

第一章 緒論

第一節 前言

臨床上常見的藥物處方使用缺失有：1. 藥物使用的適應症不適當，2. 過度使用療效不確實的藥物，3. 重複給藥，4. 藥物交互作用，5. 不適當的給藥劑量，6. 使用上的禁忌。

藥物交互作用之問題，通常會造成治療上的失敗以及副作用的產生，近年來在臨床上已逐漸受到重視。1990 年，美國田納西州發生一樁藥物交互作用事件，患者是一個年僅 3 歲患有氣喘的小孩，每日服用 600mg Theophylline 控制氣喘，由藥局調配；主治醫師因發現患者有感染情況，於是同時開立了 Erythromycin 400mg qid for 10 days，並由同一個藥局調配；併服 Theophylline 與 Erythromycin 六日後，患者因兩種藥品的交互作用毒性- Theophylline 血中濃度太高，而導致腦部癲癇發作。在這事件中，醫師與藥師皆沒有告知病患併服後的注意事項，藥師亦沒有提醒開立處方的醫師；這個實際的例子建立了法律的先例：藥師有義務去篩選藥物交互作用。1990 年美國 Omnibus Reconciliation of Act (OBRA) 設立了藥師的責任範圍，為加強藥師經由廣泛的藥物使用計劃來提供更高品質的醫療照顧以及對病患用藥所產生的重大危險事件需加以討論評估，其中特別包括治療中藥物經常產生的不良反應或交互作用的發生。在台灣，法律上雖尚未設定

藥師的義務，但在專業上，藥師卻應有責任來防止藥物交互作用的發生。

由於藥物品項的日益增加，不僅提供更多治療藥物的選擇，同時也增加了許多藥品併用的機會，尤其罹患一種以上的慢性疾病患者，老年病患之肝、腎功能及新陳代謝的改變 (Schmader, 1994)，再加上少數醫師多藥療法 (Polypharmacy) 的治療習慣，產生藥物交互作用的可能性就更高了 (Jankle & Fitterman, 1993)。藥物在體內產生的藥效常因濃度的不同，引起的藥理反應也會不一樣。更因併用其他物質或而增強或減弱預期的藥效，導致對身體有益或有害的效果；若能獲得正面的協同效果自然是相得益彰，但若是造成負面的交互作用或副作用，這便不是我們所希望看見的，尤其是一些治療指數 (Therapeutic index : TI) 低的藥物如：Digoxin、Warfarin、Theophylline 等，更需要定時地監測其血中濃度 (Holford & Tett, 1997)。嚴重的藥物交互作用常會導致不可預期的後果，甚至在臨床上造成病患極大的危險，甚至死亡。Digoxin 被使用在充血性心衰竭，其臨床有效劑量已接近中毒劑量，所以其治療指數相當低，其藥物交互作用更受重視；故個人有興趣針對處方中 Digoxin 與其他藥物產生交互作用的發生率及相關因子加以探討。

一、充血性心臟衰竭

心臟衰竭 (Congestive heart failure ; CHF) 在臨床上是很常見的病：據估計在美國至少有兩百萬人罹患心臟衰竭，每年大約 40 萬個新發生的充血性心臟衰竭病例 (a-Ho et al., 1993)。一年大約有 90 萬個病人因心臟衰竭而住院，有高達 20 萬的病人會因此而死亡。如果是嚴重的心臟衰竭 (紐約心臟學會 (New York Heart Association ; NYHA) 分級第 Ⅲ 級者) ，平均年死亡率是 40-50 % (b-Ho et al., 1993)。

充血性心臟衰竭是一種複雜的臨床症候群，其特色是左或右心室功能的異常，而且有內分泌和神經調控的改變，伴隨的症狀有：無法作費力的運動、體液滯留、而且存活率會下降。它通常是某一種心臟病的末期表現，也就是在所有的心肌和週邊循環的預留功能 (Reserve capacity) 和代償機制異常所發生的一種複雜現象。

1. Frank - Starling mechanism

心臟衰竭的定義：心臟無法滿足週邊組織的灌流需求，或是要在比較大的 Filling pressure (源於較大的 End- diastolic volume ; EDV) 下才能達成需求。在一項貓的實驗中，以 Isolated papillary muscle strips 來比較，心肌肥厚時這些 Strips 張力、收縮速度均減少，而一旦進一步成為心衰竭時又更減少。要說明心臟衰竭的機制必須回到 Frank -

Starling mechanism。把心肌纖維比作是彈簧：被拉（Stretching）得愈長時，收縮愈好。但是一旦拉過頭（Over-stretched）時，收縮力反而下降。心舒末容積（End-diastolic volume；EDV）可代表心肌被拉的程度；一個瀕臨衰竭的心臟，收縮能力下降，於休息時心臟作工尚可應付全身的需要；但於運動時，需較大收縮力，只好增加 EDV 為代償，同時 EDP（End-diastolic pressure）也增加，因壓力會反向造成 Pulmonary wedge pressure（PAWP）的升高，引起肺鬱血甚至肺水腫的症狀。如果心衰竭更嚴重，則在休息時就無法滿足正常收縮需求，因而造成休息即有肺鬱血與端坐呼吸等症狀。

2. 心臟衰竭的原因

造成心臟衰竭有好多種原因，表 1 列舉造成心臟衰竭的各種病因。最常見者（尤其是在老年人）為高血壓，冠狀動脈疾病、心肌梗塞、瓣膜性心臟病、心肌炎及擴張性心肌症等（Deedwania & Carbajal, 1999）。

3. 致病機轉

當心肌最初受到某些特定因素損傷時，例如高血壓、心肌缺氧、遺傳性心肌症、瓣膜性心臟病等，會降低心臟的幫浦功能，此後激發一連串代償機制，試圖維持左心室功能，並恢復心輸出量至正常水準。代償機制主要是交感神經、腎上腺髓質系統及腎素-血管張力素

Renin-Angiotensin 系統的活化，增加心臟收縮及心跳，提高鈉離子滯

表 1：充血性心臟衰竭的病因

<p>1. 壓力負荷過重 主動脈狹窄 高血壓</p> <p>2. 容積負荷過重 主動脈反流 二尖瓣反流 高輸出血狀態 甲狀腺機能亢進 貧血 動靜脈瘻管 腳氣病 Paget 氏病 腎上腺癌合併骨轉移 先天性心臟病（左至右分流）</p>	<p>3. 左心室充填障礙 二尖瓣狹窄 限制性心肌症 縮窄性心膜炎</p> <p>4. 原發性心肌疾病 心肌梗塞或缺血性心臟病 肥厚性阻塞性心肌病 肥厚性非阻塞性心肌病 擴張性心肌病 心肌炎 代謝性心肌疾病 內分泌性心肌疾病</p>
--	--

留及體液容積；並分泌血管擴張因子（Natriuretic peptides, PGE₂ & PGEI₂, NO），以提高心輸出量（Packer, 1992）。短期的代償作用結果可以增加心輸出量，減少病人的症狀，但是長期的結果卻是臨床上所觀察到的持續衰竭的心臟以及左心室重塑（LV remodeling），接著就是降低心臟收縮力，代償機制失效，症狀再現，最後病人死亡（Douglas, 1999）。

左心室重塑包括心肌細胞基因表現改變，心肌細胞減少，左心室立體結構改變，心肌細胞功能改變，纖維母細胞增生和心肌細胞外基質蛋白分泌增加等。所有這些病理變化，都是經由不同細胞分泌的因子交互作用而成（圖 1），在左心室重塑的過程中，較重要的變化有（1）

心肌細胞肥大，(2) 纖維組織增加，(3) 心肌細胞由於壞死 (Necrosis) 及凋亡 (Apoptosis) 而減少數量 (Figueredo et al., 1993)。

(1) 心肌細胞的肥大：和生理狀態下造成的肥大不同，心臟衰竭因部分心肌細胞受損而死亡，取代的是纖維組織，而健康心肌細胞長度和寬度則成不等比例的代償性增大，並引起胎兒基因的異常表現 (包括 Natriuretic peptides 和 Fetal contractile proteins 的基因)。細胞的肥大引致收縮力降低，而細胞異常基因的表現亦改變細胞的正常功能，結果都造成心臟收縮力的減低。

(2) 纖維組織增加：包括纖維母細胞增生和心肌細胞外基質蛋白分泌增加，這是組織修補系統活化的結果。而毒性因子持續刺激修補系統，增加纖維組織，且纖維組織取代了死亡的心肌細胞原本的位置，因而增加了心肌的硬度，降低心臟收縮及舒張的能力。

(3) 心肌細胞的減少：利用分子生物學的方法，已逐漸了解心肌細胞凋亡的機制，並且找出許多具心肌細胞毒性的因子 [Epinephrine, Angiotensin ², Endothelin, Transforming growth factor (TGF)]。這些因子是交感神經腎上腺髓部及腎素血管張力素系統被活化的產物，心臟本身有許多細胞也可分

泌這些因子。至於心肌細胞凋亡的調控機制，目前已知參與其中的因子除了大家熟知的致癌基因（Oncogene）外，尚包括許多心肌細胞內外、及細胞膜因子。例如在心肌受損後，許多不同細胞會增加製造腫瘤壞死因子 [Tumor necrosis factor α (TNF α)], 加速心肌細胞的凋亡 (Narula et al., 1996)。

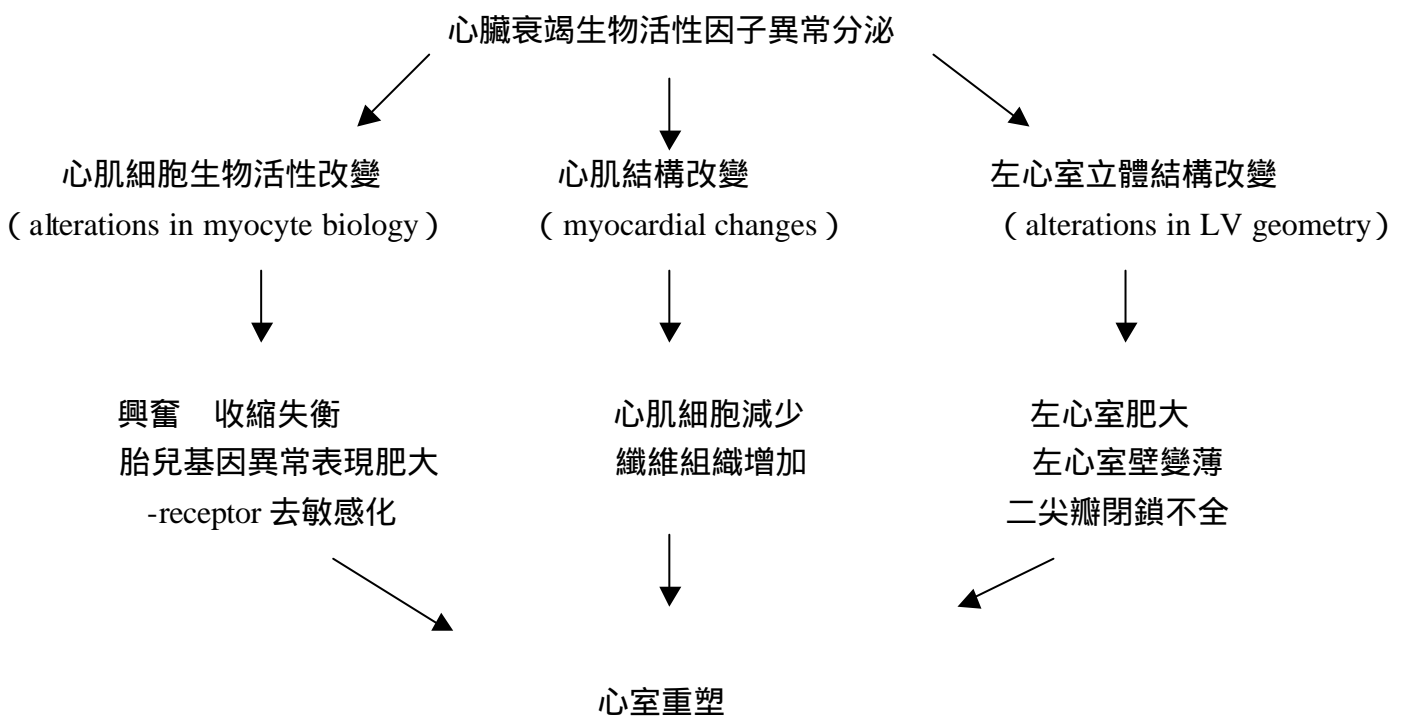


圖 1：左心室重塑

4. 心臟衰竭的誘發因素 (Ghali et al., 1988)

對心臟衰竭病人，不但要認清心臟病之基本原因，亦須認清引起心臟衰竭之誘發因素。先天或後天病變所產生的心臟異常可能早已存在，此時病人大多無症狀或只覺得稍微不舒服而已，往往只在身體發生某種急性病變時，才首次誘發嚴重的心臟衰竭的臨床徵狀，這是因

為原先存在的心臟異常，長時間以來本就對心肌構成超負荷的負擔，如今再加上新的負荷就可使心臟功能異常更為惡化。

(1)肺栓塞 (**Pulmonary embolism**) :心臟輸出量過少、循環壅滯，以及身體經常處於不活動狀態的病人較容易形成下肢或骨盆靜脈血栓，進而導致肺栓塞。肺栓塞形成可使肺動脈壓突然升高，此可引起（及加強）右心室的擴張及衰竭而使心臟輸出量更為減少。在肺血管堵塞的狀態下，肺栓塞往往可造成肺梗塞 (**Pulmonary infarction**)。

(2)感染 (**Infection**) :肺血管鬱血的病人尤其容易罹患肺部感染。肺部感染或其他的全身性感染可誘發心臟衰竭，因為這些感染會造成心搏過速、血氧過低、和代謝所需的增加，而這些因素可加重慢性心臟病病人的負荷。

(3)貧血 (**Anemia**) :若病人血液 氧能力顯著減少亦會誘發心臟衰竭，這是因為嚴重貧血時，病人只能靠代償性增加心臟輸出量來滿足組織代謝之氧氣需要。雖正常的心臟可代償性的使心臟輸出量增加，但本來就已負擔過重的心臟可在貧血情況下因代償能力不足而輸出血量無法滿足週邊組織的需要，因而誘發心臟衰竭。

(4)甲狀腺機能亢進以及妊娠 (**Thyrotoxicosis and pregnancy**) :

這兩種情況均需代償性增加心臟的輸出量，才有足夠的組織灌流，有時因而誘發心臟衰竭，有些病患因此才被診斷出原來罹患甲狀腺機能亢進症、風濕性瓣膜疾病或其他危害心臟功能的疾病。

(5)心律不整 (Arrhythmias):原有心臟病因者，心律不整是誘發心臟衰竭的最常見因素，其原因如下： a. 心搏過速性心律不整 (Tachyarrhythmias) 可減少心室充填的有效期間； b. 許多心室心律不整往往會出現心房與心室無法順序性的收縮，因此心房無法順利泵血至心室而使心房壓力上升； c. 心室性心搏過速或其他心室內傳導異常，使得心室無法同步收縮，因而更進一步惡化已受損的心肌功能； d. 完全性房室傳導阻滯 (Complete atrioventricular block) 所造成的心搏過慢，必須靠心臟作工的增加，才能使病人免於發生心臟輸出量的顯著減少，但會因此誘發心臟衰竭。

(6)風濕性或其他型式的心肌炎 (Rheumatic and other forms of myocarditis) :急性風濕熱及其他一些過敏性或感染性病變侵犯心肌時，均可影響心肌而使本來就有心臟病的心肌機能更受妨礙。

(7)細菌性心內膜炎 (Infective endocarditis) :細菌性心內膜炎可

單獨誘發心臟衰竭，如患者原有貧血、發燒、瓣膜損害、或心肌炎時，則可共同地誘發心臟衰竭。

(8)勞動和飲食過度、環境問題以及情緒激昂 (Physical, dietary, fluid, environmental, and emotional excesses) :增加鈉的攝食、停止利尿劑或毛地黃的使用、身體過分勞動、環境溫度或溼度過高以及情緒過度激動，均能惡化心功能不全而導致心臟衰竭。

(9)動脈高血壓 (Systemic hypertension) :動脈壓力突然上升，這種情形常見於腎臟原因所致的高血壓或病人突然停止抗高血壓劑的治療。動脈高血壓會使心臟後負荷忽然上昇，心臟被迫工作增加，因而使心功能不全更形惡化。

(10)心肌梗塞 (Myocardial infarction) :在慢性心肌缺氧而仍能代償的病人，如果發生急性心肌梗塞就會損害心室機能而誘發心臟衰竭。

對於心臟衰竭的病人須小心地、有系統地探討上述諸誘發因素，若能確認出誘發因素並加以改善則心臟衰竭的治療更容易奏效，其預後亦較好。

5. 心臟衰竭之型式

(1)高輸出量與低輸出量型心臟衰竭 :冠狀動脈疾病、高血壓症、原發性心肌疾病、瓣膜性疾病及心膜疾病所誘發的心臟衰竭之病

人從靜止到活動時，其心臟輸出量往往無法增加，所以屬於低輸出量型心臟衰竭；反之，甲狀腺機能亢進、貧血、動靜脈瘻管、腳氣病、Paget 氏病以及肺氣腫所誘發之心臟衰竭，病人靜止到活動時其心臟輸出量往往會上升，所以屬於高輸出量型心臟衰竭。

(2)急性心臟衰竭與慢性心臟衰竭:急性心臟衰竭常見於大面積心肌梗塞或瓣膜破裂的病例，因心輸出量急遽下降，所以造成低血壓，但不伴有全身性水腫；而慢性心臟衰竭的典型例子常見於多瓣膜病變及擴張型心肌病變病人，其血壓較恆定但伴有全身性水腫。

(3)右側心臟衰竭與左側心臟衰竭:許多心臟衰竭的臨床表徵是緣於一側或兩側心室在心肌收縮後的體液過量積聚所引起的，左心室有異常負荷（如主動脈瓣狹窄或心肌梗塞）的病人，會因肺鬱血而產生呼吸困難及端坐呼吸困難，這就叫做左心臟衰竭。相反地，若原發性病變是以右心室為主，例如肺動脈瓣狹窄或因肺血栓栓塞而發生肺高壓時，其主要症狀為水腫，充血性肝腫大及體靜脈充血。

(4)回流性與輸出性心臟衰竭:回流性心臟衰竭乃心室不能像正常一般地射出血液，因此心室心舒末期血容量必會上升而使衰竭的

心室之前的心房及靜脈系統的壓力及血容積上升。鈉與水分的滯留是由於 a. 全身靜脈壓力及毛細血管壓上升而使體液滲透到間質間隙；b. 因腎靜脈壓上升而增加腎小管對鈉的再吸收。

