

# 隆我心注射劑

衛署藥輸字第 009714 號

## Lanoxin Digoxin Injection 0.5mg B.P.

本藥限由醫師使用

### 【成分】

Digoxin (長葉毛地黃苷)

Lanoxin 注射劑：為一澄清無色之滅菌水溶液，每 ml 含 Digoxin 250 $\mu$ g，每安瓿含 2ml。

### 【適應症】

心臟衰竭、心房撲動、心房纖維顫動、陣發性上心室性心搏過速。

### 【說明】

心臟衰竭：Lanoxin 適用於治療慢性心臟衰竭，此類病人的主要問題為心臟收縮功能失調。尤其對心室擴大病人療效特別強。

Lanoxin 特別適用於伴有心房纖維顫動之心衰竭。

上心室性心律不整：Lanoxin 可用於治療某些上心室性心律不整，特別是慢性心房撲動及纖維顫動。

### 【用法用量】

Lanoxin 劑量需依據個人年齡、精瘦體重及腎功能而裁定。

建議劑量只能作為初期使用原則。

變更劑量時必須考慮注射型與口服型 Digoxin 在生體可用率方面的差異。舉例來說，如果患者從口服改為接受靜脈注射，則劑量應調降大約 33%。

### 【監測】

Digoxin 血清濃度可用 ng/ml 之 Conventional Units 或 nmol/L 之 SI 單位表示之。ng/ml 乘以 1.28 就可變成 nmol/L。

Digoxin 血清濃度可用放射免疫測定法來測定。

在 Lanoxin 最後一次劑量給藥後 6 小時或 6 小時以上抽血。

最有效之 Digoxin 血清濃度範圍並未有嚴格規定，DIG(Digitalis Investigation Group)研究曾對心臟衰竭患者進行數次事後分析，結果顯示低 Digoxin 血清濃度(0.5 – 0.9 ng/ml)可降低致死率與住院率。儘管較高 Digoxin 血清濃度(> 1 ng/ml)可降低病人因心臟衰竭而住院，但致病率及致死率也提高。因此，最低 Digoxin 血清濃度的理想範圍介於 0.5 ng/ml (0.64 nanomol/L)到 1.0 ng/ml (1.28 nanomol/L)。

Digoxin 毒性較常發生在血清濃度高於 2.0 ng/ml 的情況，但是，低於該血清濃度值也可能出現毒性。無論如何，在判斷患者症狀是否因 digoxin 引起時，患者臨床狀況加上血清鉀離子濃度和甲狀腺功能皆是重要因素(參考用藥過量)。

其他強心配醣體，包括 digoxin 代謝物在內，會干擾目前所有的測定法，在臨床狀況與測定濃度不相稱時應想到這一點。

### 【Lanoxin 注射劑稀釋法】

Lanoxin 注射劑可以不經稀釋直接使用，或以至少四倍量之下列稀釋用溶液稀釋後使用。四倍稀釋為 2ml 安瓿加 6ml 稀釋用溶液。稀釋用溶液少於四倍量可能導致沈澱產生。

以 1 比 250 比例將每 ml 250 $\mu$ g 之 Lanoxin 注射劑稀釋後(例如：一支含 500 $\mu$ g 之 2ml 安瓿加入 500ml 之輸注溶液中)，與下列輸注液相容且在室溫(20 至 25°C)下可安定 48 小時：

氯化鈉靜脈輸液，B.P. 0.9% W/V

氯化鈉(0.18% W/V)及葡萄糖(4% W/V)靜脈輸液，B.P.

葡萄糖靜脈輸液，B.P. 5% W/V

應在完全無菌狀態下稀釋或即將使用前才稀釋。未用完溶液應丟棄。

### 【成人及 10 歲以上兒童】

#### 【注射給藥負荷量】

**注意：**對於那些前二星期內未曾給予強心配醣體之患者。

Lanoxin 注射劑的總負荷量為 500 至 1000 $\mu$ g (0.5~1.0mg)，依年齡、精瘦體重及腎功能而定。總負荷量應分次給藥，第一次約給予全部劑量的一半，剩餘劑量依 4 至 8 小時的間隔分次給藥。每給予一次額外劑量時皆應評估臨床反應。

