

洋地黄类药物临床应用中国专家共识



扫一扫下载指南原文

中华医学会心血管病学分会 中华心血管病杂志编辑委员会

通信作者:杨杰孚, Email: yangjiefu2011@126.com; 韩雅玲, Email: hanyaling@263.net;

张抒扬, Email: shuyangzhang103@126.com

【摘要】 洋地黄类药物历史悠久,曾被广泛应用于心力衰竭和心律失常的临床治疗。洋地黄类药物可改善心力衰竭患者的症状,降低慢性射血分数降低的心力衰竭患者的住院风险,也可用于控制心房颤动患者的心室率。为帮助我国广大临床工作者合理、规范的使用洋地黄类药物,中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会组织专家,根据国内外最新临床研究成果,参考相关指南,结合我国国情及临床实践,撰写本专家共识,对洋地黄类药物的药理机制、临床研究证据、适应证、禁忌证以及使用方法等进行了全面的介绍。

【关键词】 心力衰竭; 心房颤动; 洋地黄类药物

DOI:10.3760/ema.j.issn.0253-3758.2019.11.003

Chinese expert consensus statement on the clinical use of digitalis

Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology

Corresponding author: Yang Jiefu, Email: yangjiefu2011@126.com; Han Yaling, Email: hanyaling@263.net; Zhang Shuyang, Email: shuyangzhang103@126.com

洋地黄类药物历史悠久,早在 1785 年就已描述了其药理作用,在临床上曾广泛应用于心力衰竭(心衰)和心律失常的治疗。20 世纪 80 年代以来,神经内分泌抑制剂逐渐成为治疗慢性射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)的主要药物,洋地黄类药物的使用逐渐减少,但在我国洋地黄类药物的使用仍较为广泛。1980、1990 和 2000 年我国住院心衰患者地高辛使用比例分别为 51.7%、45.5% 和 40.3%^[1]。中国心衰患者注册登记研究(China-HF)显示我国住院心衰患者静脉洋地黄类药物使用率为 20.6%^[2]。中国心房颤动(房颤)注册研究显示我国住院房颤患者使用洋地黄类药物的比例为 11%^[3]。目前临床工作者对使用这类药物存在困惑,且不规范用药的情况也时有发生。为帮助我国广大临床医生合理、规范的使用洋地黄类药物,由中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会共同组织专家,根据国内外最新临床研究成果,参考相关指南,结合我国国情及临床实践,撰写了本专家共识。

药理学特性

洋地黄类药物是 Na⁺-K⁺-ATP 酶抑制剂,作用机制包括^[4]:(1)正性肌力作用:洋地黄类药物可通过抑制心肌细胞膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶,使细胞内 Na⁺浓度升高,进而促进 Na⁺与 Ca²⁺交换,增加心肌细胞内 Ca²⁺浓度,增强心肌收缩力,提高心输出量,但并不增加心肌耗氧量。(2)影响心脏电生理:洋地黄类药物可提高迷走神经兴奋性和颈动脉窦、主动脉弓及心内压力感受器的敏感性,降低窦房结自律性、减慢房室结传导速度,故能减慢心率,有负性频率作用。洋地黄类药物可提高浦肯野纤维的自律性并缩短其有效不应期;激活钙-钙调蛋白激酶 II 诱导的心肌细胞肌浆网兰尼碱受体(ryanodine receptor, RyR)磷酸化,增加肌浆网内 Ca²⁺的自发性泄漏,增强心脏的自主活动;诱导的细胞内 Ca²⁺增多会引起延迟后除极,从而引起期前收缩和持续性室性心律失常。(3)调节神经内分泌系统:治疗浓度的洋地黄类药物可抑制交感神经活性,增强迷走神经活性。同时洋地黄类药物可抑制肾脏的 Na⁺-K⁺-ATP 酶,减

少肾素分泌。目前认为除正性肌力作用外,洋地黄类药物还可通过抑制神经-内分泌系统过度激活发挥治疗心衰的作用。中毒浓度的洋地黄类药物则增加交感神经活性,导致各种房性和室性心律失常。

电解质紊乱对洋地黄类药物作用的影响:低钾血症时洋地黄类药物与 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶的亲和力增加,复极化 K^+ 电流减少,心肌细胞自律性增加,故低钾血症是洋地黄类药物致心律失常作用的主要危险因素。高钙血症以及低镁血症可增加心肌细胞内 Ca^{2+} 超载和自发性 Ca^{2+} 释放,从而增加洋地黄类药物致心律失常的风险。

不同的洋地黄类药物因化学结构上的某些取代基不同,造成他们在使用方法、作用强弱、起效时间、持续时间和代谢中有所差异(表1)。我国目前应用较多的是地高辛和去乙酰毛花苷。

临床应用建议

要点:洋地黄类药物可改善心衰患者的症状,降低慢性HFrEF患者的住院风险,可用于控制房颤患者的心室率,急性心衰合并快速房颤时可首选静脉洋地黄类药物控制心室率。临床使用推荐见图1。