輸出性心臟衰竭是由於心臟不能向動脈系統射出足夠量的血液所致。由於腎灌注壓的減少，經由活化腎素-血管張力-醛固酮的系統（Renin – Angiotensin – Aldosterone system）而來刺激鈉的過度再吸收，而引起鈉及水的滯留。

(5)心舒期功能不全引起心臟衰竭主要是經由二個機轉：心搏出量不足及冠狀動脈灌注減少。心搏動量（Stroke volume）和心室舒張末期容積（EDV）是呈直線關係。因此任何因素引起心填充不足，例如心室太僵硬了，則心臟搏出的血液容積就不足。心室填充不足通常引起心室填充壓力增加以為代償。而心室填充壓力的增加也阻礙冠狀動脈的灌注血流，進而引起心肌缺氧。

6. 心臟衰竭的臨床表徵

心臟衰竭的程度輕微時，病人在休息時可能沒有症狀，但容易疲倦，而運動時會有輕度呼吸困難（Dyspnea），有時有咳嗽及夜間呼吸困難等。但隨著心臟衰竭程度的增加，則上述症狀明顯加劇，且會四肢冰冷（因心輸出量不足之故）。呼吸困難係因肺部鬱血所致。有時會出現端坐呼吸（Orthopnea），更嚴重時會造成肺水腫，因而有劇咳

及泡沫狀痰 (Frothy sputum)，有時會含血絲。長期心臟衰竭會造成四肢水腫、肝脾腫大及腹水。偶而亦會有腹部疼痛不適。理學檢查時可發現心臟衰竭的病人有心搏過速，心奔馬律 (Gallop)、肺部囉音 (Rale)、肝脾腫大、四肢水腫、頸靜脈鼓張等 (Poole-Wilson & Buller, 1988)。表 2 為 Framingham 研究 (1971) 依臨床症狀所做的鬱血性心臟衰竭之診斷依據。需符合二項主要準則 (Major criteria)，或一項主要準則和二項次要準則 (Minor criteria) 時，則心臟衰竭的診斷才可以成立。此外 1964 年美國紐約心臟學會將心臟衰竭病人作機能上及治療上的分類 (見表 3)，以便判斷心臟衰竭的嚴重程度及治療效果。

表 2：充血性心臟衰竭的診斷標準

主要準則 (Major criteria)	次要準則 (Minor criteria)
1. 陣發性夜間呼吸困難或端坐呼吸困難 2. 頸靜脈怒張 3. 肺部囉音 4. 心臟擴大 5. 急性肺水腫 6. 心臟奔馬音 (S3) 7. 中心靜脈壓升高 (> 16 公分水柱) 8. 循環時間 > 25 秒 9. 肝 - 頸靜脈逆流	1. 踝部浮腫 2. 夜間咳嗽 3. 運動性呼吸困難 4. 肝腫大 5. 肋膜積水 6. 肺活量減少三分之一 7. 心跳過快 (每分鐘 > 120 次)
主要或次要準據	治療五日體重會減輕 > 4.5 公斤

表 3：心臟病病人之機能上與治療上的分類

機能上的分類

第一度：毋需身體活動(physical activity)限制。平常之身體活動不會引起過度疲倦(undue fatigue) 心悸(palpitation) 呼吸困難(dyspnea) 或心絞痛(angina pectoris)。

第二度：需有稍微之身體活動限制。休息時舒適，然而平常之身體活動會引起疲憊、心悸、呼吸困難，或心絞痛。

第三度：需有嚴格之身體活動限制。休息時舒適，然而低於平常之身體活動會引起疲憊、心悸、呼吸困難，或心絞痛。

第四度：進行任何一種身體活動，甚至於休息時，都會有心臟機能不全(cardiac insufficiency) 或心絞痛的症狀。一旦進行身體活動，則不適會漸增。

治療上的分類

A 級：平常之身體活動毋需限制。

B 級：平常之身體活動必須限制，建議避免做太重或競爭性的活動。

C 級：平常之身體活動必須加以中度限制，較費力之活動必須終止。

D 級：平常之身體活動必須嚴格限制。

E 級：必須完全休息，或限制在床上或椅子上。

7. 預後

有關心衰竭的預後，決定因子包括功能分級、左心室射出分率(Left ventricular ejection fraction ; LVEF)、 心律不整以及神經荷爾蒙因子 (Neurohumoral factors) (如表 4)。心臟功能嚴重不全者，如 NYHA class IV，其一年存活率低於 50 %，二年存活率不及 30 %；左心室射出率和死亡率亦成反比關係。心率期外收縮好發率，心室性頻脈等都和死亡率成正比。神經荷爾蒙調控因子所造成的低血鈉症，血漿中腎素、Catecholamine 及心房利尿胜 (Atrial natriureic peptide) 偏高等，都使存活率下降。

表 4：心衰竭之死亡率預測因子

Functional	Hemodynamic	Arrhythmic	Neurohumoral
NYHA class	S3gallop	VPB frequency	Plasma NE
MVO ₂	Arterial pressure	Lown class	PRA
	LVEDP, PAWP	Nonsustained VT	Serum sodium
	CI		Plasma AVP
	SWI		ANP
	Exercise SWI		
	SVR		
	LVEF		
	RAP		
	RV SWI		
	PVR		
	RVEF		

二、 Digoxin

臨床上以 Digitalis glycosides 治療心臟衰竭的歷史已經超過 200 年以上，Digitalis 是最常用的強心劑，而且也是經證明能治療心臟衰竭的口服強心劑 (Whithering, 1941)；對心臟衰竭併有心房纖維顫動 (Atrial fibrillation; Af) 的病人，使用 Digitalis glycosides 特別恰當 (Whithering, 1941)。 Digitalis glycosides 能經由下列作用來緩解症狀：增加心肌收縮力、改善左心室功能、增加心輸出量、增加腎血液灌流。有人報告過它能調控神經內分泌系統 (Gheorghide & Ferguson, 1991)，有些研究說它能減少血中 Renin 活性、減弱交感神經活性、降低血中 Norepinephrine 濃度、恢復壓力感應器 (Baroreceptor) 的敏感性 (Ferguson et al., 1989)；以上種種作用似乎都在治療心臟衰竭中扮演了重要的角色；有好幾個研究都報告說 Digitalis 對心臟衰竭病人的血行動力學情況有持續的益處，既能改善其臨床狀況，也能增加病人的運動耐受度 (Guyatt et al., 1988; Arnold et al., 1980)。

臨床上使用 Digitalis glycosides 的相關藥物有 Digoxin 和 Digitoxin。 Digitoxin 由於對許多組織都具有高度的親和力且分佈體積很大 (大約 1000L)，其半衰期相當長，一般約需 20 天其血中濃度才能達到穩定狀態 (Steady state)，因此在一般治療時需先投與一個大劑量 (Loading dose)；然而 Digoxin 的半衰期短 ($t_{1/2}$ 36 - 48hr , V_d

420L)因此不需先投與大劑量，其穩定的血中濃度約在投藥後 3-4 天即可達到(Aronson,1983) 由於 Digitoxin 的非腎性排除(Non – renal clearance) 導致在劑量上及血中濃度的評估較為複雜，以及 Digoxin 呈現較簡單的藥力動力學模式，多種選擇的投與方式以及血中濃度檢驗被廣泛使用，Digoxin 已成為臨床上最常用的 Digitalis glycoside (Mooradian, 1988)。

最近作的一項雙盲/安慰劑對照組/平行/隨機的研究顯示，Digoxin 的劑量對於穩定的輕中度心臟衰竭病人 (NYHA 到 級，LVEF 小於 35 %) 的治療，扮演了非常重要的角色。臨床試驗的結果顯示，接受 Digoxin 治療的病人和未用 Digoxin 的病人相比，心臟衰竭惡化到要增加利尿劑劑量的機率較少、需要上急診的機率也較少、也比較不常住院。用 Digoxin 組病人跑 Treadmill 的時間有顯著的增加，而且其射出比 (Ejection fraction) 也比接受安慰劑的病人增加得多 (Paker et al., 1993)。

1.作用機轉：

Digoxin 在臨床上有兩種用途：一是增加心臟衰竭病患的心收縮力，另一個是減慢患有心房顫動或慢性心臟衰竭病人的心室的跳動速率(Wier & Hess, 1984) 其抑制心跳速率的作用是由於刺激心臟副交感神經，而且抑制交感神經興奮心臟，Digoxin 可直接抑制房室結傳

導(但對竇房結並無直接作用)；經由 Digoxin 在房室結的直接作用及間接作用延長了其有效反應期，而來降低房室顫動病人心室跳動的頻率。

Digoxin 選擇性的結合且抑制肌膜上鈉唧筒 (Sodium pump)，亦即所謂的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ ，這個作用導致細胞內的鈉離子濃度上升，而降低心肌細胞膜內外鈉離子電化學梯度差，因此，藉由膜兩端的濃度梯度及電位的鈉-鈣交換作用則無法進行 ($\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+} \text{ exchange}$) 而導致細胞內鈣離子濃度的上升；然而，鈣離子排出細胞的作用受到抑制，大量的鈣離子便經由肌漿網上的鈣唧筒 (Calcium pump) 被回收進入肌漿網中；由於增加鈣離子的回收導致肌漿網的溝槽中所累積的鈣離子量增加，當鈣離子被釋放出來時會瞬間的增加細胞內的鈣，而加強了鈣的作用導致加強了心臟收縮的力量 (Paker, 1997)

2.劑量的給與：

(1) 負載劑量 (Loading dose) 的給與一般為 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ，體重的計算

一般是以理想體重來代替 (Abernethy & Greenblatt, 1981)。

(2) 維持劑量 (Maintenance dose) = loading dose \times % daily loss/100，

每天的排除量可依 Creatinine clearance (Ccr)來計算：

$$\% \text{ Daily loss} = 14 + \text{Ccr}/5$$

3.Digoxin 藥物動力學

(1) 吸收：口服錠劑的吸收為 60 - 80 % ；主要的吸收部位是在小腸 (Hall & Doherty, 1971)。黏膜異常、腸胃道蠕動以及菌叢的改變，都會影響 Digoxin 的吸收 (Huffman, 1976)，其生體可用率約 80 % ，但不與劑量成直接相關 (Ochs et al., 1981)。

(2) 分佈：a. 蛋白結合率為 20 - 25 %

b. 骨骼肌是 Digoxin 的重要結合性組織，因此，骨骼肌重量會影響其分佈體積 Distribution volume (Vd) (Ewy et al., 1971)。

c. 甲狀腺亢進者其 Vd 會增加，而甲狀腺功能低下或腎功能異常之患者，其 Vd 會下降 (Doherty & Perkins, 1966)。

d. 在早期及現代的研究中都指出，腎功能衰竭患者，其 Digoxin 的 Vd 明顯下降，下降的程度甚至高達 50 % (Cheng et al., 1997 ; Anderson et al., 1976)。

(3) 代謝：16 % 的 Digoxin 經由肝臟代謝成兩種活性的代謝產物：

Digoxigenin bisdigitoxoside 以及 Digoxigenin monodigitoxoside，再經與 glucuronic acid 及 sulfate 結合成為極性且不具活性的代謝產物，而排出體外 (Iisalo, 1977)。

- (4) 排泄：a. 有 57-80 % Digoxin 是以原型藥物經由腎臟排泄，Digoxin 原型藥物的排泄是經由腎絲球的過濾 (Iisado, 1977); 另外，有少量是經由腸道細菌代謝為不具活性的 Dihydrodigoxin 而由尿液排出 (Lindenbaum, 1981)。
- b. 決定全身對於 Digoxin 的排除最重要的是腎臟的功能，其清除率與 Creatinine 相關。
- c. 6-8 % 經由膽汁排泄，3 - 5 % 經由糞便排除 (Beerman et al., 1972)。

4.治療範圍 (Therapeutic serum range)

(1) Digoxin 所造成的心收縮力增加及毒性都是經由作用到相同的接受體，心肌肌膜上的 Na^+-K^+ ATPase，而產生的。中度 (20 - 40 %) 的抑制 Na^+-K^+ ATPase 會達到治療的效果，而更高的抑制則會產生毒性作用。產生明顯的增加心收縮力的作用所需的 Digoxin 劑量約為引起毒性劑量濃度的 50 - 60 %，此為 Digoxin 安全範圍狹窄的原因。

(2) 由於其治療濃度範圍 (0.8 - 2.0 ng /ml) 狹窄，易導致中毒，

所以，TDM (Therapeutic drug monitoring) 藥師利用藥物動力學原理來監測 Digoxin 中毒濃度，以減少 Digoxin 中毒發生率及達到預期療效反應。然而，TDM 藥師若發現病人對 Digoxin 療效反應過度或不好時，則需考慮病人本身的疾病及 Digoxin 是否與其他藥物產生作用影響 Digoxin 在體內的動態。

(3) 臨床上常見的影響因素有兩類：

a. 疾病對 Digoxin 藥物動力學的影響 (表 5)

表 5：疾病對 Digoxin 藥物動力學的影響

疾病種類	藥動學變化
腎臟疾病	減少 Digoxin 腎排泄和分佈容積
充血性心衰竭	減少 Digoxin 腎排泄 水腫病人分佈容積增加
甲狀腺機能亢進	增加 Digoxin 腎排泄和分佈容積
甲狀腺機能低下	減少 Digoxin 腎排泄和分佈容積
胃腸疾病	吸收不良者減少 Digoxin 吸收
尿崩症	不具影響意義
肥胖	不具影響意義

b. 藥物對 Digoxin 藥物動力學的影響 (表 6):

表 6：藥物對 Digoxin 藥物動力學的影響

藥動學變化	藥 物
減少吸收	Antacids, Cholestyramine, Cyclophosphamide, Kaolin-pectin, Metoclopramide, Neomycin, Sulphasalazine, Charcol
增加吸收	Antibiotics (by inhibiting gut flora), Propratheline
抑制血中蛋白結合	Clofibrate, Phenylbutazone, Warfarin, Sulfonamides, Tolbutamide
增加腎排泄	Hydralazine, Levodopa, Nitroprusside
抑制腎小管分泌	Quinidine, Spironolactone, Trimethoprine, Verapamil, Diltiazem, Nifedipine,
減少分佈容積	Quinidine
增加血中 Digoxin 濃度, (機轉未明)	Propafenone, Nicardipine, Ibuprofen

5. 副作用及毒性

關於 Digoxin 使用之主要問題是其安全性界限狹小，且其並不能遏止或逆轉左心室功能不全的基本過程。如果須要大的增強心收縮作用，那所需 Digoxin 的劑量就接近中毒劑量；因此血漿 Digoxin 的濃度必須保持在狹小的治療安全範圍以免產生中毒現象。

因為病患對 Digoxin 敏感度的個別差異使其很難達到相當的維持劑量，特別是治療所需的濃度相當接近中毒的濃度時。有一些因素會

影響患者對 Digoxin 的耐受性，例如：年齡和血氧不足會降低 Na^+ 幫浦的儲備能力而使心臟對 Digoxin 的耐受性降低 (Surawics & Mortelmans, 1969)。低血鉀症、心跳過快和電擊整律術 (Electrical cardioconversion) 也降低心臟儲備能力，並促使 Digoxin 和 Na^+ - K^+ ATPase 結合 (Borron et al., 1997)。高血鈣和鎂排空會增加 Ca^{2+} 過度負荷而也增加患者對 Digoxin 毒性的敏感度 (Akeria & Brody, 1994)。

在 Digoxin 中毒時，細胞膜再極化後對 Ca^{2+} 、 Na^+ 、 K^+ 的通透更容易，其離子流動是依據其濃度和電荷的梯度，引起膜電位驅向於 0mV，因為陽離子的瞬間內流的淨移動，會引起瞬間電流內流和部分的去極化作用。在溫和中毒時，瞬間內流電流消退使膜電位回到靜止狀態，這過程會重複好幾次而造成振動性後續電位 (Oscillatory after potentials)；這些小的振動性後續電位最容易在 Purkinje 纖維觀察到，但不會傳導到其他細胞。當 Digoxin 中毒愈嚴重，振動性後續電位的高度愈增加，而達到動作電位的閾值時，就會引起細胞興奮 (如：引發動作電位)。這些激發的動作電位會從 Purkinje 纖維細胞擴展到心室肌肉細胞，而使心臟產生連續性的收縮及不再受 SA node 所控制，此過程會導致威脅生命的心室心跳加快和心室纖維性顫動 (Smith & Haber, 1973)。

Digoxin 對心臟以外的毒性是因 Digoxin 對神經組織和分泌器官

作用所引起。這些包括有厭食、噁心、嘔吐、唾液分泌過多、頭痛、上腹不適、腹痛與腹瀉、視黃或綠症、肌肉抽痛、疲勞、昏迷、視覺障礙、和神經性疼痛。擬精神性的作用包括有：方向感喪失、迷惑、抑鬱、失語症、妄想、幻覺、和驚厥，特別是年紀大的患者。 Digoxin 對其他器官與組織也有影響，此因 Digoxin 對存在於其他細胞和組織的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase 亦有作用，但主要影響器官仍是心臟（ Mahdyoon et al., 1990 ）。

三、藥物交互作用

當某種藥物 (A) 的投與改變了另一種藥物 (B) 的藥理作用，但不影響 B 藥物在組織的濃度，這樣的交互作用稱之為藥物效力學上的交互作用。若 A 改變了 B 藥物的作用部位的濃度則稱之為藥物動力學上的交互作用。當 B 藥物為低治療指數藥物且藥物的濃度與其反應成正比的時候，此時的藥物交互作用在臨床上是相當重要的(Quinn & Day, 1997)。

1.藥物動力學的交互作用 (Pharmacokinetic interactions)

(1) 腸胃道吸收的改變 (Alteration of gastrointestinal absorption)

臨床上給與病人投藥的途徑，最普遍而方便的方法是經由口服給藥。但若腸胃道中吸收的條件不適當，將會影響藥物的吸收率及改變血中濃度，所以任何會改變腸胃道環境的物質，均會影響藥物的吸收。例如改變腸胃道 pH 值 (Hansten, 1991)、改變胃腸的蠕動 (motility) (Grieff & Rowbothan, 1994)，或是藥物併用後在腸胃道所引起的物理 (如吸附作用；Adsorption) 或化學上 (如螯合作用；Chelation) 的相互拮抗。

a.物理上的拮抗 (Physical antagonism)

