

Мониторинг сывороточной концентрации дигоксина и безопасность терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий

Сергей Федорович Задворьев^{1*}, Артем Алексеевич Яковлев^{1,2},
Александр Сергеевич Пушкин¹, Светлана Александровна Рукавишникова¹,
Александр Евгеньевич Филиппов^{2,3}, Андрей Григорьевич Обрезан^{2,3}

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

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

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

Актуальность. Мониторинг сывороточной концентрации дигоксина (СКД) является одним из изученных способов контроля безопасности препарата при длительном приеме, хотя практическая применимость мониторинга концентрации сердечных гликозидов при пароксизмальных нарушениях сердечного ритма не изучена.

Цель. Оценить потенциальную пользу лабораторного мониторинга дигоксина «на старте» терапии и возможное влияние мониторинга на выбор безопасной схемы лечения препаратом пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. Проведен анализ СКД у пациентов с пароксизмальной или персистирующей (n=142) и постоянной формой ФП (n=48), которым была назначена терапия дигоксином. При анализе результатов лечения учитывались антропометрические особенности, коморбидность, анамнез основного заболевания, сопутствующая терапия, выраженность признаков ремоделирования миокарда и наличие нарушений сердечного ритма и/или проводимости до и после назначения терапии. СКД определяли через 20 ч после начала терапии и после восстановления синусового ритма, или при персистировании аритмии, через 1 нед от начала терапии.

Результаты. В течение первой недели после инициации терапии дигоксином частота возникновения неспецифических изменений реполяризации на ЭКГ составила 54%, частота нарушений внутрисердечного проведения высоких степеней составила 28%. Выявлена зависимость между СКД в первую неделю лечения и риском побочных эффектов – нарушениями атриовентрикулярного или синоатриального проведения высоких градаций (средняя СКД 0,98±0,72 нг/мл в группе с осложнениями, и 0,45±0,42 – в группе без таковых, p=0,015), не коррелировавшая с клиническими признаками и интенсивностью терапии. Прием дигоксина при этом не являлся независимым фактором возникновения нарушений сердечного ритма. Сопоставление величины СКД, полученной прямым методом и рассчитанной при помощи валидированных калькуляторов, разработанных для анализа СКД при длительном приеме, не показало достоверной воспроизводимости расчетных данных.

Заключение. Мониторинг СКД в течение первой недели терапии (т.е., до установления стабильной СКД) может использоваться для учета и минимизации рисков клинически значимых нарушений внутрисердечного проведения на старте терапии. Существующие калькуляторы СКД не могут быть использованы в качестве альтернативы прямому определению. Необходимы дальнейшие исследования для определения клинически обоснованных пограничных значений безопасной СКД в условиях быстрой дигитализации.

Ключевые слова: дигоксин, персонализированная медицина, терапевтический мониторинг, сывороточная концентрация дигоксина, нарушения сердечного ритма и проводимости, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Задворьев С.Ф., Яковлев А.А., Пушкин А.С., Рукавишникова С.А., Филиппов А.Е., Обрезан А.Г. Мониторинг сывороточной концентрации дигоксина и безопасность терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):197-203. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-197-203

Monitoring of Serum Digoxin Concentration and Safety of Therapy with Digoxin in Patients with Atrial Fibrillation

Sergei F. Zadvorev^{1*}, Artem A. Yakovlev^{1,2}, Aleksandr S. Pushkin¹, Svetlana A. Rukavishnikova¹, Aleksandr E. Filippov^{2,3}, Andrey G. Obrezan^{2,3}

¹ St. Petersburg City Hospital №2. Uchebniy per. 5, St. Petersburg, 194354 Russia

² Saint Petersburg State University. Universitetskaya nab. 7-9, St. Petersburg, 199034 Russia

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

Background. Monitoring of serum digoxin concentration (SDC) is one of the approaches for controlling the safety of the long-term digoxin treatment, however, the benefits from SDC monitoring in paroxysmal arrhythmias have not been studied.

