

Дядык А. И., Ефременко В. А., Куглер Т. Е., Мальцева Н. В., Приколота О. А.
«ДонНМУ им. М. Горького», 83003, Украина, Донецк, пр-кт Ильича, д. 16

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИГИТАЛИСНОЙ ТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова: сердечные гликозиды, дигиталисные препараты, дигоксин, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, летальность, частота госпитализаций

Ссылка для цитирования: Дядык А. И., Ефременко В. А., Куглер Т. Е., Мальцева Н. В., Приколота О. А.
Оптимизация дигиталисной терапии в клинической практике. Кардиология. 2018;58(55):13–19

РЕЗЮМЕ

В последние годы наблюдается отчетливое снижение частоты применения дигиталисных препаратов у больных с СН при синусовом ритме и фибрилляции предсердий. Результаты опубликованных исследований часто противоречат друг другу. Одни из них ставят под сомнение благоприятный эффект дигоксина у больных с СН, другие опровергают увеличение летальности и частоты госпитализаций, ассоциированных с применением дигоксина. В связи с этим мы сочли важным беспристрастно проанализировать эти сообщения и отразить современные взгляды на механизмы действия сердечных гликозидов, особенности фармакокинетики и возможности оптимизации дигиталисной терапии в кардиологической практике.

Dyadyk A. I., Efremenko V. A., Kugler T. E., Maltseva N. V., Prykolota O. A.
M. Gorky Donetsk National Medical University, Prospekt Iljicha 16, Donetsk 83003, Ukraine

OPTIMIZATION OF DIGITALIS THERAPY IN CLINICAL PRACTICE

Keywords: cardiac glycosides, digitalis, digoxin, heart failure, atrial fibrillation, lethality, hospitalizations

For citation: Dyadyk A. I., Efremenko V. A., Kugler T. E., Maltseva N. V., Prykolota O. A.
Optimization of digitalis therapy in clinical practice. Kardiologiya. 2018;58(55):13–19

SUMMARY

In recent years there has been a marked decrease in cardiac glycosides use in patients with heart failure in sinus rhythm and atrial fibrillation. The results of published studies contradict each other. Some of them doubt the favorable effect of digoxin in patients with heart failure; others refute the increase in the lethality and frequency of hospitalizations associated with the use of digoxin. In this regard, we found it important to analyze these reports impartially and reflect modern views on the mechanisms of cardiac glycosides, the pharmacokinetics and the possibility of optimizing digitalis therapy in cardiac practice.

Применение сердечных гликозидов (СГ) берет свое начало с 1785 года, когда английский врач W. Withering (1741-1799) в своей книге «An account of the foxglove and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy, and other diseases» («Описание наперстянки и некоторых проблем ее применения с практическими замечаниями о водянке и других заболеваниях») описал положительный эффект наперстянки у больных с СН [1].

Сердечные гликозиды представляют большую группу структурно и фармакодинамически сходных веществ, содержащихся в растениях. СГ получают из листьев наперстянки пурпуровой (дигитоксин, кордигит); листьев наперстянки шерстистой (дигоксин, изоланид); из семян строфанта (строфантин); листьев ландыша (коргликон). В настоящее время в клинической практике в основном используется дигоксин, обладающий оптимальными фармакодинамическими свойствами и доказанной клиниче-

ской эффективностью. Ранее широко применяемые строфантин и коргликон используются в исследовательских целях [2–7].

Фармакологические свойства СГ многие годы оставались малоизученными. Широкое применение СГ при суправентрикулярных аритмиях берет начало с 20-х годов XX века, когда J. Mackenzie [8] отметил уменьшение частоты желудочковых сокращений под их влиянием у больного с фибрилляцией предсердий (ФП). В 1938 г. M. Cattelli H. Gold установили наличие положительного инотропного эффекта у дигиталиса. В последующем выявлены другие эффекты СГ, включающие гемодинамические, нейрогуморальные, электрофизиологические и диуретические [7, 9, 10].