每次劑量皆應使用靜脈輸注 10 至 20 分鐘的速度給藥(參考[稀釋])。

#### 【維持劑量】

維持劑量應依據每日經由排泄流失的尖峰體內儲存量百分比而定。下列公式臨床應用很廣泛：

$$\text{維持劑量} = \text{尖峰體內儲存量} \times \frac{\text{每日流失量 \%}}{100}$$

在此處：尖峰體內儲存量 = 負荷量

$$\text{每日流失量 \%} = 14 + \frac{\text{肌酸酐廓清率 (C}_{cr}\text{)}}{5}$$

C<sub>cr</sub> 為修正到 70kg 體重或 1.73m<sup>2</sup> 體表面積之肌酸酐廓清率。若只有血清肌酸酐(S<sub>cr</sub>)濃度，則可用下列公式估計男性 C<sub>cr</sub> (修正至 70kg 體重)：

$$C_{cr} = \frac{(140 - \text{年齡})}{S_{\alpha} (\text{mg}/100 \text{ ml})}$$

注意：若所獲得血清肌酸酐值單位為  $\mu\text{mol/L}$ ，必須用下列公式轉換成  $\text{mg}/100\text{ ml}$  ( $\text{mg}\%$ )：

$$S_{cr}(\text{mg}/100\text{ ml}) = \frac{S_{cr}(\mu\text{g}/\text{L}) \times 113.12\text{ ml}}{10000}$$
$$= \frac{S_{cr}(\mu\text{mol}/\text{L})}{88.4}$$

此處 113.12 為肌酸酐的分子量。

女性方面：得到的結果應乘以 0.85。

注意：這些公式不適用於兒童的肌酸酐廓清率。

實際運用時，這表示大部分心衰竭患者可給予每日 125 至 250 $\mu\text{g}$  (0.125~0.25mg) digoxin 作為維持劑量，但對於那些 digoxin 副作用敏感較高的患者，每日 62.5 $\mu\text{g}$  (0.0625mg) digoxin 或 62.5 $\mu\text{g}$  以下 digoxin 之維持量即足夠。相反的，有些病人則需要較高的劑量。

#### 新生兒、嬰兒及 10 歲以下兒童(在前二星期內未曾給予強心配醣體之患者)

若開始 Lanoxin 治療前二星期內曾給予其他強心配醣體，則應考慮 Lanoxin 之最佳負荷量將少於下列建議劑量。

新生兒（特別是未足月新生兒）的 digoxin 腎廓清率較低，因此應就一般的劑量準則做適度的減量。

兒童依體重或體表面積調整劑量，通常比成人需要更高比例的劑量，調整劑量的方法如下表所示。10 歲以上兒童按體重採用成人劑量。

#### ◆ 靜脈負荷量：

應依下表給藥：

小於 1.5 kg 之未足月新生兒	20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24 小時內
1.5 至 2.5 kg 之未足月新生兒	30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24 小時內
足月新生兒至 2 歲兒童	35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24 小時內
2 至 5 歲兒童	35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24 小時內
5 至 10 歲兒童	25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 24 小時內

負荷量應分次給藥，第一次約給予全部劑量的一半，剩餘劑量依 4 至 8 小時的間隔分次給藥。每給予一次額外劑量時皆應評估臨床反應。每次劑量皆應使用靜脈輸注 10 至 20 分鐘的速度給藥(參考[稀釋])。

#### ◆ 維持劑量：

應依下表給藥：

未足月新生兒	每日劑量 = 24 小時負荷量(靜脈注射或口服)的 20%。
足月新生兒及 10 歲以下兒童	每日劑量 = 24 小時負荷量(靜脈注射或口服)的 25%。

這些劑量表僅供參考，應以仔細觀察臨床反應及監測血清 digoxin 濃度(參考[監測])作為小兒科患者調整劑量之依據。

#### 老年人

對於老年人應使用低於非老年人的 Lanoxin 劑量，否則會因老年人常有之腎功能障礙及低精瘦體重而影響 Lanoxin 之藥物動力學，之後產生高血清 digoxin 濃度及相關之毒性。應定期監測血清 digoxin 濃度及避免低血鉀。