一、心衰

研究显示使用地高辛可改善心衰患者的症状和运动耐量^[5]。荟萃分析结果显示心衰患者长期使用地高辛对病死率的影响是中性的,但可降低其住院风险^[6]。DIG研究^[7]纳入左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $\leq 45\%$ 、窦性心率的慢性心衰患者6 800例,在利尿剂和血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)治疗基础上,试验组服用地高辛(平均剂量0.25 mg/d),随访37个月。结果显示地高辛对全因死亡的影响为中性,地高辛组患者的全因和因心衰恶化住院均减少。还有研究显示地高

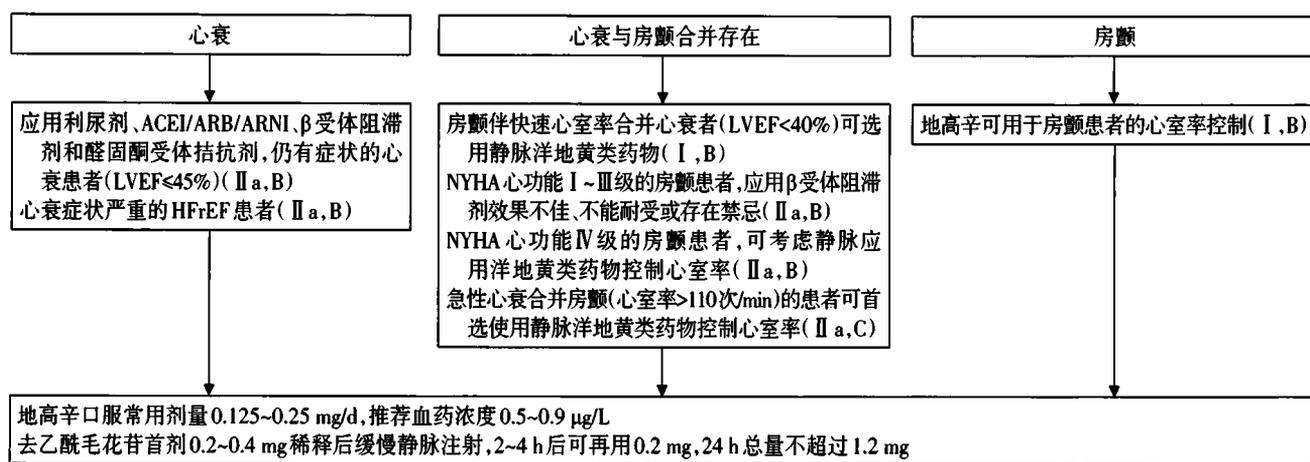
辛在高危心衰患者中获益更大,可改善高危心衰患者[LVEF $< 25\%$ 、心胸比 > 0.55 、纽约心脏协会(NYHA)心功能Ⅲ~Ⅳ级]的预后,减少因心衰住院和死亡,减少全因死亡和住院^[8]。进一步分析发现,地高辛血药浓度在0.5~0.9 $\mu\text{g/L}$ 时,心衰患者的病死率、全因住院、因心衰住院均减少^[9]。研究发现使用地高辛但心衰住院未减少的患者与病死率增加患者的基线特征相似,均为女性、高血压患者较多,LVEF和收缩压较高^[10]。OPTIMIZE-HF注册研究结果显示^[11],在接受当前心衰指南推荐的治疗[ACEI/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin II receptor antagonists, ARB)、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂]的老年HFrEF患者中,出院前加用地高辛可减少因心衰住院和全因住院的风险,但对全因死亡率无影响。PROVED研究^[12]与RADIANCE研究^[13]发现因心衰应用地高辛的患者停用该药后患者的运动耐量会下降,心衰恶化风险增加。基于以上证据,各国心衰指南对洋地黄类药物都进行了推荐(附件1)。

1. 适应证:(1)慢性HFrEF患者(LVEF $\leq 45\%$):应用了利尿剂、ACEI/ARB/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)、 β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂,仍持续有症状者可使用地高辛(Ⅱa, B);(2)急性心衰合并房颤(心室率 > 110 次/min)的患者可首选静脉洋地黄类药物控制心室率(Ⅱa, C);(3)NYHA心功能Ⅰ~Ⅲ级的心衰合并房颤患者,若应用 β 受体阻滞剂效果不佳或不能耐受或存在禁忌时,可考虑应用地高辛控制心室率(Ⅱa, B);(4)NYHA心功能Ⅳ级的心衰患者合并房颤时,可考虑静脉应用洋地黄类药物控制心室率(Ⅱa, B);(5)心衰症状严重的HFrEF患者可考虑使用地高辛降低心衰住院风险(Ⅱa, B)。

2. 禁忌证:(1)病态窦房结综合征(安装起搏器者除外);(2)二度及以上房室传导阻滞(安装起搏器者除外);(3)心率 < 50 次/min;(4)预激综合征;