Для СГ характерно влияние на все основные функции сердца: автоматизм, проводимость, возбудимость и сократимость, при этом они оказывают [2]:

- положительный инотропный эффект – повышение сократительной способности миокарда;
- отрицательный дромотропный эффект – угнетение атриовентрикулярной проводимости;
- отрицательный хронотропный эффект – снижение ЧСС;
- положительный батмотропный эффект – повышение возбудимости миокарда.

Областью применения СГ сегодня продолжают оставаться 2 клинические ситуации – СН и суправентрикулярные аритмии (прежде всего ФП и трепетание предсердий (ТП)) [11].

Применение СГ в современной клинической практике

Дигоксин используется у пациентов с СН и ФП/ТП для контроля ЧСС, так как, помимо положительного инотропного эффекта, при плазменных уровнях дигоксина 1,0–2,0 нг/мл наблюдается снижение автоматизма и увеличение максимального диастолического мембранного потенциала клеток синусового и атриовентрикулярного узла вследствие повышения вагусного тонуса и снижения активности симпатической нервной системы. Эти эффекты сопровождаются удлинением эффективного рефрактерного периода и снижением скорости проведения в атриовентрикулярном узле, а следовательно, и ЧСС при ФП/ТП [4, 7, 12]. В более высоких концентрациях СГ могут вызвать синусовую брадикардию или остановку синусового узла, а также замедлить атриовентрикулярное проведение вплоть до атриовентрикулярной блокады. Кроме того, в таких концентрациях они могут вызвать повышение симпатического тонуса и прямо увеличивать автоматизм, что опасно наджелудочковыми и желудочковыми аритмиями [12].

На протяжении десятилетий активно изучается вопрос о роли СГ у больных с СН при синусовом ритме. В 70–80-х годах прошлого века наметилась тенденция к снижению их использования, что в определенной мере можно объяснить появлением ряда публикаций, в которых ставилась под сомнение эффективность СГ у данной категории больных [13, 14]. Необходимо отметить, что в большинстве своем эти сообщения отражали результаты неконтролируемых (часто ретроспективных) исследований, посвященных оценке эффективности СГ при СН с синусовым ритмом. В то же время в других сообщениях, базирующихся на контролируемых исследованиях, было продемонстрировано положительное влияние дигиталисной терапии на клинические проявления СН, улучшение качества жизни и снижение частоты госпитализаций по поводу нарастания тяжести СН.

До настоящего времени, несмотря на более чем 200-летнее применение СГ, представлено мало доказательств их способности снижать летальность и частоту

госпитализаций у больных с СН при синусовом ритме и/или ФП/ТП. В связи с этим место дигиталисных препаратов в данных клинических ситуациях остается неоднозначным, что объясняется рядом факторов, включающих [15–23]:

- результаты крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), продемонстрировавших отчетливое снижение летальности и частоты госпитализаций при применении иАПФ и/или β -АБ, и/или антагонистов альдостерона при СН с низкой ФВ ЛЖ;
- узкое «терапевтическое окно» дигиталисных препаратов;
- риск развития побочных эффектов (в том числе и жизнеопасных) при лечении дигиталисными препаратами (особенно у пожилых и при снижении функции почек);
- необходимость определения сывороточных концентраций дигиталисных препаратов для достижения оптимального клинического эффекта и снижения риска развития дигиталисной интоксикации.

Вместе с тем СГ отводится важное место в лечебной тактике больных с СН при синусовом ритме или ФП, что продекларировано в последних национальных рекомендациях (российских, европейских, американских), посвященных диагностике и лечению СН и ФП [24–29].

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) по ведению пациентов с ФП [24, 28] дигоксин может применяться для контроля ЧСС у пациентов с СН и ФВ ЛЖ <40% (класс рекомендаций I, уровень доказанности B).

В рекомендациях РКО по диагностике и лечению ХСН [25] указывается, что дигоксин применяется у всех больных с СН II–IV класса, с ФВ ЛЖ <40% при ФП, с целью урежения и упорядочивания ритма, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций (класс рекомендаций I, уровень доказанности C).

Применение дигоксина внутрь показано больным с ФП, ведущим малоподвижный образ жизни (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C) [24].

При лечении ФП у беременных, если показан контроль ЧСС, а β -АБ или недигидропиридиновые БМКК противопоказаны, можно рассмотреть возможность использования дигоксина (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C) [24].

