

# Оптимизация контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий методом мониторинга сывороточной концентрации дигоксина у больных старших возрастных групп

Сергей Федорович Задворьев<sup>1\*</sup>, Артем Алексеевич Яковлев<sup>1,2</sup>,  
Александр Сергеевич Пушкин<sup>1</sup>, Светлана Александровна Рукавишникова<sup>1</sup>,  
Александр Евгеньевич Филиппов<sup>2,3</sup>, Андрей Григорьевич Обрезан<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Городская многопрофильная больница №2  
Россия, 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет  
Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

<sup>3</sup> Международный медицинский центр «СОГАЗ»  
Россия, 191186, Санкт-Петербург, ул. Малая Конюшенная, 8

**Актуальность.** Дигоксин занимает важное место в контроле частоты сердечных сокращений в терапии пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Мониторинг сывороточной концентрации дигоксина (СКД) представляется многообещающим способом повышения эффективности и безопасности лечения этим препаратом нарушений сердечного ритма. В то же время не существует общепринятых подходов к определению СКД, особенно в условиях начала подбора терапии.

**Цель.** Оценить потенциальный вклад мониторинга СКД в отношении эффективности лечения ФП с применением дигоксина у пациентов старшей возрастной группы.

**Материал и методы.** Проведен анализ лечения пациентов с пароксизмальной, персистирующей (n=91) и постоянной (n=58) формой ФП, у которых была избрана стратегия контроля частоты сокращений желудочков (ЧСЖ) с применением дигоксина (n=104) или без него. В процессе назначения дигоксина исследовали СКД в 2-х точках: через 20 ч от приема первой дозы дигоксина и во время восстановления синусового ритма либо, если ритм не восстановился, на 7 день лечения.

**Результаты.** Влияние дигоксина на динамику ЧСЖ носило дозозависимый характер, начиная с первой недели терапии, и динамика СКД была отчетливо связана с динамикой ЧСЖ ( $r=-0,66$ ,  $p<0,001$ ). Вероятность восстановления синусового ритма при приеме дигоксина отрицательно коррелировала с СКД, и при высоких ее значениях вероятность восстановления ритма была ниже, чем при других вариантах терапии контроля ЧСЖ (0% против 76% в группе монотерапии бета-адреноблокаторами, и против 100% – в группе бета-блокаторов + дигоксин с более низкой СКД,  $p=0,036$ ). У пациентов с сохраняющейся на протяжении периода наблюдения низкой СКД препарат отменялся чаще вследствие отсутствия клинического эффекта.

**Заключение.** Мониторинг СКД в течение первой недели терапии дигоксином может быть использован для повышения эффективности терапии, минимизации рисков нежелательной спонтанной кардиоверсии, для выявления диспропорции между высокой дозой препарата и низкой его эффективностью. Роль данного диагностического метода, как представляется, ограничена контролем безопасности и негативным прогностическим значением в отношении эффективности (чем ниже концентрация, тем выше риск неэффективности), в то время как положительная прогностическая ценность в отношении эффективности сомнительна. Полученные результаты могут учитываться при принятии решения о целесообразности рекомендации препарата для длительного амбулаторного приема в случае сомнений в его вкладе в контроль ЧСЖ.

**Ключевые слова:** дигоксин, персонализированная медицина, терапевтический мониторинг, сывороточная концентрация дигоксина, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, приверженность лечению.

**Для цитирования:** Задворьев С.Ф., Яковлев А.А., Пушкин А.С., Рукавишникова С.А., Филиппов А.Е., Обрезан А.Г. Оптимизация контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий методом мониторинга сывороточной концентрации дигоксина у больных старших возрастных групп. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):330-336. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-330-336

## Optimization of the Heart Rate Control in Atrial Fibrillation by Monitoring of the Digoxin Concentration in Elderly Patients

Sergei F. Zadvorev<sup>1\*</sup>, Artem A. Yakovlev<sup>1,2</sup>, Aleksandr S. Pushkin<sup>1</sup>, Svetlana A. Rukavishnikova<sup>1</sup>, Aleksandr E. Filippov<sup>2,3</sup>, Andrey G. Obrezan<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg City Hospital №2  
Uchebnyi per. 5, St. Petersburg, 194354 Russia

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University  
Universitetskaya nab. 7-9, St. Petersburg, 199034 Russia

<sup>3</sup> International Medical Center "SOGAZ"  
Malaya Konyushennaya ul. 8, St. Petersburg, 191186 Russia

**Background.** Digoxin takes important place in the management of patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation (AF). Monitoring of serum digoxin concentration (SDC) seems to be perspective way to improve the safety and efficacy of treatment. At the same time, there are no generally accepted reference ranges for SDC, especially in terms of the onset of therapy.