給於患者服用止瀉劑或解毒劑，例如 Kaolin 或活性碳，若同時併用其他的藥物，則由於 Kaolin 或活性碳會吸收腸內

共存藥物，導致其併用的藥物在腸胃道的吸收減低，而達不到預期的效果。

b.化學上的拮抗 (Chemical antagonism)

臨床上為了顧及 Quinolone 類抗生素對於患者的腸胃道的副作用，常與制酸劑併用，但 Quinolones 會與二價或三價金屬離子螯合 (Chelating)，使 Quinolones 由腸道的吸收減低；此外 Quinolones 與乳類製品一起飲用時，亦會影響到 Quinolones 腸道的吸收 (Jones et al., 1997)。

c.腸胃道 pH 值的改變 (Alteration of pH)

紅黴素 (Erythromycin) 與酸性飲料併用而降低胃液的 pH 值時，Erythromycin 會形成不活性的物質，影響其腸胃道的吸收 (Jones et al., 1997)；腸衣的錠劑 (Enteric-coated tablets) 與制酸劑併用時，由於制酸劑提高胃的 pH 值，使其在胃就崩解，而減低藥物的療效或增加藥物的副作用 (Gugler & Allgayer, 1990)。

d.胃腸蠕動的改變 (Alteration of gastrointestinal motility)

腸胃蠕動的改變影響藥物的吸收，常因藥物的性質之不同而異；在胃吸收者，胃排空時間增快時，其吸收減少，相反的，在腸吸收者則吸收增加。如抗膽素性藥物

(Anticholinergic drugs), Propantheline 可致胃的排空延長 , 減低 Imipramine 的吸收 ; 但 Metoclopramide 則剛好相反 , 促進胃的排空而增加 Imipramine 之吸收 (Imamura et al., 1991)。 Tricyclic antidepressants 具有很強的抗膽素性作用 (Anticholinergic effect) 可減慢腸的蠕動 , 而增加 Dicoumarol 的吸收 (Pond et al., 1975)。

e. 腸內運送系統的改變 (Alteration of complex transport system)

腸內有些細菌群或負有運送功能的 , 若遭受破壞時 , 則會引起對於某些物質的吸收減少或引起某些特殊的副作用 (Ilett, 1990)。例如腸內細菌群若受到 Penicillin 或 Tetracyclines 的抑制時 , Ethinylestradiol 則無法被水解而進到腸肝循環 , 而影響口服避孕藥的藥效 (Sheffield, 1993); Penicillin 或 Tetracyclines 由於抑制腸內特定之結合 (Conjugase), 致使葉酸 (Folic acid) 之生合成受阻 , 常會使服藥者引起巨胚紅血球性貧血 (Megaloblastic anemia)。

(2) 藥物在體內的分佈和濃度的改變 (Alteration of distribution and concentration)

藥物相互競爭白蛋白或其他儲存位置 ; 藥物被吸收之後進入血循環 , 最後分佈於與他們具有親和性的活性接受器 (Active

receptor) 和不活性的“儲存部位”(Storage sites) 這些不活性的儲存部位通常是指血漿或組織中的蛋白質，但藥物與這些蛋白質結合時，並不顯現這些藥物之藥理學上的活性。由於藥物的不同與蛋白質結合的能力也有差異，有些藥物與這些蛋白質結合的能力很強，因此若與其他藥物併用時，可能取代其他藥物與這些蛋白質的結合，而致結合能力較低的藥物在血中自由型 (Free form) 的量增加而增強藥效和毒性 (Sansom & Evans, 1995)。例如服用降血糖藥物—Tolbutamide 的糖尿病患者併用抗凝血劑—Dicumarol 時，由於 Dicumarol 與血漿蛋白結合的能力大於 Tolbutamide，致使 Tolbutamide 的血中自由型濃度增加引起嚴重性低血糖現象 (Severe hypoglycemia)。

(3) 藥物的代謝或生物轉化作用的改變 (Alteration of bio-transformation)

體內藥物若要容易的被排出體外，則必須經由肝臟代謝轉為水溶性較大的代謝產物 (Metabolites)；而大部分的生物轉化反應與肝組織中不含核糖體 (Ribosome) 的光滑性內質網 (Smooth endoplasmic reticulum) 之 有密切關係，此類 可影響藥物之代謝，而且它的活性可被外來的化合物所誘導或抑制 (Park & Breckenridge, 1981)。

a. 的誘導劑 (Enzyme inducers)

藥物若能誘導肝內光滑內質網中 的量的增加，則可加速其他藥物的代謝而減低其治療效果。這些能誘導藥物代謝 (Drug metabolizing enzyme) 的活性的物質，稱為 的誘導劑 (Enzyme inducers)， 誘導劑是漸次性地加強 活性，一般約一週可將 的活性增加到最大。較重要的「 的誘導劑」有：Phenobarbital , Pentobarbital , Amobarbital , Secobarbital , Diphenylhydantoin , Meprobamate , Chlorcyclizine , Chlordane , Dieldrin , DDT , Glutethimide , Griseofulvin。

b. 的抑制劑 (Enzyme inhibitors)

物質若能減低體內藥物代謝 的活性者，稱為 的抑制劑 (Enzyme inhibitors)，這類物質與其他藥物合併使用時，能阻礙其他藥物的生物機轉作用，致使併用藥物的半衰期延長及治療效果或毒性增加， 抑制劑只要其藥物濃度足夠，便可立即抑制 的活性。較重要的「 的抑制劑」有：Allopurinol , Bishydroxycoumarin , Chlordiazepoxide , Clofibrate , Disulfiram , Furazolidone , Malathion , Parathion , Pargyline , Tranylcypromine。

(4) 排泄作用的改變 (Alteration of excretion)

腎臟是人體主要排泄器官之一，許多藥物由肝臟所代謝後的

最終產物需由腎臟來排泄。而腎小管內的環境（如尿液 pH 值的高低）藥物由腎小管分泌的機轉或腎小管再吸收等現象受影響時，均會改變藥物的排泄速率（Kosogloou & Vlasses,1989）。例如 Furosemide 會干擾 Aspirin 在腎小管中的排泄，故會導致 Salicylate 中毒。

2.藥物效力學的交互作用（Pharmacodynamic interactions）

藥物交互作用在效力學方面的研究較動力學少，主要是探討兩種藥物在細胞生理或物理化學層面，是否相互產生加成性或拮抗性，以及是否可能影響療效或產生非預期的毒性及副作用。例如 Aminoglycoside antibiotics 與 Ethacrynic acid 併用後，則後者會使前者引起聽覺障礙的副作用加重，甚至成為不可逆的重聽。

（1）作用於特異感受體（Receptor）的交互作用

a. 加成作用（Potentiation）

兩種不同藥效的藥物合併使用，其藥效大於各藥物單獨使用之代數和時稱為加成作用。例如同時使用 Digoxin 與 Loop diuretics（如 Furosemide），可能會造成低血鉀而增加心臟對 Digoxin 的敏感，而增加 Digoxin 對心肌 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase 的結合（Quinn & Day, 1997），形成加成效應。藥物引起低血糖效應亦具有加成現象，如胰島素降血糖的效

果，會和口服的 Sulfonylureas 形成加成性 (Pandit et al., 1993)。

b. 拮抗作用 (Antagonism)

兩種不同效應的藥物合併使用後，其藥效減弱或消失者，稱為拮抗作用 (Antagonism)。如嗎啡類感受體拮抗劑 Naloxone，可以拮抗因使用嗎啡類 Morphine 所造成的呼吸抑制與止痛療效 (Stella et al., 1984)。這些拮抗作用受到藥物的半生期、與感受體之間的親和力，以及興奮劑與拮抗劑之間的對等劑量關係而定。又如 Neostigmine 或 Edrophonium 因抑制膽鹼酯 (Cholinesterase) 使得在接受體的 Acetylcholine 濃度增加而反轉 Tubocurarine, Atracurium, Pancuronium 的作用 (Donati et al., 1989)。

(2) 藥物作用於非特異性的生理或細胞機轉

a. 劑量相加作用 (Dose addition)

兩種不同的藥物併用後，其藥效等於各單獨使用時之代數和，稱為相加作用例如：利尿劑、 α -阻斷劑、單胺氧化抑制劑 (MAOIs)，以及中樞神經抑制劑都會加強降血壓藥物的降壓效果 (Crooks & Nies, 1978) 藥物相加作用亦可能產生下列情況：

(a) 優於相加作用 (Supra-addition)

兩種藥物併用後，其藥效較相加作用略大於代數和時，稱為「優於相加作用」(Supra-addition)。

(b) 劣於相加作用 (Infra-addition)

兩種藥物併用後，其藥效較相加作用略小於代數和時，稱為「劣於相加作用」(Infra-addition)。

b. 拮抗或相反的相互作用

如果併用的兩種藥物的藥理作用相反，或併用後其藥效相互抵銷，即為拮抗作用。如口服 Sulfonylurea 造成的低血糖誘導效果，可被同時使用之利尿劑 Thiazide 引起的高血糖效應所拮抗(Pandit et al, 1993)。例如於拮抗作用中，有一類所謂「抗生素間的拮抗作用」(Antibiotics antagonism)，這種拮抗作用常常發生於制菌性的抗生素 (Bacteriostatic antibiotics)，和殺菌性的抗生素 (Bactericidal antibiotics) 之併用。

殺菌性的抗生素如 Penicillin，Streptomycin，Bacitracin，Aminoglycoside，Polymyxins。制菌的抗生素如 Chloramphenicol，Tetracyclines，Erythromycin，Sulfonamides。

(3) 藥物運送機轉受到其它藥物的影響而發生藥效的改變

例如有一些作用於交感神經的藥物，由於其他藥物的影響而發生藥效的改變。如 Guanethidine 在交感神經的攝取 (Uptake) 會受到三環抗憂鬱藥 (Tricyclic antidepressants ; TCAs) 的影響所阻斷 (Crooks & Nies, 1978)。

(4) 影響電解質的平衡而導致相互作用

血漿中電解質如鉀的減低，會加強 Digitalis glycosides 對於心肌的毒性 (Steiness & Olesen, 1976)。

四、鉀離子與心臟

人體內，鉀的離子總量大約在 3000 至 4000 meq 之間，主要存於細胞內，是細胞內陽離子的主體，其量會因脂肪組織及藥物、疾病而呈現變動（見表 7 及表 8），但因年齡大小而發生的差異並不大；在不同的組織內，細胞內液的鉀離子濃度亦有所差異，通常約在 110-150 meq / l 之間，肌肉組織含有鉀特別多；而在心臟細胞內，其鉀離子大約為 150 meq / l (Lee and Fozzard, 1975)。

表 7：引起血鉀異常的藥物

	低血鉀	高血鉀
藥 物	Acetazdamide	ACE inhibitors
	Amphotericine	非專一性的 β -阻斷劑
	-agonists	Cyclosporine
	Cisplatin	Digitalis
	Corticosteriods	鉀補充劑
	Insulin with glucose	Heparin
	Penicillins,	K penicillins
	Piperacillin,	保鉀利尿劑
	Ticarcillin	NSAIDs
	Thiazide and loop diuretics	Pentamidine
	鹽取代物（含鉀）	
	Succinylcholine	

表 8、引起血鉀異常的疾病或生理狀態

	低血鉀	高血鉀
疾病或生理狀態	<p>(1) 攝取減少-飲食不良，靜脈注射液體（無鉀離子補充）</p> <p>(2) 鉀離子進入細胞，造成暫時性低血鉀。 諸如：細胞外液 pH 值上升，注射 Insulin。 2 活性上升：諸如壓力、心肌缺氧。 其他治療再生性貧血使用葉酸、B₁₂ 等，以及低體溫狀態，陣發性肌無力皆可呈現暫時性低血鉀。</p> <p>(3) 腸胃道流失-急性嘔吐下痢，食物中毒。</p> <p>(4) 尿液流失增加鹽分耗損腎病變（salt-wasting nephropathy），多尿（polyuria）</p> <p>(5) 大量汗液流失。</p> <p>(6) 透析治療等。</p>	<p>(1) 攝取過量-飲食或靜脈注射</p> <p>(2) 鉀離子從細胞進入細胞外液（ECF） (A) 偽性高鉀情況（溶血） (B) 諸如：代謝性酸中毒、控制不良之糖尿病、組織代謝過快、過度激烈之運動、毛地黃過量、陣發性麻痺。 (C) 心臟外科手術</p> <p>(3) 尿液排出減少 (A) 急性或慢性腎衰竭 (B) 有效循環容積減少（休克） (C) 皮質醛酮量減低 (D) 第一型之腎小管性酸中毒（RTA） (E) 選擇性鉀離子分泌缺陷。</p>

細胞內外以及細胞間電子的流動而造成細胞質膜內外電位訊號引起心臟規則的收縮；而電位訊號的產生大部分是由於細胞膜兩側鉀離子濃度的差異所造成的。兩側之間電位的差異的維持主要是靠細胞膜上的 Na⁺-K⁺ pump 來維持，當 ATP 水解時可將 3 個 Na⁺ 打出細胞，2 個 K⁺ 打入細胞，而造成電荷的差異，此差異對神經、肌肉的傳導扮

演著重要角色。鉀離子從心肌細胞流失到細胞外液以及血清鉀濃度的改變可對心肌的機能發生重要的影響。鉀離子可維持靜止膜電位，延長電動作電位的高原期，引起再極化（Poole – Wilson, 1984）。

1. 鉀離子產生的心律異常的機轉

依據 Nernst equation，細胞外液的鉀離子濃度若從 4.0 meq / l 降到 3.0 meq / l，則細胞內的電位會從 -86 mV 增加到 -94 mV；若細胞內鉀離子 100 meq / l 增加到 101 meq / l，則電位的變化只從 -86 mV 增加到 -86.2 mV，所以細胞外液鉀離子的濃度對於心臟電位的穩定是有很大的影響（Poole – Wilson, 1984）

實際上血鉀的降低使細胞的膜靜止電位趨向負值遠低於以 Nernst equation 估計之值，此可能在低於血鉀狀況下，基礎的輸入性鈉電流（Background inward sodium current）更趨活躍所致（Noble, 1979）；另外，低血鉀會造成心肌（尤其是心肌異常時）之自律性（Automaticity；Diastolic depolarization）而導誘出異位性心跳，此外，增加心肌動作電位寬幅和心傳導速率亦是低血鉀引起心律不整的機轉（Vasalle, 1965）。

高血鉀使細胞內膜去極化而減少心傳導速度，甚至在心室肌肉造成單方向傳導抑制（One way block），導致再入性心室心跳過快（Re-entry ventricular tachycardia），最後導致心室纖維顫動（Langer

and Brandy, 1966)。

2. 心電圖變化 (Fisch, 1994)

(1) 低血鉀 : T 波變平 , ST 間段下降 , U 波出現 , QRS 波變寬等現象。

- a. 鉀離子濃度於 2.5 – 3.5 meq / l 時 , U 波出現 , ST 段下降。
- b. 鉀離子濃度於 1.5 – 2.5 meq / l 時 , T 波變平 , U 波變大。
- c. 鉀離子濃度低於 1.5 meq / l 時 , T 波被變大的 U 波包含 , QRS 波也加大。

(2) 高血鉀 : T 波增高 , ST 段下沉 , P 波變寬及變平坦 , QRS 波變寬及 T 波融合在一起。

- a. 鉀離子濃度於 5.5 – 6.5 meq / l 時 , T 波增高。
- b. 鉀離子濃度於 6.0 – 7.0 meq / l 時 , T 波高聳呈帳幕型 (Tent type) , 且 P – R 間隔加長。
- c. 鉀離子濃度於 7.0 – 8.0 meq / l 時 , T 波高尖 , ST 段升高 , QRS 波變寬。
- d. 鉀離子濃度高於 8.0 meq / l 時 , 寬大的 QRS 波與高大的 T 波不易分辨 , P 波變平消失 , 心電圖如一連串之正弦函數波型 (Sin wave pattern) ; 當鉀離子濃度持續升高 , 將演變成心室纖維顫動 , 甚至心跳停止。

3. 其他的臨床表現 (Tannen, 1991)

(1) 低血鉀

- a. 神經肌肉方面：肌肉無力、疲倦及陣攣，肌肉溶解亦可能發生，其主要原因乃是組織相對性缺氧所致。低血鉀可抑制氮素的利用，如再加上蛋白質攝取過少，可導致負氮平衡、肌肉消耗，及生長發育遲滯。
- b. 腸胃道方面：蠕動減緩引起脹氣或便秘。
- c. 血液動力學方面：血鉀濃度過低可直接擴張週邊血管，造成姿態性低血壓。
- d. 腎臟方面：腎臟方面由於低血鉀可產生血栓素及血管張力素使腎血管阻力上升，使腎血流及腎絲球過濾率下降。低血鉀除了可刺激氯化鈉重吸收之外，尚可抑制利尿荷爾蒙作用於腎髓質收集小管，造成多尿、夜尿及口渴。
- e. 體液和電解質方面：低血鉀可刺激近曲小管細胞內氨的生成及細胞收回 H^+ ，是造成代謝性鹼中毒一個重要因素。
- f. 內分泌方面：內分泌方面，低血鉀可降低胰島素的分泌，刺激腎素 (Renin) 生成，但因直接抑制留鹽激素 (Aldosterone) 分泌，故留鹽激素的活性仍舊是降低的。

(2) 高血鉀

- a. 神經肌肉方面：最先出現肌肉刺痛感及感覺異常，數天後漸漸發生肌肉弛緩性麻痺，腿部位先發生，然後是軀幹、手臂、對稱上行，最後呼吸衰竭。顱神經 (Cranial N.) 極少受影響，這是與低血鉀症最大的不同處。
- b. 體液和電解質方面：減少氨的製造和抑制其分泌並增加細胞外 K^+ 和細胞內 H^+ 之交換，造成代謝性酸中毒。
- c. 內分泌：高血鉀症直接刺激腎上腺及胰臟，增加留鹽激素的合成及提高胰島素 (Insulin) 和昇糖素 (Glucagon) 釋放。
- d. 血液動力學方面：每天吃 110 ~ 120 meq / l 的高鉀飲食，使血壓下降 3 ~ 14 %，可能的機轉包括：抑制腎素分泌、利鈉作用、改變 Baroreceptor 的敏感度，以及直接擴張血管等。

第二節 流行病學

一、藥物交互作用的發生率

由於在藥物交互作用的領域上，其定義的標準以及認知不一，且在臨床上很難去判斷是否為藥物交互作用所引起，故在評估其發生率的研究中，可能無法完全包括所有發生藥物交互作用的病人；例如在針對口服抗凝血劑產生藥物交互作用的研究中，雖然研究方法不同，但卻有共同的結論：雖然服用口服抗凝血劑的病人，其藥物交互作用產生的比率很高，但實際上確認出來的比率只佔全部的 5 ~ 10 %。