Согласно рекомендациям ЕОК 2016 года по диагностике и лечению острой и ХСН [29] дигоксин может применяться у пациентов с СН и синусовым ритмом, несмотря на лечение иАПФ, β -АБ и антагонистами альдостерона, для снижения риска госпитализации (как по поводу СН, так и других причин) (класс рекомендаций IIb, уро-

вень доказанности В). У больных с острой декомпенсированной СН, где противопоказано применение препаратов, обладающих отрицательным инотропным и антигипертензивным эффектами, дигоксин может служить препаратом выбора для контроля ЧСС при ФП/ТП (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности C).

В крупномасштабных РКИ (CHRISTMAS [30], SENIORS [31], ROCKET-AF [23] и др.), результаты которых представили после 2000 года, удельный вес СГ в лечебных режимах у больных с систолической СН (т. е. со сниженной ФВ ЛЖ) и/или с ФП составлял 30–40%.

Фармакокинетические особенности

Ряд ключевых моментов определяет оптимальный подход к дигиталисной терапии. К ним, в частности, относятся выбор препарата, характер начала терапии и контроль сывороточных концентраций дигиталисных препаратов.

Фармакокинетические характеристики дигиталисных препаратов существенно различаются, несмотря на то, что инотропные, электрофизиологические и токсические эффекты дигоксина и дигитоксина схожи. Это обуславливает дифференцированный подход к их применению в зависимости от особенностей клинических ситуаций [3, 4, 6, 10].

Быстрое начало действия, относительно короткий период полувыведения, достижение стабильных уровней в крови на 5–7 дни от начала лечения, а также внедрение в клиническую практику определения сывороточных концентраций и использование Fab-фрагментов антидигоксиновых антител при жизнеопасных проявлениях дигиталисной интоксикации послужили основанием для завоевания дигоксином ведущей позиции среди других СГ. Кроме того, в подавляющем большинстве РКИ, посвященных оценке эффективности и безопасности СГ, использовали дигоксин [2, 7].

Дигоксину присуща довольно широкая вариабельность в уровнях абсорбции при нормальной функции кишечника. При снижении функции почек нарушается элиминация дигоксина и увеличивается объем распределения.

В то же время, дигитоксину присуща полная и довольно устойчивая абсорбция в кишечнике и относительно небольшая зависимость уровней элиминации от состояния функции кишечника. Нарушение почечной функции не ассоциируется со значимыми изменениями фармакокинетики дигитоксина (в частности, его элиминации). Эти фармакокинетические особенности дигитоксина делают более предпочтительным его применение у больных с нарушением функции кишечника и почек. Начало действия дигитоксина более продолжительное, чем у дигоксина, а для достижения его устойчивых уровней в крови при медленном насыщении требуется около 4 недель.

Вследствие этого применение дигитоксина в острых ситуациях менее предпочтительно. Особенности метаболизма и элиминации дигитоксина делают нежелательным его применение при нарушении функции печени [32].

Характер начала терапии

На протяжении многих лет в клинической практике использовались 2 варианта начала терапии СГ (быстрое или медленное насыщение, быстрая или медленная дигитализация).

Сегодня доминирует точка зрения, что быстрая дигитализация должна ограничиваться случаями жизнеопасных суправентрикулярных аритмий, где противопоказаны или неэффективны другие лекарственные средства. Такой подход объясняется возможностью достижения быстрого клинического эффекта при медленной дигитализации в большинстве клинических ситуаций и высоким риском развития жизнеопасных аритмий при проведении быстрой дигитализации [5, 6].

При острых ситуациях (острая декомпенсированная СН и тахисистолическая форма ФП) предпочтительно внутривенное применение СГ с целью достижения быстрого клинического эффекта (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C) [24].

Контроль сывороточных концентраций

На протяжении многих лет дискутируется вопрос о роли сывороточных концентраций дигиталисных препаратов как в подборе их оптимальных дозировок, так и в диагностике и профилактике дигиталисной интоксикации [2, 33, 34].

Некоторые авторы считают, что сывороточные уровни дигиталисных препаратов не дают дополнительной информации по сравнению с таковой, базирующейся на их дозировках, жалобах, электрокардиографических параметрах, показателях почечной функции и др. [4, 5, 7].

