

核准日期：2007年3月10日

修改日期：2009年11月10日

2010年10月1日

2011年7月4日

2013年4月3日

2013年12月3日

2015年12月1日

2020年9月15日

2020年12月30日

2022年1月17日

## 地高辛片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：地高辛片

商品名称：可力®

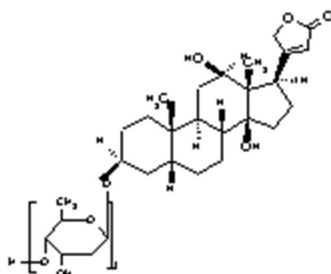
英文名称：Digoxin Tablets

汉语拼音：Digaoxin Pian

### 【成份】

本品主要成份为：地高辛。

化学名称：3 $\beta$ -[[O-2, 6-二脱氧- $\beta$ -D-核-己吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2, 6-二脱氧- $\beta$ -D-核-己吡喃糖基-(1 $\rightarrow$ 4)-2, 6-二脱氧- $\beta$ -D-核-己吡喃糖基氧代]-12 $\beta$ , 14 $\beta$ -二羟基-5 $\beta$ -心甾-20(22)烯内酯。



化学结构式：

分子式：C<sub>41</sub>H<sub>64</sub>O<sub>14</sub>。

分子量：780.95。

**【性状】**

本品为白色片。

**【适应症】**

- 1、适用于治疗成人轻度至中度心力衰竭。地高辛可增加左心室射血分数并改善心力衰竭症状，表现为提高运动能力和减少心力衰竭相关的住院治疗和急诊治疗，而对死亡率无影响。在可能的情况下，地高辛应与利尿剂和血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂联合使用。
- 2、可增加心力衰竭儿童患者的心肌收缩力。
- 3、用于控制伴有快速心室率的心房颤动、心房扑动患者的心室率及室上性心动过速。

**【规格】**

0.25mg

**【用法用量】**

在选择地高辛给药方案时，一定要考虑影响地高辛血药浓度的因素（例如，体重、年龄、肾功能、合并用药），因为地高辛的中毒剂量仅略高于治疗剂量。如需快速滴定，可先从负荷剂量开始给药，然后再用维持剂量给药，或者在无负荷剂量的情况下用维持剂量开始给药

电复律前考虑中断或减少地高辛剂量。

在婴儿、幼儿患者或极低体重患者中，使用地高辛口服溶液以达到适当剂量。

成人及10岁以上儿童常用量：

口服。常用 0.125~0.5 mg，每日一次，7 天可达稳态血药浓度；若达快速负荷量，可每 6~8 小时给药 0.25 mg，总剂量 0.75~1.25 mg /日；维持量，0.125~0.5 mg，每日一次。

5至10岁小儿常用量：

口服。起始负荷剂量为0.02~0.035 mg/kg；分 3 次或每 6~8 小时给药一次。维持量为总量的 1/5~1/3，分 2 次，每 12 小时 1 次或每日 1 次。

病情不急而又易中毒者，按每日5.5μg/kg给药也能逐步获得满意的治疗效果，并能减少中毒发生率。

监测地高辛中毒的体征和症状以及临床反应。根据毒性、疗效和血药浓度调整剂量。

血清地高辛水平低于0.5 ng/mL与疗效降低有关，而水平高于2 ng/mL与毒性增加相关，但获益未增加。

应在整体临床背景下解释血清地高辛浓度，不得使用血清地高辛浓度的单独测量值作为增减地高辛剂量的依据。内源性物质可能使血清地高辛浓度虚假升高。如果测定方法对这些物质敏感，考虑在开始地高辛给药前获得地高辛基线水平，并通过报告的基线水平校正治疗后的数值。

在下次计划的地高辛给药前或末次给药后至少6小时获得血清地高辛浓度。与给药后8小时采样（使用每日一次给药）相比，下次给药前即刻采样（给药后24小时）的地高辛浓度可能低10-25%。然而，无论在给药后8或12小时采样，每日两次给药的地高辛浓度仅有微小差异。