(Jankle & Speedi, 1990)；住院患者使用的藥物，其交互作用發生率較門診患者易於評估，且發生率較低 (Karch & Lasagna, 1975)。美國約翰霍普金斯大學 (1976) 對於住院患者處方做了一項調查，發現大約有 4 ~ 5 % 藥品有交互作用產生；在 1992 年，Tinawi 和 Alguire 所做的研究，也有相同的藥物交互作用發生率。

在門診用藥的交互作用中，因病患求診的科別、醫院不同、甚至病患自行到一般社區藥局自行購買成藥，而使得藥物交互作用的發生率難以估計 (Strom, 1994)，Mok 等人 (1991) 針對一般民眾用藥的調查發現潛在性的藥物交互作用的發生率竟高達 37 %；而在不同科別病患中，藥物交互作用的發生率，在外科病患約佔 17 %，內科病患 22 %，慢性病患 19 %，而門診病人亦高達 23 % (Anonymous ,

1972) 表 9 所示乃增加潛在交互作用發生的危險因子(Mills, 1993)。

交互作用之產生，隨同一處方中用藥品項數之增加而成指數關係上升。曾有研究結果顯示，藥物品項少於 5 項的患者其藥物交互作用的發生率只有 4 %，而在 16 ~ 20 個藥物品項的處方中，其發生率竟然高達 54 % (May, 1977)。老年患者通常合併多種慢性疾病，故其用藥品項亦相對增加，再加上肝、腎功能的改變，新陳代謝速率的減慢，更使得交互作用的發生率增加。Schneider (1992) 在 463 名老年門診病患的用藥研究顯示有 143 名 (31 %) 患者其處方中有潛在的藥物交互作用，其中有 97 名 (21 %) 產生了共 107 件副作用反應。

表 9：藥物交互作用發生的危險因子

合併多種慢性疾病者 (Multiple chronic conditions)
合併服用多種藥物 (Multiple medications)
女性 (Female sex)
曾有藥物不良反應者 (Previous adverse drug reaction)
年齡很小或老年人 (Very young or old age)
肥胖 (Obesity)
脫水 (Dehydration)
低蛋白血症 (Hypoproteinemia)
低血壓 (Hypotension)
復甦後 (Postresuscitation)
充血性心衰竭 (Congestive heart failure)
肝功能不全者 (Liver dysfunction)
乙醯化代謝緩慢者 (Slow acetylators phenotype)
腎功能不全者 (Renal dysfunction)
甲狀腺機能低下者 (Hypothyroidism)
體溫過低者 (Hypothermia)

二、藥物交互作用與藥物不良反應

藥物交互作用是造成臨床治療上的失敗以及藥物不良反應發生的主要原因。服用多種藥物（包括 OTC（Over-the-counter）藥品），藥物動力的改變，年齡的老化以及服藥的順從性都是增加藥物不良反應發生的危險因子（Beyth & Shorr, 1999）。

雖然大部分交互作用所引起的不良反應沒有在臨床上被注意，據波士頓地區藥物監視合作計劃（The Boston Collaborative Drug Surveillance Program, 1992）的報告：在 83,000 藥物品項中有 3,600 個副作用產生（4.3 %），其中有 22 % 是藥物交互作用所引起，因而住院的急性病人佔了 6.9 %，而且可能有不少病例未被查出，尚不包括於此。哈佛大學在 1991 年的研究指出有 20 % 的病患因藥物引起不良反應而住院，其中有 8 % 是因為藥物交互作用所引起的（Leape et al., 1991）。Mok（1991）的研究也指出在 150 個藥物不良反應的報告中，有 8 % 是由於藥物交互作用所引起。另一個研究更指出有 9.9 % 是因為藥物不良反應而入院，而其中有高達 21.2 % 是因為藥物交互作用引起的（Grymonpre et al., 1988）。

發生在重症病患及老年人的藥物交互作用往往使病情更嚴重（Guwitz & Avorn, 1991）。老年人因為他們通常都患有一種或多種以上的慢性疾病而服用較多的藥物，故而增加藥物交互作用的發生率

(Smith et al.,1996)。 Davidsen 等人 (1988) 也指出開立多項藥品是增加因藥物不良反應而住院的危險因子。在針對社區老人的用藥研究，就曾有報告指出有 27 % 的老人曾有中等或嚴重的藥物交互作用產生 (Ostrom, 1985)。

Classen 等人 (1997) 指出藥物不良反應的發生，在實驗組比對照組的病患增加了住院的天數及醫療上的花費，且多了 2 倍的死亡率。藥物交互作用的發生率與罹病率(Morbidity)及死亡率(Mortality)有關；實際上的藥物交互作用發生頻率可能不如原先預期的那麼多，但也不可因而忽略它，因為它可能會導致死亡。

三、利尿劑引起的血鉀異常與毛地黃中毒

最常見引起 Digoxin 中毒的原因是合併去鉀利尿劑 (Potassium-wasting diuretics) 的使用，譬如：Loop diuretics, Thiazide diuretics (Gilman et al., 1990)。住院病患當中，毛地黃中毒的發生率 8 - 35 %，其中，因而致死的有 3 - 21 % (Smith & Haber, 1973; Gerbino, 1973)。在 Hurwitz & Wadé (1969) 的研究指出，144 個病患合併使用 Digoxin 及利尿劑，有 24 % 的病患，有 Digoxin 中毒現象，相較於 53 個單獨使用 Digoxin 者，只有 9 % 的病患中有中毒的現象。Soffer (1961) 的研究也指出 25 位毛地黃中毒的病患就有 19 位 (75 %) 是合併利尿劑的使用。在另外一項研究發現，毛地黃中毒的病患當中，有 40 % 產生不良反應，而利尿劑的使用被認為是導致毛地黃中毒的主要原因 (Tawakkol et al., 1967)。

當合併 Digoxin 和利尿劑一起治療有慢性心衰竭和有明顯水腫的患者時，開始時適當劑量的 Digoxin 很快就會變成毒性劑量，除非隨著 K^+ 的流失而降低維持劑量，或者補充 K^+ 以維持血漿 K^+ 的濃度。低血鉀症明顯影響心臟對 Digoxin 的敏感度。細胞外較低的 K^+ 濃度會加強 Digoxin 對 Na^+ 幫浦的抑制，因而使心肌細胞內鈣過度負荷。心臟對 Digoxin 的毒性變得較敏感。因此低鉀症降低 Digoxin 藥物的治療指數。血鉀過高 ($> 5.0 \text{ meq/l}$) 會導致心肌傳導組織的去極化，尤

其房室結的傳導明顯變慢而惡化，而加強由 Digoxin 引起的傳導延遲，甚至房室間的傳導整個被抑制 (Smith et al., 1984)。因為 K^+ 對 Digoxin 作用有重要影響，所以長期治療時必須偵測 K^+ 的濃度 (Sampson et al., 1943)。

Digoxin 毒性的主要病徵為抑制 AV node 傳導而造成房室傳導延遲或停止及心律不整。心律不整是因 Purkinje 纖維內 Ca^{2+} 過度負荷而激起振動性後續電位，因而引發心室早熟的收縮，也往往造成心室纖維顫動。這些心律不整現象當血漿 K^+ 濃度較高或在正常範圍時會被逆轉至正常 Sinus 節律。因為 K^+ 刺激 Na^+ 幫浦活性，降低 Digoxin 和 Na^+-K^+ ATPase 結合，以及可能改變細胞膜對陽離子傳導度，所以 K^+ 常可有效對抗 Digoxin 所誘發的心律不整。

正常的血鉀濃度為 3.5 - 5.0 meq/l，血鉀過低會導致心律不整、心跳停止，甚至會引起猝死的危險 (Salerno et al., 1982)，而利尿劑的使用常會造成鉀離子過低的現象，利尿劑引起的低血鉀發生率約為 14 - 60 % (Wise & Young, 1988)。在一項回溯性的研究結果顯示，2397 個病人服用 Furosemide，其中有 3.6 % 發生低血鉀；而有 3 % 的病患有心律不整的現象 (Greenblatt et al., 1979)。英國一項針對高血壓患者的大型研究 (Morgan and Davidson, 1980) 中表示單獨使用 Thiazide 類利尿劑的病人當中，有 50 % 其血鉀低於 3.5 meq/l，而低於 3.0 meq/l

者有 7 %。研究顯示，服用 Thiazide 類利尿劑與鉀離子過低現象以及早發性的心室收縮發生率的增加呈現正相關性，尤其當血鉀濃度降到 3.0 meq/l 以下時，更增加了不正常的心跳頻率(Siscorick et al., 1994)

使用保鉀利尿劑 (Potassium-sparing diuretics) 可能會血鉀過高而引起嚴重的心律不整 (Whiting et al., 1978; Wan & Lye, 1980)。在單獨使用 Amiloride 的病患中，有 10 % 的病患發生血鉀過高的情形，尤其在腎功能不全、老年人以及糖尿病病患有較高的發生率。當 Amiloride 合併 Thiazide 類利尿劑時，血鉀過高的發生則降低至 1 - 2 % (Abrams et al., 1998)。

第三節 研究目的

研究的目的是在於提醒藥師在調劑處方的同時，不忘檢視藥物間可能發生的交互作用，尤其是一些治療指數低的藥物，經由瞭解藥物交互作用發生的作用機轉，預期其發生的頻率及嚴重度，更進一步提醒醫師避免開立交互作用藥物或對病患做檢查追蹤，而使病患獲得較佳的醫療服務。Digoxin 的治療指數相當狹窄，而選擇和檢視藥物的使用分別應是醫師和藥師的重要課題。

處方上常見 Digoxin 與 Thiazide 或 Loop 利尿劑合併使用來治療充血性心臟衰竭，而此類利尿劑的合併使用會造成低血鉀，進而增加 Digoxin 的毒性。理論上，留鉀利尿劑或血管加壓素轉化抑制劑（Angiotensin converting enzyme inhibitors；ACEIs）以及鉀離子補充劑可提高血鉀濃度，但在臨床上與 Digoxin 併用時，對於血鉀濃度是否有改變？影響有多大？是否會造成血鉀濃度的異常進而影響 Digoxin 的毒性？均是值得探討的問題。本研究是依 Digoxin 合併不同的利尿劑以及是否合併鉀離子補充劑或 ACEIs 做分組。依血鉀濃度的變化為依據，來探討 Digoxin 毒性被這些合併藥物實際影響的情況，以比較分析在臨床上 Digoxin 併用這些藥物的實際優缺點。此外，本研究亦探討處方中 Digoxin 外之藥物交互作用。期望本研究結果能提供醫事人員有用的資料，以期降低臨床上 Digoxin 併用其他藥物及

Digoxin 外藥物交互作用的危險性。

第二章 材料與方法

第一節 研究設計

本研究第一階段為敘述性研究 (Descriptive study) , 研究對象乃收集 90 年 1 月間所有服用 Digoxin 藥物的病患共計 440 人次 , 逐一探討具有臨床意義的藥物交互作用處方 , 並統計其藥物交互作用的發生率 , 以及其相關因子的探討。

第二階段為針對處方上 Digoxin 合併服用各種不同的利尿劑 , 以及併用鉀離子補充劑或血管緊縮素轉換 抑制劑 (Angiotensin converting Enzyme inhibitors; ACEIs) 而給予分組分別為 : (1) Digoxin , (2) Digoxin + Furosemide , (3) Digoxin + Furosemide + K⁺ , (4) Digoxin + Furosemide + ACEIs , (5) Digoxin + Moduretic® (Amiloride/ Hydrochlorothiazide) , (6) Digoxin + Trichlormethiazide , (7) Digoxin + ACEIs 共七組 , 進行回溯性的病歷對照 (Retrospective case control study) , 分別比較其血鉀濃度。以期了解這些合併藥物對血鉀濃度的影響 , 來分析比較 Digoxin 合併這些藥物的優缺點。此外 , 亦探討對處方中 Digoxin 除外之藥物交互作用。

第二節 研究步驟

一、藥物交互作用發生率調查

1. 從醫院藥劑部以電腦篩選於 90 年 1 月間，所有使用 Digoxin 藥物的門診病患名單，再利用電腦查詢並列出該病患的處方，以及病患的基本資料，包括姓名、年齡、病歷號、性別、處方日期、就診科別、診斷、處方藥物與用法、處方品項數。
2. 逐一探討處方中所有的藥物與藥物之間的交互作用並加以分級。
處方中的交互作用若因藥物的加入或分開服用，來防止交互作用的產生或減少藥物交互作用造成的影響，如 Tetracycline 與制酸劑分開服用、留鉀利尿劑或鉀離子補充劑與去鉀利尿劑的合併，則不納入藥物交互作用發生的分析。
3. 統計病患的年齡、性別、藥物品項數與藥物交互作用之相關性。

二、病例對照實驗 (Case - control study)

1. 於 440 張含有 Digoxin 藥物的處方名單中，以隨機取樣方式，抽出 150 名病患，作回溯性的病歷追蹤，每個病患的追蹤時間至少六個月。
2. 追蹤病患之病歷，依 Digoxin 合併使用不同的利尿劑以及是否合併鉀離子補充劑或 ACEIs 加以分組，共七組；並記錄服用某一組藥物期間，其 BUN (Urea Nitrogen)、Creatinine 以及血鉀濃度。

3. 病患若為洗腎患者，或確定診斷為糖尿病、急性 / 慢性腎衰竭、腎功能不良者則為排除對象；服用某一組藥物未滿一個月、腎功能指標 BUN > 22 mg/dl 或 Creatinine > 1.3 mg/dl 時，其數據則不納入統計。
4. 比較各組之平均血鉀濃度之差異。
5. 統計各組其血鉀異常發生的百分比。

第三節 評估指標-- 藥物交互作用等級之文獻臨床證據判讀

臨床上藥物之間判讀所發生的藥物交互作用的等級，是以生物醫學文獻為依據，根據交互作用的嚴重度（Severity）及臨床文獻（Documentation），將其分類為五個等級（表 10）。

表 10 一般判斷藥物交互作用等級之準則如下表：

交互作用等級	嚴重程度	文獻證據
1	嚴重的（Major）	大於或等於可疑的（Suspected）
2	中等的（Moderate）	大於或等於可疑的（Suspected）
3	輕微的（Minor）	大於或等於可疑的（Suspected）
4	嚴重/中等的（Major/Moderate）	大概有的（Possible）
5	輕微的（Minor）	大概有的（Possible）
	嚴重~輕微的（Major~ Minor）	未必有的（Unlikely）

表 10 之說明：

一、交互作用等級

① = 其交互作用之相關性是嚴重甚至要人命的，它的發生在文獻上顯示可疑的（suspected）、有可能的（Probable）或確定的（Established）臨床證據。

② = 其相互作用會引起病人臨床上狀態惡化，它的發生文獻顯示可疑的（Suspected）、有可能的（Probable）、確定的（Established）臨床證據。

③ = 其相互作用可能引起之程度輕微，它的發生文獻顯示可疑的

(Suspected)、可能的(Probable)、確定的(Established)臨床證據。

4 = 其相互作用可能引起之程度從中度到嚴重，文獻顯示臨床上證據有限 (Possible)。

5 = 其相互作用可能引起之程度從輕微到嚴重，文獻顯示未必有的(Unlikely)，而且臨床上尚無有力之證據。

二、嚴重程度(Severity)

嚴重的(Major)：交互作用的程度是致命的，或可能引起永久性的傷害。

中等的(Moderate)：交互作用的程度會引起病情的惡化，可能需要額外的治療、住院或延長住院的時間。

輕微的(Minor)：相互作用的程度通常是輕微的，對於治療結果影響不大，不需要額外的治療。

三、證據(Documentation)

確定的(Established)：交互作用產生的藥理變化或藥物動力學的改變已在設計完善的臨床人體試驗中被證實。

可能的 (Probable)：其交互作用很有可能發生，在動物實驗及許多的個案報告已被證明，但臨床上尚待

設計完善的人體試驗證實

可疑的 (Suspected) : 其交互作用可能會發生，並有一些好的數據顯示，但尚待進一步的研究。

大概的 (Possible) : 其交互作用有可能發生，但證據有限。

未必有的 (Unlikely) : 其交互作用值得懷疑，且臨床上沒有充分的證據。

第四節 統計方法：

一、 第一階段之藥物交互作用的發生率：

- 1.統計處方中，與 Digoxin 發生藥物交互作用的發生率。
- 2.統計處方中，所有藥物之間交互作用的發生率。
- 3.使用 Spearman correlation 探討藥物交互作用的發生率是否與年齡、性別、藥品品項數之相關性。

二、 第二階段之血鉀濃度的病例對照比較：

- 1 使用 one way ANOVA 比較 7 組用藥之間其血鉀濃度之差異度，然後使用 LSD (Least significance difference) test 事後比較各組間血鉀濃度之差異度。
- 2 統計各組發生血鉀異常的百分比。

