

Дигиталисная интоксикация: диагностика, лечебная тактика и профилактика

Профессор **А.И. Дядык**, к.м.н. Т.Е. Куглер, к.м.н. И.И. Здиховская, к.м.н. И.В. Ракитская

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»,
Донецк, ДНР

РЕЗЮМЕ

Несмотря на необходимость, в соответствии с современными рекомендациями, с осторожностью подходить к назначению сердечных гликозидов (СГ), учитывая их фармакологические особенности и узкое «терапевтическое окно», частота некорректного применения указанных препаратов в клинической практике остается высокой. Дигиталисная интоксикация (ДтИ) может развиваться при различных сывороточных концентрациях дигоксина (чаще при концентрациях свыше 2,0 нг/мл). Стратегия профилактики ДтИ должна базироваться на значениях сывороточных концентраций дигоксина, также следует учитывать наличие факторов рисков ее развития. Выбор оптимальных дозировок СГ должен проводиться с учетом возраста пациентов, сопутствующих заболеваний, состояния функции почек, взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Широкий спектр кардиальных и некардиальных проявлений ДтИ существенно затрудняет ее диагностику. Наиболее частыми симптомами являются нарушения ритма и проводимости, тошнота, рвота, слабость, головокружение, головная боль, психические нарушения и ухудшение зрения. Тактика ведения больных с ДтИ зависит от степени тяжести клинических проявлений. Развитие тяжелых жизнеопасных аритмий служит основанием для назначения специальных антидигоксиновых фрагментов антител (Fab-фрагментов), к сожалению, малодоступных в нашей клинической практике.

Ключевые слова: сердечные гликозиды, дигоксин, побочные эффекты, интоксикация, аритмия, Fab-фрагменты.

Для цитирования: Дядык А.И., Куглер Т.Е., Здиховская И.И., Ракитская И.В. Дигиталисная интоксикация: диагностика, лечебная тактика и профилактика. РМЖ. 2021;1:29–33.

ABSTRACT

Digitalis intoxication: diagnosis, management strategy, and prevention

A.I. Dyadyk, T.E. Kugler, I.I. Zdikhovskaya, I.V. Rakitskaya

M. Gorkiy Donetsk National Medical University, Donetsk, DPR

Current guidelines recommend prescribing cardiac glycosides with caution. However, considering their pharmacological properties and narrow therapeutic index, the rate of incorrect use of cardiac glycosides in clinical practice is still high. Digitalis toxicity develops at various serum concentrations of digoxin (generally, at concentrations > 2.0 ng/ml). Preventive strategies for digitalis toxicity should be based on both serum digoxin concentrations and its risk factors. Optimal doses of cardiac glycosides should be selected based on patient's age, comorbidities, renal functions, and drug interactions. A wide spectrum of cardiac and non-cardiac manifestations of digitalis toxicity significantly hampers its diagnosis. The most common symptoms are irregular heartbeat and conduction abnormalities, nausea, vomiting, weakness, dizziness, headache, psychic disorders, and vision loss. The management strategy for digitalis toxicity is based on the severity of clinical signs. Severe life-threatening arrhythmias are a reason to prescribe anti-digoxin antibodies (Fab-fragments), which are, unfortunately, not readily available in Russian clinical practice.

Keywords: cardiac glycosides, digoxin, adverse effects, digitalis toxicity, arrhythmia, Fab-fragments.

For citation: Dyadyk A.I., Kugler T.E., Zdikhovskaya I.I., Rakitskaya I.V. et al. Digitalis intoxication: diagnosis, management strategy, and prevention. RMJ. 2021;1:29–33.

Памяти нашего Учителя

ВВЕДЕНИЕ

Сердечные гликозиды (СГ) продолжают широко применяться в клинической практике. В настоящее время в кардиологии в основном используется дигоксин, обладающий доказанной клинической эффективностью. В крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях последних лет (SENIORS [1], ROCKET-AF [2], ARISTOTLE AF NOAC [3]) приблизительно 30–40% пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и/или фибрилляцией предсердий (ФП) получали СГ в различных режимах терапии. Положительный

эффект дигоксина может быть в большей степени связан с увеличением сократимости спиральных волокон миокарда, определяющих активную позднюю фазу опорожнения левого желудочка (ЛЖ) и активную раннюю фазу диастолического наполнения, чем со снижением ЧСС (особенно при синусовом ритме) [4].