Сегодня доминирует позиция, что дигиталисная интоксикация остается клиническим диагнозом, а сывороточные уровни дигиталисных препаратов являются важным подспорьем в верификации ее наличия и тяжести при развитии анорексии, тошноты, рвоты, спутанности сознания, нарушений ритма и проводимости, и других проявлений у больных, получающих дигиталисную терапию [20, 33, 34].

Риск развития дигиталисной интоксикации существенно возрастает при уровнях дигоксина в сыворотке выше 2 нг/мл и дигитоксина – 25 нг/мл. Следует отметить, что узкое «терапевтическое окно» (соотношение между терапевтическим и токсическим эффектами), присущее СГ, обуславливает наличие «перекреста» сывороточных уровней дигоксина и дигитоксина между больными с дигиталисной интоксикацией и без таковой [21, 22].

В ряде экспериментальных и клинических исследований отмечена существенная положительная корреляционная связь между сывороточными значениями дигиталисных препаратов и инотропным эффектом. Так, по мере увеличения концентрации дигоксина в сыворотке крови кривая терапевтического эффекта круто поднимается вверх. В большинстве случаев максимум увеличения ФВ ЛЖ наблюдается при достижении устойчивого уровня дигоксина в сыворотке 1,4 нг/мл. При уровнях более 1,5 нг/мл кривая повышения терапевтического эффекта приобретает пологий характер [5, 35].

Определение сывороточных концентраций дигоксина в индустриально развитых странах считается необходимым в следующих клинических ситуациях [5, 7, 34, 35]:

- наличие блокады ножек пучка Гиса или искусственного водителя ритма, где существенно затруднена электрокардиография – диагностика дигиталисной интоксикации;
- снижение функции почек, где выбор оптимальных дозировок дигоксина может реально базироваться на значениях сывороточных уровней дигоксина;
- лечение больных, получающих различные лекарственные препараты, способные взаимодействовать с СГ и оказывать влияние на их фармакокинетику и фармакодинамику;
- лечение пожилых, тучных больных и лиц со сниженной мышечной массой тела;
- наличие клинических проявлений дигиталисной интоксикации;
- больных с СН, у которых отсутствует эффект СГ или наблюдается ухудшение клинической картины заболевания.

При интерпретации сывороточных уровней дигиталисных препаратов важно учитывать время взятия крови после приема последней дозы, применение других препаратов, оказывающих влияние на их сывороточную концентрацию. Сывороточные уровни дигиталисных препаратов реально отражают их концентрацию в миокарде только после полного распределения в крови. В связи с этим взятие крови на исследование сывороточных уровней должен проводиться по меньшей мере через 6–12 часов после приема дигоксина и через 12 и более часов после приема дигитоксина [7].

Выбор оптимальных дозировок

Результаты исследований, посвященных определению оптимальных дозировок СГ, неоднозначны. Наглядным примером этому может служить ряд сообщений об особенностях влияния различных дозировок дигоксина на гемодинамику и нейрогуморальный профиль у больных с СН.

Так, М. Georghiade и соавт. [36] отметили существенное и устойчивое увеличение ФВ ЛЖ у больных с СН, получавших дигоксин в комбинации с иАПФ и диуретика-

ми, по мере повышения его дозировок с 0,2 до 0,39 мг/сут., что ассоциировалось с повышением сывороточных значений с 0,67 до 1,22 нг/мл. При этом наблюдалось увеличение сократительной способности миокарда ЛЖ, что не сопровождалось улучшением нейрогуморального профиля и повышением толерантности к физической нагрузке.

В то же время М. Slatton и соавт. [37] не обнаружили увеличения сократительной способности миокарда ЛЖ у больных с СН при увеличении суточных дозировок дигоксина с 0,125 до 0,25 мг.

В эксперименте и клинических исследованиях продемонстрирована способность ряда лечебных подходов снижать риск развития жизнеопасных осложнений СГ и повышать эффективность дигиталисной терапии. К ним относится комбинация СГ с β -АБ и/или иАПФ, а также с препаратами, повышающими уровни К⁺ и Mg⁺ сыворотки (не выше физиологических уровней), к которым относятся антагонисты альдостерона [5, 36].