**Aim.** To evaluate the potential contribution of SDC monitoring in the context of efficacy of AF treatment with the use of digoxin in elderly patients.

**Material and methods.** A retrospective analysis of treatment of patients with recent-onset (n=91) or permanent (n=58) AF was performed. In all cases, the strategy of heart rate (HR) control was realized, including treatment with digoxin in 104 cases. SDC was measured twice during the digitali-

zation: 20 hours after the first digoxin dose, and at the endpoint (time of sinus rhythm spontaneous restoration or, if the rhythm not restored, on day 7 of AF persistence).

**Results.** The influence of digoxin on HR was dose-dependent since the 1<sup>st</sup> week of therapy, and the SDC dynamics was strictly associated with change in HR ( $r=-0.66$ ,  $p<0.001$ ). There was a negative correlation between the probability of the sinus rhythm restoration due to digoxin therapy and the SDC: its probability in high SDC was significantly lower compared to other approaches to the HR control (0% vs 76% in beta-blocker monotherapy; and vs 100% in therapy with beta-blocker + lower-SDC,  $p=0.036$ ). In patients with persisted AF and low SDC, the digoxin was withdrawn more often due to lack of clinical efficiency.

**Conclusions.** The SDC monitoring at the 1<sup>st</sup> week of digitalization could be used to improve the efficacy of therapy and to minimize the risks of spontaneous rhythm restoration, if not desired, and to reveal the disproportion between its high dose and low efficacy. The role of this diagnostic tool seems to be limited to safety control and negative predictive value for efficacy (the lower concentration, the higher risk of inefficiency), whereas its positive predictive value in terms of efficacy seems contradictory. The obtained data could be used for decision-making for recommendation of long-term digoxin usage if its contribution into HR control is doubtful.

**Keywords:** digoxin, personalized medicine, therapeutic drug monitoring, serum digoxin concentration, atrial fibrillation, heart failure, adherence to treatment.

**For citation:** Zadvorev S.F, Yakovlev A.A., Pushkin A.S., Rukavishnikova S.A., Filippov A.E., Obrezan A.G. Optimization of the Heart Rate Control in Atrial Fibrillation by Monitoring of the Digoxin Concentration in Elderly Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):330-336. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-330-336

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zadvoryevsf@yandex.ru

Received / Поступила: 05.12.2017

Accepted / Принята в печать: 06.12.2017

Применение многочисленных скрининговых методов исследования позволило выявить факт существенного прироста частоты фибрилляции предсердий (ФП) [1], и в наиболее значительной степени – у пациентов старших возрастных групп. У многих пожилых пациентов с ФП значимое место в терапевтической тактике занимает дигоксин. В настоящее время основным показанием к применению дигоксина у больных с ФП является контроль частоты сокращения желудочков (ЧСЖ) [2-4].

В условиях пароксизмальных нарушений сердечного ритма стратегия контроля ЧСЖ подразумевает достижение оптимальной (безопасной и не сопровождающейся клиникой хронотропной недостаточности) ЧСЖ без восстановления регулярности сердечных сокращений. Риск нежелательного спонтанного восстановления ритма, имеющийся при любой схеме лечения пароксизмальной ФП, вносит определенную сложность в реализацию данной стратегии, поскольку смена ритма сопряжена с существенными колебаниями системной гемодинамики, требующими коррекции сопутствующей терапии.

Имеющиеся на сегодняшний день данные рандомизированных исследований [5] свидетельствуют о том, что применение дигоксина не повышает вероятность восстановления синусового ритма при пароксизмальной форме ФП. Кроме того, существуют данные, указывающие на то, что количество иных (не ассоциированных с фибрилляцией предсердий) нарушений сердечного ритма при применении дигоксина повышается в сравнении с контролем [6], а их симптомность уменьшается [7]. Описанные явления усугубляются при непредсказуемых превышениях терапевтической концентрации дигоксина, которая, в

свою очередь, зависит от целого ряда факторов, плохо поддающихся контролю и коррекции (дисметаболические отклонения, нарушения функции почек и печени, сопутствующая терапия) [8,9].

Одним из способов повышения предсказуемости терапии сердечными гликозидами является терапевтический мониторинг препарата, позволяющий обеспечить персонализацию применения препарата [10]. Исходно попытка уточнить взаимосвязь между СКД и клиническими краткосрочными исходами в исследовании DAAF (1997) при периоде наблюдения в 16 ч не показала значимых результатов.