#### 特殊族群病人之建議劑量

參考[警語和注意事項]。

#### 【禁忌症】

Lanoxin 禁用於：

- 間歇性完全心阻斷或二級房室阻斷，尤其是曾有 Stokes-Adams 發作病史之患者。
- 因強心配醣體中毒引起之心律不整。
- 伴有副房室路徑之上心室性心律不整，例如 Wolff-Parkinson-White 症候群，除非曾評估過該副路徑之電生理特性及 digoxin 對這類特性可能造成之有害作用。若已知或懷疑存在副路徑而無上心室性心律不整病史，同樣也禁用 Lanoxin。
- 心室性心搏過速或心室性纖維顫動。
- 肥厚性阻塞心肌病變，除非同時有心房纖維顫動及心衰竭，但即使如此若要使用 Lanoxin 仍要特別小心。
- 已知對 digoxin、其他 Digitalis 配醣體或其任何成分過敏的患者。

#### 【警語和注意事項】

##### 心律不整

Digoxin 毒性可能產生心律不整，其中某些可能與可用 digoxin 治療之心律不整類似。例如，伴有各種房室阻斷之心房心搏過速其節律在臨床上與心房纖維顫動極為類似，必須特別小心。

Digoxin 治療心律不整的許多效果來自於某種程度之房室傳導阻斷。無論如何當已存在不完全房室阻斷時，可預期會有阻斷之快速進行。對於完全心阻斷患者，可能會抑制其自發性心室脫逃(idioventricular escape)節律。

##### 竇房障礙

對於某些竇房障礙患者(例如病竇症候群)，digoxin 可能會導致或加重竇性心搏過慢或引起竇房阻斷。

##### 心肌梗塞

心肌梗塞剛發生的時期並不禁用 digoxin。但是，某些患者在這種情況下使用強心劑可能會造成心肌對氧的需求量大增與缺血的現象。部分回溯性追蹤研究也指出 digoxin 會增加死亡風險。但須牢記心肌梗塞後可能有低血鉀患者，其心律不整的可能性增加，且在血液動力學方面可能有不穩定的情況。同時必須記住直流電心臟電擊後使用上的限制。

#### **心臟類澱粉沉積症**

一般而言，應避免使用 digoxin 治療心臟類澱粉沉積症所引起的心衰竭。但是，如果沒有其他適當的治療方式，則 digoxin 可用於控制心臟類澱粉沉積症與心房纖維顫動患者的心室速率。

#### **心肌炎**

在罕見情況下，digoxin 可能引起血管收縮，故應避免用於罹患心肌炎的患者。

#### **壞血性心臟疾病(beri beri heart disease)**

對於壞血性心臟疾病(beri beri heart disease)的患者，若未同時治療潛在的硫胺素(thiamine)缺乏症，可能無法對 digoxin 產生適當反應。曾有報告發表指出 digoxin 可能會抑制腳氣病性心臟病者的肌細胞 thiamine 的再吸收。

#### **侷限性心包膜炎**

Digoxin 不應用於治療侷限性心包膜炎，除非是用於控制心房纖維顫動的心室速率或改善收縮功能不全的情況。

#### **運動的耐受性**

對於左心室收縮功能不全但竇律正常的患者，digoxin 能夠改善其對運動的耐受性。血液動力學概況的提升可能會也可能不會有所影響。但是，digoxin 於靜態下用於上心室性心律不整患者的成效最為顯著，運動時的成效較不明顯。

#### **停用**

針對使用利尿劑與 ACE 抑制劑或單用利尿劑的患者而言，已發現突然停用 digoxin 會導致臨床病情惡化。

#### **心電圖**

Digoxin 在治療劑量下可能導致心電圖上顯示的 PR 間隔延長及 ST 段下降。

運動狀態下進行測試時，digoxin 可能使心電圖顯示偽陽性 ST-T 變化。此電生理現象是藥物預期的作用，不代表出現藥物毒性。

#### **強心配醣體**

對於曾在兩星期前使用強心配醣體的患者，建議其初始劑量要重新考慮，並考慮減量。

#### **腎功能障礙**

若為年長患者或是有其他原因導致 digoxin 的腎臟廓清率變差，則應重新考量給藥建議。應考慮同時減少初始與維持劑量。

#### **監測**

對於接受 digoxin 治療的患者，應定期評估其血清電解質與腎臟功能(血清肌酸酐濃度)；評估的頻率視臨床情況而定。

測定血清 digoxin 濃度對於決定是否需要增加 digoxin 劑量相當有用，但是其他配醣體與類似 digoxin 的内生性物質可能在測定時產生交互反應，而產生偽陽性的結果。此時暫時停用 digoxin 且仔細觀察可能比較適當。