Результаты исследования DIG

Противоречивость мнений относительно эффективности СГ у больных с СН при синусовом ритме, а также отсутствие убедительных доказательств их способности снижать летальность и частоту госпитализаций послужили основанием для проведения исследования с целью разрешить эти противоречия. Такое крупномасштабное РКИ было осуществлено Дигиталисной исследовательской группой (The Digitalis Investigation Group – DIG). Результаты исследования DIG [38], а также его дополнительные анализы, посвященные эффективности и безопасности дигоксина (т.е. его влияние на летальность и частоту госпитализаций), изменили позицию кардиологов, касающуюся оптимальных дозировок дигоксина и его сывороточных концентраций, которые на протяжении многих лет считались «терапевтическими» в диапазоне 0,5–2,0 нг/мл.

Это нашло отражение в европейских, американских и российских рекомендациях [24–29], посвященных тактике ведения больных с СН при синусовом ритме или ФП, в которых оптимальные сывороточные уровни дигоксина установлены на значениях не более 1,1 нг/мл, что наблюдается при дозировках препарата 0,25 мг/сут. и меньше. Такой подход мотивирован следующими аргументами:

- у большинства больных с СН дозировки дигоксина (0,25 мг/сут. и менее – сывороточная концентрация 0,5–1,0 нг/мл) способны оказывать оптимальные гемодинамические эффекты;
- отсутствие дальнейшего улучшения нейрогуморального профиля при повышении дозировок дигоксина (более 0,125–0,25 мг/сут. – сывороточная концентрация более 1,0 нг/мл);

- увеличение летальности больных с СН, применяющих более высокие дозы дигоксина (более 0,125–0,25 мг/сут. – сывороточная концентрация более 1,1 нг/мл).

Результаты исследования DIG были опубликованы в 1997 году [38]. Оно проводилось в 302 клинических центрах США и Канады. В основную ветвь вошло 6800 больных с синусовым ритмом и ФВ ЛЖ 45% и ниже; дополнительная ветвь составила 988 пациентов с СН при синусовом ритме и ФВ ЛЖ более 45%. Сроки наблюдения за больными колебались от 28 до 58 месяцев (средний срок составил 37 месяцев). Оценка результатов исследования включала общую летальность, летальность от сердечно-сосудистых причин, а также частоту госпитализаций в связи с нарастанием тяжести СН.

В «дигоксиновой группе» был 1181 летальный исход (34,8%), а в «группе плацебо» – 1194 (35,1%), $p=0,80$. Суммарное число летальных исходов и поступлений в стационар в «дигоксиновой группе» составило 1041 против 1291 в «группе плацебо» ($p=0,001$). В другой ветви исследования DIG (больные с СН с сохраненной ФВ ЛЖ) 492 человека получали дигоксин и 496 – плацебо. В обеих группах процент летальных исходов оказался равным и составил 23,4%.

Представленные выше результаты исследования DIG [38] позволили его авторам сделать следующие выводы:

- дигоксин не оказывает заметного влияния на общую летальность больных с различной выраженностью СН при синусовом ритме как при низкой, так и сохраненной ФВ ЛЖ;
- вместе с тем дигоксин способствует снижению частоты поступления больных в стационар по поводу нарастания тяжести СН, а также уменьшению суммарного числа летальных исходов и поступлений в стационар по поводу нарастания тяжести СН.

Выводы исследования DIG, к сожалению, не позволили полностью разрешить противоречия, касающиеся эффективности СГ у больных с СН при синусовом ритме. Это констатировал в редакционной статье журнала «New England Journal of Medicine» известный кардиолог M. Packer «End the debate of the oldest controversy in medicine. Are we ready to conclude the debate on digitalis?» («Конец старейшим противоречиям в медицине. Готовы ли мы закончить дебаты по применению дигиталисных препаратов?») [39]. По его мнению, как сторонники, так и оппоненты дигиталисной терапии при СН «найдут утешение» в результатах исследования DIG.

В связи с этим важное практическое значение имеют результаты дополнительных анализов исследования DIG, посвященных оценке влияния различных доз дигоксина на летальность и частоту госпитализаций больных с систолической СН (ФВ ЛЖ 45% и ниже).