### 【不良反应】

- 心律失常（见【注意事项】“房室旁道（预激综合征）患者的室颤”和“窦性心动过缓和窦房传导阻滞”部分）

- 地高辛中毒

通常，地高辛的不良反应是剂量依赖性的，并且在高于达到治疗效果所需剂量时发生。因此，当地高辛在推荐的剂量范围内使用，并维持在治疗性血清浓度范围内，以及特别注意同时用药和状况时，不良反应较少见。

在 DIG 试验（一项调查地高辛对心力衰竭患者死亡率和发病率的影响的试验）中，服用地高辛的患者，疑似因地高辛中毒的住院率为 2%，服用安慰剂的患者住院率为 0.9%。

据报道，地高辛不良反应的总发生率为 5~20%，其中 15~20%的不良反应被认为是严重的。在这些不良事件中，心脏毒性约占 1/2，胃肠道紊乱约占 1/4，而中枢神经系统和其他毒性约占 1/4。

**胃肠道：**除恶心和呕吐外，使用地高辛还会引起腹痛、肠道缺血和肠道出血性坏死。

**中枢神经系统：**地高辛可引起头痛、虚弱、头晕、冷漠、神志不清和精神错乱（例如焦虑、抑郁、谵妄和幻觉）。

**其他：**长期使用地高辛后偶尔观察到男性乳房发育症。很少观察到血小板减少和斑丘疹及其他皮肤反应。

### 【禁忌】

与钙注射剂合用；任何洋地黄类制剂中毒者；室性心动过速、心室颤动；肥厚型梗阻性心肌病（若伴收缩功能不全或心房颤动仍可考虑）；预激综合征伴心房颤动或扑动。

### 【注意事项】

#### 1、房室旁道（预激综合征）患者的室颤

发生房颤的预激综合征患者是室颤高危人群。用地高辛治疗这些患者，会导致房室结的传导比旁道更慢，从而增加快速心室反应导致心室颤动的风险。

#### 2、窦性心动过缓和窦房传导阻滞

地高辛可能引起重度窦性心动过缓或窦房传导阻滞，特别是在已有窦房结疾病的患者中，并可能在已有不完全性房室传导阻滞的患者中引起高度或完全性心脏传导阻滞。在地高辛治疗前，考虑安置起搏器。

#### 3、地高辛中毒

地高辛中毒的体征和症状包括厌食、恶心、呕吐、视力改变和心律失常[一度、二度（文氏）或三度房室传导阻滞（包括心搏停止）；房性心动过速伴传导阻滞；房室分离；加速交界性（结性）节律；单灶性或多形性室性早搏（尤其是二联律或三联律）；室性心动过速；和室颤]。地高辛中毒通常与地高辛水平大于2 ng/mL相关，尽管较低水平时也可能出现症状。低体重、高龄或肾功能受损、低钾血症、高钙血症或低镁血症可能易发生地高辛中毒。对于经地高辛治疗且出现相应体征或症状，需检测患者的血清地高辛水平，必要时中断给药或调整剂量（见【不良反应】和【药物过量】）。定期评估血清电解质和肾功能。

地高辛中毒在婴儿和儿童中最早和最常见的表现是心律失常，包括窦性心动过缓。儿童使用地高辛可能产生任何类型的心律失常。最常见的是传导障碍或室上性心动过速，如房性心动过速（伴或不伴阻滞）和交界性（房室结性）心动过速。室性心律失常较少见。窦性心动过缓可能是即将发生地高辛中毒的征兆，尤其是在婴儿中，即使没有一度心脏传导阻滞也是如此。服用地高辛的儿童发生的任何心律失常或心脏传导改变，最初应假定是地高辛中毒所致。

鉴于成人心力衰竭患者有一些与地高辛中毒相同的症状，可能很难区分地高辛中毒和心力衰竭。对其病因的错误识别可能导致临床医生在实际应暂停给药时继续或增加地高辛剂量。当这些体征和症状的病因尚不明确时，应测量血清地高辛水平。

#### **4、电复律期间的室性心律失常风险**

可以考虑在房颤电复律前1~2天内减少或停用地高辛，以避免诱发室性心律失常，但医生必须考虑减少或停用地高辛会增加心室反应的后果。如怀疑洋地黄中毒，应延迟择期复律。如不适合延迟复律，应选择可能的最低电量，以避免激发室性心律失常。