#### **給藥方式**

肌肉注射給藥會造成疼痛而且可能引起肌肉壞死。不建議採用這種投藥途徑。雖然有許多患有慢性鬱血性衰竭的患者可以由急性的 digoxin 給藥而獲得改善，仍有一些患者不會導致持續的，明顯的或持久的血液動力學的改善。因此，評估每一位病患的長期持續使用 Lanoxin 的個別反應是相當重要的。

快速靜脈注射可能引起血管收縮而產生高血壓及/或減少冠狀血流。因此對於高血壓性心衰竭及急性心肌梗塞患者而言，緩慢靜脈注射十分重要。

#### **嚴重呼吸疾病**

嚴重呼吸疾病患者，可能會增加心肌對 digitalis 配醣體之敏感性。

#### **低血鉀**

低血鉀會使心肌對於強心配醣體作用特別敏感。

#### **缺氧、低血鎂及高血鈣**

缺氧、低血鎂及顯著的高血鈣會增加心肌對強心配醣體的敏感性。

#### **甲狀腺疾病**

甲狀腺疾病患者使用 digoxin 須小心。甲狀腺功能不全時應減少 digoxin 初始及維持劑量。甲狀腺亢進患者具有相當的 digoxin 抗藥性故須增加劑量。在甲狀腺毒症療程當中，當甲狀腺毒症已獲得控制時應減少劑量。

#### **吸收不良**

吸收不良症候群或胃腸重建(reconstructions)的病人可能需要較高的 digoxin 劑量。

#### **直流電心臟電擊**

直流電心臟電擊引發之心律不整危險性，當 digitalis 毒性存在時會大幅增加，增加幅度與所使用的心臟電擊能量成比例。

對於正在服用 digoxin 的患者選擇性使用直流電心臟電擊時，應在電擊前停用 digoxin 24 小時。遇到緊急狀況時，例如心臟停止，若用心臟電擊應使用最低有效能量。

直流電心臟電擊不適用於治療因強心配醣體引起的心律不整。

#### **【藥物交互作用】**

交互作用可能因腎排泄作用、組織結合、血漿蛋白結合、體內分佈、腸吸收能力、P-糖蛋白 (P-glycoprotein) 活性及對 digoxin 的敏感度而發生。如欲將任何藥物與 digoxin 併用，最好先考慮交互作用的可能性，當有任何疑慮時應測定 digoxin 血清濃度。

Digoxin 是 P-糖蛋白(P-glycoprotein)的受質。因此，P-糖蛋白抑制劑可能會強化 digoxin 的吸收及/或降低其腎臟廓清率，進而增加 digoxin 的血液濃度。誘導 P-糖蛋白則會降低 digoxin 血中濃度。

#### **應避免與下列藥品併用**

##### **◆ 併用時，會增強 digoxin 作用的藥品：**

Digoxin 與腎上腺 β 受體阻斷藥物併用時，可能增加房室傳導所需的時間。

會引發低血鉀或細胞內鉀缺少的藥物(例如：鋰鹽、皮質類固醇、carbenoxolone、部分利尿劑等)可能增加對於 Lanoxin 的敏感度。

Digoxin 與利尿劑 (例如 loop、hydrochlorothiazide) 併用時，應密切監測血中電解質濃度及腎功能。

鈣(特別是經由靜脈注射方式快速投予)可能讓使用 digitalis 的患者出現嚴重心律不整。

擬交感神經作用劑能使心跳加速，進而誘發心律不整，也可能引發低血鉀，導致心律不整或使其惡化。Digoxin 與擬交感神經作用劑併用將提高心律不整的風險。

## 與下列藥品併用時應特別注意

### ◆ 併用時，會增強 digoxin 作用的藥品：

Amiodarone、flecainide、prazosin、propafenone、quinidine、spironolactone、巨環內酯類抗生素，如：erythromycin 與 clarythromycin、tetracycline (可能還包括其他抗生素)、gentamicin、itraconazole、isavuconazole、quinine、trimethoprim、alprazolam、indomethacin、propranolol、nefazodone、atorvastatin、cyclosporine、epoprostenol (短暫)、血管加壓素 (vasopressin) 受體拮抗劑 (tolvaptan 與 conivaptan)、carvedilol、ritonavir/含 ritonavir 藥物組合、taleprevir、dronedarone、ranolazine、telmisartan、lapatinib、ticagrelor、daclatasvir、flibanserin、mirabegron、simeprevir、velpatasvir、canagliflozin、ivacaftor 及 vandetanib。