第三章 研究結果

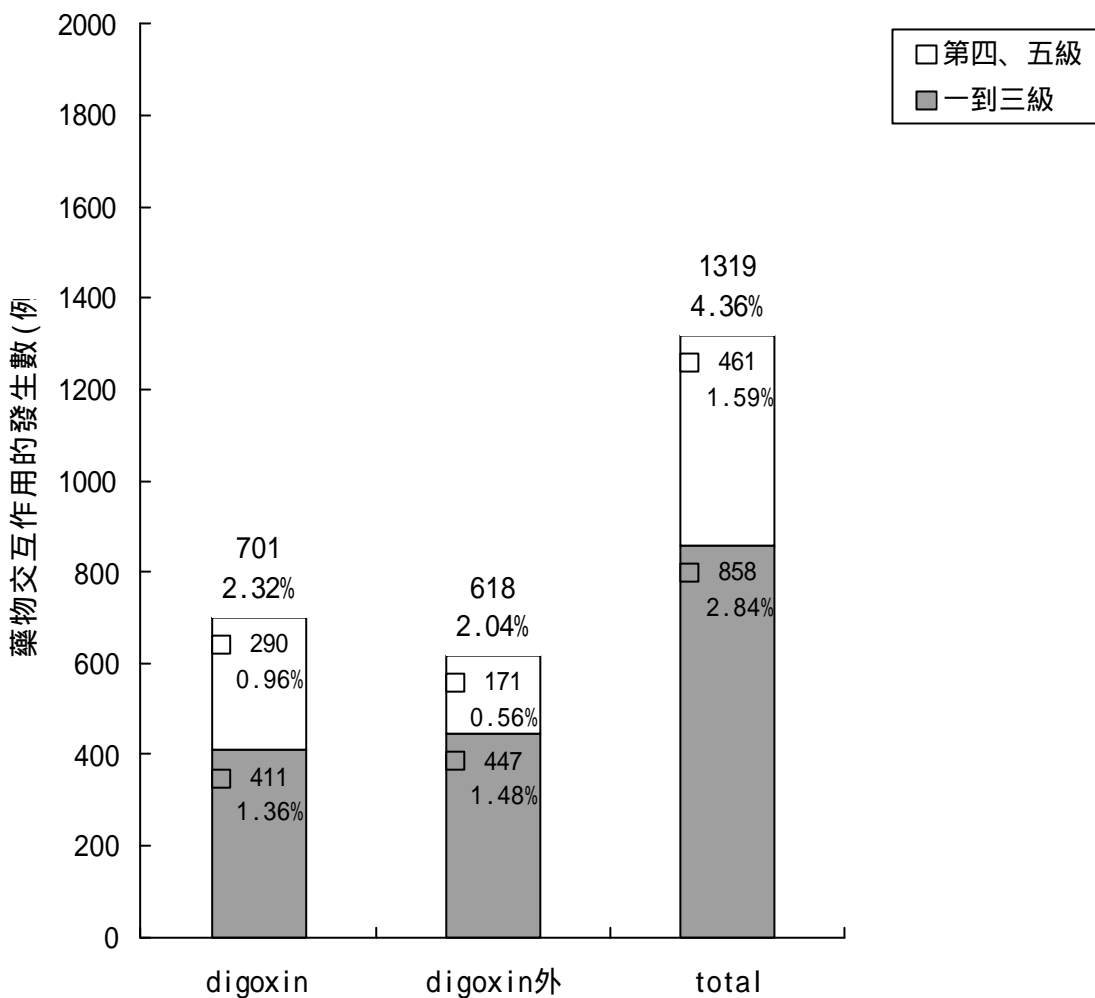
第一節 藥物交互作用發生率及相關探討

一、藥物交互作用發生率

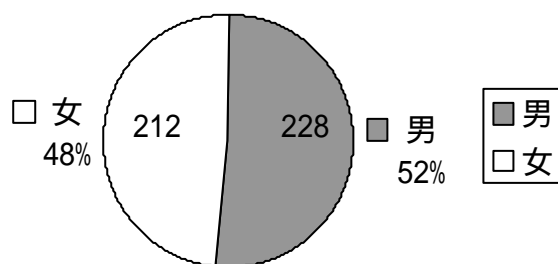
本研究收集民國 90 年 1 月 1 日至 1 月 31 日間含有 Digoxin 藥物處方，共計 440 張處方，藥品品項數共 30231 筆。如圖一所示藥物作用的發生率為 4.36%，若只估計具臨床意義的交互作用（一到三級）則有 2.84%；研究對象中男性佔 228 例（51.8%），女性佔 212 例（48.2%）（圖二）；表一為研究對象之年齡層及其平均藥品品項數分析，年齡分佈以老年病患為主；其中 60 - 79 歲有 256 例（58.2%）為最多，80 歲以上者 93 例（21.2%）為其次。以年齡分層來分析各年齡層其處方中所含的平均藥品品項，結果呈現各年齡層的處方藥品品項有些微差異，年齡 60 歲以下與 80 歲以上的病患其平均藥品品項數呈現統計上的差異；而年齡 40 歲以下與 60-79 歲的病患其平均藥品品項數呈現統計上的差異。

表二為研究對象的來源分析研究對象依其就診科別來分，主要來源為心臟內科門診有 268 位（60.9%），其次為心臟外科有 94 位（21.4%）。研究對象使用之藥品品項數分析列於表三，其使用藥品品項數以七種品項為最多，有 72 例（16.4%），八種品項為其次，有 62 例（14.1%），其餘佔 10%（含）以上的分別為四種，五種，六種和九

種藥品品項數，結果顯示醫師習慣採用多項用藥治療，當然會增加發生藥物交互作用的或然律。



圖一：藥物交互作用的發生率



圖二：性別分佈圖

表一：樣本之年齡及其處方中平均藥品品項分析

年齡 (歲)	處方數	平均藥品品項數 (項)
1-19	8 (1.8) ^a	4.63 [*]
20-39	13 (3.0) ^a	5.46 [*]
40-59	70 (15.9) ^a	6.36 [*]
60-79	256 (58.2) ^a	6.96
80-100	93 (21.1) ^a	7.41

^a:百分比 (%)

研究對象 N = 440

*與 80-100 歲病患之平均藥品品項數有統計上的差異, $P < 0.05$

與 60-79 歲病患之平均藥品品項數有統計上的差異, $P < 0.05$

表二：來源分析

就診科別	樣本數 (人)	百分比 (%)
心臟內科	261	59.3
心臟外科	94	21.4
內 科	35	8.0
胸腔內科	21	4.8
小兒心臟科	11	2.5
腎 臟 科	7	1.6
家 醫 科	6	1.4
新陳代謝科	5	1.1

研究對象 N = 440

表三： 藥品品項數分析

每筆處方的藥品 品項數 (項)	處方數 (張)	百分比 (%)
1	4	0.9
2	9	2.0
3	28	6.4
4	44	10.0
5	54	12.3
6	59	13.4
7	72	16.4
8	62	14.1
9	44	10.0
10	27	6.1
11	13	3.0
12	15	3.4
13	1	0.2
14	5	1.1
15	3	0.7

二、 藥物交互作用的相關探討

如表四所示，藥物交互作用的發生與藥品品項數呈現正的相關 (相關係數 $r = 0.593$, $P < 0.01$), 與病患的年齡呈現低度但具顯著的相關 ($r = 0.091$, $P = 0.021$), 但性別則無相關 ($P > 0.05$)。

表四：藥物交互作用與性別、年齡、藥品品項數之相關分析

	相關係數	顯著性 (P 值)
年齡	0.091	0.021*
性別	0.049	0.15
藥品品項數	0.593	0.000**

研究對象 N = 440

* $P < 0.05$

** $P < 0.01$

第二節 藥物交互作用的發生

一、 Digoxin 與藥物的交互作用

1. Digoxin 與藥物交互作用的組數列於表五，Digoxin 與藥物交互作用的發生率為 2.32 %，共有 701 組藥物交互作用的產生，若只估計具臨床意義的第一級到第三級的交互作用則有 411 組，佔了 1.36 %。在 440 張處方中，沒有和 Digoxin 產生任何交互作用之處方數最多，為 199 (45.2 %)，產生一組交互作用者有 197 張 (44.8 %) 為其次。

表五：處方中 Digoxin 與藥物交互作用的組數分析

交互作用組數	處方數 (張)	百分比 (%)
0	199	45.2
1	197	44.8
2	40	9.1
3	3	0.7
4	1	0.2

研究對象 N = 440

2. 處方中與 Digoxin 產生的交互作用之嚴重程度之分級列於表六，其中主要以第二級的交互作用為最多，有 371 筆 (52.9 %) 已超過半數。

表六：Digoxin 與藥物交互作用之嚴重度分級之分析

嚴重度分級	交互作用筆數	佔總藥品品項數之百分比%
1	40 (5.7) ^a	0.13
2	371 (52.9) ^a	1.21
4	290 (41.0) ^a	0.90

^a : 百分比 (%)

3. 表七為處方中分別與 Digoxin 產生交互作用的藥物之數量及其嚴重度分析，利尿劑與 Digoxin 的交互作用佔了 260 例，而 Furosemide 即佔了 201 例，屬於第二級交互作用，Thiazide 類利尿劑（Trichlormethiazide，Indapamide，Benzyldihydrochlorthiazide）與 Digoxin 呈現一級的藥物交互作用，共有 40 例。第二大類為 Digoxin 與制酸劑的併用，佔了 123 例，屬於第四級；其次為 Digoxin 與阻斷劑（Carvedilol，Atenolol，Labetalol，Propranolol，Satalol，Bisoprolol）有 59 例，Digoxin 與 Amiodarone 的交互作用有 28 例，皆屬於第二級的交互作用。

表七：Digoxin 與藥物交互作用之組數及其嚴重度分級

藥物交互作用組	級數	數量
Digoxin-Trichlormethiazide	1	25
Digoxin-Indapamide	1	11
Digoxin-Benzylidihydrochlorthiazide	1	4
Digoxin-Furosemide	2	201
Digoxin-Diltiazem	2	44
Digoxin-Carvedilol	2	33
Digoxin-Amiodarone	2	28
Digoxin-Spironolactone	2	14
Digoxin-Propranolol	2	11
Digoxin-Nifedipine	2	7
Digoxin-Labetalol	2	7
Digoxin-Metoclopramide	2	6
Digoxin-Atenolol	2	6
Digoxin-Acetazolamide	2	5
Digoxin-Verapamil	2	5
Digoxin-Warfarin	2	1
Digoxin-Sotalol	2	1
Digoxin-Bisoprolol	2	1
Digoxin-Lorazepam	2	1
Digoxin-Antacids	4	123
Digoxin-MgO	4	70
Digoxin-Metformin	4	48
Digoxin-Simvastatin	4	10
Digoxin-Diazepam	4	9
Digoxin-Diclofenac	4	8
Digoxin-Fludiazepam	4	7
Digoxin-Alprazolam	4	5
Digoxin-Felodipine	4	4
Digoxin-Trimethoprim	4	2
Digoxin-Omeprazole	4	2
Digoxin-Sucralfate	4	1
Digoxin-Calcium (oral)	4	1

二、Digoxin 以外之藥物交互作用

1. Digoxin 外之藥物交互作用組數列於表八，每筆處方中，除了 Digoxin 以外，藥物與藥物之間所產生的交互作用組數，以沒有產生任何交互作用者為 155 例 (35.2 %)，產生一組交互作用者有 117 例 (26.6 %) 為其次。

表八：處方中除 Digoxin 外之藥物交互作用組數分析

組數	處方數	百分比%
0	155	35.2
1	117	26.6
2	63	14.3
3	45	10.2
4	32	7.3
5	12	2.7
6	3	0.7
7	7	1.6
8	1	0.2
9	1	0.2
10	2	0.5
11	2	0.5

2. 表九為處方中，除 Digoxin 之外，其它藥物與藥物之間所產生的交互作用之嚴重度分級及分析，其中亦是以第二級的交互作用為最多，共計 423 筆 (60.1 %)。

3. 表十為處方中，除 Digoxin 外，藥物間所產生的交互作用組別其數量及其嚴重度分析；第一級的藥物交互作用組別中以 Aspirin 與 Ticlopidine 及銀杏葉萃取物（Ginkgo biloba extract）佔最多，各佔了 6 例及 5 例；抗凝血劑 Warfarin 與抗血小板凝集藥物的交互作用皆屬於一級，共佔了 4 例。ACEIs Enalapril, Captopril, Perindopril 與 Spironolactone 的交互作用共有 5 例；ACEIs 與鉀離子補充劑的併用有 4 例。Furosemide 與 Aspirin 為 Digoxin 以外的交互作用中佔最多例者，有 62 例，其次為 Aspirin 與制酸劑及氧化鎂的交互作用，各佔 56 例及 34 例，皆屬於第二級的交互作用。二級交互作用的另一大類為 Loop 及 Thiazide 類利尿劑與 ACEIs 的併用，共有 98 例；而 Aspirin 與降血糖藥物的交互作用共佔了 21 例。

表九：除 Digoxin 外之藥物交互作用嚴重度分級分析

嚴重度分級	交互作用筆數	佔總藥品品項之百分比%
1	34 (5.5) ^a	0.11
2	366 (59.2) ^a	1.21
3	47 (7.6) ^a	0.16
4	145 (23.5) ^a	0.47
5	26 (4.2) ^a	0.09

^a:百分比 (%)

表十：Digoxin 以外的藥物間交互作用之嚴重度分級

藥物交互作用組	級數	數量
Aspirin-Ticlopidine	1	6
Aspirin-Ginkgo biloba extract	1	5
Aspirin-Warfarin	1	3
Carvediol-Amiodarone	1	3
Captopril-Spironolactone	1	2
Enalapril-Spironolactone	1	2
Lisinopril-KCl	1	2
Spironolactone-KCl	1	2
Ramipril-Amiloride	1	1
Lisinopril-Benzylidihydrochlorothiazide	1	1
Lisinopril-Spironolactone	1	1
Monopril-KCl	1	1
Perindopril-KCl	1	1
Pravastatin-Gemfibrozil	1	1
Simvastatin-Gemfibozil	1	1
Theophylline-Ciprofloxacin	1	1
Warfarin-Ginkgo biloba extract	1	1
Furosemide-Aspirin	2	62
Aspirin-Antacids	2	47
Aspirin-MgO	2	32
Glyburide-Aspirin	2	19
Furosemide-Perindopril	2	19
Furosemide-Lisinopril	2	18
Furosemide-Enalapril	2	14
Furosemide-Captopril	2	13
Furosemide-Fosinopril	2	9
Theophylline-Estazolam	2	7
Warfarin-Amiodarone	2	7
Carvedilol-Metformin	2	6
Trichlormethiazide-Lisinopril	2	6
Glyburide-Hydrochlorothiazide	2	5
Lisinopril-Indapamide	2	5

藥物交互作用組	級數	數量
Carvedilol-Glyburide	2	4
Theophylline-Lorazepam	2	4
Theophylline-Oxazolam	2	4
Theophylline-Phenytoin	2	4
Warfarin-Glyburide	2	4
Allopurinol-Antacids	2	3
Enalapril-Aspirin	2	3
Furosemide-Diclofenac	2	3
Furosemide-Ramipril	2	3
Gliclazide-Atenolol	2	3
Trichlormethiazide-Enalapril	2	3
Ticlopidine-Antacids	2	2
Insulin-Aspirin	2	2
Aspirin-Meloxicam	2	2
Carbamazepine-Imipramine	2	2
Carvediol-Glimepiride	2	2
Furosemide-Meloxicam	2	2
Glyburide-Labetalol	2	2
Hydrochlorothiazide-Prednisolone	2	2
Metformin-Labetalol	2	2
Phenytoin-Lamitrigine	2	2
Phenytoin-Midazolam	2	2
Phenytoin-Ticlopidine	2	2
Prednisolone-Phenytoin	2	2
Ramipril-Moduretic®	2	2
Theophylline-Diltiazem	2	2
Trichlormethiazide-Perindopril	2	2
Warfarin-Carbamazepine	2	2
Warfarin-Imipramine	2	2
Warfarin-Phenytoin	2	2
Warfarin-Sufamethoxazole	2	2
Amlodipine-Propranolol	2	1
Gliclazide-Antacids	2	1
Captopril-Moduretic®	2	1

藥物交互作用組	級數	數量
Carvediol-Amlodipine	2	1
Carvediol-Doxazosin	2	1
Carvediol-Gliclazide	2	1
Carvediol-Insulin	2	1
Carvediol-Nifedipine	2	1
Diltiazem-Atenolol	2	1
Furosemide-Naproxen	2	1
Glyburide-Moclobemide	2	1
Metformin-Atenolol	2	1
Moduretic®-Ramipril	2	1
Monopril-Indapamide	2	1
Monopril-Moduretic®	2	1
Nifedipine-Atenolol	2	1
Perindopril-Indapamide	2	1
Trichlormethiazide-Captopril	2	1
Warfarin-Propylthiouracil	2	1
Furosemide-Theophylline	3	26
Furosemide-Phenytoin	3	3
Iron-Antacids	3	3
Perindopril-Diclofenac	3	2
Diltiazem-Amiodarone	3	2
Ramipril-Diclofenac	3	2
Theophylline-Nifedipine	3	2
Trichlormethiazide-Naproxen	3	2
Carvediol-Diclofenac	3	1
Carvediol-Naproxen	3	1
Iron-CaCO ₃	3	1
Meloxicam-Captopril	3	1
Trichlormethiazide-Diclofenac	3	1
Lisinopril-Aspirin	4	19
Aspirin-Diltiazem	4	18
Perindopril-Aspirin	4	11
Ticlopidine-MgO	4	10
Aspirin-Nitroglycerin (N.T.G)	4	8

藥物交互作用組	級數	數量
Spirolactone- Aspirin	4	6
Metformin- Amiloride	4	6
Captopril- Aspirin	4	5
Fosinopril- Aspirin	4	5
Warfarin- Amiodipine	4	5
Captopril- MgO	4	4
Captopril- Antacids	4	3
Felodipine- Antacids	4	3
Aspirin- Diclofenac	4	3
Allopurinol- Theophylline	4	3
Warfarin- Verapamil	4	3
Allopurinol- Lisinopril	4	2
Propranolol- Antacids	4	2
Ramipril- Aspirin	4	2
Furosemide- Propranolol	4	2
Glyburide- Gemfibrozil	4	2
Warfarin- Propranolol	4	2
Warfarin- Simvastatin	4	2
Warfarin- Spirolactone	4	2
Allopurinol- Ramipril	4	1
Monopril- Aspirin	4	1
Captopril- Allopurinol	4	1
Fenoterol- Moclobemide	4	1
Furosemide- Leucovorin	4	1
Gliclazide- Meloxicam	4	1
Gliclazide- Monopril	4	1
Glimepiride- Metformin	4	1
Meloxicam- Spirolactone	4	1
Phenytoin- Chlorpheniramine	4	1
Phenytoin- Diazepam	4	1
Phenytoin- Sertraline	4	1
Phenytoin- Tizanidine	4	1
Propranolol- Sertraline	4	1
Warfarin- Allopurinol	4	1

藥物交互作用組	級數	數量
Warfarin-Diltiazem	4	1
Warfarin-Tramadol	4	1
Furosemide-Hydralazine	5	5
Glyburide-MgO	5	5
Meformin-Enalapril	5	3
Atenolol-Antacids	5	2
Theophylline-Felodipine	5	2
Theophylline-Terbutaline	5	2
Allopurinol-Fosinopril	5	1
Carvediol-Antacids	5	1
Ascorbic-Antacid	5	1
Aspirin-Phenytoin	5	1
Diclofenac-Diltiazem	5	1
Diclofenac-Felodipine	5	1
Meloxicam-Amiodipine	5	1

第三節 病例對照之血鉀濃度的比較

依病患於該期間服用某一組藥物來進行血鉀濃度的比較，表十一列出各組的人數及血鉀濃度的平均值。使用 one way ANOVA 檢定之後顯示各組之間的血鉀濃度確實有統計差異 ($P = 0.018$)，再以 LSD 事後比較各組的平均血鉀濃度的統計差異之顯著亦可見於表十一。