Несмотря на первичные негативные результаты, в клинике развивались методики определения сывороточной концентрации дигоксина (СКД). Впоследствии корреляция СКД с клиническими исходами была показана в проспективных исследованиях длительного приема препарата [11]. Было подтверждено, что при долгосрочной терапии повышенная сывороточная концентрация дигоксина коррелирует с неблагоприятными клиническими событиями [12]. Тем не менее, необходимо отметить, что в литературе отсутствуют данные о ценности и клиническом значении мониторинга СКД в условиях первых дней-недель терапии дигоксином.

Дополнительную актуальность мониторингу СКД придает и то, что вероятность осложнений терапии сердечными гликозидами наиболее велика именно в первые недели лечения – период установления стационарной концентрации, занимающий от 1-й до 3-х нед [13]. В то же время, не существует данных о взаимосвязи клинических исходов в этот период и эффективности/неэффективности контроля ЧСЖ у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой ФП.

Цель исследования: оценить потенциальную полезность лабораторного мониторинга дигоксина в повышении эффективности лечения пациентов с фибрилляцией предсердий.

## Материал и методы

Нами проведено исследование по оценке краткосрочной эффективности различных стратегий ведения пациентов с ФП. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие и на обработку персональных данных. Все пациенты на момент включения в исследование имели нерегулярный сердечный ритм (фибрилляция или трепетание предсердий).

В исследование включены 149 больных с различными формами ФП. Первую группу (n=46) образовали пациенты, получавшие с целью контроля ЧСЖ дигоксин в сочетании с бета-адреноблокаторами. Вторую группу (n=45) сформировали больные, получавшие для контроля ЧСЖ монотерапию бета-адреноблокаторами. Тип ФП в первых двух группах оценивался как пароксизмальный или рецидивирующий. Третью группу (n=58) составили больные постоянной тахисистолической симптомной ФП, которым с целью контроля ЧСЖ был ранее (n=31) или в момент включения в протокол (n=27) назначен дигоксин.

Сывороточная концентрация дигоксина была определена не менее 1 раза у 27 пациентов с пароксизмальной формой ФП, и у 32 пациентов с постоянной формой.

Выбор стратегии лечения ФП и назначение лекарственных препаратов осуществлялись лечащим врачом стационара в соответствии с актуальными на момент включения (09.2015-06.2017) клиническими рекомендациями и стандартами ведения.

В протоколе исследования фиксировались следующие параметры:

- антропометрические показатели (пол, возраст, рост, масса тела, площадь поверхности и индекс массы тела);
- особенности анамнеза заболевания (класс симптоматики нарушений ритма, давность наступления пароксизма);
- перечень принимаемых препаратов в период от включения в протокол до наступления «конечной точки»;
- дозы дигоксина по дням приема, а также средние дозы, дозы на момент окончания исследования, и дозы, в которых эти препараты были рекомендованы для амбулаторного длительного приема (если были рекомендованы);
- сывороточная концентрация дигоксина через 20 ч после приема первой дозы и по «конечной точке» – после восстановления ритма, либо, в случае перси-

стирования аритмии, через 1 нед после первой дозы. СКД определялась хемилюминесцентным методом на микрочастицах, нижняя граница чувствительности использованной тест-системы – 0,30 нг/мл, тест-система iDigoxin для платформенных анализаторов «Architect» (Abbott Inc., США).

Точки окончания исследования – восстановление синусового ритма или персистенция ФП не менее 7 дней от момента включения пациента в протокол.

Пациенты (n=3), которым проводилась электроимпульсная терапия (ЭИТ), были исключены из исследования.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в программной среде SPSS 17.0 (IBM Inc., США). Использовались методы описательной статистики, корреляционный анализ по Пирсону и Спирмену, U-критерий Манна-Уитни.

## Результаты

**Общие характеристики пациентов.** Демографические и клинические характеристики обследованных пациентов представлены в табл. 1. Когорта пациентов, принимавших дигоксин с целью контроля ЧСЖ, составила 52% от всех больных с пароксизмальными аритмиями (n=46). Средняя ширина комплекса QRS составила 95,2 мс, индекс поперечного размера левого предсердия по площади поверхности тела (ППТ) составил  $23,3 \pm 3,08$  мм/м<sup>2</sup>.

**Сывороточная концентрация дигоксина, ее динамика и корреляты.** Через 20 ч после первой дозы дигоксина (22 пробы) СКД составила  $0,19 \pm 0,27$  нг/мл, проба была отрицательной в 63,6% (в 14 из 22 случаев).

Средняя концентрация дигоксина через неделю приема препарата (n=26) составила  $0,47 \pm 0,51$  нг/мл, проба была отрицательной в 10 из 26 (38,5%) случаев.

При анализе коррелятов высокой сывороточной концентрации дигоксина у лиц, не принимавших препарат до момента поступления, статистически значимой оказалась корреляция анализируемого показателя со скоростью клубочковой фильтрации по формуле Cockcroft-Gault ( $r=-0,32$ ;  $p=0,02$ ).