表1 洋地黄类药物的药代动力学指标

药物	口服吸收率(%)	给药方式	蛋白结合率(%)	起效时间	达峰时间	持续时间	半衰期	主要代谢途径
地高辛	75	口服	20~50	0.5~2 h	2~3 h	4~7 d	36 h	肾脏
去乙酰毛花苷	低	静脉	25	10~30 min	1~3 h	2~5 h	33~36 h	肾脏
洋地黄毒苷	96	口服、静脉	95	口服:1~4 h 静脉:0.5 h	口服:8~14 h 静脉:4~8 h	长	7~9 d	肝脏
毒毛花苷K	低	静脉	5	5~15 min	1~2 h	1~4 d	21 h	肾脏



心衰:心力衰竭,房颤:心房颤动,ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂,ARB:血管紧张素II受体阻滞剂,ARNI:血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂,LVEF:左心室射血分数,NYHA:纽约心脏协会

图1 洋地黄类药物临床使用推荐流程图

(5)肥厚型梗阻性心肌病;(6)室性心动过速或室颤(室颤);(7)心肌梗死急性期(<24 h),尤其是有进行性心肌缺血者;(8)窦性心率的缩窄性心包炎或二尖瓣狭窄;(9)高钙血症、高钾血症;(10)甲状腺功能亢进。

存在以下情况者应慎用:心肌炎、低氧血症、低钾血症、低镁血症、心肌淀粉样变、肾功能衰竭。

3. 注意事项:《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[14]推荐的对所有新诊断的HFrEF患者的治疗流程如下:首先应尽早使用ACEI/ARB和 β 受体阻滞剂(除非有禁忌证或不能耐受),并逐步递加剂量,分别达到目标剂量或最大耐受剂量。对于有体循环或肺循环淤血症状和体征的心衰患者,应使用利尿剂以减轻液体潴留。患者接受上述治疗后应进行临床评估,根据具体情况选择以下治疗:醛固酮受体拮抗剂、用ARNI替代ACEI/ARB、依伐布雷定、心脏再同步化治疗或植入式心脏复律除颤器。以上治疗方法可联合使用,若患者仍持续有症状,可考虑加用地高辛。

对于LVEF<35%,有严重心衰症状、低血压无法耐受ACEI/ARB和 β 受体阻滞剂治疗的患者也可将地高辛添加到初始方案中。已使用地高辛者不宜轻易停用。对于已服用地高辛但尚未使用ACEI/ARB/ARNI、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂的患者,待这些药物逐渐加量后,重新评估患者症状、超声心动图、心电图等,如果确定足以控制症状,可考虑停用地高辛。不推荐地高辛用于射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)患者,除非房颤伴快速心室率, β 受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙通道阻滞剂有禁

忌或不能耐受的患者。无症状的患者(NYHA心功能I级)不宜使用地高辛。

二、房颤

1. 洋地黄类药物对房颤患者病死率的影响:洋地黄类药物是控制房颤患者心室率的常用药物,各国房颤相关指南或共识对其使用都进行了推荐(附件1)。但目前评价地高辛对房颤患者病死率影响的随机对照研究(RCT)尚不充分。近年来有多项观察性研究、回顾性研究和RCT(评价其他药物)事后分析,探讨了地高辛对房颤患者临床结局的影响。TREAT-AF研究是评估房颤患者使用地高辛的观察性研究,发现地高辛与房颤患者死亡独立相关^[15]。AFFIRM研究(评价节律控制和心室率控制对房颤患者预后的影响)事后分析结果显示,关于地高辛是否增加患者病死率,不同统计学方法得出的结论不一致^[16-17]。对ARISTOTLE研究(有关房颤患者应用阿哌沙班)进行了地高辛亚组事后分析,发现房颤患者死亡风险与地高辛血药浓度独立相关,浓度 $\geq 1.2 \mu$ g/L的患者死亡风险最高,无论是否伴有心衰,启动地高辛治疗与房颤患者的病死率均独立相关^[18]。另一方面,RACE II研究的事后分析显示地高辛并不增加房颤患者病死率和心血管疾病相关住院率^[19]。但上述观察性研究和事后分析均存在选择偏倚和诸多混杂因素,洋地黄类药物是否增加房颤患者病死率尚无定论,可谨慎用于房颤患者心室率控制,低剂量地高辛(每日剂量 ≤ 0.25 mg,对应地高辛血药浓度0.5~0.9 μ g/L)较为合适。