В исследовании DIG (The Digitalis Investigation Group) [5] было показано, что у больных со сниженной (<45%) или относительно сохранной (>45%) фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), независимо от характера основного ритма, применение дигоксина ассоциировалось

со снижением более чем на 30% частоты госпитализаций из-за декомпенсации ХСН. Более того, при субанализе этого исследования установили, что при низких концентрациях дигоксина в плазме крови ($<0,9$ нг/мл) отмечалось статистически значимое снижение риска смерти ($p=0,05$) и госпитализаций по любым причинам ($p=0,007$), в т. ч. у больных с сохраненной систолической функцией, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо. Это изменило позицию кардиологов, касающуюся оптимальных доз дигоксина и его сывороточных концентраций, считавшихся на протяжении многих лет «терапевтическими» в диапазоне $0,5-2,0$ нг/мл [6]. По результатам исследования ARISTOTLE AF NOAC (2018) [3], включавшего 17 897 пациентов с ФП, риск смертности был повышен на 56% у пациентов с концентрацией дигоксина в плазме $\geq 1,2$ нг/мл (скорректированное отношение рисков = 1,56; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,20–2,04), по сравнению с пациентами, не принимавшими дигоксин. Эти результаты были аналогичными как для пациентов с ХСН, так и для пациентов без ХСН. В европейских, американских и российских клинических рекомендациях [4, 7–11], посвященных тактике ведения больных с ХСН при синусовом ритме или ФП, оптимальная концентрация дигоксина в плазме составляет не более 1,1 нг/мл, что соответствует дозе 0,25 мг/сут.

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) по диагностике и лечению острой декомпенсированной сердечной недостаточности и ХСН [1] дигоксин может применяться у больных ХСН с синусовым ритмом, несмотря на лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторами и антагонистами альдостерона, для снижения риска госпитализации как по поводу сердечной недостаточности, так и других причин (класс рекомендаций — IIb, уровень доказательности — В). Назначение дигоксина должно быть рассмотрено у больных ХСН II–IV функционального класса, с ФВ ЛЖ $<40\%$ при ФП, с целью урежения и упорядочения ритма, снижения риска госпитализаций (класс рекомендаций — IIa, уровень доказательности — С).

Узкое «терапевтическое окно» (соотношение между терапевтическим и токсическим эффектами), присущее СГ, является одной из причин развития дигиталисной интоксикации (ДТИ) [12]. Успехи в изучении фармакокинетики СГ, механизмов их взаимодействия с другими лекарственными препаратами, применение более низких доз дигоксина на основании изучения сывороточных концентраций, а также использование Fab-фрагментов антидигоксиновых антител существенно снизили частоту развития ДТИ, ее тяжесть и уменьшили летальность [13–16]. Вместе с тем СГ продолжают занимать одно из ведущих мест среди других лекарственных препаратов по частоте и тяжести побочных эффектов [17–22]. В связи с этим необходимо знание патофизиологии, клинической симптоматики, особенностей ЭКГ при ДТИ с целью ее своевременной диагностики, лечения и профилактики.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИГИТАЛИСНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Клиническая эффективность и безопасность дигоксина определяются рядом фармакокинетических параметров, включающих абсорбцию, распределение по органам и тканям и элиминацию путем биотрансформации и экскреции [23–25]. При одинаковых режимах дозирования дигоксина изменение сывороточной концентрации может

наблюдаться у пожилых пациентов, при сниженной функции почек, сердечно-сосудистой патологии, электролитных нарушениях, одновременном приеме с некоторыми лекарственными препаратами. Отмечена повышенная чувствительность миокарда к токсическим эффектам СГ у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких, особенно при развитии правожелудочковой сердечной недостаточности, гипоксемии и гиперкапнии. Сывороточные концентрации дигоксина снижаются при гипертиреозе и повышаются при гипотиреозе [16, 26–29].

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ДИГОКСИНА

Важным фактором, определяющим биодоступность дигоксина, является характер его абсорбции. Абсорбция дигоксина неполная и характеризуется широкими индивидуальными колебаниями, что служит одним из факторов риска развития ДТИ. Биодоступность дигоксина при пероральном приеме в лекарственной форме «таблетки» составляет 50–80% от внутривенно вводимой идентичной дозы. После перорального приема 0,25 мг дигоксина максимальная концентрация (C_{max}) в сыворотке крови устанавливается через 0,2–2 ч, а затем постепенно снижается по мере распределения в тканях. Процесс распределения занимает 6–12 ч. Вследствие почечной экскреции постепенно снижаются сывороточные и тканевые уровни дигоксина. В норме период полувыведения ($t_{1/2}$) составляет 26–45 ч (в среднем 36 ч), независимо от пути введения [14, 26, 27].