#### **5、急性心肌梗死患者的缺血风险**

不推荐急性心肌梗死患者使用地高辛，因为地高辛可能增加心肌需氧量并导致缺血。

#### **6、心肌炎患者的血管收缩**

地高辛可促进血管收缩，并可能促进促炎性细胞因子的产生；因此，应避免用于心肌炎患者。

#### **7、左心室收缩功能保留的患者的心输出量减少**

左心室射血分数保留的心力衰竭患者使用地高辛可能会出现心输出量减少。这类疾病包括限制性心肌病、缩窄性心包炎、淀粉样心脏病和急性肺心病。

特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄患者由于地高辛的正性肌力作用，可能导致流出道梗阻加重。淀粉样心脏病患者在治疗水平上可能更容易受到地高辛毒性的影响，因为地高辛与细胞外淀粉样纤维的结合增加。

这些患者通常应避免使用地高辛，尽管它已用于控制房颤亚组患者的心室率。

#### **8、低钙血症患者中疗效降低**

低钙血症可使地高辛对人体的作用无效；因此，直至血清钙恢复正常前，地高辛可能无效。这些相互作用与地高辛以与钙相似的方式影响心脏的收缩力和兴奋性有关。

#### **9、甲状腺疾病和高代谢状态下的反应改变**

甲状腺功能减退症可能会减少对地高辛的需要量。高代谢或高动力状态（如甲状腺功能亢进、缺氧或动静脉分流）导致的心力衰竭和/或房性心律失常的最佳治疗方法是治疗基础疾病。与高代谢状态相关的房性心律失常对地高

辛治疗尤其耐药。如果不同时治疗基础的硫胺素（维生素B1）缺乏症，脚气性心脏病患者可能对地高辛反应不足。

## 10、肾功能损害患者的中毒风险

地高辛主要通过肾脏排泄，因此肾功能损害患者的消除半衰期延长，与肾功能正常者相比，肾功能损害患者需要更长时间才能达到初始或新的稳态血药浓度。如不采取适当措施降低地高辛的剂量，这类患者的中毒风险很高，与肾功能正常者相比，这类患者的毒性作用会持续更长时间。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### 妊娠期

##### 风险总结

基于已发表的回顾性临床研究和病例报告，数十年来孕妇使用地高辛的经验未发现重大出生缺陷、流产或不良母婴结局的药物相关风险。妊娠期间未经治疗的母体基础疾病，如心力衰竭和房颤，会对母体和胎儿构成风险。尚未对地高辛进行动物生殖研究。

##### 临床考虑

##### *疾病相关母体和/或胚胎/胎儿风险*

患有心力衰竭的孕妇早产风险增加。临床诊断的心脏病可能会随着妊娠而加重，导致母体或胎儿死亡。

患有房颤的孕妇分娩低出生体重儿的风险增加。房颤可随妊娠而加重，并可能导致孕产妇或胎儿死亡。

##### *胎儿/新生儿不良反应*

地高辛已被证明能通过胎盘，存在于羊水中。应监测新生儿是否出现地高辛中毒的体征和症状，包括呕吐和心律失常（见【注意事项】）。

##### *妊娠和产后期间的剂量调整*

妊娠期间对地高辛的需要量可能增加，产后需要量可能减少。在妊娠期间和产后期间监测血清地高辛水平。

##### *分娩*

在分娩过程中，心律失常风险可能增加。分娩期间应持续监测患者。

## 哺乳期

### 风险总结

通过母乳喂养进入新生儿体内的地高辛剂量高达新生儿维持剂量的4%，不太可能具有临床意义。尚无地高辛对母乳喂养婴儿影响或对乳汁生成影响的数据。

### 数据

根据总计13名母乳喂养婴儿的两项哺乳期研究数据，哺乳期母亲接受地高辛0.25mg每日一次给药后，乳汁中地高辛浓度在0.4-1.0ng/mL之间。因此，婴儿每日摄入的地高辛量估计为0.03至0.16 $\mu$ g/kg/d。换算为婴儿地高辛的相对剂量为母亲体重校正剂量的1%-7%，约为新生儿维持剂量的0.2%-4%。