2. 适应证:(1)地高辛可用于房颤患者的心室率控制(I, B);(2)房颤伴快速心室率合并心衰者

(LVEF<40%)可选用静脉洋地黄类药物(I, B)。

3. 注意事项:心室率控制是目前房颤管理的主要策略,也是房颤治疗的基本目标之一,通常可明显改善房颤相关症状。临床医生应根据患者基础疾病、全身情况和患者意愿选择治疗策略。房颤心室率控制包括急性期和长期心室率控制,常用药物包括 β 受体阻滞剂、洋地黄类药物、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂(地尔硫草、维拉帕米)。临床实践中通常需要联合用药以达到较好的心室率控制目标。对血流动力学稳定的患者,通常口服给药控制心室率。需要尽快控制心室率时,可静脉给药或电复律。心室率控制的药物选择和目标需根据患者的症状、心脏基础疾病、是否伴有心脏、LVEF、血流动力学状态等因素综合判断。地高辛不宜作为房颤患者长期心室率控制的首选药物, β 受体阻滞剂可作为所有房颤患者的一线治疗药物^[20]。对于慢性房颤患者,应尽量避免在不合并HFrEF时使用地高辛控制心率,除非患者对 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙通道阻滞剂不耐受、有禁忌证或反应欠佳。对于合并HFrEF患者,当 β 受体阻滞剂不能耐受、有禁忌证或反应欠佳时,可启动地高辛治疗,临床上 β 受体阻滞剂和地高辛常联合使用, β 受体阻滞剂能较好的控制活动后心率增快,地高辛对静息心率控制较好,且不降低血压。房颤患者进行超声心动图评估LVEF时应连续测量几个心动周期(如5~10个),取平均值。

对于急性房颤患者心室率的控制,与洋地黄类药物比较, β 受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙通道阻滞剂起效快,对交感神经兴奋引起的快速心室率(如房颤合并感染、急性消化道出血、贫血、甲亢以及围术期)更有效^[21-22]。当单独应用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙通道阻滞剂心室率控制不理想时,可考虑加用洋地黄类药物,但应注意避免同时联合使用上述3类药物,因其可导致严重的心动过缓、低血压。非二氢吡啶类钙通道阻滞剂具有负性肌力作用,应避免用于左心室收缩功能下降及失代偿性心衰患者。静脉洋地黄类药物可作为急性心衰伴快速心室率房颤患者的首选^[14]。

房颤患者心室率控制最佳目标值尚不明确,专家推荐意见是将心室率控制在<110次/min。RACE II研究评估了宽松心室率控制(静息心率<110次/min)和严格心室率控制(静息心率<80次/min和中等活动心率<110次/min)对永久性房颤患者预后的影

响,发现严格心室率控制并没有进一步减少主要复合终点事件(心血管病死亡、心衰住院、卒中、栓塞、出血、恶性心律失常事件),亚组分析显示对于房颤合并心衰的患者,严格心室率控制也没有进一步减少心血管疾病的发病率和病死率、房颤相关症状和改善生活质量^[23-24]。

洋地黄类药物的使用方法

要点:应小剂量使用地高辛,推荐血药浓度维持在0.5~0.9 $\mu\text{g/L}$ 。洋地黄类药物中毒表现包括消化道症状、视觉异常、神经系统异常和各种心律失常,需密切监测,出现不良反应及时处理。

一、用法及用量

地高辛:口服常用剂量为0.125~0.25 mg/d, 7 d可达稳态血药浓度。对于 ≥ 80 岁、体重指数<18.5 kg/m²和肾功能异常者可采取0.062 5 mg/d或0.125 mg隔日用药。

去乙酰毛花苷注射液:静脉应用的方法为首剂0.2~0.4 mg稀释后缓慢静脉注射,2~4 h后可再用0.2 mg, 24 h总量不超过1.2 mg。病情稳定后,可改为口服地高辛维持。

洋地黄毒苷片:每日0.05~0.1 mg。

毒毛花苷K注射液:首剂0.125~0.25 mg,加入等渗葡萄糖液20~40 ml内缓慢注入(时间不少于5 min), 2 h后视需要重复给药1次(0.125~0.25 mg),总量每日0.25~0.5 mg。

用药期间需监测:(1)心率和心律:记录静息和运动后心率,定期复查心电图,必要时进行心电监测或做24 h动态心电图。(2)症状和体征:包括心衰和房颤的症状及体征,注意有无洋地黄中毒相关症状。(3)肾功能和电解质:监测血钾、钙、镁水平。(4)地高辛血药浓度:用药期间需监测血药浓度,在开始使用地高辛1~2周后监测,每1~3个月复查。应在服用地高辛至少6~8 h后抽血,建议血药浓度维持在0.5~0.9 $\mu\text{g/L}$ 。在出现病情变化或联合用药改变时应及时复查血药浓度。

二、洋地黄类药物不良反应及中毒处理

1. 临床表现:(1)消化道症状:厌食、恶心、呕吐、腹泻、腹痛,常为中毒先兆,易被忽视,需与右心衰竭加重鉴别。(2)视觉异常:视物模糊、黄视、绿视等,视觉异常为中毒先兆,发现后需及时停药。(3)心脏表现:是洋地黄类药物中毒最危险的毒性反应,各种心律失常均可出现,特征性表现为快速心

律失常合并窦房或房室传导阻滞,如房性或交界区性心动过速伴房室传导阻滞、房颤患者伴三度房室传导阻滞,最常见的是多源性室性早搏(呈二、三联律)、窦性心动过缓和房室传导阻滞,严重时发生室性心动过速和心室颤动。心衰一度好转后突然或缓慢加重应警惕洋地黄类药物中毒。注意,应用洋地黄类药物后心电图出现鱼钩样 ST-T 改变,称为洋地黄作用,并非洋地黄类药物中毒表现。(4)神经系统症状:头痛、头晕、失眠、昏睡、谵妄等。