С целью профилактики ДТИ следует учитывать особенности фармакокинетики дигоксина при различных клинических ситуациях [28, 29]. Так, с возрастом наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уменьшается скелетная мышечная масса, являющаяся основным депо СГ, что приводит к уменьшению объема распределения, а следовательно, к более высоким плазменным концентрациям [16]. Наличие коморбидности и полипрагмазии определяет необходимость снижения доз дигоксина у лиц пожилого возраста — обычно до 0,125 мг.

Фармакокинетика дигоксина существенно не меняется у больных гепатитами, циррозом печени и тучных больных в связи с низкой концентрацией в жировой ткани. Следовательно, при ожирении дозы дигоксина должны рассчитываться не на общую массу тела, а на мышечную [25, 30].

Характер изменений в структуре сердца, их выраженность, наличие СН играют важную роль в подходах к назначению СГ, продолжительности применения, возможности и необходимости комбинаций с другими лекарственными препаратами. Ишемия миокарда ассоциируется с увеличением аритмогенных эффектов дигоксина даже при его низких плазменных уровнях. Если при отсутствии тяжелых органических поражений сердца граница между терапевтической и токсической дозами относительно большая, то «терапевтическое окно» при наличии таковых становится значительно уже, в связи с чем повышается риск развития ДТИ [21].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Представлены убедительные доказательства изменения плазменных концентраций дигоксина при комбинированном применении с другими лекарственными препаратами [26, 27, 29]. Снижение абсорбции дигоксина происходит при одновременном приеме с антацидами, холестирамином, сорбентами, метоклопрамидом, сульфасалазином, препаратами цитотоксического действия.

Повышение концентрации дигоксина в плазме происходит при назначении противоаритмических препаратов (хинидин, амиодарон, пропafenон, новокаиnamид, верапамил), препаратов с холинергическими свойствами (атропин, метацин), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов сопряжено с риском снижения СКФ, что приводит к уменьшению почечной экскреции дигоксина на 20–30%, а следовательно, к повышению его плазменного уровня [26, 29, 31].

Комбинированное применение дигоксина с диуретиками повышает риск развития ДТИ вследствие присущих им побочных эффектов: гипокалиемии, гипомagneмии (петлевые и тиазидные диуретики), гиперкалиемии (калийсберегающие диуретики), гиперкальциемии (тиазидные диуретики), метаболического алкалоза (петлевые и тиазидные диуретики). В связи с этим у больных, получающих дигоксин и диуретическую терапию, необходимо контролировать плазменные уровни электролитов и электрокардиографические показатели [25–27].

ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ НАРУШЕНИЯ

С нарушениями баланса ионов K^+ , Na^+ , Mg^{2+} и Ca^{2+} связано как изменение эффективности СГ, так и развитие ДТИ. Среди этих нарушений важное место занимают нарушения гомеостаза K^+ . В эксперименте и клинических исследованиях показано повышение риска развития ДТИ при гипокалиемии. Этот феномен обусловлен целым рядом факторов, включая снижение связывания СГ с Na^+-K^+-ATP Фазой сарколеммы, снижение содержания Na^+-K^+-ATP Фазных единиц в скелетной мускулатуре, непосредственное влияние гипокалиемии на формирование эктопических очагов в миокарде и нарушение проводимости. Электрофизиологические механизмы, обусловленные гипокалиемией, способствуют увеличению токсических эффектов СГ и существенно повышают риск развития аритмий [16].

В отличие от гипокалиемии, гиперкалиемия не ассоциируется с увеличением риска развития ДТИ. Повышение концентрации экстрацеллюлярного K^+ ведет к структурным изменениям Na^+-K^+-ATP Фазы, нарушающим связь с ней СГ. Кроме того, при гиперкалиемии наблюдается стимуляция активности Na^+-K^+-ATP Фазы. Повышение плазменных уровней K^+ (более 5,5 мэкв/л) стимулирует деполяризацию проводящей ткани сердца (особенно атриовентрикулярных соединений), результатом чего может быть снижение проводимости и развитие атриовентрикулярных блокад [26–28].