Aim. To evaluate the potential benefits of digoxin laboratory monitoring at the initiation of digoxin therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF).

Material and methods. A retrospective analysis of SDC was performed in patients with paroxysmal or persistent (n=142) and permanent AF (n=48) who received digoxin therapy. Anthropometric features, comorbidity, anamnesis of the underlying disease, concomitant therapy, severity of signs of myocardial remodeling and the presence of cardiac rhythm and/or conduction disorders before and after the treatment were considered to analyze the results of treatment. SDC was measured in 20 hours after digoxin treatment initiation and after restoration of sinus rhythm, or in 1 week after the start of therapy if arrhythmia persisted.

Results. During the first week after digoxin therapy initiation the rate of non-specific ECG repolarization abnormalities was 54%, the incidence of clinically significant conductivity disturbances – 28%. We found a relationship between SDC in the first week of treatment and the risk of high grade AV- or SA-conduction abnormalities after the restoration of sinus rhythm (mean SDC 0.98±0.72 ng/dL in the group of patients with complications and 0.45±0.42 – in the group without them, p=0.015); these complications did not correlate with clinical signs of digitalization or intensity of digoxin therapy. The intake of digoxin was not an independent factor for the occurrence of cardiac rhythm disturbances. Comparison of the direct SDC

measurements and the calculated values obtained with the valid calculators developed for the long-term digoxin use did not show reliable reproducibility of the calculated data.

Conclusion. SDC monitoring may be used during the first week of therapy (before the establishment of a steady-state SDC) to minimize the risks of clinically significant adverse effects of digoxin on intracardiac conduction at the start of therapy. The existing empiric SDC calculators are not suitable as an alternative to the direct measurement. Further studies are needed to determine the clinically valid borderline values of the safe SDC in the condition of rapid digitalization.

Keywords: digoxin, personalized therapy, therapeutic monitoring, serum digoxin concentration, cardiac arrhythmias, atrial fibrillation, heart failure.

For citation: Zadvorev S.F, Yakovlev A.A., Pushkin A.S., Rukavishnikova S.A., Filippov A.E., Obrezan A.G. Monitoring of Serum Digoxin Concentration and Safety of Therapy with Digoxin in Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):197-203. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-197-203

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

Received / Поступила: 03.11.2017

Accepted / Принята в печать: 09.11.2017

Сердечные гликозиды, и, в частности, дигоксин, используются в кардиологии уже более 240 лет. Ввиду высокой вариабельности действия препарата, сложностей дозирования при пероральном приеме, узкого терапевтического диапазона, а также с учетом результатов ряда исследований, в которых была показана связь между приемом дигоксина и повышением смертности [1], спектр применения этого средства в последние 20 лет существенно сузился [2].

Несмотря на эти недостатки, у сердечных гликозидов сохранилась определенная ниша применения, закрепленная в действующих клинических рекомендациях. Наиболее распространено их применение при сочетании хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий (ФП): среди таких пациентов доля принимающих дигоксин достигает 30-50% [3].

Представляет интерес инициация длительной терапии дигоксином с целью контроля частоты сердечных сокращений, особенно – в условиях неотложных состояний, в том числе при пароксизмальной и персистирующей форме ФП. По отзывам практикующих врачей дигоксин занимает значимое место в лечении пациентов с пароксизмальной формой ФП, у которых «острый» контроль частоты сокращений желудочков (ЧСЖ) недостижим монотерапией препаратами первой линии (бета-адреноблокаторы или блокаторами кальциевых каналов) [4], а кардиоверсия представляется нежелательной ввиду бесперспективности контроля синусового ритма или давности пароксизма более 2 сут при невозможности исключения тромбоземболических рисков.