**Взаимосвязь СКД и эффективности контроля ЧСЖ.** Разность СКД между этапом включения в исследование и этапом окончания периода наблюдения коррелировала с динамикой ЧСЖ ( $r=-0,66$ ;  $p<0,001$ ; рис. 1). Доза других препаратов контроля ЧСЖ в сравниваемых группах была сопоставима.

Доза дигоксина в первый день ( $r=-0,35$ ;  $p<0,001$ ), за первые 2 дня ( $r=-0,36$ ;  $p<0,001$ ) и за 7 дней наблюдения ( $r=-0,38$ ;  $p<0,001$ ), а также на момент окончания периода наблюдения в стационаре ( $r=-0,28$ ;  $p=0,002$ ) статистически значимо коррели-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов

Параметр	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=45)	Группа 3 (n=58)	Всего (n=149)
Возраст, лет	71,8 ± 10,4	70,7 ± 9,9	74,2 ± 9,26	72,4 ± 10,4
Женщины, %	60,0	55,7	68,2	61,9
ППТ, м <sup>2</sup>	1,90 ± 0,24	2,01 ± 0,31	1,88 ± 0,23	1,92 ± 0,30
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,9 ± 5,8	30,97 ± 7,8	28,1 ± 4,7	28,9 ± 6,1
Вероятность восстановления синусового ритма за время наблюдения, %	60	76		68
Давность пароксизма ФП на момент поступления, ч	65,6 ± 84,3	58,9 ± 100,9		62,4 ± 83,0
Класс mEHRA при поступлении, баллы	2,26 ± 0,91	1,79 ± 0,87	2,08 ± 0,77	2,05 ± 0,98
Класс mEHRA через 1 нед, баллы	1,18 ± 0,91	0,69 ± 0,74	1,50 ± 0,65	1,16 ± 0,91
Средний клиренс креатинина по Cockcroft-Gault, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	80,9 ± 38,1	87,5 ± 37,1	67,3 ± 38,7	77,6 ± 36,6
Калий при поступлении, ммоль/л	4,61 ± 0,51	4,43 ± 0,58	4,37 ± 0,51	4,44 ± 0,51
Калий на момент окончания наблюдения, ммоль/л	4,33 ± 0,51	4,25 ± 0,87	4,10 ± 0,88	4,21 ± 0,72
ЧСЖ при включении, уд/мин	102,7 ± 26,8	96,4 ± 30,6	103,1 ± 28,0	101,1 ± 29,0
ЧСЖ при окончании наблюдения, уд/мин	73,5 ± 18,1	69,9 ± 10,3	80,1 ± 15,0	74,5 ± 13,8
Бета-адреноблокаторы, %	87	-	86	87
Статины, %	22	38	14	24
Ингибиторы РААС, %	89	86	95	91
Петлевые диуретики, %	57	54	86	74
Антикоагулянты, %	91	70	86	83

ППТ – площадь поверхности тела, ИМТ – индекс массы тела, ФП – фибрилляция предсердий, mEHRA – модифицированный индекс оценки симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий, European Heart Rhythm Association, ЧСЖ – частота сокращений желудочков, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

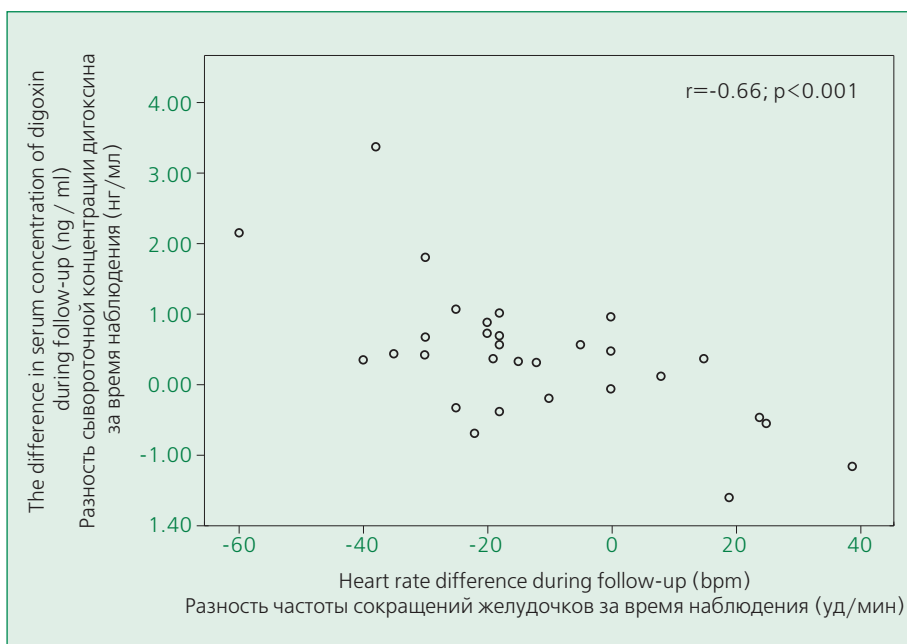


Figure 1. Correlation between the change in the ventricular heart rate and the difference in digoxin serum level for the observation period in cases of atrial fibrillation

Рисунок 1. Соотношение между динамикой ЧСЖ при ФП и разностью СКД за время наблюдения

рвала с разностью ЧСЖ в начале и конце наблюдения.