心衰病人併用 digoxin 與 sennosides 時，digoxin 毒性風險可能會中等程度提高。

接受 digoxin 治療的患者，較容易出現因 suxamethonium 加重 (suxamethonium-exacerbated) 的高血鉀影響。

會改變動脈血管輸出、輸入張力的藥品也可能會影響腎絲球過濾。血管收縮素轉化酶抑制劑 (ACEIs) 及血管收縮素受體阻斷劑 (ARBs) 會減弱由第二型血管收縮素主導的血液輸出時動脈血管收縮，而非類固醇類消炎止痛藥 (NSAIDs) 及環氧化酶-2 抑制劑 (COX-2 inhibitors) 則會減弱由前列腺素主導的血液輸入時動脈血管收縮。ARBs、ACEIs、NSAIDs 及 COX-2 抑制劑等藥品，對 digoxin 的藥物動力學及其參數皆無顯著改變，但是有些病人的腎功能會受這四類藥品影響，因而使 digoxin 濃度升高。

鈣通道阻斷劑可能會增加或不影響 digoxin 血清濃度。

Verapamil、felodipine 與 tiapamil 會增加 digoxin 血清濃度。Nifedipine 與 diltiazem 可能增加或不影響 digoxin 血清濃度。Isradipine 不會影響 digoxin 血清濃度。已知鈣離子阻斷劑，特別是 diltiazem 及 verapamil，對竇房結及房室結傳導有抑制作用。

### ◆ 併用時，會減弱 digoxin 作用的藥品：

制酸劑、某些膨脹性緩瀉劑、kaolin-pectin、acarbose、neomycin、penicillamine、rifampicin、部分細胞抑制劑 (cytostatics)、metoclopramide、sulphasalazine、adrenaline、salbutamol、cholestyramine、phenytoin、St John's wort (*Hypericum perforatum*)、bupropion 及 經腸道的營養補充劑。

有或沒有 digoxin，bupropion 與其血液中的主要代謝物都能刺激經由 OATP4C1 的 digoxin 運輸。已知 digoxin 是近端腎小管基底側 OATP4C1 的受質，bupropion 及其代謝物與 OATP4C1 結合後，可能增加 digoxin 運輸，因此提高 digoxin 的腎排除。

## 其他交互作用

Milrinone 不會改變穩定狀態之 digoxin 血清濃度。

## 【生育力、懷孕及授乳】

### 生育力

尚無 digoxin 影響人類生育力的資料。

對於 digoxin 是否具致畸性，亦無相關資料。

### 懷孕

孕婦不禁用 digoxin，但孕婦所需劑量較難預測。有些人懷孕時需要增加 digoxin 的劑量。如同其他藥物，孕婦使用 digoxin 應先衡量治療對孕婦之益處是否大於對胎兒可能造成的風險。

即使產前大量暴露於毛地黃 (digitalis) 的配方，當母體的 digoxin 血清濃度仍在正常範圍時，目前未觀察到胎兒或新生兒出現任何明顯的不良反應。雖然根據推斷，digoxin 對子宮肌層的直接作用可能導致相對早產與較低的出生體重，不過無法排除此類結果是既有心臟疾病所導致的可能性。過去曾成功在母體投予 digoxin 治療胎兒之心搏加速及鬱血性心衰。

曾有通報過胎兒的不良反應在母體有毛地黃中毒的情況。

### 授乳

Digoxin 會分泌在乳汁中，但分泌量極少，使用 digoxin 期間不必停止餵奶。

## 【對開車及操作機械能力的影響】

接受 digoxin 治療的患者曾通報過中樞神經系統與視力障礙等問題，所以患者在開車、操作機器或參與具危險性的活動前應小心。

## 【不良反應】

一般而言，digoxin 的不良反應視劑量而定，只會在使用的劑量高於達到治療效果所需之劑量時發生。

亦即，在建議的劑量範圍或是具有療效的血清濃度範圍內使用 digoxin，並特別注意併用藥物與相關情況時，不良反應是不常見的。

以下根據系統器官類別與發生頻率列出不良反應。發生頻率的定義如下：極常見 ( $\geq 1/10$ )；常見 ( $\geq 1/100$  但  $< 1/10$ )；不常見 ( $\geq 1/1000$  但  $< 1/100$ )；罕見 ( $\geq 1/10,000$  但  $< 1/1000$ )；極罕見 ( $< 1/10,000$ )，含零星通報案例。一般是根據臨床研究資料判定為極常見、常見或不常見。安慰劑組的發生率也列入考慮。在上市後監測期間發現的藥物不良反應是屬於罕見或極罕見 (含零星通報案例) 的。