Так, S. Rathore и соавт. [40] изучили 3 группы мужчин с СН при синусовом ритме с различными сывороточными

концентрациями дигоксина (0,5–0,8 нг/мл – 572 человека, 0,9–1,1 нг/мл – 322 человека и $\geq 1,2$ нг/мл – 277 человек) и сравнили их с группой плацебо. Отмечена отчетливая связь летальности с сывороточными уровнями дигоксина. Так, при содержании в крови дигоксина 0,5–0,8 нг/мл летальность составила 29,9%, при 0,9–1,1 нг/мл – 38,8% и 1,2 нг/мл – 48,0% ($p=0,006$). У больных с сывороточными концентрациями дигоксина 0,5–0,8 нг/мл летальность оказалась на 6,3% ниже таковой в группе плацебо (95% ДИ: 2,1%–10,5%). S. Rathore и соавт. [38] продемонстрировали, что уровень дигоксина $>0,9$ нг/мл ассоциировался с увеличением летальности, а благоприятный эффект (снижение летальности и частоты госпитализаций) наблюдался при сывороточных концентрациях 0,5–0,8 нг/мл у пациентов с СН и ФВ ЛЖ 45% и ниже.

В 2012 году Z. Goldberger и A. Goldberger [41] опубликовали обзорную статью «Therapeutic ranges of serum digoxin concentration in patients with heart failure» («Терапевтические уровни сывороточных концентраций дигоксина у больных с СН»). На основании изучения результатов дополнительных анализов исследования DIG, посвященных оценке эффектов дигоксина в зависимости от его сывороточных концентраций, авторы сделали следующие выводы: результаты исследований по изучению ассоциации сывороточных концентраций дигоксина с летальностью и частотой госпитализаций больных с СН позволяют рассматривать уровни 0,5–0,8 нг/мл как «терапевтические». Z. Goldberger и A. Goldberger отметили [41], что недостаточное и несвоевременное принятие практическими врачами доказательной базы обусловлено так называемой «клинической инерцией»: результаты большинства исследований, посвященных изучению эффективности и токсичности дигоксина в зависимости от его сывороточных уровней, опубликованы в специализированных журналах, которые далеко не всегда используются в практической деятельности врачи.

Заключение

В настоящее время продолжается дискуссия о месте дигоксина в кардиологической практике (прежде всего у пациентов с СН при синусовом ритме или ФП/ТП). Проведенные в 70–90-х годах прошлого века клинические исследования СГ, посвященные изучению механизмов действия, фармакокинетики и фармакодинамики, взаимодействию с другими лекарственными средствами, клинической эффективности, токсическим проявлениям, их профилактике и устранению, позволили к началу XXI века четче определить их место в клинической практике.

Однако приведенные выше результаты различных исследований по изучению роли дигоксина у больных с СН при синусовом ритме или ФП противоречивы.

Очевидно, это связано с различиями в дизайне и организации исследований и статистическими подходами, неоднородностью изучаемых групп больных, отсутствием дифференцированной оценки в зависимости от сывороточных концентраций дигоксина.

К сожалению, после исследования DIG и до сегодняшнего дня не было проведено ни одного РКИ, посвященного изучению способности дигоксина предупреждать