表十一：各組的樣本數及血鉀濃度的平均值

藥物分組	人數	平均血鉀濃度 (meq/l)	95 % 信賴區間 (meq/l)	
			下限	上限
Digoxin	34	4.06*	3.92	4.20
Digoxin + Furosemide	28	3.93*	3.72	4.13
Digoxin + Furosemide + K ⁺	26	3.80	3.58	4.02
Digoxin + Furosemide + ACEIs	31	4.15*,	3.92	4.37
Digoxin + Moduretic®	13	4.15*,	3.92	4.39
Digoxin + Trichlormethiazide	4	3.35	1.68	4.02
Digoxin + ACEIs	15	4.11*	3.82	4.39

*與 Digoxin+Trichlormethiazide 之平均血鉀濃度有統計上的差異, $P < 0.05$

與 Digoxin+Furosemide+KCl 之平均血鉀濃度有統計上的差異, $P < 0.05$

在所有個案中，有 21 個樣本 (13.9 %)出現低血鉀 (血鉀濃度小於 3.5 meq/l)，發現有高血鉀者 (血鉀濃度大於 5.0 meq/l)，則有 4 個樣本 (2.6 %)；表十二列出各組出現血鉀異常的樣本數及百分比。

表十二：各組出現血鉀異常的樣本數及所佔的百分比

藥物組別	低血鉀 (人)	高血鉀 (人)
Digoxin	1 (2.9) ^a	0
Digoxin+Furosemide	5 (17.9) ^a	0
Digoxin Furosemide+K ⁺	8 (30.8) ^a	0
Digoxin+Furosemide+ACEIs	3 (9.7) ^a	4 (12.9) ^a
Digoxin+Moduretic®	0	0
Digoxin+Trichlormethiazide	3 (75.0) ^a	0
Digoxin+ACEIs	1 (6.7) ^a	0

^a:百分比 (%)

低血鉀: 血鉀濃度小於 3.5meq/l

高血鉀: 血鉀濃度大於 5.0meq/l

第四章 討論

第一節 藥物交互作用的發生率及相關因子分析

表一所示的樣本數年齡分析可看出本研究大多分佈於老年病患，因本研究對象是以含有 Digoxin 處方者為對象，Digoxin 在臨床上是用來治療充血性心臟衰竭或心房顫動的病患，故大部分的樣本是來自於心血管疾病之患者，而老年人及慢性疾病者，其處方的藥品品項數皆較多 (Smith et al., 1996)。

在藥物交互作用的相關因子方面，因研究對象大部分來自心臟內科患者 (見表二)，且病患的相關病史無法由處方上完全得知，個人為避免錯誤的研究結果，故對於病患的就診科別及是否合併多種慢性疾病未做相關的分析；本研究只針對年齡、性別及處方內的藥品品項做相關分析 (見表四)，性別與藥物作用的發生不呈現相關，而藥品品項數則呈現中度相關 ($r = 0.593$)，年齡雖與交互作用的發生呈現具顯著意義的相關 ($p = 0.021$)，但其 r 值只有 0.091；再以年齡分層來分析各年齡層其處方中所含的平均藥品品項 (見表一)，結果呈現各年齡層的處方藥品品項有些微差異，年齡 60 歲以下與 80 歲以上的病患其平均藥品品項數呈現統計上的差異；而年齡 40 歲以下與 60-79 歲的病患其平均藥品品項數呈現統計上的差異。本研究之對象以老年人佔多數，60 歲以上即佔了 79.3 %，故在年齡相關的顯著性

不大。

藥物交互作用的發生率為 4.36 %，若只估計具臨床意義的交互作用（一到三級）則有 2.84 %。本研究結果之交互作用的發生率及相關因子的分析皆較其它研究者為低（Simborg, 1976; Mok, 1991; Tinawi & Alguire, 1992; Mills, 1993）；這些研究的對象是針對住院患者或居家護理，甚至對社區民眾的用藥記錄來調查，所以病患所服用的藥物涵蓋的種類較多，產生藥物交互作用機會較高。本研究是針對含 Digoxin 處方的門診病患，所使用藥物種類相對較少，所以藥物交互作用之發生率較低。

第二節 藥物交互作用

一、與 Digoxin 的藥物交互作用探討

表三所示為處方中與 Digoxin 之交互作用組數分析；其中以沒有產生任何交互作用者為最多（199 張，占所有處方之 45.2 %），其次為有一組交互作用有 197 張，佔了 44.8 %。其中與 Digoxin 產生交互作用的藥物分類中，利尿劑有 260 例，而 Furosemide 即佔了 201 例（表七），為第二級藥物交互作用；心臟衰竭的許多臨床表徵都是由體液容量過多以及間質體液的擴充所引起的；由於細胞體液的鈉含量又能決定細胞體液的含量，因此臨床上常見利尿劑用來減少心臟衰竭的鈉離子與水份的蓄積，而改善其症狀，所以在處方上常見 Digoxin 與利尿劑的併用。但去鉀利尿劑（如 Furosemide, Trichlormethiazide, Indapamide, Benzylidihydrochlorothiazide, Acetazolamide）的使用會造成鉀離子與鎂離子流失，而加強 Digoxin 的副作用，如心律不整、噁心、嘔吐（Gilman et al., 1990; Smith et al., 1984; Salerno et al., 1982），所以需謹慎評估其併用的安全性。

留鉀利尿劑--Spironolactone 與 Digoxin 產生的交互作用機轉為 Spironolactone 減少 Digoxin 腎臟的排除（Hedman et al., 1992; Fenster et al., 1984），另外在一項動物實驗指出 Spironolactone 會取代 Digoxin 在組織結合的位置，增加 Digoxin 的血中濃度而產生 Digoxin 中毒，

但為第四級藥物交互作用 (Waldroff et al., 1978)。值得一提的是 Moduretic® 為一含有 Amiloride 及 Hydrochlorothiazide 的複方製劑，Amiloride 亦為留鉀利尿劑，合併使用來減少 Thiazide 類利尿劑所造成的低血鉀情形，雖然 Thiazide 類利尿劑與 Digoxin 呈現第一級的交互作用，而 Amiloride 呈現第四級交互作用，但 Digoxin 和 Moduretic® 的併用應利多於弊。當 Digoxin 與利尿劑合併使用時，應密切地監測血中鉀離子及鎂離子濃度，並適當地補充鉀離子，另外要告知病患平時需多攝取含鉀的食物及其重要性。

與 Digoxin 呈現交互作用的第二大類為 β -拮抗劑 (Beta- blocking agents) 共有 87 筆，皆屬於第二級交互作用。 β -拮抗劑抑制心肌 β_1 receptor 而降低心臟收縮力而惡化心衰竭，且可造成 A-V delay，所以在與 Digoxin 併用後可能會加重房室傳導 (AV conduction) 的延長，而產生心跳過慢 (Bradycardia) 現象 (Singh et al., 1991)。另外，當 Digoxin 合併使用 Esmolol 或 Carvendilol 時，有研究指出 Digoxin 的身體可用率 (Bioavailability) 增加了 9 % 至 20 %，但機轉不明 (Wermeling et al., 1994; Lowenthal et al., 1985); Amiodarone 為第三類的抗心律不整藥物，其主要會抑制不活化狀態下的鈉管道以及抑制心肌的鉀管道，故 Amiodarone 具有延長動作電位及不反應期的特性，除此之外，Amiodarone 也會抑制 α 及 β 接受體的活性，故與

Digoxin 併用時，可能會導致心收縮不全 (Asystole) 及 Torsades de pointes (Bajaj et al., 1991)；另外 Amiodarone 會減少 Digoxin 腎性及非腎性的排除，而使得 Digoxin 血中濃度增加 (Klein et al., 1987；Koren, 1985)，而 Digoxin 生體可用率的增加與 Amiodarone 的劑量有關，故當二者併用時，Amiodarone 的劑量應減半或從最小劑量開始給予，並監測 Digoxin 的血中濃度。

第三類則為鈣離子阻斷劑 (Calcium channel blockers)，由於冠狀動脈疾病佔了心臟衰竭成因的 60 - 70 %，故鈣離子拮抗劑就成為一般醫師常選擇用來治療心臟衰竭的用藥。本研究結果顯示有 60 例鈣離子阻斷劑與 Digoxin 有交互作用，除了 Felodipine 外 (4 例) 為第四級交互作用外，其餘皆屬二級。Nifedipine, Diltiazem, Verapamil 會抑制 Digoxin 的腎性及非腎性的排除而升高了 Digoxin 的血中濃度，而 Digoxin 濃度的升高與鈣離子阻斷劑的劑量成正比 (Clarke et al., 1993)，故二者併用時，劑量應有所調整，另外需監測 Digoxin 血中濃度及觀察病患是否有 Digoxin 中毒的症狀產生。

值得一提的是制酸劑雖與 Digoxin 的交互作用屬於第四級，但在本研究卻佔了 123 例；臨床上第四級與第五級的交互作用是屬於嚴重度較低者，且不被重視，但往往制酸劑所造成的藥物交互作用使其併用藥品之吸收降低，而降低其療效，另外，制酸劑的使用似乎是一種

處方習慣而非臨床上的真正需要，在醫療資源方面，這樣的用藥習慣便是一種浪費且無意義。

二、Digoxin 以外的藥物交互作用

1. 一級交互作用

(1) 抗凝血劑與抗血小板凝集藥物：

Aspirin 會不可逆地抑制 Cyclo-oxygenase，而抑制了 TXA₂ 的產生；另外，Aspirin 也會抑制 Collagen 引起的血小板凝集；與其它抗血小板凝集藥物 - Ticlopidin (抑制 Adenosin diphosphate) (6 例)，銀杏葉萃取物 (Ginkgo biloba extract：含抗血小板凝集因子 (Platelet activating factor, PAF, antagonist)) (5 例) 皆可能會造成加成性的抗血小板凝集效果而導致出血 (Rosenblatt & Mindel, 1997；Thebault et al., 1977)；Aspirin 與 Warfarin 併用，本研究有 3 例發生，二者不但有藥理上的加成效果，Aspirin 亦會取代 Warfarin 與血漿 Albumin 的結合 (O' Reilly, 1987)；Aspirin 與 Warfarin 的併用，並非絕對是禁忌，但最好能避免。而銀杏葉萃取物亦會對 Warfarin 的抗凝血作用有協同性的效果 (本研究出現 1 例)，報告中甚至有出現硬膜下腔血腫 (Subdural hematomas) 及自發性的眼前房出血 (Spontaneous hyphema) 的情形 (Matthews, 1998)，此類藥物的併用需監測病患的 Prothrombin time (PT) 以及注意病患是否有出血異

常的情形。

(2) 血管張力素轉化 抑制劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitors ; ACEIs) 與留鉀利尿劑 (Potassium-sparing diuretics) 及鉀離子補充劑 :

ACEIs 與 spironolactone 的交互作用於本研究共有 5 例。ACEIs 會降低 Aldosterone 而降低鉀的排泄,而 Spironolactone 是 Aldosterone 的拮抗劑,亦會減少鉀離子的排除而增加血中鉀離子的濃度,有報告指出在 ACEIs 與留鉀利尿劑併用後血鉀濃度增加了 1.0 到 1.5 meq/l (Armayor & Lopez, 1988 ; Lakhani, 1986) , ACEIs 與鉀離子補充劑併用 (4 例) 後可能會產生嚴重的高血鉀 (Chan & Critchley, 1992) 而導致心律不整,甚至死亡;合併使用時需監測血鉀濃度。

(3) Theophylline 與 Ciprofloxacin(1 例) 的併用會導致 Theophylline 血中濃度增加 ; Ciprofloxacin 會抑制 Cyto P-450 對 Theophylline 的 Demethylation , 而減少其排除 (Gillum et al., 1996) , 併用時劑量的調整及密切監測病患血中 Theophylline 濃度都是必須的。

(4) Carvedilol 與 Amiodarone 併用的交互作用於本研究中有 3 例發生 ; 使用 β -阻斷劑時需要留意是否與其它降低房室結傳導 (AV-conduction) 的藥物併用,因為它們之間通常會互相加強作用 ; 除此之外, Amiodarone 亦具有抑制 β -receptor 的活性,更加強了二者對

於心臟的毒性 - 心跳徐緩，甚至心跳停止 (Kadish et al., 1990)。

(5) HMG-CoA reductase inhibitors 與 Gemfibrozil 的併用有 2 例；使用 HMG - CoA reductase inhibitors 有發生肌炎 (Myositis) 及增加 Creatine phosphokinase (CPK) 的副作用。Mevastatin 與 Pravastatin 為高白蛋白結合物 (約 50 %)，經由 Cytochrome P-450 3A4 代謝。Mevastatin 或 Pravastatin 與 Gemfibrozil 合併使用後，Gemfibrozil 會競爭其 Albumin 的結合或 Cytochrome P-450 3A4 代謝，增加其血中濃度 (Backman et al., 2000) 而導致肌肉病變 (Myopathy)、橫紋肌溶解 (Rhabdomyolysis) 及急性腎衰竭的發生。此外，亦有學者發現病人之 CPK 值提升到正常值的 2.5 倍 (Feussner et al., 1992)。一般是不建議兩種藥物的合併使用，若必須合併使用，HMG-CoA reductase inhibitors 應減少劑量，監測病患的 CPK 值以及注意病患是否有發生肌肉病變的症狀。

2. 二級藥物交互作用

(1) Furosemide 與 Aspirin 為 Digoxin 以外的藥物交互作用中佔最多例者 (62 例)；Aspirin 抑制了近端腎小管對 Furosemide 的分泌而影響了 Furosemide 的作用強度，另外，因為二者相互競爭排除，Aspirin 也可能出現毒性 (Bartoli et al., 1980)。

(2) 其次為 Aspirin 與制酸劑及氧化鎂的交互作用，各為 56 例與 34

例。制酸劑與氧化鎂皆會提升尿液的 pH 值而減少腎小管對 Aspirin 的再吸收減少；另外，亦由於提升胃液的 pH 值，使得 Aspirin 的腸衣錠製劑提早崩解而降低胃腸道的吸收（Feldman & Carlstadt, 1974；Shastri, 1985）；本研究結果在制酸劑這組有 47 例的 Aspirin 為腸衣錠製劑，氧化鎂這組則有 32 例。另外與制酸劑有交互作用的有 Allopurinol（3 例）及鐵劑（4 例，包括與 CaCO₃ 的併用），Allopurinol 與制酸劑的交互作用是屬於第二級，報告指出含有鋁鹽的制酸劑會降低 Allopurinol 的吸收而減半其降尿酸的作用（Weissman & Krivoy, 1987）；制酸劑亦會影響鐵的吸收（O'Neil-Cutting & Crosby, 1986），其交互作用是屬於第三級；一般建議為先考慮制酸劑併用的必要性，若必須使用，則隔開服藥的時間。

(3) 去鉀利尿劑（Potassium-wasting diuretics）與 ACEIs 的併用共有 98 例，Loop 及 Thiazide 類的利尿劑與 ACEIs 的併用會造成嚴重性的姿勢性低血壓（Postural hypotension），尤其常見於第一次的合併使用；其作用機轉可能為鈉的排除及低血容積（Hypovolemia）而造成 ACEIs 在初期併用治療時，可能會導致急速的血壓遽降情形（Atkinson et al., 1979）；另外，ACEIs 的合併治療可減少去鉀利尿劑所造成的鉀離子流失（Nilsen et al., 1989）。併用時 ACEIs 應從最

小劑量開始給予，同時需密切監測血壓，體液及體重的變化而調整劑量。

(4) Aspirin 與降血糖藥物的交互作用共有 21 例，Glyburide 19 例，Insulin 2 例。水楊酸鹽會增加體內 Insulin 的分泌，故會加強 Insulin 或口服降血糖藥物的降血糖作用；另外，Aspirin 會取代 Glyburide 的血漿蛋白的結合位置，而可能導致嚴重的低血糖現象 (Baron, 1982)，二者併用時，應注意病人的血糖變化。另外， β -阻斷劑亦會抑制肝臟的糖解作用 (Glycogenolysis)，降血糖的作用因而被加強，本研究中 β -阻斷劑與降血糖藥物的交互作用共有 22 例。；另外，若病患處於低血糖狀態下， β -阻斷劑仍會抑制代償性的肝糖分解作用，而低血糖的症狀：心跳加快，不自主的發汗及顫抖，亦會因為使用 β -阻斷劑而難以分辨，故在使用 β -阻斷劑與降血糖藥物時須注意病患是否有血糖過低的情形及其症狀，而選擇性 β_1 -阻斷劑的併用則較少發生。(O' Byrne & Feely, 1990；Shorr et al., 1997)

(5) Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 會抑制 ACEIs 經由 Prostaglandins 而產生的降壓效果 (Sturrock & Struther, 1993)；本研究結果的 50 例中，只有 Aspirin 與 Enalapril 的交互作用屬於第二級，其餘可能文獻報告的證據較少，故屬第三與第四級交互作用。

(6) 鈣離子阻斷劑與 β -阻斷劑的併用 (共 5 例) 常見於治療高血壓

患者，二者皆具有降血壓的作用，且 β -阻斷劑也可以降低鈣離子阻斷劑所引發的反射性效應（增加心跳數速率及腎素（Renin）的活性），但需注意病患是否有血壓過低或心跳徐緩的情形，尤其在心臟衰竭病人更需注意其惡化心衰竭而導致死亡。Diphenylalkylamines（Verapamil）及 Benzothiazepines（Diltiazem）類的鈣離子阻斷劑較 Dihydropyridines（如 Nifedipine）會影響房室的傳導（Vaghy, 1994），故 β -阻斷劑若與 Verapamil 及 Diltiazem 併用時，除了需要注意低血壓外，還要注意房室傳導的抑制及心衰竭的發生（Brouwer et al., 1985），另外 Verapamil 與 Diltiazem 會提昇某些在肝臟代謝的 β -阻斷劑（如：Propranolol, Metoprolol）的血中濃度，而經由腎臟排除的 Atenolol 則無此效應（Schwarz et al., 1999；Tateishi et al., 1989）。Verapamil 是鈣離子拮抗劑中抑制房室傳導作用最強者，與 β -阻斷劑的交互作用屬於一級，二者應避免同時使用，所幸本研究中並無此交互作用產生。

（7）Theophylline 與 Benzodiazepines 的交互作用共有 15 例；Theophylline 阻斷 Adenosine receptor 而拮抗 Benzodiazepines 所引起的精神運動（Psychomotor）方面的抑制而降低其作用。故 Benzodiazepines 通常在與 Theophylline 併用時的劑量會比較高，以達到 Benzodiazepines 的作用，需注意的是 Theophylline 停用後，