Представленные на рис. 1 данные касаются совокупной группы пациентов. При разделении на подгруппы тех, кому дигоксин был назначен впервые в момент включения в исследование, и тех, кто принимал препарат до включения в исследование, были получены противоречивые данные. В подгруппе пациентов, ранее не принимавших препарат, взаимосвязь сывороточной концентрации дигоксина с динамикой ЧСЖ (при условии отсутствия конверсии ритма) была статистически незначимой ( $p=0,78$ ), а в группе включенных в исследование на дигоксине динамика СКД оказалась предиктором изменений ЧСЖ ( $r=-0,78$ ;  $p=0,023$ ).

У пациентов, у которых синусовый ритм не был восстановлен, уменьшение ЧСЖ было тем

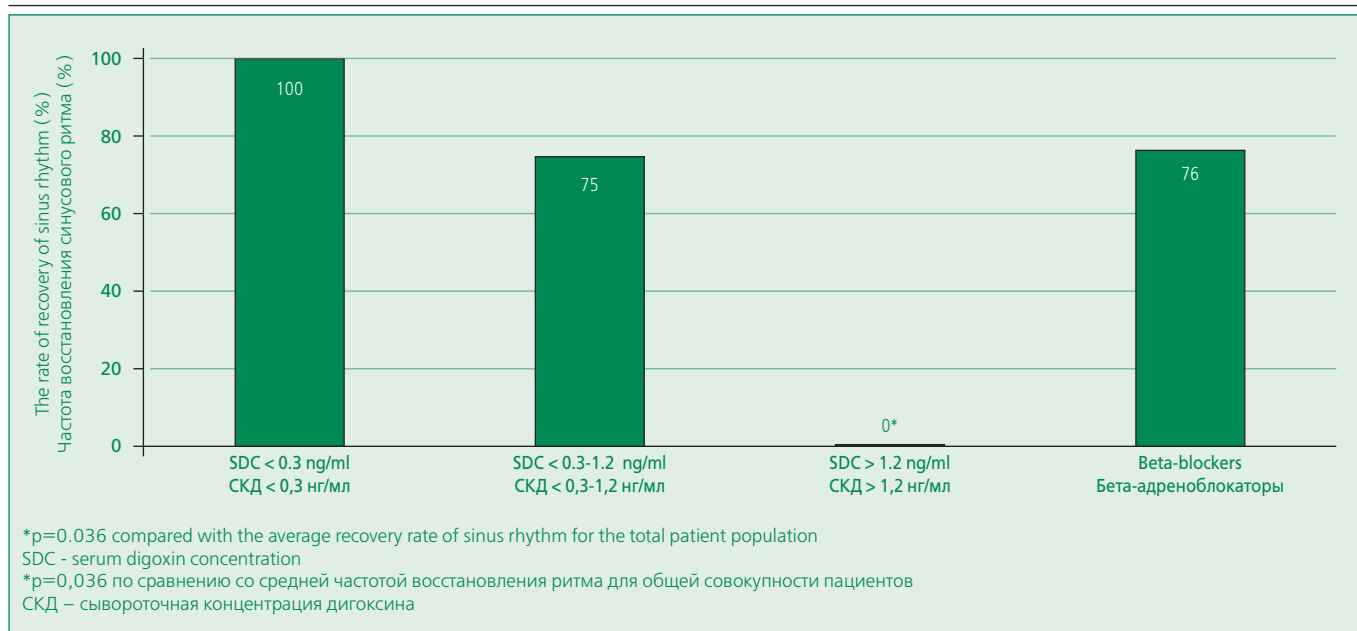


Figure 2. The frequency of recovery of sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation and different therapy of cardiac rhythm control (digoxin with low, medium or high serum concentration and monotherapy by beta-blockers)

Рисунок 2. Частота восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной формой ФП и разной терапией контроля ЧСЖ при ФП (дигоксин с низкой, средней или высокой СКД, и монотерапия бета-адреноблокаторами)

более выражено, чем выше была разность концентраций при втором и первом измерении ( $r=-0,49$ ;  $p=0,014$ ), однако этот показатель не коррелировал с динамикой симптомности ФП.