系統器官分類	發生頻率	不良反應
血液與淋巴系統異常	極罕見	血小板過少
代謝與營養異常	極罕見	食慾減低
精神方面異常	不常見	抑鬱
	極罕見	精神異常、神情呆滯、混亂狀態
神經系統異常	常見	中樞神經系統異常、頭暈
	極罕見	頭痛
眼睛異常	常見	視力不良 (視力模糊或黃視症)
心臟異常	常見	心律不整、傳導異常、雙聯脈、三聯脈、PR 延長、竇性心搏過慢
	極罕見	上心室性快速心律不整、心房性心搏過速 (伴隨或無伴隨阻斷)、節性心搏過速、心室性心律不整、心室性期外收縮、心電圖 ST 段下降
胃腸異常	常見	噁心、嘔吐、腹瀉
	極罕見	腸缺血、腸壞死
皮膚與皮下組織異常	常見	疹*
生殖系統與乳房異常	極罕見	男性女乳症*
全身性的異常與用藥部位問題	極罕見	疲勞、身體不適、虛弱

\* 參見「特定不良反應描述」

#### 特定不良反應描述

皮膚與皮下組織異常：蕁麻疹或猩紅熱樣特色的皮膚疹可能伴有明顯的嗜伊紅性白血球過多

生殖系統與乳房異常：長期給藥可能有男性女乳的症狀

#### 【用藥過量】

##### 症狀及病徵

毒性症狀與病徵，一般與不良反應部分所述類似，但可能更常發生或更為嚴重。

Digoxin 毒性的病徵與症狀在濃度高於 2.0 nanograms/mL (2.56 nanomol/L)較常出現，但因不同個體而有差異。判斷患者的症狀是否係因 Digoxin 所引起時，患者臨床狀況加上血清電解質濃度和甲狀腺功能都是重要因素(參考用法、用量)。血液透析病人使用 digoxin 與致死率提高有相關，其中以透析前低血鉀病人的風險最高。

##### 成人

臨床觀察發現，無心臟病的成年人過量服用 10 至 15 mg digoxin 會有半數死亡。若無心臟病的成年人服用超過 25 mg 的 digoxin，會造成死亡或只對 digoxin 結合性抗體段 Fab 有反應之進行性中毒。

##### 心臟徵狀

急性與慢性毒性最常見的嚴重病徵為心臟徵狀。心臟作用一般會在用藥過量後 3 至 6 小時達高峰，可能持續 24 小時或更久的時間。Digoxin 毒性幾乎可能導致任何類型的心律不整。常見同一患者出現多種心律不整。此心律不整包括伴隨各種房室(AV)阻斷的陣發性心房性心搏過速、節性心律加速、慢速心房纖維顫動(心室速率變化極小)以及雙向心室性心搏過速。

心室早期收縮(PVC)往往是最早、最常見的心律不整。雙聯脈或三聯脈也經常發生。

竇性心搏過慢與其他心搏過慢極為常見。

也常觀察到第 1、2、3 級心律阻斷與房室分離。

早期毒性可能只呈現 PR 間隔延長。

心室性心搏過速也可能是毒性的徵狀。

因 digoxin 毒性引起的無收縮或心室性纖維顫動造成心臟停止，通常是致命的。

出現急性而大量的 digoxin 過量時，可能因為鈉鉀(Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)幫浦受到抑制而導致輕度至明顯的高血鉀。低血鉀可能會增加毒性(參考警告與注意事項)。

##### 非心臟方面的徵狀

不論是急性或慢性毒性，胃腸症狀都極為常見。多數文獻報告中有約半數的患者在心臟徵狀前都會出現此類症狀。過去曾通報的食慾不振、噁心及嘔吐等症狀發生率高達 80%。此類症狀通常會在用藥過量初期出現。