### **【儿童用药】**

地高辛控制房颤患儿心室率的安全性和疗效尚未确立。

地高辛治疗儿童心力衰竭的安全性和有效性尚未得到充分和良好对照研究的证实。然而，在已发表的各种病因（如室间隔缺损、葱环类药物中毒、动脉导管未闭）心力衰竭的儿童文献中，地高辛治疗与血流动力学参数以及临床体征和症状的改善相关。

新生儿对地高辛的耐受性存在相当大的变异性。早产儿和未成熟儿对地高辛的作用特别敏感，药物的用量不仅必须减少而且必须根据其发育程度进行个体化。

### **【老年用药】**

使用地高辛获得的大多数临床经验源于老年人群。该经验尚未发现老年和年轻患者之间的应答或不良反应方面存在差异。然而，已知本药主要经肾脏排泄，肾功能受损患者对本药发生毒性反应的风险可能更大。由于老年患者更可能出现肾功能下降，因此应基于肾功能谨慎选择剂量，监测肾功能可能是有用的。

### **【药物相互作用】**

地高辛的治疗指数较窄，在开始、调整或停用可能与地高辛相互作用的药物时，有必要加强对血清地高辛浓度和潜在的临床毒性体征和症状的监测。医师应

查阅与地高辛同时使用的任何药物的处方信息，以获得潜在的药物相互作用信息。

## 1、P-糖蛋白（PGP）诱导剂/抑制剂

地高辛是P-糖蛋白的底物，处于肠道吸收、肾小管节和胆肠分泌水平。因此，诱导/抑制P-糖蛋白的药物有可能改变地高辛的药代动力学。

## 2、药代动力学药物相互作用

地高辛浓度增加超过 50%			
	地高辛血清浓度升高	地高辛 AUC 增加	建议
胺碘酮	70%	NA	开始合并用药前测量血清地高辛浓度。通过减量约 30-50%或调整给药频率降低地高辛浓度，并继续监测。
卡托普利	58%	39%	
克拉霉素	NA	70%	
决奈达隆	NA	150%	
庆大霉素	129~212%	NA	
红霉素	100%	NA	
伊曲康唑	80%	NA	
拉帕替尼	NA	180%	
普罗帕酮	NA	60~270%	
奎尼丁	100%	NA	
雷诺嗪	50%	NA	
利托那韦	NA	86%	
特拉匹韦	50%	85%	
四环素	100%	NA	
维拉帕米	50~75%	NA	
地高辛浓度增加小于 50%			
阿托伐他汀	22%	15%	开始合并用药前测量血清地高辛浓度。通过减量约 15-30%或调整给药频率降低地高辛浓度，并继续监测。
卡维地洛	16%	14%	
考尼伐坦	33%	43%	
地尔硫卓	20%	NA	
吲哚美辛	40%	NA	
米拉贝隆	29%	27%	
奈法唑酮	27%	15%	
硝苯地平	45%	NA	
丙胺太林	24%	24%	
奎宁	NA	33%	



雷贝拉唑	29%	19%	
沙奎那韦	27%	49%	
螺内酯	25%	NA	
替米沙坦	20-49%	NA	
替格瑞洛	31%	28%	
托伐普坦	30%	20%	
甲氧苄啶	22-28%	NA	
<b>地高辛浓度升高，但幅度尚不清楚</b>			
阿普唑仑、阿奇霉素、环孢菌素、双氯芬酸、地芬诺酯、依前列醇、埃索美拉唑、布洛芬、酮康唑、兰索拉唑、二甲双胍、奥美拉唑		开始合并用药前测量血清地高辛浓度。继续监测，必要时减少地高辛剂量。	
<b>地高辛浓度降低</b>			
阿卡波糖、活性炭、沙丁胺醇、抗酸剂、某些癌症化疗或放疗、考来烯胺、考来替泊、艾塞那肽、高岭土-果胶、麸皮含量高的膳食、甲氧氯普胺、米格列醇、新霉素、青霉胺、苯妥英、利福平、圣约翰草、硫酸铝和柳氮磺吡啶		开始合并用药前测量血清地高辛浓度。继续监测，必要时将地高辛剂量增加约 20-40%。	