Одним из способов повышения предсказуемости терапии сердечными гликозидами является терапевтический мониторинг препарата. Существуют отработанные методики определения сывороточной концентрации дигоксина (СКД), корреляция которых с клиническими исходами в отдельных клинических

группах хорошо изучена (в том числе и в проспективных исследованиях) [5]. В условиях длительного приема СКД коррелирует с неблагоприятными исходами у пациентов, принимающих сердечные гликозиды [5]. В то же время отсутствуют данные о клиническом значении определения СКД в условиях первых дней или недель терапии дигоксином. Дополнительную актуальность данному вопросу придает то, что вероятность осложнений терапии сердечными гликозидами наиболее велика именно в первые недели лечения, поскольку на достижение стационарной концентрации препарата в крови уходит от 1 нед до 3-х [6]. С целью упрощения мониторинга были предложены номограммы и формулы расчета СКД [7-10], однако их точность и клиническая значимость нуждается в проверке.

Цель: оценить потенциальную пользу мониторинга дигоксина «на старте» терапии, и возможное влияние мониторинга на выбор безопасной схемы лечения препаратом пациентов с пароксизмальной формой ФП.

Материал и методы

Нами проведено нерандомизированное исследование по оценке влияния СКД на клинические эффекты курации пациентов с ФП. Все пациенты (n=190) дали 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).

Основную группу пациентов составили 142 пациента с пароксизмальной персистирующей или часто рецидивирующей формой ФП длительностью на момент включения в протокол от 1 ч до 1 мес. В ее составе было выделено 3 подгруппы – подгруппа дигоксина (n=47), амиодарона (n=50), бета-адреноблокаторов (n=45).

Дополнительную группу для анализа составили больные с постоянной тахисистолической симптомной ФП (n=48), которым с целью контроля ЧСЖ был ранее (n=21) или в момент включения в протокол (n=27) назначен дигоксин.

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 параметры:

- Антропометрические показатели (пол, возраст, рост, масса тела, площадь поверхности и индекс массы тела);

- Особенности анамнеза заболевания (класс симптоматики нарушений ритма);

- Электрокардиографические (ЭКГ) и эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки ремоделирования миокарда предсердий и левого желудочка (ЛЖ), перечень и дозировки принимаемых препаратов;

- Перечень принимаемых препаратов от момента включения в протокол до момента окончания наблюдения, с указанием дозировок;

- В группе пациентов, принимавших дигоксин, фиксировалась СКД через 20 ч после приема первой дозы и на момент окончания наблюдения (после восстановления ритма, либо, в случае персистенции аритмии, через 1 нед после первой дозы). Использовалась тест-система, разработанная для платформенных анализаторов «Architect» (Abbott Inc., США). СКД определялась хемилюминесцентным методом на микрочастицах, предел количественного определения тест-системы – 0,30 нг/мл. Данные о величине СКД не были доступны лечащему врачу в течение госпитализации.

- Доза дигоксина фиксировалась в каждый день приема, равно как и средняя доза, доза на момент окончания наблюдения и доза, в которой этот препарат был рекомендован для амбулаторного длительного приема (если таковая рекомендация была дана).

- Нежелательные реакции: появление *de novo* синоатриальной (СА) или атриовентрикулярной (АВ) блокады II степени тип 1 и выше, или гемодинамически значимых пауз асистолии по данным холтеровского ЭКГ-мониторирования, жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма, эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям или рецидивы тахиаритмии.

Критериями окончания наблюдения являлись: восстановление синусового ритма или персистенция ФП не менее 7 дней от момента включения пациента в протокол.

Критерии исключения: проведение электроимпульсной терапии (ЭИТ) и смерть. В связи с проведением ЭИТ было исключено 3 пациента.

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. В качестве критерия значимости использовалось значение $\alpha < 0,05$.

Результаты

Общие характеристики когорты пациентов. В совокупности были обследованы 190 человек: 93 пациента с пароксизмальной, 32 – с персистирующей и 48 – с постоянной формой ФП. Средний класс симптоматики аритмии по EHRA на момент включения у пациентов с пароксизмальной формой ФП составил $2,26 \pm 0,96$, и $2,08 \pm 0,77$ – у больных с постоянной ФП. Крупноволновая фибрилляция-трепетание предсердий отмечалось у 15,9% пациентов.