不論是急性或是慢性毒性，都可能出現神經與視力方面的徵狀。頭暈、多種中樞神經系統障礙、疲勞與身體不適等極為常見。最常發生的視力障礙為視野色差(主要呈現黃綠色)。即使其他毒性病徵已消失，此類神經與視力方面的症狀仍可能持續存在。

慢性毒性方面，可能以非特定的心臟外症狀(例如：身體不適與無力)為主要病徵。

##### 兒童

臨床觀察發現，1 至 3 歲無心臟病兒童過量服用 6 至 10 mg digoxin 似乎是造成半數患者死亡的劑量。

1 至 3 歲無心臟病兒童服用超過 10 mg digoxin 時，若未給予抗體段 Fab 治療會造成死亡。

對於兒童的毒性徵狀多發生在 digoxin 負荷量導入期間或結束不久後出現。

##### 心臟徵狀

兒童也會出現與成人相同的心律不整或綜合型心律不整。兒童患者比較不常出現竇性心搏過速、上心室性心搏過速與快速心房纖維顫動。

兒童患者比較可能出現房室傳導障礙或竇性心搏過慢。

心室異脈較不常見，但是曾經通報在大量用藥過量的情況下出現心室異脈、心室性心搏過速與心室性纖維顫動等。

以新生兒而言，毒性常見的病徵包括竇性心搏過慢或竇性心搏停止及/或 PR 間隔延長。嬰幼兒較常出現竇性心搏過慢。對於年齡較大的兒童，最常見的傳導異常為房室阻斷。

未進一步證實前，使用 digoxin 的兒童若出現任何心律不整或心臟傳導變化，均應假設係由 digoxin 所引起。

##### 心臟以外的徵狀

相較於成人觀察到的結果，類似而常見的心臟以外徵狀包括胃腸、中樞神經系統與視力方面的病徵。但是噁心與嘔吐在嬰幼兒中較少見。

除了建議劑量下所觀察到的副作用外，用藥過量時也曾出現體重減輕(發生在年齡較大的嬰幼兒)、嬰兒生長遲緩、因腸繫膜動脈缺血而導致腹部疼痛、嗜睡與行為障礙，包括精神病徵狀等。

##### 治療方式

若發生低血鉀，必須依病情緊急性用口服或靜脈注射之鉀補充劑矯正。當使用大量 Lanoxin 時，可能會因骨骼肌釋出鉀離子而引起高血鉀。對 digoxin 過量患者給予鉀劑之前，應確知其血清鉀濃度。

心搏過慢可能對 atropine 有反應，但可能須使用暫時性心臟節律器。心室性心律不整可能對 lignocaine 或 phenytoin 有反應。

透析對於移除體內具潛在威脅生命之中毒濃度 digoxin 並不特別有效。

Digoxin 專一性抗體 Fab 用來專門治療 digoxin 毒性且非常有效。靜脈投予 digoxin 專一性(ovine)抗體段(Fab)能快速恢復因 digoxin、digitoxin 及相關配醣體嚴重中毒引起之併發症。詳情請參考抗體段相關文獻。

#### 【藥理學特性】

#### 【藥物效力學】

藥理治療類別：心臟治療，強心配醣體

ATC Code: C01AA05

#### 作用機轉

Digoxin 可直接作用，增加心肌收縮性。此效果與較低範圍的劑量成比例，部分效果甚至在極低的劑量下即可達到；即使在心肌正常時也有效果，但此時則不具生理效益。Digoxin 的主要作用專為抑制三磷酸核苷以及鈉鉀離子(Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)的交換活動，細胞膜內外的離子分佈改變會

增加鈣離子流入量，進而提升興奮-收縮耦合作用時可用的鈣離子量。因此，在細胞外的鉀濃度低時，digoxin 效果明顯提升；高血鉀時的作用則相反。

Digoxin 對於自主神經系統的細胞也是發揮相同的基本作用，即抑制鈉鉀離子交換機制，刺激這些細胞對心臟發揮間接作用。Digoxin 讓迷走神經傳出衝動增加、交感神經張力降低，經由心房與房室節減弱衝動傳導的速率。此即，digoxin 的最主要效益為減緩心室速率。

#### **藥效學作用**

心臟收縮力間接改變的另一個原因為，自主神經活動改變以及直接靜脈刺激造成的靜脈順應性改變(venous compliance)。直接與間接活動之間的交互作用主導整個循環反應，但是並非所有人的情況均相同。若有特定上心室性心律不整的情況，主要會以神經為媒介減緩房室傳導。