прогрессирование СН, улучшать клиническую картину, снижать частоту госпитализаций и летальность больных. Необходимо проведение новых проспективных исследований, посвященных влиянию дигоксина на прогноз больных с СН при синусовом ритме и ФП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Withering W. An account of the foxglove, and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy, and other diseases /by William Withering. [Internet]. - Birmingham: Printed by M. Swinney for G. G. J. and J. Robinson ... London; 1785 [cited 2018].
2. Дядык А. И. Место сердечных гликозидов в клинической практике: дискуссии продолжаются. - Донецк; 2016. 180 p. [Dyadik A. I. Place of cardiac glycosides in clinical practice: discussions continue. Donetsk, 2016. - 180p.]
3. Дядык А. И., Багрий А. Э. Сердечные гликозиды. Донецк. - Донбасс; 2000. 300 p. [Dyadik A. I., Bagriy A. E. Cardiac glycoside. Donetsk: Donbass, 2000. - 300p.]
4. Drugs in Cardiology: A Comprehensive Guide to Cardiovascular Pharmacotherapy [Internet]. Kaski JC, Hayward C, Mahida S, Baker S, Khong T, Tamargo J, editors. Oxford University Press; 2010Nov [cited 2018]. ISBN: 978-0-19-955746-2
5. Hosenpud JD, Greenberg BH. Congestive Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis, and Comprehensive Approach to Management. [Internet]. - New York: Springer New York; 1994 [cited 2018]. ISBN: 978-1-4613-8315-4
6. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Tenth edition. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. - Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. ISBN: 978-1-4557-5134-1
7. Drugs for the heart. 8th ed. Opie LH, Gersh BJ, editors. - Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013. 573 p. ISBN: 978-1-4557-3322-4
8. Mackenzie J. Digitalis. Heart. 1911. 273-389 p.
9. Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. Circulation. 1999;99 (9):1265-70. PMID:10069797
10. Katz A, Lifshitz Y, Bab-Dinitz E, Kapri-Pardes E, Goldshleger R, Tal DM, et al. Selectivity of Digitalis Glycosides for Isoforms of Human Na, K-ATPase. Journal of Biological Chemistry. 2010;285 (25):19582-92. DOI:10.1074/jbc.M110.119248
11. Гуревич А. М., Гаврилин А. А. Сердечные гликозиды в современной клинической практике. Альманах Клинической Медицины. 2014; (35):101-5. [Gurevich A. M., Gavrilin A. A. Cardiac glycosides in up-to-date clinical practice. Almanac of Clinical Medicine. 2014;35:101-5.]
12. Беловол А. Н., Князькова И. И. Клиническая фармакология сердечных гликозидов. Новости медицины и фармации. 2012; (3 (401)): 12-4. [Belovol A. N., Knyaz'kova I. I. Clinical pharmacology of cardiac glycosides. News of medicine and pharmacy. 2012;3 (401):12-14.]
13. Heart failure in clinical practice. 2nd ed. MacMurray JJV, Cleland JGF, editors. - London: Dunitz; 2000. 343 p. ISBN: 978-1-85317-561-9
14. Pervaiz MH, Dickinson MG, Yamani M. Is digoxin a drug of the past? Cleve Clin J Med. 2006;73 (9):821-4, 826, 829-832 passim. PMID:16970134
15. Cleland JGF, Cullington D. Digoxin: Quo Vadis? Circulation: Heart Failure. 2009;2 (2):81-5. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.859322
16. Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, Tihal H, Rideout E, Halcrow S et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. Am J Cardiol. 1988;61 (4):371-5. PMID:3277366
17. Juillière Y, Selton-Suty C. Digoxin therapy: A persisting interest despite contrary winds. Archives of Cardiovascular Diseases. 2010;103 (5):281-4. DOI:10.1016/j.acvd.2010.04.001
18. Chan KE, Lazarus JM, Hakim RM. Digoxin Associates with Mortality in ESRD. Journal of the American Society of Nephrology. 2010;21 (9):1550-9. DOI:10.1681/ASN.2009101047
19. Damman K, Tang WHW, Felker GM, Lassus J, Zannad F, Krum H et al. Current Evidence on Treatment of Patients With Chronic Systolic Heart Failure and Renal Insufficiency. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63 (9):853-71. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.031
20. Gheorghiade M. Contemporary Use of Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders. Circulation. 2006;113 (21):2556-64. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.560110
21. Goldberger ZD, Alexander GC. Digitalis Use in Contemporary Clinical Practice: Refitting the Foxglove. JAMA Internal Medicine. 2014;174 (1):151. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.10432
22. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. The Lancet. 2014;384 (9961):2235-43. DOI:10.1016/S0140-6736 (14) 61373-8
23. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, Halperin JL, Breithardt G, Singer DE et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). The Lancet. 2015;385 (9985):2363-70. DOI:10.1016/S0140-6736 (14) 61836-5
24. Сулимов В. А., Голицын С. П., Панченко Е. П., Попов С. В., Ревিশвили А. Ш., Шубик Ю. В. и др. Диагностика и лечение фибрилляций предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Российский кардиологический журнал. 2013;4 S3:1-100. [Sulimov V. A., Golitsyn S. P., Panchenko E. P., Popov S. V., Revishvili A. Sh., Shubik Yu. V. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations of RSC, RSSA and ACVS. Russ J Cardiol. 2013;4 (S3):1-100.]
25. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14 (7):379-472. [Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. Russian Heart Failure Journal. 2013;14 (7):379-472.] DOI:10.18087/rhfj.2013.7.1860
26. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2014;130 (23):e199-267. DOI:10.1161/CIR.0000000000000041
27. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society