Когорта пациентов, принимавших дигоксин с целью контроля ЧСЖ, составила 33% от группы пациентов с пароксизмальными аритмиями (n=47). Все больные, включенные в исследование с постоянной формой ФП, на момент оценки также принимали дигоксин. В группе больных, принимавших дигоксин, средняя ширина комплекса QRS составила 95,2 мс, средний поперечный размер левого предсердия (ЛП) составил $43,2 \pm 4,05$ мм, индекс ЛП по площади поверхности тела (ППТ) – $23,3 \pm 3,08$ мм/м². Демографические и клинические характеристики обследованных пациентов представлены в табл. 1.

Профиль клинических побочных эффектов. Желудочковые нарушения ритма с частотой эктопической активностью более 2-3 экстрасистол в мин, пароксизмы групповых экстрасистол или *de novo* пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии после начала терапии дигоксином в совокупности возникали в 6,8% случаев. Случаи внезапной сердечной смерти или фибрилляции желудочков не отмечались.

Преходящие изменения на ЭКГ, такие как «корытообразная» диффузная депрессия сегмента ST или желудочковая парасистолия, отмечались в 54% группы приема дигоксина. Клинически значимые побочные эффекты, такие как выраженная брадикардия с ЧСЖ менее 50 уд/мин, *de novo* клинически значимые паузы асистолии или СА- или АВ-блокада II степени 1 типа или выше, отмечались в 29% случаев лечения дигоксином, что было сопоставимо с частотой в других группах. В 1 случае после восстановления синусового ритма (в группе дигоксина) отмечалась полная поперечная блокада, и были определены экстренные показания к электрокардиостимуляции.

Сывороточная концентрация дигоксина, ее соответствие клиническим калькуляторам, динамика и влияющие на нее факторы. СКД была

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики обследованных пациентов

Параметр	Дигоксин (n=47)	Амиодарон (n=50)	Бета-адреноблокаторы (n=45)	Дигоксин (n=48)	Все пациенты (n=190)
Общие клинические характеристики					
Возраст, лет	71,8 ± 10,4	69,3 ± 10,9	70,7 ± 9,9	74,2 ± 9,26	70,8 ± 10,4
Женщины, %	60,0	60,3	55,7	68,2	60,6
ППТ, м ²	1,90 ± 0,24	1,91 ± 0,37	2,01 ± 0,31	1,88 ± 0,23	1,92 ± 0,30
ИМТ, кг/м ²	27,9 ± 5,80	28,8 ± 7,09	30,97 ± 7,84	28,1 ± 4,7	28,7 ± 6,1
Давность пароксизма ФП на момент поступления, ч	65,6 ± 84,3	30,5 ± 48,1	58,9 ± 100,9	-	45,5 ± 83,0
Средний класс mEHRA при поступлении	2,26 ± 0,91	2,39 ± 0,77	1,79 ± 0,87	2,08 ± 0,77	2,07 ± 0,98
Средний класс mEHRA через 1 нед	1,18 ± 0,91	0,61 ± 0,91	0,69 ± 0,74	1,50 ± 0,65	0,76 ± 0,91
Релевантные биохимические характеристики					
Калий при поступлении, ммоль/л	4,61 ± 0,51	4,33 ± 0,54	4,43 ± 0,58	4,37 ± 0,51	4,42 ± 0,51
Калий на момент наступления «конечной точки», ммоль/л	4,33 ± 0,51	4,17 ± 0,59	4,25 ± 0,87	4,10 ± 0,88	4,21 ± 0,72
Клиренс креатинина по Cockcroft-Gault, мл/мин/1,73 м ²	80,9 ± 38,1	88,1 ± 41,5	87,5 ± 37,1	67,3 ± 38,7	82,3 ± 36,6
Гемодинамические характеристики					
Вероятность смены ритма на синусовый за время наблюдения, %	60	82	76	-	75
ЧСЖ на момент поступления, уд/мин	102,7 ± 26,8	108,6 ± 23,1	96,4 ± 30,6	103,1 ± 28,0	100,7 ± 29,0
ЧСЖ через 1 нед, уд/мин	73,5 ± 18,1	70,5 ± 14,6	69,9 ± 10,3	80,1 ± 15,0	70,7 ± 13,8
Принимаемые препараты					
Бета-адреноблокаторы, %	87	75	-	86	78
Статины, %	22	49	38	14	35
иАПФ или БРА, %	89	73	86	95	84
Петлевые диуретики, %	57	29	54	86	33
Антикоагулянты, %	91	73	70	86	79
ППТ – площадь поверхности тела, ИМТ – индекс массы тела, ФП – фибрилляция предсердий, ЧСЖ – частота сокращений желудочков, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина					

