈壓力		降低

3.毛地黃的毒性

毛地黃測定是利用放射免疫分析術(radioimmunoassay)測定血中的濃度，抽血的時機，須至少隔上次用藥六個小時以上，才是血清濃度的最低點，一般治療濃度範圍約在0.5~1.8ng/dl 之間，當超過 2.0ng/dl 則伴隨較大的中毒危險。

Table 3 各種血清毛地黃濃度其可能正確診斷毛地黃中毒之比率

各種血清毛地黃濃度範圍(ng/dl)	正確診斷比率
0-0.99	0.14
1.0-1.99	0.35
2.0-2.99	5.18
>3.0	7.55
>4.0	11.73

Table 4 一般常見誘發中毒的因素

Patient-related factor	Electrolyte abnormalities	Drugs
Old age	Hypokalemia	Diuretics
Severe heart disease	Hypernatremia	Steroids
Myocardial infarction	Hypercalcemia	Reserpine
Myocarditis	Hypomagnesemia	Catecholamines
Recent cardiac surgery	Alkalosis	Quinidine
Cor pulmonale		Verapamil
Renal failure		Amiodarone

Hemodialysis		Cyclosporine
Hypothyroidism		
Anoxia		
Amyloidosis		

臨床狀況之毒性作用

1. 毛地黃中毒可引起心臟和非心臟的症狀

毛地黃中毒最常見的心律不整：

- (1) 心室早期收縮。
- (2) 二度及三度房室傳導阻滯。
- (3) 房室結性頻脈。
- (4) 房室結性節律。
- (5) 心房頻脈合併房室阻滯。
- (6) 心室頻脈。
- (7) 竇房節阻滯、竇性閉止。

2. 毛地黃中毒的心臟外症候 (Table 5)

Table 5 毛地黃中毒的心臟外症候

	Definite Intoxication%	Possible Intoxication%	No Intoxication%
Vomiting	48	30	27
Anorexia	34	27	18
Dizziness	14	19	23
Fatigue	14	16	11
Visual disturbance	9	5	7
Syncope	6	3	2

Abdominal pain	6	4	0
Diarrhea	2	2	2
Headache	0	2	0
Delirium	0	1	0

依臨床狀況進行之支持性療法

1.毛地黃中毒之治療：

成功治療毛地黃中毒是依賴早期發現，早期心電圖的變化 PR interval prolonged and a sagging (scooped – out) ST depression with a relatively short QT interval 再另一方面，心律不整是明顯的中毒指標。

2.在長期過量服用的病患：保守療法

(1)心搏過緩，沒有絕對的危險，除非有症狀出現才治療。

a.先給 Atropine 0.5-2.0mg。

b.如果 bradycardia 持續或許需要暫時性的心率調節器。

c.避免使用 B-adrenergic，它們通常較易引起嚴重性心律不整。

(2)異性心室搏動：治療較複雜。

a.維持血中 K 濃度正常，除非 $K > 5.0\text{meq/l}$ 或有嚴重性腎臟衰竭存在。

b.如果 K 降低沒有成功，Lidocaine or phenytoin 是抗心律不整的首選。

phenytoin 50-100mg slowly every 5mins dose don't over 600mg。

c.其他第一型抗心律不整，像 Quinidine or procainamide 是不被用來最初使用。

d.如果 K 升高或鎂離子低，則靜注鎂離子 2g or 4ml of 50%MgSO₄ (16.24meq/l Mg)。

e.Verapamil 只用於心室上心搏過速。

f .B-Blocker 可降低自主性。

g.電擊在危及病人生命的心律不整是被禁止。

3.持續或大量中毒的病患：

在下列幾種毛地黃特異性抗體是被考慮(Digoxin specific polyclonal antibody fragments)。

(1)成人吃入 > 10mg、小孩吃入 > 4mg。

(2)毛地黃血清濃度 > 10ng/dl。

(3)同時血清 K > 5.0meq/l。

毛地黃抗體可以與血清中游離的毛地黃結合，降低細胞外有效的游離毛地黃，產生一個濃度差，促進毛地黃與其接受器分離，使 Na-K-ATPase 不受抑制，所以使用毛地黃抗體不但可以抑制心律不整，相同地也抑制了其加強心肌收縮的力量。因毛地黃療法的排泄是經由腎臟代謝，一般正常人在 16-20 小時內，可以很快地由腎絲球過濾排出，而腎臟功能不好的病人會導致複合體排出的延遲，而複核體是否會在組織中沉澱，目前仍未發現。

Digoxin specific polyclonal antibody fragments(Fab)的臨床應用

1.不須皮膚過敏測試，因過敏機會不大。

2.根據 Digoxin 的量，來給 Fab fragments 簡易的公式如下

(1)急性中毒時：

Digoxin 的 body load =服用的量×0.8(mg)

(2)當病人為長期服用 Digoxin 時可用血中濃度來計算：

血中濃度(ng/ml) $\times 5.6 \times \text{Body weight(Kg)} / 1000$
(單位為 mg)

(3)當病人長期服用 Digoxin 而因急性大量或過量服用時：
Body load 為 a+b 之合(單位為 mg)

(4)每 vial(40mg)的 Fab fragments 可中毒 digoxin 0.6mg
由此可推算出所須 Vial 量

3.Fab fragments 為靜脈給予，於 15-30 分內完成效果常於 1
小時內可見。

4.使用時須監測鉀離子。

5.此時若 Monitor digoxin level 幫助不大，應 level 可能因
digoxin 與其抗體結合的關係，假性的或升高。

結論

毛地黃中毒是臨床上常見的藥物中毒，而中毒表現為全身性的症狀，而最嚴重中毒的是心率不整，治療的原則是儘速停藥，而嚴重中毒病人可用抗體治療，心率不整時儘可能不要電擊。最重要的原則為適度的給藥，預防中毒。

Reference :

1. Sharff JA, Bayer MJ. : Acute and chronic digitalis toxicity : presentation and treatment. *Ann Emerg Med* 1982;11:327-31.
2. Wenger TL, Buler VP, Haber E, Smith TW. : Treatment of 63 severely digitalis-toxic patients with digoxin-specific antibody fragments. *Jam Coll Cardiol* 1985;5:118A-123A.
3. Leiken J, Vogel S, Graff J, et al. : Use of fab fragments of digoxin-specific antibodies in the therapy of massive digoxin poisoning. *Ann Emerg Med* 1985;14:175-8.
4. Springer M, Olson KR, Feaster W. : Acute massive digoxin overdose : survival without use of digitalis-specific antibodies. *Am J Emerg* 1986;4:364-8.
5. Lalonde RL, Deshpande R, Hamilton PP, et al. : Acceleration of digoxin clearance by activated charcoal. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:367-71.
6. Lake KD, Brown DC, Peterson CD. : Digoxin toxicity: enhanced systemic elimination during oral activated charcoal therapy. *Pharmacother* 1984;4:161-3.
7. 楊朝弘、鄧昭芳、陳宗瀛(1984)：毛地黃中毒。臨床醫學月刊急症醫學合訂本，14(2)，251-259。
8. 林幸榮(1984)：Dilantin 中毒。臨床醫學月刊急症醫學合訂本，14(2)，臨床醫學月刊急症醫學合訂本，14(2)，260-263。