NA=不可用/未报告

### 3、潜在的重要药效学药物相互作用

由于药效相互作用存在相当大的变异性，当患者同时接受这些药物时，地高辛的剂量应个体化。

影响肾功能的药物	GFR 下降或肾小管分泌减少（如 ACE 抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、非甾体抗炎药[NSAIDs]、COX-2 抑制剂导致的）可能减少地高辛的排泄。	
抗心律失常药	多非利特	地高辛伴随给药与尖端扭转型室性心动过速发生率有较高的相关性。
	索他洛尔	接受索他洛尔和地高辛治疗的患者致心律失常事件比任一单药治疗更常见；尚不清楚这是否代表相互作用或与接受地高辛治疗的患者中存在 CHF（致心律失常的已知风险因素）相关。
	决奈达隆	在接受地高辛与决奈达隆

		联合治疗的患者中，猝死比单药治疗更常见；尚不清楚这是否代表相互作用或与进展期心脏病（接受地高辛治疗的患者猝死的已知风险因素）的存在相关。
甲状旁腺激素类似物	特立帕肽	零星的病例报告表明，高钙血症可能使患者易发生洋地黄中毒。特立帕肽一过性升高血清钙。
甲状腺补充剂	甲状腺	甲状腺功能减退患者使用地高辛可能会增加地高辛的需求量。
拟交感神经药	肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺	可增加心律失常的风险。
神经肌肉阻滞剂	琥珀胆碱	可能导致钾从肌肉细胞中突然释放，引起服用地高辛患者的心律失常。
补充剂	钙	如果通过静脉途径快速给药，在洋地黄化患者中可产生严重心律失常。
$\beta$ -肾上腺素能受体阻滞剂和钙通道阻滞剂		对房室结传导的累加效应可导致心动过缓和高度或完全性心脏传导阻滞。
超极化激活环核苷酸门控通道阻滞剂	伊伐布雷定	可增加心动过缓的风险。

#### 4、药物/实验室检查的相互作用

成分未知的内源性物质（地高辛样免疫反应活性物质[DLIS]）可干扰地高辛的标准放射免疫测定。干扰最常导致假阳性或假性升高的结果，但有时会导致结果假性降低。一些检测方法比其他检测方法更容易出现这些失误。有几种LC/MS/MS方法可用，可能提供较低的DLIS干扰性。DLIS存在于多达一半的新生儿和不同比例的孕妇、肥厚型心肌病患者、肾或肝功能不全患者以及因任何原因体积扩大的其他患者中。DLIS的测定水平（以地高辛当量计）通常较低（0.2~0.4ng/mL），但有时可达到认为具有治疗性甚至毒性的水平。

在一些测定中，螺内酯、坎利酮和坎利酸钾可能误检为地高辛，水平高达

0.5ng/mL。一些中草药和阿育吠陀医学物质，如蟾酥、西伯利亚人参、亚洲人参、南非醉茄或丹参，可引起类似干扰。

螺内酯和DLIS的蛋白结合比地高辛广泛得多。因此，无蛋白超滤液中游离地高辛水平的测定（倾向于比总水平低约25%，与通常的蛋白结合程度一致）受螺内酯或DLIS的影响较小。需要注意的是，超滤并不能解决替代药物的所有干扰问题。根据LC/MS/MS方法提供的良好结果，尤其是在量化的特异性和局限性方面，使用LC/MS/MS方法可能是更好的选择。

## 【药物过量】

### 1、成人和儿童的体征和症状

中毒的体征和症状通常与【不良反应】中描述的相似，但可能更频繁，也可能更严重。地高辛中毒的体征和症状在地高辛水平超过2 ng/mL时变得更加频繁。然而，在确定患者的症状是否由地高辛引起时，临床状态以及血清电解质水平和甲状腺功能的重要因素。