- of America. *Circulation*. 2017;136 (6):e137–61. DOI:10.1161/CIR.0000000000000509
28. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37 (38):2893–962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
 29. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37 (27):2129–200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
 30. Cleland J, Pennell D, Ray S, Coats A, Macfarlane P, Murray G et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;362 (9377):14–21. DOI:10.1016/S0140-6736 (03) 13801-9
 31. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European Heart Journal*. 2005;26 (3):215–25. DOI:10.1093/eurheartj/ehi115
 32. Шарипова А. Р. Фармакологические свойства сердечных гликозидов. *Science Time*. 2016; (12 (36)): 776–9. [Sharipova A. P. The Pharmacological Properties Of Cardiac Glycosides. *Science Time*. 2016;12 (36):776–9.]
 33. Zhao L, Yang P, Li P, Wang X, Qin W, Xianglin Z. Efficiency of individual dosage of digoxin with calculated concentration. *Clinical Interventions in Aging*. 2014;1205. DOI:10.2147/CIA.S63596
 34. Пушкин А. С., Яковлев А. А., Задворьев С. Ф., Рукавишников С. А., Ахмедов Т. А. Дигоксин у пациентов старших возрастных групп: терапевтический мониторинг как способ повышения эффективности терапии (обзор). *Успехи Геронтологии*. 2016; (2):297–305. [Pushkin A. S., Yakovlev A. A., Zadvor'ev S. F., Rukavishnikova S. A., Akhmedov T. A. Digoxin in elderly patients: therapeutic drug monitoring to increase the efficiency of therapy (a review). *Advances in gerontology*. 2016;2:297–305.]
 35. *Cardiology: fundamentals and practice*. Brandenburg RO, editor. – Chicago: Year Book Medical Publishers; 1987. 2055 p. ISBN: 978-0-8151-3495-4
 36. Gheorghiade M, Hall VB, Jacobsen G, Alam M, Rosman H, Goldstein S. Effects of increasing maintenance dose of digoxin on left ventricular function and neurohormones in patients with chronic heart failure treated with diuretics and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*. 1995;92 (7):1801–7. PMID:7671364
 37. Slatton ML, Irani WN, Hall SA, Marcoux LG, Page RL, Grayburn PA et al. Does Digoxin Provide Additional Hemodynamic and Autonomic Benefit at Higher Doses in Patients With Mild to Moderate Heart Failure and Normal Sinus Rhythm? *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29 (6):1206–13. DOI:10.1016/S0735-1097 (97) 00057-0
 38. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1997;336 (8):525–33. DOI:10.1056/NEJM199702203360801
 39. Packer M. End of the Oldest Controversy in Medicine – Are We Ready to Conclude the Debate on Digitalis? *New England Journal of Medicine*. 1997;336 (8):575–6. DOI:10.1056/NEJM199702203360809
 40. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;289 (7):871–8. DOI:10.1001/jama.289.7.871
 41. Goldberger ZD, Goldberger AL. Therapeutic Ranges of Serum Digoxin Concentrations in Patients With Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*. 2012;109 (12):1818–21. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.02.028

Материал поступил в редакцию 10/01/2018

Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

*Эспиро снижает смертность у пациентов
с сердечной недостаточностью
и перенесших инфаркт миокарда*



 **акрихин**

Информация для медицинских
и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3¹

Снижает количество госпитализаций²

Улучшает функцию миокарда³

1 - Pitt B et al. *Eur. J Heart Fail*/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., *N Engl J Med*. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson JF. Et al., *Circ. Heart Fail*. 2010;3: 347-353

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03