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

Через 20 ч после первой дозы дигоксина (22 пробы) она составила в среднем $0,19 \pm 0,27$ нг/мл, проба была отрицательной в 64% случаев. Средняя концентрация дигоксина через неделю приема препарата (n=26) составила $0,47 \pm 0,51$ нг/мл, проба была отрицательной в 39% случаев.

У пациентов с постоянной формой ФП давностью более 1 мес (n=58) средняя СКД после первой дозы в стационаре составила $0,68 \pm 0,74$ нг/мл, по окончании периода наблюдения – $0,67 \pm 1,11$ нг/мл. СКД через 20 ч после первой полученной в стационаре дозы была выше в группе больных принимавших препарат до момента включения в исследование, чем в группе не принимавших препарат ($0,68 \pm 0,74$ против $0,15 \pm 0,27$ нг/мл; $p=0,05$).

Проводился анализ соответствия расчетной (полученной по различным клиническим алгоритмам) концентрации дигоксина и концентрации, определяемой прямым методом. Корреляция между лабораторно

определенной СКД и расчетными (при помощи эмпирических шкал) величинами оказалась статистически незначимой (табл. 2).

При поиске коррелятов высокой СКД у лиц, не принимавших препарат до момента поступления, достоверной оказалась корреляция со скоростью клубочковой фильтрации по формуле Cockcroft-Gault ($r=-0,32$; $p=0,02$). Прием варфарина или статинов (в т.ч. аторвастатина) не был ассоциирован ни с СКД через 20 ч после первой инфузии препарата, ни с СКД по окончании наблюдения.

Клинические корреляты высокой сывороточной концентрации дигоксина. Появление изменений реполяризации на ЭКГ, эпизодов миграции водителя ритма по предсердиям после восстановления ритма или неустойчивого ритма прямо коррелировало с СКД, измеренной на момент окончания наблюдения ($0,64 \pm 0,53$ против $0,24 \pm 0,37$ нг/мл, $p=0,036$), со средней дозой дигоксина на фоне терапии ($128,5 \pm 188,3$ против $60,9 \pm 137,2$ мкг, $p=0,028$), и его дозой на момент наступления «конечной точки»

Table 2. Correlation between direct evaluation of serum digoxin levels and its evaluation by empirical monograms and dose calculation equations

Таблица 2. Корреляция между прямым определением СКД и ее оценкой при помощи эмпирических монограмм и уравнений расчета дозы

Калькулятор	Не принимали дигоксин до включения в исследование		Принимали дигоксин до включения в исследование		Совокупная когорта	
	r	p-значение	r	p-значение	r	p-значение
Koup [7]	0,27	0,13	0,34	0,27	0,18	0,23
Jelliffe [8]	0,18	0,32	0,38	0,22	0,14	0,37
Konishi [9]	0,30	0,10	0,39	0,22	0,22	0,15
Bauman [10]	0,29	0,13	0,40	0,38	0,323	0,054

($88,8 \pm 150$ против $38,1 \pm 111,7$ мкг/сут, $p=0,02$). Корреляции клинических признаков дигитализации с СКД при первом измерении нами не выявлено ($p=0,72$).

Клинически значимые нарушения сердечного ритма (СА- или АВ-блокады высоких степеней) статистически значимо коррелировали только с СКД на момент окончания исследования, но не с применявшимися дозировками лекарства. Средняя СКД составила $0,98 \pm 0,72$ нг/мл в группе больных с осложнениями терапии против $0,45 \pm 0,42$ нг/мл в группе без побочных эффектов дигитализации ($p=0,015$; рис. 1).