Benzodiazepines 的劑量亦需要跟著調整回來，以免 Benzodiazepines 毒性的發生 (Bonfiglio & Dasta, 1991)

(8) 研究中 Phenytoin 與 Theophylline 的併用有 4 例，鈣離子阻斷劑與 Theophylline 的併用亦共有 4 例。Phenytoin 與鈣離子阻斷劑各自經由促進/抑制 Theophylline 的代謝而影響其作用 (Sklar & Wagner, 1985 ; Smith et al., 1989) ; Theophylline 屬於治療指數低的藥物 (治療濃度為 : 10 - 20 mg/l) , 故對於與之有交互作用的藥物併用時，更需要隨時地監測其血中濃度。

(9) Phenytoin 為 誘導劑, Phenytoin 增加了 Midazolam, Lamotrigine 及 Prednisolone 在肝臟的代謝 (各佔 2 例), 而使得這些藥物的作用降低 (Backman et al., 1996 ; Spina et al., 1996 ; Petereit & Meikle, 1977) 。 Ticlopidine 與 Phenytoin 的交互作用亦佔 2 例，Ticlopidine 經由抑制 Cyto P-450 2C19 而增加 Phenytoin 的血中濃度 (Donahue et al., 1999) ; Phenytoin 亦為治療指數狹窄的藥物 (治療濃度為 : 10 - 20 mg/l) , 故在 Ticlopidine 併用或停止服用後，皆需要監測 Phenytoin 的血中濃度，而隨時調整劑量。

(10) Carvedilol 會加重 Doxazocin (α_1 -blocker) 的首次劑量效應 (First dose effect) , 而產生嚴重性的姿勢性低血壓 (1 例) ; 為避免此交互作用，阻斷劑的劑量應減少，並且給予睡前服用 (Elliott et

al., 1981)。

(11) 研究中 Moclobemide 與 Glyburide 的交互作用有 1 例，Moclobemide 為 Monoamine oxidase 抑制劑 (MAOIs)，經由 α -交感神經活性的增加，刺激 Insulin 的釋放而加強降血糖藥物的作用 (Cooper & Ashcroft, 1967)。

(12) Carbamazepine 亦為一種肝臟酵素的誘導劑。Imipramine (2 例) 及 Warfarin (2 例) 與之併用時皆會降低其臨床效果，在 Carbamazepine 併用或停止使用時，皆須調整 Imipramine 及 Warfarin 的劑量 (Hansen et al., 1971 ; Brown et al., 1990)，尤其必須注意 Warfarin 的抗凝血作用可能在 Carbamazepine 停用或併服後四 六週才會較穩定。

(13) Phenytoin 與 Warfarin 併用有 2 例發生，其交互作用的機轉為 Phenytoin，先是取代 Warfarin 的蛋白結合而增加抗凝血作用，長期使用後，Phenytoin 由於酵素誘導，促進 Warfarin 的代謝而降低 Warfarin 作用 (Taylor et al., 1980)。

(14) Warfarin 與 Propylthiouracil 的併用有 1 例。甲狀腺亢進的病患，其凝血因子 - Vitamin K 的代謝會增加，而甲狀腺素藥物 - Propylthiouracil 的使用，使得 Vitamin K 的代謝減少，進而降低 Warfarin 或其它抗凝血藥物的作用 (Hanten, 1980)。

(15) Imipramine 會降低 Warfarin 的代謝 (2 例)，而且可能會增加

Warfarin 的吸收，而增加 Warfarin 出血的危險，但這個交互作用的程度，隨著個體的不同而有所差異 (Pond et al., 1975); Amiodarone 也會抑制 Warfarin 的新陳代謝 (7 例)，且 Amiodarone 會抑制周邊 Thyroxine (T4) 轉化成 Tri-iodothyronine (T3) 導致甲狀腺的功能異常 (可能為甲狀腺亢進或甲狀腺低下)；若造成甲狀腺亢進，則 Vitamin K 的代謝增加，抗凝血劑的作用則更明顯 (Kerin et al., 1986)。

(16) Sulfamethoxazole 與 Warfarin 的交互作用有 2 例；Sulfamethoxazole 經由 a. 抑制 Warfarin 的代謝， b. 取代 Warfarin 的蛋白結合， c. 減少腸道的細菌而減少 Vitamin K 的生成三個機轉來加強 Warfarin 的抗凝血作用 (Richmond et al., 1988) 於併用或停用 Sulfamethoxazole 時，皆須監測病患的 PT，注意是否有出血異常以及隨時調整劑量。

(17) NSAIDs 抑制 Prostaglandin 的合成降低腎血流而影響到 Loop (共 5 例) 及 Thiazide (共 3 例) 類利尿劑的利尿及降血壓效果 (Favre et al., 1983)；Loop 利尿劑與 NSAIDs 的交互作用為第二級，Thiazide 類則為第三級。

(18) Glyburide 與 Warfarin 的併用有 4 例，併用的治療結果可能會增加出血的危險 (Heine et al., 1974)，其機轉不明，但在一項體外

試驗中推測 Glyburide 會少量的取代 Warfarin 結合 Albumin 的位置
(Brown & Crooks, 1976), 二者合併使用時, 需調整 Warfarin 的劑
量。

第三節 病例對照之血鉀濃度的比較

本病歷對照的結果顯示，Digoxin + Trichlormethiazide 的平均血鉀濃度值為最低(血鉀濃度為 3.35 meq/l, 95 % CI: 1.68- 0.02 meq/l)，除了與 Digoxin + Furosemide + KCl 這組顯示無統計上的差異外，與其它各組的平均血鉀濃度比較皆有統計上的差異 ($P < 0.05$) (見表十一)，且其中有 75 % 有低血鉀 (血鉀濃度 < 3.5 meq/l) 的情形；在 Digoxin + Furosemide 這組平均血鉀濃度亦呈現較低的情形 (3.93 meq/l; 95 % CI: 3.72 - 4.13 meq/l)，低血鉀情形佔了其中的 17.8 %，而在 Digoxin + Moduretic® (Amiloride + Thiazide) 這組則無血鉀異常的現象。Tannen (1985) 針對利尿劑所造成的低血鉀的研究中表示 Loop diuretics 造成的低血鉀通常不會使血清鉀離子小於 3.0 meq/l。Okusa 等人 (1990) 也表示 Loop 類利尿劑，雖利尿較強效但比 Thiazide 類的利尿劑較不會引起低血鉀，其確實的原因並不清楚。Moduretic® 包含 Amiloride 與 Hydrochlorothiazide 二種藥物，Amiloride 為一留鉀利尿劑，其作用機轉為直接抑制鈉離子通道使鈉離子無法進入細胞內，間接在遠端腎小管抑制 Sodium pump，使鉀離子無法分泌出，達到保存鉀離子及利尿的效果，本研究發現二者合併可降低 Thiazide 類利尿劑所造成的低血鉀情形此和其他學者之報告相同 (Kohavakka, 1988)。

在合併使用 Digoxin + Furosemide + KCl 的結果，其平均血鉀濃度為 3.80 meq/l, 95 % CI: 3.58 - 4.02 meq/l，與 Digoxin + Furosemide + ACEIs 及 Digoxin + Moduretic®兩組皆有顯著差異 ($P < 0.05$)；其血鉀濃度的提昇並不如預期的高，且亦有 30.8 % 發生低血鉀異常的情形。臨床上開始使用利尿劑時並不常見開立鉀離子補充劑給病人，通常都是在發現鉀離子過低後，才開始給予鉀離子治療，血鉀過低的程度與利尿劑的種類、劑量，及病患自己的飲食有關，雖然使用鉀離子來補充的確可以升高血鉀濃度，但也有很多研究發現直接補充鉀離子其結果常常不可預測，有時補了很久血鉀還很低，但有時突然就高起來了(Anand & Francesco, 1993; Byatt et al., 1990)；研究中亦發現有 12 例在服用 Digoxin + Furosemide +KCl 之前皆為服用 Digoxin + Furosemide，而這樣的情形亦可能導致本結果的偏差。Kohavakka (1988) 發現使用留鉀利尿劑如 Triamterene, Spironolactone 及 Amiloride，其升血鉀的效率較補充鉀離子高，此外使用留鉀利尿劑來治療低血鉀症還可以附帶矯正併發的低血鎂情形 (Dyckner et al., 1988)。

ACEIs 對於血鉀的影響則是由於 Angiotensin D 的轉化被抑制，故 Adlosterone 的分泌無法進行而升高血鉀。在本研究可發現 (Digoxin + Furosemide + ACEIs) 組和 (Digoxin +ACEIs) 組其平均血鉀濃度均

較高。但在 Digoxin + Furosemide + ACEIs 這組病人中有 9.7 % 呈現低血鉀，有 12.9 % 病人呈現高血鉀。此外，Digoxin + ACEIs 這組病人有 6.7 % 呈現低血鉀。在高血壓病人服用 Benazepril, Enalapril, Ramipril 約有 1 % 的患者有高血鉀的情形 ($> 5.7\text{meq/l}$)，而服用 Lisinopril 及 Fosinopril 各有 2.2 % 及 2.6 %；另外，服用 Lisinopril 的充血性心衰竭病人有 4.0 % 出現高血鉀情形 (Abrams et al., 1998)。

ACEI 也有可能造成低血鉀，在 D'costa 等人 (1990) 的研究發現 21 位服用 ACEIs 的病患中，有七位發生低血鉀情形；另外 Takata 等人 (1992) 指出停用 ACEIs 後，病人的血鉀有下降的情形。而在本研究中，亦有一位服用 ACEIs 之病患呈現血鉀降低的現象。病人服用 ACEIs 會造成低血鉀，可能受其慢性疾病 (如代謝性酸中毒) 或服用其他藥物 (如利尿劑) 所影響。

第五章 結論

綜合以上結果可知 Trichlormethiazide 的確會造成低血鉀，可能會加強 Digoxin 造成心室纖維顫動之毒性，而臨床上亦觀察到較少單獨開立 Thiazide 類利尿劑，而以併用留鉀利尿劑為較常見。Furosemide 為最強之利尿劑，理應較 Thiazides 利尿劑易降低血鉀，但追蹤血鉀結果仍在正常血鉀範圍內，所以在臨床上加強 Digoxin 毒性可能比預期低。此外 Thiazides 和 Loop 利尿劑併用 ACEI，或留鉀利尿劑均可防止血鉀濃度的下降。令人訝異的是，鉀離子補充劑併用 Furosemide 並無法有效提昇血鉀，甚至有 30.8 % 病人呈現低血鉀，此點值得更進一步謹慎的探討。

藥物交互作用嚴重度分析結果顯示，在處方中屬於三級（含）以上之藥物交互作用仍有相當高的比例存在(2.84 %)，可見藥物交互作用尚未受到醫師和藥師重視。欲降低藥物之交互作用，最好的預防方法是儘量減少病人用藥的品項；但臨床上往往因疾病之病情所需，不得不使用許多的藥品治療，藥物交互作用的產生可能在所難免，但站在專業立場上，醫師應對藥物作用有充分了解，儘量避開有藥物交互作用的處方，藥師為處方把關者亦應隨時充實及瞭解藥物交互作用的新知，以因應臨床治療時之評估與處理。此外，對交互作用所可能引起之反應，均應做例行之監測，尤其是治療指數較為狹窄的藥品，以

及慢性病患更應嚴加監測，以避免副作用之產生或降低對疾病的療效。

參考文獻：

- Abernethy DR, Greenblatt DJ, Smith TW: Digoxin disposition in obesity: clinical pharmacokinetic investigation. *American Heart Journal*. 102: 740-744, 1981.
- Abrams J, Amsterdam EA, Baker DE et al.: Angiotensin converting enzyme inhibitors. In: Erwin K ed.: *Drug Facts and Comparison*, 52nd ed. A Wolters Kluwer Company, St Louis. p 999-1019, 1998.
- Abrams J, Amsterdam EA, Baker DE et al.: Potassium-sparing diuretics. In: Erwin K ed.: *Drug Facts and Comparison*, 52nd ed. A Wolters Kluwer Company, St Louis. p 710-720, 1998.
- Akera T, Brody TM: Drugs affecting cardiac contractile force. In Brody TM, Larner J, Minneman KP, Neu HC eds.: *Human Pharmacology, molecular to clinical*, 2nd ed. Mosby-Year Book Inc, St. Louis. p 189-202, 1994.
- Anand K, Francesco P: Potassium supplements and potassium-sparing diuretics. *Drug*. 46: 986-1008, 1993.
- Anderson RJ, Gambertoglio JG, Schrier RW: Clinical use of Drugs in renal failure. In: Charles C ed. *Illinois*, Springfield, 1976.
- Anonymous: Boston Collaborative Drug Surveillance Program: Adverse drug interactions. *The Journal of the American Medical Association*. 220: 1238-1239, 1972.
- Armayor GM, Lopez LM: Lisinopril: a new angiotensin- converting enzyme inhibitor. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. 22: 365-372, 1988.
- Arnold SB, Byrd RC, Meister W et al.: Long term digitalis therapy

improves left ventricular function in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 303(25): 1443-1448, 1980.

- Aronson Jk: Indications for the measurements of plasma digoxin concentrations. *Drug*. 26: 230-242, 1983.
- Atkinson AB, Brown JJ, Morton JJ et al.: Captopril in a hyponatremic hypertensive; need for caution initiating therapy. *The Lancet*. 1: 557-558, 1979.
- Backman JT, Kyrklund C, Kivisto KT et al.: Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 68(2): 122-129, 2000.
- Backman JT, Olkkola KT, Ojala M et al.: Concentrations and effects of oral midazolam are greatly reduced in patients treated with carbamazepine or phenytoin. *Epilepsia*. 37: 253-257, 1996.
- Bajaj BP, Baig MW, Perrins EJ: Amiodaron-induced torsades de points: the possible role of digoxin. *International Journal of Cardiology*. 33: 335-337, 1991.
- Baron SH: Salicylates as hypoglycemic agents. *Diabetes Care*. 5: 64-71, 1982.
- Bartoli E, Arras S, Faedda R et al.: Blunting of furosemide diuresis by aspirin in man. *Journal of Clinical Pharmacology*. 8: 592-594, 1979.
- Beerman B, Hellstrom K, Rusner A: The absorption of orally administered twelve α (3)H-digoxin in man. *Clinical Science*. 43(4): 507-518, 1972.
- Beyth RS, Shorr RI: Epidemiology of adverse drug reactions in the elderly by drug class *Drug & Aging*. 14(3): 231-239, 1999.

- Bonfiglio MF, Dasta JF: Clinical significance of the benzodiazepine- theophylline interaction. *Pharmacotherapy*. 11: 85-87, 1991.
- Borron SW, Bismuth C, Muszynski J: Advances in the management of digoxin toxicity in the older patient. *Drug & Aging*. 10(1): 19-33, 1997.
- Braunald E: Congestive heart failure. In Harrison TR: *Harrison's Principles of Internal Medicine 14th Edition*, New York, Mcgraw-Hill, p1350-1364, 1998.
- Brouwer RM, Follath F, Buhler FR: Review of the cardiovascular adversity of the calcium antagonist beta-blocker combination: implicatios for antihypertensive therapy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 7(suppl 4): S38-S44, 1985.
- Brown CS, Wells BG, Cold JA et al.: Possible influence of carbamazepine on plasma imipramine concentrations in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 10: 359-362, 1990.
- Brown KF, Crooks MJ: displacement of tolbutamide, glibenclamide and chlorpropamide from serum albumin by anionic drugs. *Biochemical Pharmacology*. 25: 1175-1178, 1976.
- Byatt CM, Millard PH, Levin GE: Diuretic and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. *Journal of Royal Society of Medicine*. 83: 704-708, 1990.
- Chan TYK, Critchley JAJH: Life-threatening hyperkalemia in an elderly patient receiving captopril, furosemide and potassium supplements. *Drug Safety*. 7: 159-161, 1992.
- Cheng JWM, Charland SL, Shaw LM et al.: Is the volume of

distribution of digoxin reduced in patients with renal dysfunction?
determining digoxin pharmacokinetics by fluorescence polarization
immunoassay. *Pharmacotherapy*. 17: 584-590, 1997.

- Clarke WR, Horn JR, Kawabori I et al.: Potentially serious drug interactions secondary to high-dose diltiazem used in the treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacotherapy*. 13: 402-405, 1993.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans S et al.: Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra, costs, and attributable mortality. *The Journal of the American Medical Association*. 277: 301-306, 1997.
- Cooper AJ, Ashcroft G: Modification of insulin and sulfonylurea hypoglycemia by monoamine-oxidase inhibitor drugs. *Diabetes*. 16: 272-274, 1967.
- Crook JE, Nies AS: Drug interactions with antihypertensive drugs. *Drugs*. 15(1): 72-79, 1978.
- D' Costa Df, Basu SK, Gunasekera NP: ACE inhibitors and diuretics causing hypokalemia. *British Journal of Clinical Practice*. 44(1): 26-27, 1990.
- Davidsen F, Haghfelt T, Gram LF, Broesen K: Adverse drug reactions and Drug non-compliance as primary causes of admission to a cardiology department. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 34: 83-86, 1988.
- Deedwania PC, Carbajal EV : Congestive heart disease. In Crawford MH.: *Current Diagnosis & Treatment in Cardiology*, New York, Mcgraw-Hill, p140-162, 1999.
- Dobbs RJ, O' Neill CJA, Deshmukh AA et al.: Serum concentration

monitoring of cardiac glycosides: how helpful is it for adjusting dosage regimens? *Clinical Pharmacokinetics*. 20: 175-193, 1991.

- Doherty JE & Perkins WH: Digoxin metabolism in hypo- and hyperthyroidism. studies with tritiated digoxin in thyroid disease. *Annals of Internal Medicine*. 64(3): 489-507, 1966.
- Donahue S, Flockhart DA, Abernethy DR: Ticlopidine inhibits phenytoin clearance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 66: 563-568, 1999.
- Donati F, Smith CE, Bevan DR: Dose- response relationships for edrophonium and neostigmin as antagonists of moderate and profound atracurium blockade. *Anesthesia and Analgesia*.68: 13-19, 1989.
- Douglas LM: Mechanisms and models in heart failure, a combinatorial approach. *Circulation*. 100: 999, 1999.
- Dyckner T, Wester PO, Widman L: Amiloride prevents thiazide-induced intracellular potassium and magnesium losses. *Acta Medica Scandinavica*. 224(1): 25-30, 1988.
- Elliott HL, Mclean K, Sumer DJ et al.: Immediate cardiovascular responses to oral prazosin: effects of concurrent beta-blockers. *Clinical pharmacology and Therapeutics*. 29: 303-309, 1981.
- Ewy GA, Groves BM, Ball MF et al.: Digoxin metabolism in obesity. *Circulation*. 44: 810-814, 1971.
- Favre L, Glasson P, Riondel A et al.: Interaction of diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in man. *Clinical Science*. 64: 407-415, 1983.
- Feldman S, Carlstedt BC: Effects of antacids on absorption of

enteric-coated aspirin. *The Journal of the American Medical Association*. 227: 660, 1974.