Ионам Ca^{2+} отводится важная роль в развитии ДТИ. Одним из факторов риска ДТИ является увеличение внутриклеточного Na^+ , что модифицирует Na^+-Ca^{2+} обмен, в результате чего повышается внутриклеточное содержание Ca^{2+} , ведущее к замедлению процессов проведения [12]. Сказанное выше аргументирует необходимость определения плазменных уровней электролитов при использовании дигоксина [32].

Клинические проявления дигиталисной интоксикации

Частота развития ДТИ существенно варьирует в различных сообщениях, что объясняется неоднородностью изучаемых групп больных, применением различных доз

СГ и диагностических подходов. ДТИ может развиваться при различных сувороточных концентрациях дигоксина (чаще свыше 2,0 нг/мл, но и при более низких уровнях). В связи с этим для верификации ДТИ у конкретного больного необходимо учитывать не только значения сувороточных концентраций дигоксина, но и клинические проявления ДТИ [13, 16–18, 28].

Широкий спектр проявлений ДТИ, как кардиальных, так и некардиальных, существенно затрудняет ее диагностику. По данным G. Ordog et al. (1987) [33], своевременная диагностика ДТИ осуществляется приблизительно в 20% случаев.

По результатам исследования M. Böhn et al. (1998) [34], при ДТИ кардиальные проявления имеют место в 67–80% случаев, желудочно-кишечные — в 20–25% случаев, неврологические — в 5–10% случаев. Нарушения сердечного ритма и проводимости нередко могут быть первыми (а иногда и единственными) проявлениями ДТИ.

I. See et al. (2014) [19] опубликовали детальный анализ данных 5165 больных, госпитализированных в отделения интенсивной терапии с 2005 по 2010 г. в США в связи с побочными эффектами лекарственных препаратов. Среди них был выявлен 441 случай ДТИ. Большинство составили женщины (67,8% [95% ДИ 62,9–72,6%]), лица ≥ 70 лет (79,1% [95% ДИ 73,5–84,7%]). Диагноз ДТИ был установлен в 5,9% случаев (95% ДИ 4,0–7,9%) госпитализаций пациентов ≥ 85 лет. Уровень сувороточной концентрации дигоксина $\geq 2,0$ нг/мл имел место в 95,8% случаев. Эти данные дают реальное представление о частоте и тяжести ДТИ, ее структуре и факторах риска развития в клинической практике (табл. 1).

КАРДИАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

Токсическое влияние СГ на кардиальные электрофизиологические процессы — наиболее частое и серьезное проявление ДТИ. Практически все летальные случаи ДТИ обусловлены тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, которые не носят специфический характер, в связи с чем установление их этиологии нередко представляет существенные трудности.

Аритмогенные эффекты СГ являются комплексными и недостаточно изученными. К механизмам их развития относят постдеполяризационные потенциалы, усиленную диастолическую реполяризацию и механизмы re-entry. Важное место также отводится внутриклеточной перегрузке Ca^{2+} [16, 18].

Таблица 1. Частота клинических проявлений дигиталисной интоксикации [19]

Клинические проявления	Доля пациентов (%)
Со стороны ЦНС (всего)	25,2
• Когнитивные нарушения	17,2
• Другие проявления	8,0
Со стороны сердечно-сосудистой системы (всего)	44,5
• Нарушение ритма/проводимости	10,6
• Синкопальные состояния	12,5
• Одышка	11,9
• Другие проявления	9,5
Проявления со стороны ЖКТ	9,7
Другие симптомы	11,9
Отсутствие клинических проявлений	8,7

В зависимости от генеза выделяют две группы аритмий, развивающихся при ДТИ [25, 26]:

- ♦ аритмии, обусловленные преимущественно повышением парасимпатической активности (синусовая брадикардия, синоатриальные и атриовентрикулярные блокады, узловой ритм, а также частота желудочковых комплексов менее 50 в минуту при ФП);

- ♦ аритмии, обусловленные повышением эктопической активности (предсердная и желудочковая экстрасистолия, узловая тахикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков).

В ряде случаев усиленная эктопия сочетается с повышенным вагусным тонусом, что проявляется предсердной тахикардией с атриовентрикулярной блокадой или атриовентрикулярной тахикардией с атриовентрикулярной блокадой. Сочетание пароксизмальной предсердной тахикардии с атриовентрикулярной блокадой 2:1 считается классическим типом аритмии при ДТИ [19, 26, 35].