地高辛治疗窗窄,个体差异大。影响地高辛血药浓度的因素很多,除药物剂量外,影响其吸收、分布和清除的因素发生改变均会影响血药浓度,如年龄或脂肪存储增加引起的分布容积改变、低白蛋白血症引起的蛋白结合减少、肾功能下降等。地高辛是肠和肾 P 糖蛋白的一种底物,改变 P 糖蛋白活性的药物可使地高辛血药浓度升高,如维拉帕米、地尔硫革和胺碘酮。心肌缺血可抑制 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性,增加心肌组织对地高辛的敏感性,使地高辛血药浓度升高。存在心肌缺血的患者初始剂量应减少(较常规剂量减少 25%~50%)。低氧血症、酸碱失衡和电解质紊乱均可诱发地高辛中毒,心功能越差越易发生中毒。不良反应常出现于地高辛血药浓度 $>2.0 \mu\text{g/L}$ 时,但低钾、低镁、心肌缺血、甲状腺功能减退时即使血药浓度较低也可发生中毒。因此地高辛不良反应及中毒的诊断应根据临床表现、用药情况及血药浓度综合判断^[25]。

2. 处理:临床怀疑洋地黄类药物中毒时应立即停用洋地黄类药物,同时停用可引起低钾血症的药物。应纠正低钾血症和低镁血症,应予口服或静脉补钾,将血钾补充至 $4.5\sim 5.0 \text{ mmol/L}$ 。但存在高钾血症、窦房阻滞、窦性停搏及高度房室传导阻滞者禁止补钾。应治疗心律失常,洋地黄类药物中毒出现快速心律失常时,电击能诱发室颤,因此禁止采用电复律。苯妥英钠可与洋地黄类药物争夺 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶,具有解毒效应,可采取 $100\sim 200 \text{ mg}$ 加注射用水 20 ml 缓慢静注,如情况不紧急,可口服 (0.1 mg 、 $3\sim 4$ 次/d)。出现室性心律失常可选用利多卡因。出现缓慢性心律失常,无症状者可密切观察,有症状者可给予阿托品、异丙肾上腺素,伴血流动力学障碍时可植入临时起搏器。对于严重洋地黄类药物中毒的患者,如威胁生命的心律失常、心脏骤停、高钾血症、器官功能异常和地高辛血药浓度极高时,建议使用地高辛特异性抗体^[26-27]。发生

心脏骤停时,在应用地高辛特异性抗体后心肺复苏至少持续 30 min 以上,洋地黄类药物中毒纠正后,应仔细分析中毒原因,慎重选择剂量和血药浓度监测方案,避免再次中毒。

3. 预防:应视个体情况采用小剂量,如地高辛 0.125 mg 1 次/d 或隔天 1 次。开始用药后注意观察中毒先兆,特别是消化道症状和视觉异常,对体重指数低、肾功能不全的患者应警惕。密切监测地高辛血药浓度,口服地高辛后分布到组织需要数小时,应在服用药物至少 6 h 后检测血药浓度,若采样时间在末次服药 6 h 内,检测值反映地高辛的分布相。应避免可能促发洋地黄类药物中毒的各种因素,如电解质紊乱(低钾血症、低镁血症、高钙血症、高钾血症)、心肌缺血、低氧血症、酸碱失衡、甲状腺功能异常等。应详细了解患者用药情况,熟知药物相互作用。地高辛与多种药物有相互作用,不仅可能影响疗效,还可能增加中毒风险,合用时要及时调整剂量、监测血药浓度^[28](表 2)。

三、特殊人群

要点:特殊人群使用洋地黄类药物既要遵循指南,又要个体化用药,同时需密切监测。

1. 老年患者:截至 2015 年底,我国 ≥ 60 岁的老年人口已达 2.22 亿,其中 ≥ 80 岁者占 13.9%。房颤、心衰的发病率和患病率均随年龄增加, ≥ 80 岁的人群房颤患病率近 7.5%^[29],心衰患病率可达 12%^[30]。老年心衰患者心衰恶化和再住院的风险高。DIG 亚组分析显示老年(平均年龄 72 岁)慢性 HF_rEF 患者应用地高辛后可减少 30 d 全因入院^[4]。目前使用洋地黄类药物的人群中老年患者的比例高。老年人器官功能和药物代谢能力减退,且常合并多种疾病和多重用药的情况,易发生电解质紊乱、低氧血症,洋地黄类药物中毒的风险增加。老年心衰患者以 HF_pEF 为多见(40%~80%),常合并冠心病,但临床上易误诊和漏诊^[31-32]。尸检病理研究显示高龄老年 HF_pEF 患者中心肌淀粉样变检出率高^[33],临床上应注意识别。老年患者常合并衰弱、抑郁、多重用药等,需要进行综合评估、多学科联合管理,加强患者教育,进行随访。老年患者用药前应全面评估,去除可纠正的危险因素,小剂量(0.125 mg 每日 1 次或隔日 1 次)使用,用药过程中需密切监测^[34]。