- Fenster PE, Hager WD, Goodman MM: Digoxin-quinidine-spirolactone interaction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 36: 70-73, 1984.
- Ferguson DW, Berg WY, Sanders JS et al.: Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients. direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation*. 80: 65-77, 1989.
- Feussner G, Eichinger M, Ziegler R: The influence of simva- statin alone or combination with gemfibrozil on plasma lipids and lipoproteins in patients with type III hyperlipoproteinemia. *Clinical Investigation*. 70: 1027-1035, 1992.
- Figueredo VM, Camacho SAAA et al.: Basic mechanisms of myocardial dysfunction: cellular pathophysiology of heart failure. *Current Opinion in Cardiology*. 10(3): 246-252, 1995.
- Fisch C: The electrocardiogram and electrolytes. *ACC current Journal Review*. 3(3): 29-30, 1994.
- Ghali JK, Kadakia S, Cooper R et al.: Precipitating factors leading to decompensation of heart failure: traits among urban blacks. *Archives of Internal Medicine*. 148(9): 2013- 2016, 1988.
- Gheorghiade M, Ferguson D: Digoxin: a neurohormonal modulator in heart failure? *Circulation*. 84(5): 2181-2186, 1991.
- Gillum JG, Israel DS, Scott RB et al.: effect of combination therapy with ciprofloxacin and clarithromycin on theophylline pharmacokinetics in healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and*

Chemotherapy. 40: 1715-1716, 1996.

- Greenblatt DJ, Duhme DW, Allen MD, Koch-Weser J: Clinical toxicity of frusemide in hospitalized patients. a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. American Heart Journal. 94: 6-13, 1977.
- Grieff JMC, Rowbothan D: Pharmacokinetic drug interactions with gastrointestinal motility modifying agent. Clinical Pharmacokinetic. 27: 447-461, 1994.
- Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR: Drug-associated hospital admissions in older medical patients. Journal of the American Geriatrics Society. 36: 1092-1098, 1988.
- Gugler R, allgayer H: Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. Clinical Pharmarcokinetics. 18: 210-219, 1990.
- Gurwitz JH, Avorn J: The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. Annals of Internal Medicine. 114: 956-966, 1991.
- Guyatt GH, Sullivan MJJ, Fallen EL et al.: A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. American Journal of Cardiology. 61(4): 371-375, 1988.
- Hall WH & Doherty JE: Tritiated digoxin. XVI. gastric absorption. American journal of Digestive Disease. 16(16): 903-908, 1971.
- Hansen JM, Siersboek-Nielsen K, Skovsted L: Carbamazepine-induced acceleration of diphenylhydantoin and warfarin metabolism in man. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 12: 539-543, 1971.
- Hansten PD: Drug interactions with antisecretory drugs. Alimentary

- Pharmacology and Therapeutics. Suppl. 5(1): 121-128, 1991.
- Hansten PD: Oral anticoagulants and drugs which alter thyroid function. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. 14: 331-334, 1980.
 - Hedman A, Angelin B, Arvidsson A et al.: digoxin-interactions in man: spironolactone reduces renal but not biliary digoxin clearance. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 42: 481-485, 1992.
 - Heine P, Kewitz H, wiegboldt KA: The influence of hypoglycemic sulfonyureas on elimination and efficacy of phenprocoumon following a single oral dose in diabetic patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 10: 31-36, 1976.
 - b-Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D: Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects. *Circulation*. 88: 107-115, 1993.
 - a-Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *Journal of the American college of cardiology*. 22(4 suppl. A): 6A-13A, 1993.
 - Holford NHG and Tett S: Therapeutic drug monitoring: The strategy of target concentration intervention. In: Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's Drug Treatment 4th ed.* Adis International Limited, Auckland: p226-259, 1997.
 - Huffman DH: Clinical use of digitalis glycosides. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 33(2): 179-185, 1976.
 - Iisalo E: Clinical pharmacokinetics of digoxin. *Clinical Pharmacokinetics*. 2(1): 1-16, 1977.
 - Ilett KF, Tee LBG, Reeves PT et al.: Metabolism of drugs and other

Xenobiotics in the gut lumen and wall. *Pharmacology and Therapeutics*. 46: 67-93, 1990.

- Imamura, Y, Uchiyama S, Otagiri M: Opposite effects of metoclopramide and propantheline on intestinal absorption of imipramine in rats. *Journal of Pharmacobiodynamics*. 14(2): 66-71, 1991.
- Jankle CA, Fitterman LK: Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug safety*. 9: 51-59, 1993.
- Jankle CA, Speedi SM: Detecting drug interactions: a review of the literature. *DICP- Annals of Pharmacotherapy*. 24: 982-989, 1990.
- Jones RN, Pfaller MA, Cormican MG et al.: Infectious diseases (bacterial and fungal) : principles and practice of antimicrobial therapy. In: Speight TM, Holford NHG eds. *Avery's Drug Treatment* 4th ed. Adis International Limited, Auckland. p1456-1513, 1997.
- Kadish AH, Chen RF, Schmaltz S et al.: Magnitude and time course of beta-adrenergic antagonism during oral amiodarone therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 16: 1240-1245, 1990.
- Karch FE, Lasagna L: Adverse drug reactions: a critical review. *Journal of the American Medical Association*. 231: 1236-1241, 1975.
- Kerin NZ, Blevins RD, Goldman L et al.: The incidence, magnitude, and time course of the amiodarone-warfarin interaction. *Archives of Internal Medicine*. 148: 1779-1781, 1988.
- Klein HO, Beker B, DiSegni E et al.: Asystole produced by the combination of amiodarone and digoxin. *The American Heart Journal*. 113: 399-400, 1987.
- Kohvakka A: Maintenance of potassium balance during long-term diuretic therapy in chronic heart failure patients with thiazide-

induced hypokalemia: comparison of potassium supplementation with potassium chloride and potassium-sparing agents, amiloride and triamterene. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, Toxicology*. 26(5): 273-277, 1988.

- Koren G: Interaction between digoxin and commonly coadministered drugs in children. *Pediatrics*. 75: 1032-1037, 1985.
- Kosoglou T, Vlasses PH: Drug interactions involving renal transport mechanisms: an overview, drug intelligence and clinical pharmacy. *Annals of Pharmacotherapy*. 23: 116-122, 1989.
- Lakhani M: Complete heart block induced by hyperkalemia associated with treatment with a combination of captopril and spironolactone. *British Medicine Journal*. 293: 271, 1986.
- Langer GA & Brady AJ: Potassium in dog ventricular muscle: kinetic study of distribution and effects of varying frequency of contraction and potassium concentration of perfusate. *Circulation Research*. 18: 164-177, 1966.
- Leape LL, Brennan TA, Laird N et al.: The nature of adverse events in hospitalised patients: results of the Harvard Medical Practice Study II. *New England Journal of Medicine* 324: 377-384, 1991.
- Lee CO, Fozzard HA: Activities of potassium and sodium ions in rabbit heart muscle. *Journal of General Physiology*. 65: 695-708, 1975.
- Lewis I, Uttech K, Cohen HJ, Feussner JR: Appropriateness of medication prescribing in ambulatory elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 42(12): 1241-1247, 1994.
- Lindenbaum J, Rudd DG, Butler BP et al.: Inactivation of digoxin by

the gut flora: reversal by antibiotic therapy. *New England Journal of Medicine*. 305: 789, 1981.

- Lowenthal DT, Porter S, Saris SD et al.: Clinical pharmacology, pharmacokinetics and interactions with esmolol. *The American Journal of Cardiology*. 56: 14-18, 1985.
- Mahdyoon H, Blattilana G, Rosman H et al.: The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large Urban hospital from 1980 to 1988. *American Heart Journal*. 120: 1189-1194, 1990.
- Matthews M: Association of ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 50: 1933-1934, 1998.
- May FE, Steward RB, Cluff LE: Drug interactions and multiple drug administration. *Clinical Pharmacology and therapeutics*. 22(3): 322-328, 1977.
- Mckee PA, Castelli WP, McNamara, PM, Kannel WB: The natural history of congestive heart failure, the Framingham Study. *New England Journal of Medicine*. 285(26): 1441-1446, 1971.
- Mills KC: Essential emergency medicine pharmacokinetics: prevention of iatrogenic patient poisoning. *Topics Emergence Medicine*. 15(4): 18-29, 1993.
- Mok H, Mulpeter K, O' Connor P: Drug-drug interactions in the hospital. *Irish Medicine Journal*. 84(1): 26, 1991.
- Mooradian AD: Digitalis: an update of clinical pharmacokinetics, therapeutic monitoring techniques and treatment recommendations. *Clinical Pharmacokinetics*. 15: 165-179, 1988.
- Morgan DB, Davidson C: Hypokalemia and diuretics: an analysis of publications. *British Medical Journal*. 280(6218): 905-908, 1980.

- Narula J, Haider N, Virmani R, DiSalvo TG, Kolodgie FD: Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *New England Journal of Medicine*. 335(16): 1182-1189, 1996.
- Nilsen OG, Sellevold OF, Romfo OS et al.: Pharmacokinetics and effects on renal function following cilazapril and hydrochlorothiazide alone and in combination in healthy subjects and hypertensive patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 27(suppl 2): 323S-328S, 1989.
- Noble D: The initiation of the heart beat. *Advance of Science*. 23(114): 412-418, 1996.
- O' Byrne S, Feely J: Effects of drugs on glucose tolerance in non-insulin- dependent diabetes (part I). *Drugs*. 40: 6-18, 1990.
- O' Neil-Cutting MA & Crosby WH: The effect of antacids on the absorption of simultaneously ingested iron. *The Journal of the American Medical Association*. 255: 1468-1470, 1986.
- O' Reilly RA: Warfarin metabolism and drug-drug interactions. *Advances in Experimental Medicine & Biology*. 214: 205-212, 1987.
- Ochs HR, Bodem G, Greenblatt DJ: Effect of dose on bioavailability of oral digoxin. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 19: 53-55, 1981.
- Okusa MP, Velazquez H, Ellison DH, Wright FS: Luminal calcium regulates potassium transport by the renal distal tubule. *American Journal of Physiology*. 258: 429-428, 1990.
- Ostrom JR, Hammarlund ER, Christensen DB et al.: Medication usage in an elderly population. *Medical Care*. 23: 157-164, 1985.
- Packer M, Gheorghide M, Yough JB et al.: Withdrawal of digoxin

from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: RADIANCE study. *New England Journal of Medicine*. 329: 1-7, 1993.

- Packer M: The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *Journal of American college of Cardiology*. 20: 248, 1992.
- Pandit MK, Burke J, Gustafson AB et al.: Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Annals of Internal Medicine*. 118: 529-539, 1993.
- Park BK, Breckenridge AM: Clinical implications of enzyme induction and enzyme inhibition. *Clinical Pharmacokinetics*. 6(1): 1-24, 1981.
- Petereit LB, Meikle AW: Effectiveness of prednisolone during phenytoin therapy. *Clinical pharmacology and Therapeutics*. 22: 912-916, 1977.
- Pond SM, Graham GG, Birkett DJ et al.: Effect of tricyclic antidepressants on drug metabolism. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 18(2): 191-199, 1975.
- Poole-Wilson PA, Buller NP: Causes of symptoms in chronic congestive heart failure and implications for treatment. *American Journal of Cardiology*. 62(2): 31A-34A, 1988.
- Poole-Wilson PA: Potassium and the heart. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. 13(2): 249-268, 1984.
- Quinn DI, Day RO: Clinical important drug interactions. In: Speight TM, Holford NHG eds. *Avery's Drug Treatment* 4th ed. Adis International Limited, Auckland. p302-338, 1997.
- Richmond RG, Sawyer WT, Aiello PD et al.: extreme warfarin

intoxication secondary to possible convert drug ingestion. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. 22: 696-699, 1988.

- Rosenblatt M, Mindel J: Spontaneous hyphema associated with ingestion of ginkgo biloba extract. *New England Journal of Medicine*. 336: 1108, 1997.
- Salerno DM, Asinger RW, Elsperger J, Ruiz E, Hodges M: Frequency of hypokalemia after successfully resuscitated out-of-hospital cardiac arrest compared with that in transmural acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 59(1): 84-88,1987.
- Sampson JJ, Alberton EC, Kondo B. Effect on man of potassium administration in relation to digitalis glycosides with special reference to blood serum potassium, electrocardiogram and ectopic beats. *American Heart Journal*. 26: 164, 1943.
- Sansom LN, Evans AM: What is the true clinical significance of plasma protein binding displacement interactions. *Drug Safety*. 12(4): 227-233, 1995.
- Schneider JK, Mion LC, Frengley JD: Adverse drug reactions in an elderly outpatient population. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 49(1): 90-96, 1992.
- Schwarz UI, Gramatte T, Krappweis J et al.: Unexpected effect of verapamil on oral bioavailability of the beta-blocker talinolol in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 65: 283-290, 1999.
- Shastri RA: Effects of antacids on salicylate kinetics. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy & Toxicology*. 23: 480-484, 1985.

- Shenfield GM: Oral contraceptives: are drug interactions of clinical significance? *Drug Safety*. 9: 21-37, 1993.
- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR et al.: Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonyureas. *The Journal of the American Medical Association*. 278: 40-43, 1997.
- Simborg DW: Medication prescribing on a university medical service: the incidence of drug combinations with potential adverse interaction. *John Hopkins Medical Journal*. 139(1): 23-26, 1976.
- Singh S, Saini RK, DiMarco J et al.: Efficacy and safety of satolol in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 68: 1227-1230, 1991.
- Sklar SJ, Wagner JC: Enhanced theophylline clearance secondary to phenytoin therapy. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. 19: 34-36, 1985.
- Smith JW, Seidl LG, Cluff LE: Studies on the epidemiology of adverse drug reactions: V. clinical factors influencing susceptibility. *Annals of Internal Medicine*. 65: 629-640, 1996.
- Smith SR, Haffner CA, Kendall MJ: The influence of nifedipine and diltiazem on serum theophylline concentration-time profiles. *Journal of Clinical Pharmacy and therapy*. 14: 403-408, 1989.
- Smith TW, Antman EM, Friedman PL et al.: Digitalis glycosides, mechanisms and manifestations of toxicity. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 26(5): 413-458, 1984.
- Smith TW, Haber E: Digitalis (part four). *New England Journal of Medicine*. 289(91): 1125-1129, 1973.

- Spina E, Pisani F, Perucca E: Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine: an update. *Clinical Pharmacokinetic*. 31: 198-214, 1996.
- Steiness E, Olesen KH: Cardiac arrhythmias induced by hypokalemia and potassium loss during maintenance digoxin therapy. *British Heart Journal*. 38(2): 167-172, 1976.
- Stella L, Crescenti A, Torri G: Effect of naloxone on the loss of consciousness induced by IV anaesthetic agents in man. *British Journal of Anaesthesia*. 56: 369-373, 1984.
- Strom BL: Adverse reactions to over the counter analgesics taken for therapeutic purpose. *The Journal of the American Medical Association*. 272: 1866-1867, 1994
- Sturrock ND & Struthers AD: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and angiotensin converting enzyme inhibitors: a commonly prescribed combination with variable effects on renal function. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 35: 343-348, 1993.
- Surawicz B, Mortelmans S. Factors affecting individual tolerance to digitalis. In: Fisch C, Surawicz B, eds. *Digitalis*. Grune and Stratton, New York: p137, 1969.
- Takata Y, Yoshizumi T, Ito Y et al.: Comparison of withdrawing anti-hypertensive therapy between diuretics and angiotensin converting enzyme inhibitors in essential hypertensives. *American Heart Journal*. 124(6): 1574-1580, 1992.
- Tannen RL: Disorders of potassium balance. In: Brenner BM, Rector FC Jr. eds. *The Kidney*, 4th ed. WB Saunders, Philadelphia: p805-840, 1991.

- Tanner RL: Diuretic-induced hypokalemia. *Kidney International*. 28: 988-1000, 1985.
- Tateishi T, Nakashima H, Shito T et al.: Effect of diltiazem on the pharmacokinetics of propranolol, metoprolol and atenolol. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 36: 67-70, 1989.
- Taylor JW, Alexander B, Lyon LW: Oral anticoagulant-phenytoin interactions. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. 14: 669-673, 1980.
- Thebault JJ, Blatrix CE, Blanchard JF et al.: The interaction of ticlopidine and aspirin in normal subjects. *Journal of International Medical Research*. 5: 405-411, 1977.
- Tinawi M, Alguire P: The prevalence of drug interactions in hospitalized patients. *Clinical Research*. 40: 773, 1992
- Vaghy PL: Calcium antagonists. In Brody TM, Larner J, Minneman KP, Neu HC eds.: *Human Pharmacology, molecular to clinical*. 2nd ed. Mosby-year Book Inc, St. Louis. P 203-213, 1994.
- Vassalle M: Cardiac pacemaker potentials at different extra- and intra- cellular K⁺ concentration. *American Journal of physiology*. 208: 770-775, 1965.
- Waldroff S, Anderson JD, Heeboll-Nielsen N et al.: Spironolactone-induced changes in digoxin kinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 24: 162-167, 1978.
- Weissman I & Krivoy N: Interaction of aluminum hydroxide and allopurinol in patients on chronic hemodialysis. *Annals of Internal Medicine*. 107: 787, 1987.
- Wermeling DP, Field CJ, Smith DA et al.: Effects of long-term oral

carvedilol on the steady-state pharmacokinetics of oral digoxin in patients with mild to moderate hypertension. *Pharmacotherapy*. 14: 600-606, 1994.

- Whithering W: An account of the foxglove and some of its medical uses, with practical remarks on dropsy, and other disease. In: Willius FA, Keys TE eds. *Classics of cardiology*. Vol I. Henry Schuman, Dover Publications, New York: p231-252, 1941.
- Wier WG, Hess P: Excitation-contraction coupling in cardiac Purkinje fibers. Effects of cardiotonic steroids on the intracellular $[Ca^{2+}]$ transient, membrane potential, and contraction. *Journal of General Physiology*. 83(3): 395-415, 1984.