成人：地高辛中毒最常见的体征和症状为恶心、呕吐、厌食和疲乏，在过量用药的患者中发生率为30-70%。极高的血清浓度可引起高钾血症，尤其是肾功能受损的患者。几乎每种类型的心律失常均与地高辛过量相关，同一患者的多种心律失常很常见。心脏效应峰值出现在摄入后3-6小时，可能持续24小时或更长时间。认为更具有地高辛中毒特征的心律失常为新发莫氏I型房室传导阻滞、加速交界性节律、非阵发性房性心动过速伴房室传导阻滞和双向室性心动过速。心搏停止或室颤导致的心脏骤停通常是致命的。

地高辛中毒与血药浓度有关。当地高辛血清水平升高至1.2ng/mL以上时，不良反应可能增加。此外，较低的血钾水平会增加不良反应风险。在成人心脏病患者中，临床观察表明，10~15 mg的地高辛过量可导致一半患者死亡。如果未给予地高辛免疫Fab（DIGIBIND®、DIGIFAB®），无心脏病的成人摄入的剂量高于25mg似乎同样具有致死性。

在心外表现中，胃肠道症状（如恶心、呕吐、厌食）非常常见（发生率高达80%），在大多数文献报告中约半数患者先于心脏症状之前出现。神经系统表现（如头晕、各种中枢神经系统紊乱）、疲乏和不适非常常见。也可出现视觉异常，以色觉异常（黄绿色为主）最多。在其他中毒体征消退后，神经系统和视觉症状可能持续存在。在慢性中毒时，可能主要表现为非特异性心外症状，如不适和虚弱。

儿童：在儿科患者中，在地高辛给药期间或给药后不久可出现中毒体征和症

状。常见的非心脏效应与成人所见相似，但恶心和呕吐在婴儿和小儿患者中不常见。报告的药物过量的其他表现为年龄较大的儿童组体重减轻、婴儿发育停滞、肠系膜动脉缺血引起的腹痛、嗜睡和行为障碍（包括精神病发作）。虽然窦性心动过速、室上性心动过速和快速心房颤动在儿科患者中较少出现，但成人患者发生的心律失常和心律失常组合也可发生在儿科患者中，儿科患者更易发展为房室传导障碍或窦性心动过缓。接受地高辛治疗的儿童发生的任何心律失常均应视为与地高辛相关，直至其他可能性被排除。在1~3岁无心脏病的儿科患者中，临床观察表明，6-10mg的地高辛过量将导致一半患者死亡。在相同人群中，如果未给予地高辛免疫Fab，剂量高于10mg可导致死亡。

## 2、治疗

### *慢性药物过量*

如怀疑中毒，停用地高辛并将患者置于心脏监护仪上。校正影响因素，如电解质异常、甲状腺功能障碍和合并用药。通过给予钾纠正低钾血症，使血清钾维持在4.0~5.5mmol/L之间。钾通常口服给药，但需紧急纠正心律失常且血清钾浓度较低时，可通过静脉途径给予钾。监测心电图是否存在钾中毒的任何证据（例如，T波峰值），并观察对心律失常的影响。心动过缓或心脏传导阻滞患者避免使用钾盐。有症状的心律失常可用地高辛免疫Fab治疗。

### *急性药物过量*

有意或意外摄入大剂量地高辛的患者，无论自摄入地高辛后的时间多久，均应口服或经鼻胃管给予活性炭，因为地高辛会通过肠-肝循环再循环到肠道。除了使用心脏监测外，暂时停用地高辛，直至不良反应消退。纠正可能导致不良反应的因素（见【注意事项】）。尤其要纠正低钾血症和低镁血症。地高辛因其血管外分布容积大，不能通过透析有效地从体内清除。危及生命的心律失常（室性心动过速、室颤、高度房室传导阻滞、缓慢性心律失常、窦性停搏）或高钾血症需要给予地高辛免疫Fab。已证明地高辛免疫Fab在逆转地高辛中毒体征和症状方面的有效率为80~90%。地高辛引起的心动过缓和心脏传导阻滞是副交感神经介导的，对阿托品有反应。也可使用临时心脏起搏器。室性心律失常可能对利多卡因或苯妥英有反应。摄入大量地高辛时，尤其是肾功能受损的患者，由于骨骼肌释放钾，可出现高钾血症。在这种情况下，适合使用地高辛免疫Fab治疗；如果高钾血症危及生命，可能需要使用葡萄糖和胰岛素进行初始治疗。一旦不良反应消退，在仔细重新评估剂量后，可重新开始地高辛治疗。