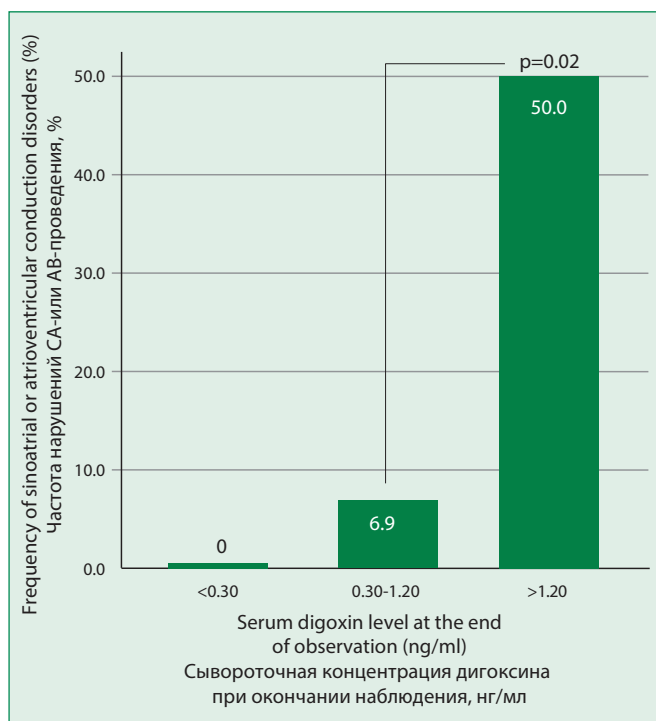


Figure 1. The relationship between serum digoxin level and the incidence of intracardiac conduction disorders

Рисунок 1. Зависимость между сывороточной концентрацией дигоксина и частотой возникновения нарушений внутрисердечной проводимости

Обсуждение

Все стратегии ведения пациентов с ФП могут быть сведены к двум вариантам [11]:

1) стратегия контроля ритма, подразумевающая назначение антиаритмических препаратов и/или хирургические методы лечения аритмии;

2) стратегия контроля ЧСЖ, подразумевающая назначение препаратов, уменьшающих ЧСЖ, но не приводящих к повышению вероятности кардиоверсии.

Первая стратегия, хотя и направлена на улучшение качества жизни, не всегда сопровождается значимым снижением риска смерти, что составляет основу для использования стратегии контроля частоты сердечных сокращений. В рамках применения пульс-урежающих препаратов часто используются сочетания бета-адреноблокаторов или фенилалкиламиновых антагонистов кальция с дигоксином [12]. В условиях приведенных комбинаций, и, тем более, при применении монотерапии дигоксином, возникает потребность контроля безопасности препарата. Ясно, что основой вариативности действия дигоксина является изменчивый метаболизм препарата, зависящий, прежде всего от коморбидной патологии и сопутствующей терапии. Значимо повлиять на коморбидность и ассоциированные медикаментозные препараты зачастую не представляется возможным, поэтому контроль СКД воспринимается как возможная терапевтическая альтернатива.

Известно, что эффекты дигитализации в отношении ЧСЖ в основном обусловлены повышением рефрактерности АВ-соединения [12]. Это согласуется с нашими данными о том, что СКД в первую неделю дигитализации соотносится с риском нарушения внутрисердечного проведения.

Наши данные указывают на то, что терапевтический мониторинг СКД лучше, чем простой учет дозировок, и позволяет предсказать вероятность потенциально жизнеугрожающих побочных эффектов, таких как дисфункции СА- или АВ-узлов.