**Спонтанное восстановление синусового ритма и сывороточная концентрация дигоксина.** Несмотря на первично избранную стратегию контроля ЧСС, а не восстановления ритма, в 76% случаев мы регистрировали купирование пароксизмов ФП. Приведенное обстоятельство мы обозначили как «спонтанное» восстановление синусового ритма, хотя полностью исключить элемент медикаментозно-индуцированной кардиоверсии мы не можем. Статистически значимых различий частоты восстановления ритма сердца между группами дигоксина и бета-адреноблокаторов выявлено не было (58% против 76%, соответственно;  $p=0,19$ ).

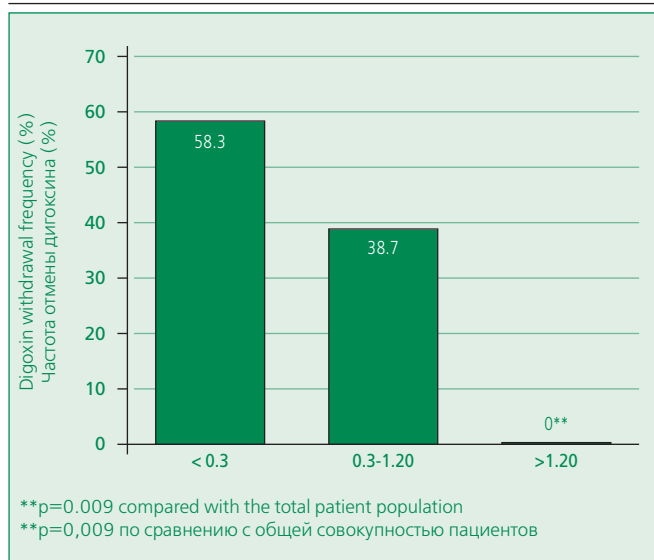
У пациентов, у которых на старте терапии СКД была  $>1,2$  нг/мл, частота восстановления ритма была значимо ниже, чем у остальных больных. Частота спонтанной кардиоверсии при приеме дигоксина коррелировала с его сывороточной концентрацией после приема первой дозы (0 против  $0,23 \pm 0,27$  нг/мл;  $p=0,036$ ; рис. 2), и не была ассоциирована с концентрацией дигоксина на момент окончания наблюдения. Интересно, что факты спонтанной кардиоверсии не коррелировали с дозировкой препарата как при пероральном, так и при парентеральном приеме.

Следует отметить, что частота восстановления ритма была тем выше, чем выше была доза дигоксина на момент кардиоверсии, однако эта взаимосвязь была в значительной степени подвержена влиянию фактора давности ПФП, которая оказалась независимым фактором вероятности кардиоверсии при ФП (средняя давность пароксизма на момент включения в исследование –  $50,5 \pm 68,3$  ч против  $147,3 \pm 139,8$  ч в группе не восстановивших синусовый ритм;  $p=0,003$ ). Эффект восстановления синусового ритма, по нашему мнению, был ассоциирован с прирастающей дозой дигоксина, максимальная вероятность кардиоверсии приходилась на первые сут от начала пароксизма и «старта» терапии.

**СКД и вероятность отмены дигоксина.** Нами была также проанализирована зависимость между СКД (нг/мл) на момент окончания исследования и вероятностью рекомендации дальнейшего приема препарата. Сывороточная концентрация дигоксина через неделю от начала приема была статистически значимо ниже у тех пациентов, которым впоследствии, после выписки из стационара, препарат для длительного приема рекомендован не был (средняя концентрация  $0,80 \pm 0,52$  нг/мл против  $0,25 \pm 0,36$  нг/мл;  $p=0,009$ ; рис. 3).

## Обсуждение

Стратегия контроля ЧСЖ при ФП демонстрирует эффективность в отношении долгосрочной выживаемо-



**Figure 3. Relation between serum digoxin concentration at the end of the study and the probability of the cancellation of digoxin in predischarge patients for outpatient treatment**

**Рисунок 3. Зависимость между сывороточной концентрацией дигоксина при окончании исследования и вероятностью отмены дигоксина перед выпиской пациентов для амбулаторного лечения**

сти, хотя и не позволяет добиться улучшения качества жизни в сравнении с терапией контроля ритма [8, 9]. Зачастую она является единственно возможным вариантом лечения у пациентов старших возрастных групп, особенно, при тяжелой коморбидной патологии и при хронической сердечной недостаточности [9, 13].