Частота развития атриовентрикулярной блокады при ДТИ уступает только желудочковым аритмиям и составляет 30–40% всех нарушений проводимости. Блокада 1-й степени нередко развивается при «терапевтических» дозах СГ и может быть отражением присутствующего им дромотропного эффекта. Развитие атриовентрикулярной блокады 2-й степени типа Мобитц II при ДТИ наблюдается редко. При тяжелой ДТИ возможно развитие атриовентрикулярной блокады 3-й степени. Иногда у одного и того же больного при ДТИ наблюдается прогрессирование нарушения атриовентрикулярной проводимости от 1-й до 3-й степени.

У больных с ФП при передозировке СГ атриовентрикулярный узел может вырабатывать импульсы с высокой частотой, что приводит к непароксизмальной атриовентрикулярной тахикардии. Это проявляется как парадоксальное «упорядочение» желудочкового ритма, несмотря на сохраняющуюся ФП [26, 27]. Сочетание повышенного автоматизма с нарушением проводимости (т. е. ускоренный узловой ритм с атриовентрикулярной блокадой) обычно свидетельствует о наличии ДТИ даже в тех случаях, в которых выявляются «терапевтические» концентрации СГ в плазме.

Наиболее частым проявлением ДТИ является развитие желудочковой эктопии, что проявляется полиморфной желудочковой экстрасистолией как с фиксированными, так и с разными интервалами сцепления. Желудочковая экстрасистолия часто носит характер бигеминии. Проявлениями ДТИ также могут быть пробежки желудочковой тахикардии (3 и более последовательных желудочковых комплексов). Характерной считается ее редкая форма — двунаправленная (или бифасцикулярная) желудочковая тахикардия. При ДТИ возможно также развитие фибрилляции желудочков [34, 35].

На ЭКГ наряду с регистрацией описанных выше нарушений ритма и проводимости могут выявляться изменения сегмента ST, зубца T, а также укорочение интервала QT. Эти изменения проявляются депрессией сегмента ST «коробчатой» или «ковшевидной» формы. Зубец T приобретает пологий вид, становится изоэлектрическим или отрицательным. Отрицательный зубец T может быть остроконечным, напоминая таковой при инфаркте миокарда. Укорочение потенциала действия может приводить к уменьшению продолжительности интервала QT, а также к появлению зубца U и/или увеличению его амплитуды [34, 36].

НЕКАРДИАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

Некардиальные симптомы ДТИ многообразны и неспецифичны, плохо коррелируют с сывороточными уровнями дигоксина и обычно не несут жизнеопасный характер. Среди них преобладают симптомы со стороны ЖКТ, ЦНС и зрительного аппарата [19, 26–28]. Аллергические реакции (кожная сыпь, эозинофилия, лихорадка) при приеме СГ наблюдаются редко.

Частыми и нередко ранними проявлениями ДТИ (до 80% случаев) являются анорексия, тошнота и рвота, имеющие центральное происхождение. Довольно часто наблюдается абдоминальная боль и диарея. Практически у всех больных с ДТИ развивается слабость, недомогание, снижение толерантности к физической нагрузке и головная боль. В 2/3 случаев наблюдаются различные психические нарушения, включающие раздражительность, нервозность, спутанность сознания, реже — дезориентацию, галлюцинации и психоз [17, 29, 31]. Нарушения зрения включают изменение цветовосприятия, ретробульбарный неврит и глазной паралич [37].

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ДИГИТАЛИСНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Характер лечебных мероприятий при ДТИ и их эффективность определяются целым рядом факторов, включающих своевременную диагностику, установление тяжести состояния, суммарного количества принятого препарата и времени приема последней дозы, наличие нарушений электролитного баланса, функции почек, а также взаимодействия СГ с другими лекарственными препаратами [38–41]. Так, при ДТИ, проявляющейся синусовой брадикардией, атриовентрикулярной блокадой 1-й степени, редкими желудочковыми или предсердными экстрасистолами, достаточно временно отменить СГ, проводить мониторинг ЭКГ и АД. В последующем необходим подбор адекватных дозировок дигоксина для предотвращения повторных эпизодов ДТИ [41, 42].