心衰竭患者出現神經激素活化的程度，與臨床惡化情況以及死亡風險增加的幅度有關。在不考慮強心作用的影響下，Digoxin 可以減少交感神經系統與腎素-血管收縮素系統的活化情況，可能對存活率造成有利的影響。目前尚不清楚此結果是否與直接的交感神經抑制作用或感壓反射(baroreflex)機制致敏化(re-sensitizing)有關。

#### **【藥物動力學】**

##### **吸收**

靜脈注射一次負荷劑量在 5 至 30 分鐘內即可觀察到藥效，此種作用在 1 至 5 小時達到高峰。

##### **分佈**

從中心到周邊腔室的 digoxin 初期分佈一般會持續 6 至 8 小時。之後 digoxin 的血清濃度會逐漸下降，視人體排出 digoxin 的速度而定。較大的分佈容量(健康自願受試者  $V_{d_{ss}}=510$  公升)代表 digoxin 可大範圍地與人體組織結合。心臟、肝臟與腎臟的 digoxin 濃度最高；心臟的濃度平均為全身循環的 30 倍。雖然骨骼肌內的濃度低很多，但是仍不可忽略該存量，因為骨骼肌佔人體總重量的 40%。血漿內循環的 digoxin 有一小部分(大約佔 25%)與蛋白質結合。

##### **代謝**

Digoxin 的主要代謝物為 drodigoxin 與 digoxygenin。

##### **排泄**

主要的排泄途徑是原型藥物經由腎臟分泌排出。

Digoxin 是 P-糖蛋白的受質。P-糖蛋白為腸細胞細胞膜尖端上流出的蛋白，可能會限制 digoxin 的吸收。近曲腎小管內的 P-糖蛋白可能在腎臟排出 digoxin 方面扮演重要角色(參考藥物交互作用)。

對健康自願受試者進行靜脈注射後 6 天的追蹤期間發現，60 至 75%的 digoxin 劑量以原型排入尿液中。研究證實 digoxin 的人體總廓清率與腎臟功能直接相關。因此，digoxin 每日排出百分比為肌酸酐廓清率的函數，可藉由穩定的血清肌酸酐進行預測。在健康的對照組內，Digoxin 總廓清率與腎臟廓清率分別為  $193 \pm 25$  ml/min 與  $152 \pm 24$  ml/min。

腎功能正常的患者，digoxin 的最終排泄半衰期為 30-40 小時。

由於 digoxin 大部分會與組織結合而非透過血液在體內循環，故無法經由心肺分流有效排出體外。此外，在 5 小時的血液透析過程中只有大約 3%的 digoxin 劑量排出體外。

##### **特殊患者族群**

###### **- 新生兒、嬰兒以及 10 歲以下兒童**

新生兒剛出生時的 digoxin 腎臟廓清率不足，故必須仔細觀察並據以適度調整劑量。早產兒尤其明顯，因為腎臟廓清率與腎臟功能的成熟度成正比。新生兒 3 個月大時 digoxin 的廓清率為  $65.6 \pm 30$  ml/min/ $1.73$  m<sup>2</sup>，而 1 週大時只有  $32 \pm 7$  ml/min/ $1.73$  m<sup>2</sup>。過了新生兒時期後，依體重或體表面積而定，兒童通常比成人需要更高比例的劑量。

###### **- 腎功能障礙**

腎功能障礙患者的 digoxin 最終排泄半衰期會延長；以無尿患者而言，可能大約 100 小時。

#### **【非臨床資訊】**

##### **致癌性、突變性**

在體外研究中，digoxin 並未顯現基因毒性(Ames 測試及小鼠淋巴瘤致突變分析)。目前尚無有關 digoxin 致癌可能性的資料。

#### **【藥物資訊】**

保存期限：詳見外包裝標示。

保存條件：25°C 以下避光儲存。

包裝：2 毫升、2、5、25、100 支安瓿裝。

賦形劑：Ethanol, Propylene Glycol, Citric Acid Monohydrate, Sodium phosphate dibasic anhydrous, Water for Injections

DIG-1901-01

CCDS v20



藥商：安沛國際有限公司

地址：台北市敦化南路 2 段 207 號 20 樓

製造廠：GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

廠址：Strada Provinciale Asolana, 90 San Polo di Torriole 43056 Parma, Italy