Наши результаты согласуются с данными [5] о том, что факт приема дигоксина и его сывороточная концентрация не являются значимыми компонентами восстановления синусового ритма при пароксизмальных суправентрикулярных аритмиях, и контроль ритма при помощи дигоксина не реализуется. В то же время полученные нами данные о том, что высокая СКД повышает вероятность персистенции аритмии, ограничены и нуждаются в дальнейшей проверке.

Мониторинг сывороточной концентрации дигоксина при пароксизмальных нарушениях ритма в пределах первой недели назначения сердечного гликозида позволяет оптимизировать последующую поддерживающую терапию на амбулаторном этапе. В случае сохранения низкой сывороточной концентрации дигоксина можно говорить о том, что препарат не вносит достаточный вклад в контроль ЧСЖ, и, во избежание полипрагмазии и ассоциированного с ней снижения приверженности лечению, может быть отменен.

По нашему мнению, нельзя исключить фактор низкой приверженности некоторых пациентов к лечению

как вероятное объяснение низкой СКД в отдельных случаях. Так, из 10 пациентов, у которых дигоксин не определялся в сыворотке крови через неделю после начала лечения, в 3 случаях имело место самостоятельное прекращение приема препарата и некорректное выполнение предписаний медперсонала. Принимая во внимание узкое терапевтическое окно дигоксина и риски передозировки, назначение данного препарата у пациентов с низкой приверженностью к лечению нецелесообразно ввиду возможных значимых непредсказуемых и неконтролируемых колебаний концентрации лекарственного средства.

Отчасти эти факты могут быть обусловлены вариабельной клинической картиной дигиталисной токсичности, которая может проявляться как брадикардией, так и тахикардией [12]. Наличие корреляции между скоростью клубочковой фильтрации и СКД указывает на то, что в условиях стандартных клинических алгоритмов дигитализации фактор низкого почечного клиренса дигоксина у пожилых пациентов должен учитываться максимально тщательно [10, 15].

Интересно, что на основании полученных нами данных динамика ЧСЖ в первую неделю терапии дигоксином существенно не зависела от изменений СКД на протяжении периода дигитализации. Частота желудочковых сокращений также была мало ассоциирована с различиями СКД через 1 нед приема у тех пациентов, кто начал принимать препарат при включении в исследование, и тех больных, кто принимал его до поступления в стационар. Этот факт указывает на отсутствие значимой роли изучаемого лабораторного анализа как положительного маркера эффективности брадисистолического действия препарата. Нам также подтверждено, что величина СКД не коррелирует с высокой эффективностью контроля ЧСЖ, в то же время связь низкой эффективности и малой концентрации препарата представляется более отчетливой.

Наши данные по сопоставлению СКД у пациентов, принимавших препарат более недели, и у тех, кому при госпитализации препарат был назначен впервые, указывают, что для когорты пациентов пожилого и старческого возраста недостаточно указанного в инструкции срока в 1 нед для стабилизации концентрации препарата в крови. Полученные результаты указывают на необходимость мониторинга эффективности препарата (с использованием клинических и/или лабораторных алгоритмов) на протяжении нескольких недель от назначения первой дозы, что особенно актуально у пациентов старших возрастных групп.

## Заключение

На основании полученных данных факт приема дигоксина, дозировки препарата и его сывороточная

концентрация не являются значимыми компонентами восстановления синусового ритма и не отражают в значительной степени однонаправленность и выраженность брадисистолического эффекта у пациентов старших возрастных групп с фибрилляцией предсердий. Тем не менее, существует уверенность, что мониторинг СКД позволит оптимизировать применение препарата на амбулаторном этапе. Более значимым закономерностям подвержена ассоциация фактора назначения препарата «de-novo» и ожидаемых брадисистолических эффектов. Нами также показана целесообразность клинического и/или лабораторного мониторинга действия препарата на протяжении не-