В то же время серьезные жизнеопасные нарушения сердечного ритма и проводимости требуют немедленного проведения лечебных мероприятий. Так, при выраженной синусовой брадикардии, брадиаритмии при ФП или атриовентрикулярной блокаде 2-й степени применение атропина нередко обеспечивает хороший клинический эффект. При отсутствии эффекта от атропина, а также в случаях более тяжелой дисфункции синусового узла с атриовентрикулярной блокадой 3-й степени необходима установка кардиостимулятора. Это может быть как временной мерой — в период острой борьбы с опасными для жизни нарушениями сердечного ритма, так и постоянной мерой — при сохраняющейся высокой степени блокады [16, 18, 29].

Развитие тяжелых жизнеопасных аритмий служит основанием для назначения специальных антидигоксиновых фрагментов антител (Fab-фрагментов). До назначения Fab-фрагментов или в ходе их применения необходимо срочное проведение других лечебных мероприятий, включающих коррекцию калиевого и/или магниевого гомеостаза и/или назначение противоязвитических препаратов (новокаинамид, пропafenон, лидокаин, амиодарон) [38, 39, 43].

Fab-фрагменты связываются с внутрисосудистым дигоксином, а также с дигоксином, находящимся в интерстициальном пространстве, куда он поступает путем диффузии. В результате этого происходит снижение

концентрации свободного дигоксина во внеклеточном пространстве почти до нулевых уровней. Устанавливаемый при этом концентрационный градиент способствует выходу дигоксина из тканей и быстрому соединению с Fab-фрагментами. Благодаря этому наблюдается заметное повышение суммарной концентрации внеклеточного дигоксина, являющегося фармакологически неактивным, т. к. он находится в связанном состоянии с Fab-фрагментами. Связанный с Fab-фрагментами дигоксин элиминируется преимущественно почками. Таким образом, Fab-фрагменты антидигоксиновых антител быстро и эффективно устраняют проявления ДТИ [21, 39, 43]. По мнению E. Antman et al. (1990) [44], продолжение дигиталисной терапии возможно через 7 дней после устранения ДТИ и коррекции дозировок дигоксина. Гемодиализ и перитонеальный диализ не способны существенно элиминировать дигоксин из организма, т. к. он находится в связанном состоянии в различных (прежде всего в мышечных) тканях [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подходы к снижению частоты развития и тяжести клинических проявлений ДТИ должны базироваться на комплексе факторов, включающих знание фармакологических характеристик СГ, показаний и противопоказаний к их применению. Быстрая дигитализация должна применяться только в случаях развития жизнеопасных суправентрикулярных аритмий, когда использование других лекарственных средств противопоказано или неэффективно [46]. Кроме того, важное место в профилактике ДТИ отводится определению сывороточных концентраций дигоксина. Клиницистам следует рассматривать применение дигоксина с концентрацией в плазме не более 1,1 нг/мл (0,25 мг/сут и менее). Выбор дозы дигоксина должен осуществляться с учетом факторов риска развития ДТИ, т. е. особенностей кардиальной патологии, возраста, мышечной и жировой массы тела больного, сопутствующих заболеваний, состояния функции почек, а также возможного взаимодействия с другими лекарственными препаратами.

Литература

1. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.* 2005;26:215–225. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi115.
2. Washam J.B., Stevens S.R., Lokhnygina Y. 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). *Lancet.* 2015;385(9985):2363–2370. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14) 61836-5.
3. Lopes R.D., Rordorf R., De Ferrari G.M. et al. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1063–1074. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.060.
4. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и соавт. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475 [Mareev V. Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology.* 2018;58(6S):8–158 (in Russ.)].
5. The DIG. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *New England Journal of Medicine.* 1997;336(8):525–533. DOI: 10.1056/NEJM199702203360801.
6. Goldberger Z.D., Goldberger A.L. Therapeutic ranges of serum digoxin concentration in patients with heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2012;109(12):1818–1821. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.02.028.
7. Сулимов В.А. и соавт. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. *Рос. кардиол. журн.* 2013;4(102):1–100. [Sulimov V.A. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. RSC guidelines. *RCJ.* 2013;4(102):1–100 (in Russ.)].