2. 妊娠期和哺乳期用药:地高辛的美国食品药品监督管理局(FDA)妊娠分级为 C 级,但目前未观察到母体及胎儿有不良反应。地高辛可通过胎盘,

表 2 地高辛与其他药物的相互作用

药物	作用机制	效果
排钾利尿剂、糖皮质激素	引起低钾血症、低镁血症	增加心律失常风险
奎尼丁、维拉帕米、胺碘酮、普罗帕酮、伊曲康唑、螺内酯	抑制 P 糖蛋白转换, 减少地高辛的清除	增加地高辛血药浓度
大环内酯类(红霉素、克拉霉素)、四环素	通过灭活肠道菌群, 增加地高辛的吸收	增加地高辛血药浓度
抑酸药、考来烯胺、甲氧氯普胺、柳氮磺吡啶	抑制地高辛的吸收	降低地高辛血药浓度
利福平	增加地高辛的代谢	降低地高辛血药浓度
拟交感神经药物	增加交感活性	增加心律失常风险
β 受体阻滞剂、维拉帕米、地尔硫草、胺碘酮	延缓窦房结或房室结传导	增加窦房或房室传导阻滞的风险
血管紧张素转化酶抑制剂	可能影响肾功能	增加地高辛血药浓度
非甾体类抗炎药	影响肾功能	增加地高辛血药浓度
中药 ^[28] (海芒果属、北五加皮、黄花夹竹桃、万年青、葶苈子、羊角拗、杠柳、福寿草、八角枫、铃蓝、黄麻子、毒箭末、海葱等)	具有类洋地黄样作用	增加地高辛血药浓度, 应尽量避免合用, 合用者应监测地高辛血药浓度

孕晚期地高辛的蛋白结合率下降, 肾脏清除增加, 导致药物排泄增加(与产后 6~10 周相比, 约增加 61%), 另外妊娠期间 P 糖蛋白活性也会增加, 应根据血药浓度调整地高辛剂量。地高辛可通过乳汁分泌, 哺乳期妇女应用须权衡利弊, 且在静脉应用洋地黄类药物 2 h 内避免哺乳^[35]。

3. 肝肾功能不全患者用药: 肾功能不全患者发生洋地黄中毒的风险增加。口服地高辛大部分以原形经肾脏排出, 地高辛血药浓度随着肾小球滤过率的降低而升高, 此外肾功能不全患者易合并电解质紊乱。血液透析不能清除体内的地高辛, 且在透析后 4~8 h, 地高辛血药浓度可出现“反跳”现象, 平均升高 20%~30%。一方面是透析后体液丢失、血容量减少所致, 另一方面是透析停止后结合于心肌、骨骼肌和其他脏器的地高辛释放入血所致^[36]。肾功能不全患者如须应用洋地黄类药物, 宜酌情减量或选用主要经肝代谢的洋地黄毒苷, 并密切监测血药浓度。

肝功能异常患者, 如需应用洋地黄类药物, 应避免使用洋地黄毒苷, 因其脂溶性高, 大多经肝代谢, 可选用地高辛, 同时也应注意监测肝功能和血药浓度。

(执笔: 王华 田庄)

核心专家组成员(以姓氏拼音为序): 白玲(西安交通大学医学院第一附属医院), 董蔚(解放军总医院), 韩雅玲(北部战区总医院), 李新立(南京医科大学第一附属医院), 刘莹(大连医科大学附属第一医院), 卢永昕(华中科技大学同济医学院附属协和医院), 田庄(北京协和医院), 王华(北京医院 国家老年医学中心), 王江(第三军医大学新桥医院), 杨杰孚(北京医院 国家老年医学中心), 周京敏(复旦大学附属中山医院), 张抒扬(北京协和医院)

专家组成员(以姓氏拼音为序): 艾力曼·马合木提(新疆医科大学第一附属医院), 白玲(西安交通大学医学院第一附属医院), 陈牧雷(首都医科大学附属北京朝阳医院), 柴珂(北京医院 国家老年医学中心), 纪立伟(北京医院 国家老年医学中心), 丁文惠(北京大学第一医院), 董蔚(解放军总医院), 葛志明(山东大学齐鲁医院), 郝国贞(河北医科大学第二医院), 侯平(辽宁中医药大学附属医院), 韩雅玲(北部战区总医院), 金玮(上海交通大学医学院附属瑞金医院), 孔洪(四川省人民医院), 黎励文(广东省人民医院), 李为民(哈尔滨医科大学附属第一医院), 李新立(南京医科大学第一附属医院), 梁延春(北部战区总医院), 刘金秋(大连医科大学附属第一医院), 刘莹(大连医科大学附属第一医院), 卢永昕(华中科技大学同济医学院附属协和医院), 毛威(浙江省中医院), 沈潞华(首都医科大学附属北京友谊医院), 孙健(吉林大学第一医院), 孙志军(中国医科大学附属盛京医院), 唐其柱(武汉大学人民医院), 田庄(北京协和医院), 王冬梅(石家庄国际和平医院), 王华(北京医院 国家老年医学中心), 王江(第三军医大学新桥医院), 吴宗贵(海军军医大学附属长征医院), 吴学思(首都医科大学附属北京安贞医院), 徐东杰(南京医科大学第一附属医院), 杨杰孚(北京医院 国家老年医学中心), 杨萍(吉林大学中日联谊医院), 张庆(四川大学华西医院), 张瑶(哈尔滨医科大学附属第二医院), 郑昭芬(湖南省人民医院), 周京敏(复旦大学附属中山医院), 周建中(重庆医科大学附属第一医院), 张抒扬(北京协和医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会心血管病学分会. 中国部分地区 1980、1990、2000 年慢性心力衰竭住院病例回顾性调查[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(8): 450-454. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2002.08.002.
- [2] Zhang Y, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart

- failure in China: results from the China Heart Failure (China-HF) Registry[J]. *J Card Fail*, 2017, 23(12): 868-875. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.09.014.
- [3] Gao Y, Chang S, Du X, et al. Association between digoxin use and adverse outcomes among patients in the Chinese Atrial Fibrillation Registry[J/OL]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2019[2019-06-28]. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40256-019-00350-8>. [published online ahead of print May 11, 2019]. DOI: 10.1007/s40256-019-00350-8.
- [4] Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, et al. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics[M]. 11th ed. New York: McGraw-Hill, 2006: 886-889.
- [5] Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, et al. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (4): CD002901. DOI: 10.1002/14651858.CD002901.pub3.
- [6] Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data[J]. *BMJ*, 2015, 351: h4451. DOI: 10.1136/bmj.h4451.
- [7] Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(8):525-533. DOI: 10.1056/NEJM199702203360801.
- [8] Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(5):551-559. DOI: 10.1093/eurjhf/hft010.
- [9] Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(2): 178-186. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi687.
- [10] Ather S, Peterson LE, Divakaran VG, et al. Digoxin treatment in heart failure—unveiling risk by cluster analysis of DIG data [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 150(3): 264-269. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.04.021.
- [11] Qamer SZ, Malik A, Bayoumi E, et al. Digoxin use and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction[J/OL]. *Am J Med*, 2019: S0002-9343(19)30443-7[2019-06-28]. [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(19\)30443-7/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(19)30443-7/fulltext). [published online ahead of print May 29, 2019]. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.05.012.
- [12] Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22(4): 955-962. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90403-n.
- [13] Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(1): 1-7. DOI: 10.1056/NEJM199307013290101.
- [14] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [15] Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(7): 660-668. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.060.
- [16] Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the AFFIRM study[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(20): 1481-1488. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs348.
- [17] Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(20): 1489-1497. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi120.
- [18] Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, et al. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(10): 1063-1074. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.060.
- [19] Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, et al. Digoxin in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(9): 1543-1550. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.06.007.
- [20] Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis[J]. *Lancet*, 2014, 384(9961): 2235-2243. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
- [21] Siu CW, Lau CP, Lee WL, et al. Intravenous diltiazem is superior to intravenous amiodarone or digoxin for achieving ventricular rate control in patients with acute uncomplicated atrial fibrillation[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(7): 2174-2179; quiz 2180. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a02f56.
- [22] Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control[J]. *J Fam Pract*, 2000, 49(1): 47-59.
- [23] Groenveld HF, Tijssen JG, Crijns HJ, et al. Rate control efficacy in permanent atrial fibrillation: successful and failed strict rate control against a background of lenient rate control: data from RACE II (rate control efficacy in permanent atrial fibrillation)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(7): 741-748. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.038.
- [24] Mulder BA, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, et al. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(11): 1311-1318. DOI: 10.1093/eurjhf/hft093.
- [25] Zyoud SH, Waring WS, Al-Jabi SW, et al. Bibliometric profile of global scientific research on digoxin toxicity (1849-2015)[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2018: 1-7. DOI: 10.1080/01480545.2018.1518453.
- [26] Pincus M. Management of digoxin toxicity[J]. *Aust Prescr*, 2016, 39(1): 18-20. DOI: 10.18773/austprescr.2016.006.
- [27] Bracken LM, Chan B, Buckley NA. Physiologically based pharmacokinetic modelling of acute digoxin toxicity and the effect of digoxin-specific antibody fragments[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2019, 57(2): 117-124. DOI: 10.1080/15563650.2018.1503288.
- [28] 吴红金, 袁国会. 心力衰竭中西医结合治疗学[M]. 北京: 清华大学出版社, 2008: 692.
- [29] Zhou Z, Hu D. An epidemiological study on the prevalence of atrial fibrillation in the Chinese population of mainland China [J]. *J Epidemiol*, 2008, 18(5): 209-216. DOI: 10.2188/jea.je2008021.
- [30] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2012, 125(1):

188-197. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182456d46.