### **【药理毒理】**

#### **药理作用**

地高辛是洋地黄类强心苷。地高辛通过直接作用（作用于心肌和血管平滑肌）和

间接作用（作用于迷走神经）增加心肌收缩力（正性肌力作用），降低心率（负性频率作用），降低房室结传导率（抗心律失常作用）。

地高辛作用的机制是地高辛与细胞膜中  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶的结合。这种对  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性的抑制导致细胞内  $\text{Na}^+$  离子的积累，而  $\text{Na}^+$  离子与  $\text{Ca}^{2+}$  离子交换后会引引起细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  离子浓度的增加，从而增加心肌收缩力。

通过改善肾灌注，尿产量增加，有助于排去多余水分（多余水分会导致心脏衰竭）。它有助于消除腿周水肿、减缓呼吸急促和改善身体活动。

其中，

- 正性肌力作用：本品选择性地与心肌细胞膜  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶结合而抑制该酶活性，使心肌细胞膜内外  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  主动偶联转运受损，心肌细胞内  $\text{Na}^+$  浓度升高，从而使肌膜上  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  交换趋于活跃，使细胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  增多，肌浆网内  $\text{Ca}^{2+}$  储量亦增多，心肌兴奋时，有较多的  $\text{Ca}^{2+}$  释放；心肌细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增高，激动心肌收缩蛋白从而增加心肌收缩力。
- 负性频率作用：由于其正性肌力作用，使衰竭心脏心输出量增加，血流动力学状态改善，消除交感神经张力的反射性增高，并增强迷走神经张力，因而减慢心率。此外，小剂量时提高窦房结对迷走神经冲动的敏感性，可增强其减慢心率作用。大剂量（通常接近中毒量）则可直接抑制窦房结、房室结和希氏束而呈现窦性心动过缓和不同程度的房室传导阻滞。
- 心脏电生理作用：通过对心肌电活动的直接作用和对迷走神经的间接作用，降低窦房结自律性；提高普肯野氏纤维自律性；减慢房室结传导速度，延长其有效不应期，导致房室结隐匿性传导增加，可减慢心房纤颤或心房扑动的心室率；由于本药缩短心房有效不应期，当用于房性心动过速和房扑时，可能导致心房率的加速和心房扑动转为心房纤颤；缩短蒲肯野纤维有效不应期。

## 毒理研究

致癌性、致突变性、生育力损害：

犬口服急性毒性 ( $\text{LD}_{50}$ ) 为 0.3 mg/kg，小鼠腹膜内急性毒性 ( $\text{LD}_{50}$ ) 为 5.5 mg/kg。尚无有关致突变性，致癌性，致畸性和生育力的研究与数据。

## 【药代动力学】

注：除非另有说明，以下数据来自成人研究。

吸收：口服给药后，地高辛的血药浓度峰值出现在1-3小时。与相同剂量的地高辛静脉给药（绝对生物利用度）相比，地高辛片剂中60-80%的地高辛完全吸收。餐后服用地高辛片时，吸收速度减慢，但地高辛的吸收总量通常不变。然而，当与富含麸皮纤维的食物同时服用时，口服剂量的吸收量可能会减少。

地高辛是P-糖蛋白的底物。作为肠上皮细胞顶膜上的外排蛋白，P-糖蛋白可能限制地高辛的吸收。

部分患者口服给予的地高辛被肠道中的结肠细菌转化为无活性的还原产物（如二氢地高辛）。数据表明，每10名接受地高辛片治疗的患者中就有1人的结肠细菌会降解40%或更多的摄入剂量。因此某些抗生素可能增加此类患者对地高辛的吸收。尽管抗生素可快速灭活这些细菌，但血清地高辛浓度将以与地高辛消除半衰期一致的速率升高。血清地高辛浓度与细菌灭活程度相关，在某些情况下可能加倍（见【药物相互作用】）。