8. January C.T., Wann L.S., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2019;140:125–151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000719.
9. Yancy C., Jessup M., Bozkurt B. 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):137–161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.
10. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
11. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
12. Дядык А.И. Место сердечных гликозидов в клинической практике: дискуссии продолжаются. *Донецк; 2016.* [Dyadyk A.I. The place of cardiac glycosides in clinical practice: debate continues. *Donetsk; 2016* (in Russ.)].
13. Malik A., Masson R., Singh S. et al. Digoxin Discontinuation and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;74(5):617–627. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.064.
14. Gheorghade M., Adams K.F., Colucci W.S. Digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders. *Circulation.* 2004;109:2959–2964. DOI: 10.1161/01.CIR.0000132482.95686.87.
15. Gheorghade M., Fonarow G.C., van Veldhuisen D.J. 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. *Eur. Heart J.* 2013;34:1489–1497. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi120.
16. Mann D.L. Management of patients with heart failure with reduced ejection fraction. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 10th ed. Philadelphia: PA; 2015.
17. Hauptman J., Blume S., Lewis E., Ward S. Digoxin Toxicity and Use of Digoxin Immune Fab: Insights From a National Hospital Database. *JACC: Heart Failure.* 2016;4(5):357–364. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.01.011.
18. Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Austr. Prescriber.* 2016;39(1):18–21. DOI: 10.18773/austprescr.2016.006.
19. See I., Shehab N., Kegler S.R. et al. Emergency department visits and hospitalizations for digoxin toxicity. *Circ. Heart Fail.* 2014;7:28–34. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000784.
20. Пушкин А.С., Яковлев А.А., Задворьев С.Ф. и др. Дигоксин у пациентов старших возрастных групп: терапевтический мониторинг как способ повышения эффективности терапии (обзор). *Успехи геронтологии.* 2016;29(2):297–305. [Pushkin A.S., Yakovlev A.A., Zadvor'ev S.F. et al. Digoxin in patients of older age groups: therapeutic monitoring as a way to increase the effectiveness of therapy (review). *Advances in gerontology.* 2016;29(2):297–305 (in Russ.)].
21. Miladenka P. et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. *Med Res Rev.* 2018;38(4):1332–1403. DOI: 10.1002/med.21476.
22. Гуревич М.А., Гаврилин А.А. Сердечные гликозиды в современной клинической практике. Альманах клинической медицины. 2014;35:101–105. [Gurevich M.A., Gavrilin A.A. S Cardiac glycosides in modern clinical practice. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014;35:101–105 (in Russ.)].
23. Шарипова А.Р. Фармакологические свойства сердечных гликозидов. *Science Time.* 2016;12:776–779. [Sharipova A.R. Pharmacological properties of cardiac glycosides. *Science Time.* 2016;12:776–779 (in Russ.)].
24. Малая Л.Т., Макаревич И.Ф., Ковганко Н.В. и соавт. Сердечные гликозиды. Харьков: Основа; 1996. [Malaya L.T., Makarevich I.F., Kovganko N.V. et al. *Cardiac glycosides.* Kharkov: Osnova; 1996 (in Russ.)].
25. Van Zweiten P.A. Cardiovascular receptors and drug therapy. *Cardiovascular drug therapy / Ed. by F.H. Meserli.* Philadelphia; 1990.
26. Teerlink J., Sliwa K., Opie L. Heart failure. *Drugs for the heart / Ed. by L.H. Opie.* Philadelphia: PA; 2013.
27. Kaski J.C. *Drugs in Cardiology: A Comprehensive Guide to Cardiovascular Pharmacotherapy.* NY: Oxford University Press; 2010.
28. Kelly R.A., Smith T.W. The pharmacology of heart failure drugs. *Cardiovascular therapeutics / Ed. by T.W. Smith.* Philadelphia; 1996.
29. Беловол А.Н. Клиническая фармакология сердечных гликозидов. Справочник специалиста. 2012;3(401):12–14. [Belovol A.N. *Clinical pharmacology of cardiac glycosides.* Specialist's Handbook. 2012;3(401):12–14 (in Russ.)].
30. Nies A.S. Clinical pharmacokinetics in congestive heart failure. *Congestive Heart Failure. Pathophysiology, Diagnosis, and Comprehensive Approach to Management / Ed. by J.D. Hosenpud, B.H. Greenberg.* USA: NY; 1994. DOI: 10.1007/978-1-4613-8315-4_20.
31. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Использование сердечных гликозидов. *Сибирский медицинский журнал.* 2007;8:85–89. [Kalyagin A.N. Chronic heart failure: modern understanding of the problem. Use of cardiac glycosides. *Siberian Medical Journal.* 2007;8:85–89 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>