скольких недель от назначения первой дозы у пациентов старших возрастных групп. Кроме того, с учетом наших данных, лабораторный мониторинг СКД может быть рекомендован при ведении пациентов с ФП, у которых эффективность контроля ЧСЖ при применении обычных дозировок препаратов низка.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Strelnikov A.A., Obrezan A.G., Shaydakov E.V. Screening and prophylaxis for internal diseases. Saint Petersburg: SpetsLit: 2012. (In Russ.) [Стрельников А.А., Обрезан А.Г., Шайдаков Е.В. Скрининг и профилактика актуальных заболеваний. СПб.: СпецЛит: 2012].
2. Ziff O.J., Kotecha D. Digoxin: the good and the bad. Trends in Cardiovascular Medicine. 2016;26(7):585-95. doi: 10.1016/j.tcm.2016.03.011.
3. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
4. Revishvili A.S., Shlyakhto Y.V., Sulimov V.A. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Clinical guidelines (2017). [cited 2018 Jan 25]. Available from: <https://racvs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf> (In Russ.) [Ревিশвили А.Ш., Шлякто Е.В., Сулимов В.А. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации (2017). [цитировано 25.01.2018]. Доступно на: <https://racvs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf>].
5. The Digitalis in acute atrial fibrillation (DAAF) Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicenter trial in 239 patients. Eur Heart J. 1997;18:649-54.
6. Rawles J.M., Metcalfe M.J., Jennings K. Time of occurrence, duration, and ventricular rate of paroxysmal atrial fibrillation: the effect of digoxin. Br Heart J. 1990;63:225-7. doi: 10.1136/hrt.63.4.225.
7. Murgatroyd F.D., Gibson S.M., Baiyan X., et al. Double-blind placebo-controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Circulation. 1999;99:2765-70. doi: 10.1161/01.CIR.99.21.2765.
8. Bobrov L.L., Gaivoronskaya V.V., Kulikov A.N., et al. Clinical pharmacology and pharmacotherapy of internal diseases. St. Petersburg: VMedA; 2000. (In Russ.) [Бобров Л.Л., Гайворонская В.В., Куликов А.Н., и др. Клиническая фармакология и фармакотерапия внутренних болезней. СПб.: VMedA; 2000].
9. Akimov A.G., Obrezan A.G. Management of heart failure. St. Petersburg: InformMed. 2010. (In Russ.) [Акимов А.Г., Обрезан А.Г. Лечение хронической сердечной недостаточности. СПб: Информ-Мед; 2010].
10. Krysiuk O.B., Obrezan O.B., Ponomarenko G.N. Problems of personified medicine in internal diseases. Vestnik SPbGU. 2006;1:16-22. (In Russ.) [Крысюк О.Б., Обрезан А.Г., Пономаренко Г.Н. Проблемы персонифицированной медицины в клинике внутренних болезней. Вестник Санкт-Петербургского Университета. 2006;1:16-22].
11. Ahmed A., Pitt B., Rahimtoola S.H. et al. Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: A propensity-matched study of the DIG trial. Int J Cardiol. 2008;123:138-46. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.12.001.
12. Eichhorn E.J., Gheorghiadu M. Digoxin. Prog Cardiovasc Dis. 2002;44(4):251-66. doi: 10.1053/pcad.2002.31591.
13. Ouyang A.J., Lv Y.N., Zhong H.L., et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2015;115:901-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.01.013.
14. Kotecha D., Kirchhof P. Rate and rhythm control have comparable effects on mortality and stroke in atrial fibrillation but better data are needed. Evid Based Med. 2014;19:222-3. doi: 10.1136/ebmed-2014-110062.
15. Obrezan A.G., Skorodumova E.A., Kostenko V.A. et al. Influence of chronic kidney disease on in-hospital period of myocardial infarction. Vestnik SPbGU. 2014;4:50-5. (In Russ.) [Обрезан А.Г., Skorodumova E.A., Костенко В.А. и др. Влияние хронической болезни почек на течение инфаркта миокарда в госпитальном периоде. Вестник Санкт-Петербургского Университета. 2014;4:50-5].

### About the Authors:

**Sergei F. Zadvorev** – MD, Cardiologist, St. Petersburg City Hospital №2

**Artem A. Yakovlev** – MD, PhD, Head of Cardiology Department, St. Petersburg City Hospital №2; Assistant, Chair of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University

**Aleksandr S. Pushkin** – MD, PhD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, St. Petersburg City Hospital №2

**Svetlana A. Rukavishnikova** – PhD (Biology), Head of Clinical Diagnostic Laboratory, St. Petersburg City Hospital №2

**Aleksandr E. Filippov** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Cardiologist, International Medical Center «SOGAZ»

**Andrey G. Obrezan** – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Head Physician, International Medical Center «SOGAZ»

### Сведения об авторах:

**Задворьев Сергей Федорович** – врач-кардиолог, Городская многопрофильная больница №2 (Санкт-Петербург)

**Яковлев Артем Алексеевич** – к.м.н., зав. отделением кардиологии №3, Городская многопрофильная больница №2 (Санкт-Петербург); ассистент, кафедра госпитальной терапии, медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет

**Пушкин Александр Сергеевич** – к.м.н., врач клинико-лабораторной диагностики, Городская многопрофильная больница №2 (Санкт-Петербург)

**Рукавишникова Светлана Александровна** – д.б.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, Городская многопрофильная больница №2 (Санкт-Петербург)

**Филиппов Александр Евгеньевич** – д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии, медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет;

врач-кардиолог, Международный медицинский центр «СОГАЗ»

**Обрезан Андрей Григорьевич** – д.н.м., профессор, кафедра госпитальной терапии, медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет; главный врач, Международный медицинский центр «СОГАЗ»