吸收不良综合征患者（如短肠综合征、腹腔口炎性腹泻、空回肠旁路术）口服地高辛的吸收能力可能降低。

分布：给药后，观察到6-8小时的组织分布期。

随后，药物的血清浓度逐渐下降，这取决于地高辛从体内消除。血清浓度-时间曲线早期部分（吸收/分布相）的峰高和斜率取决于给药途径和制剂的吸收特征。临床证据表明，早期高血药浓度并不能反映地高辛作用部位的血药浓度，但长期使用，稳态分布后血药浓度与组织浓度处于平衡状态，并与药理作用相关。在个体患者中，这些分布后血药浓度可能有助于评价治疗和毒副作用。

地高辛集中在组织中，因此表观分布容积较大（约475-500L）。地高辛可通过血脑屏障和胎盘。分娩时，新生儿血清地高辛浓度与母亲血清浓度相似。血浆中约25%的地高辛与蛋白质结合。血清地高辛浓度不会因脂肪组织重量的大幅变化而显著改变，因此其分布空间与去脂（即理想）体重而非总体重的关联性最好。

代谢：在健康志愿者中，仅有一小部分（13%）的地高辛剂量被代谢。尿液中的代谢产物包括二氢地高辛、地高辛双洋地黄毒苷及其葡糖苷酸和硫酸盐结合物，具有极性，推测是通过水解、氧化和结合形成的。地高辛的代谢不依赖于细胞色素P-450系统，尚不清楚地高辛是否诱导或抑制细胞色素P-450系统。

排泄：地高辛的消除遵循一级动力学（即任何时间消除的地高辛量与全身含量成正比）。健康志愿者静脉给药后，50-70%的地高辛剂量以原型经尿液排泄。地高辛的肾脏排泄与肌酐清除率成正比，在很大程度上与尿流量无关。在肾功能正常的健康志愿者中，地高辛的半衰期为1.5-2天。无尿患者的半衰期延长至3.5-5天。地高辛不能通过透析、换血或体外循环从体内有效清除，因为大部分药物与血管外组织结合。

特殊人群：

老年患者：由于与年龄相关的肾功能下降，预期老年患者比年轻受试者清除地高辛的速度更慢。老年患者也可能因为与年龄相关的肌肉量减少而表现出较低的地高辛分布容积。因此，在老年患者中应谨慎选择并监测地高辛的剂量（见【老年用药】）。

**性别:** 在一项184例患者的研究中, 女性患者地高辛的清除率比男性患者低12%。该差异不太可能具有临床意义。

**肝损害:** 由于地高辛剂量中仅有一小部分(约13%)发生代谢, 因此预计肝损害不会显著改变地高辛的药代动力学。在一项小型研究中, 急性肝炎患者的地高辛血浆浓度曲线通常在一组健康受试者的曲线范围内。不建议对肝损害患者进行剂量调整; 但是, 应酌情使用血清地高辛浓度, 以帮助指导这些患者的给药。

**肾损害:** 由于地高辛的清除率与肌酐清除率相关, 肾损害患者通常表现出地高辛消除半衰期延长和地高辛暴露增加。因此, 在这些患者中, 根据临床应答和基于血清地高辛浓度监测(如适用)进行仔细滴定。

**人种:** 尚未正式研究人种差异对地高辛药代动力学的影响。由于地高辛主要以原型药物形式经肾脏消除, 并且由于人种间肌酐清除率无重要差异, 因此预期人种不会导致药代动力学差异。

**【贮藏】** 密封保存。

**【包装】** 铝塑包装, 30片/板/盒。

**【有效期】** 24个月。

**【执行标准】** 《中国药典》2020年版二部。

**【批准文号】** 国药准字 H33021738。

**【上市许可持有人】**

名称: 赛诺菲(杭州)制药有限公司

注册地址: 杭州市滨江区江陵路325号

**【生产企业】**

企业名称: 赛诺菲(杭州)制药有限公司

Sanofi (Hangzhou) Pharmaceutical Co., Ltd.

生产地址: 杭州市滨江区江陵路325号

邮政编码: 310051

传真号码: 0571-88076189

产品咨询电话: 800(400)-820-8884