[31] 柴珂, 王华, 李莹莹, 等. 老年射血分数保留的心力衰竭患者合并冠心病的心脏病理学特征[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(8): 710-715. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.08.018.

[32] 王华, 方芳, 柴珂, 等. 80 岁及以上老年冠心病患者临床病理特点分析[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(11): 948-953. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.11.006.

[33] 李莹莹, 朱婉榕, 柴珂, 等. 85 岁及以上射血分数保留的心力衰竭患者心肌淀粉样物质沉积分析[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(6): 438-443. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.06.006.

[34] 《老年人心房颤动诊治中国专家建议》写作组, 中华医学会老年医学分会, 中华老年医学杂志编辑委员会. 老年人非瓣膜性心房颤动诊治中国专家建议(2016)[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(9): 915-928. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.09.001.

[35] Kaye AB, Bhakta A, Moseley AD, et al. Review of cardiovascular drugs in pregnancy[J]. J Womens Health (Larchmt), 2019, 28(5): 686-697. DOI: 10.1089/jwh.2018.7145.

[36] Cheng JW, 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[J]. Pharmacotherapy, 1997, 17(3): 584-590.

(收稿日期: 2019-07-12)
(本文编辑: 徐静)

附件 1 近年相关指南和建议对洋地黄类药物的推荐

指南或建议	推荐内容	推荐类别	证据水平
2013 年 ACC/AHA 心衰管理指南	地高辛可降低 HFrEF 患者因心衰住院	II a	B
2016 年 ESC 急慢性心衰诊断和治疗指南	已接受 ACEI/ARB、β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂治疗, 仍有症状的窦性心律的 HFrEF 患者, 可考虑使用地高辛以降低全因或心衰住院风险	II b	B
	对于房颤合并心衰(NYHA 心功能 IV 级)患者, 出现快速心室率, 可考虑静脉应用洋地黄类药物以控制心室率	II a	B
	对于房颤合并心衰(NYHA 心功能 I~III 级)的患者, 若应用 β 受体阻滞剂效果不佳、不能耐受或存在禁忌时, 可考虑应用地高辛控制心室率	II a	B
中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018	应用利尿剂、ACEI/ARB/ARNI、β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂, 仍持续有症状的慢性 HFrEF 患者可使用地高辛	II a	B
	房颤伴快速心室率(>110 次/min)的急性心衰患者, 可静脉使用洋地黄类药物	II a	C
	对 β 受体阻滞剂不能耐受、有禁忌证、反应欠佳, NYHA 心功能 I~III 级、合并房颤的 HFrEF 患者可用地高辛控制心室率	II a	B
	NYHA 心功能 IV 级的心衰患者合并房颤时, 可考虑静脉应用洋地黄类药物控制心室率	II a	B
2014 年 AHA/ACC/HRS 房颤指南	房颤合并急性冠状动脉综合征的患者, 出现心衰或血流动力学不稳定时可考虑应用地高辛控制快速心室率	II b	C
	房颤合并预激综合征时应避免使用地高辛	III	B
	在无预激综合征的情况下, 可考虑静脉应用洋地黄类药物控制房颤合并心衰患者的心室率	I	B
	地高辛可用于控制房颤合并 HFrEF 患者的静息心率	I	C
	地高辛可与 β 受体阻滞剂联合应用以控制房颤合并心衰患者的静息和运动时心率	II a	B
2016 年 ESC 房颤指南	无论 LVEF 保留或降低, 控制房颤患者心室率均可考虑使用地高辛	I	B
心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2018)	口服 β 受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂(维拉帕米、地尔硫草)或地高辛, 可用于控制 LVEF ≥ 40% 的房颤患者的心室率	I	B
	口服 β 受体阻滞剂或地高辛可用于控制 LVEF < 40% 的房颤患者的心室率	I	B
	对于心衰合并房颤的患者, 可联合应用地高辛和 β 受体阻滞剂(对于 HFpEF 患者可应用非二氢吡啶类钙通道阻滞剂)控制静息或活动时心室率	II a	B
	腺苷、洋地黄类药物、β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙通道阻滞剂用于预激综合征伴房颤的患者可能有害, 因以上药物可能会加快心室率	III	B
	血流动力学稳定的急性房颤患者控制心室率: 无心衰者(LVEF ≥ 40%)可选用 β 受体阻滞剂(美托洛尔、艾司洛尔等)、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂(维拉帕米、地尔硫草等)、洋地黄类药物; 合并心衰者(LVEF < 40%)可选用 β 受体阻滞剂或洋地黄类药物	I	B

注: ACC 为美国心脏病学会, AHA 为美国心脏协会, ESC 为欧洲心脏病学会, HRS 为心律协会, NYHA 为纽约心脏协会; ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂, ARB 为血管紧张素 II 受体拮抗剂, ARNI 为血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂; HFrEF 为射血分数降低的心力衰竭, HFpEF 为射血分数保留的心力衰竭, LVEF 为左心室射血分数; 心衰为心力衰竭, 房颤为心房颤动