В случае высокой СКД контроль ЧСЖ дигоксином чреват риском побочных эффектов: нарушений функ-

ции АВ- или СА-узла (после восстановления синусового ритма). Следует учесть, что получаемые таким образом данные не эквивалентны СКД в условиях длительного приема. Кровь на исследование бралась через 20 ч после приема последней таблетки или последней внутривенной инфузии препарата, и эти величины были достоверно ниже, чем максимальная СКД в условиях постоянного его приема. В настоящий момент недостаточно данных, чтобы говорить о том, какая максимальная СКД к концу 1-й нед приема является безопасной, но, судя по полученным нами данным, она ниже, чем уровни 1,2 нг/мл, полученные по данным исследования DIG в условиях постоянного приема при синусовом ритме. У таких пациентов в клинической картине угрожающих состояний преобладают нарушения внутрисердечной проводимости, в то время как желудочковые нарушения ритма в краткосрочной перспективе отходят на второй план.

Как может показаться, полученные нами результаты конфликтуют с результатами исследования DAAF 1997 г., в котором не была выявлена взаимосвязь между СКД и частотой побочных эффектов при приеме дигоксина при пароксизмальных тахиаритмиях. При этом следует обратить внимание на различия в дизайне исследований: в исследовании DAAF, включавшем 120 человек в основной группе, период наблюдения составлял 16 ч, а в нашем исследовании возможные побочные эффекты отслеживались на протяжении недели наблюдения. Закономерным представляется прогрессирующее нарастание кумулятивных рисков осложнений терапии дигоксином с увеличением длительности терапии. Ввиду большей длительности протокола нашего исследования в сравнении с исследованием DAAF наши результаты могут точнее отражать накопительное действие препарата в когорте, приближенной к реальному популяционному профилю персистирующей симптомной ФП, в когорте с низким почечным клиренсом препарата и высоким средним возрастом – факторами, повышающими риск дигиталисной токсичности.

По нашим данным динамика ЧСЖ в условиях терапии дигоксином при постоянной форме ФП зависит от динамики СКД на протяжении дигитализации. В то же

время риск побочных эффектов в условиях дигитализации определяется не средними значениями, а пиковыми, достигаемыми на протяжении периода распределения препарата. Наши наблюдения также показывают, что в течение первых 2-5 ч после внутривенного введения СКД превышает верхнюю границу чувствительности тест-системы (4,0 нг/мл), что позволяет рассматривать ее как однозначно токсическую.

Заключение

На основании полученных нами результатов и проанализированных литературных данных [11-13] можно заключить, что величина влияния дигоксина на АВ-проводение зависит от СКД, которая, в свою очередь, подвержена влиянию факторов печеночного метаболизма и почечного выведения препарата. Метаболизм дигоксина существенно зависит не только от вероятной печеночной и почечной коморбидности у больного с нарушениями ритма сердца, но и от сопутствующих дисэлектролитных сдвигов (гипокалиемии, гипомагниемии, гиперкальциемии), а также от ассоциированного приема препаратов (диуретиков, гормонов, верапамила, амиодарона, спиронолактона, антибиотиков широкого спектра действия, индометацина, каптоприла и других). При всех указанных обстоятельствах опасность токсического действия возрастает, поэтому предложенный нами алгоритм определения СКД представляется разумным подходом в профилактике нежелательных побочных явлений от применения дигоксина, и имеет особенную практическую значимость у больных с пароксизмальными нарушениями сердечного ритма, анамнезом дисфункции СА-узла или транзиторных нарушений АВ-проводения, почечной и печеночной дисфункцией, ассоциированными отклонениями метаболизма и поликомпонентной медикаментозной терапией.

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. 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.
2. Hussain Z., Swindle J., Hauptmann P.J. Digoxin use and digoxin toxicity in the post-DIG trial era. *J Card Fail.* 2006;12(5):343-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2006.02.005.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Eichhorn E.J., Gheorghade M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002;44(4):251-66. doi: 10.1053/pcad.2002.31591.
7. Koup J.R., Jusko W.J., Elwood C.M., Kohli R.K. Digoxin pharmacokinetics: role of renal failure in dosage regimen design. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;18(1):9-21.
8. Jelliffe R.W. Improved method of digoxin therapy. *Ann Intern Med.* 1968;69(4):703-17. doi: 10.7326/0003-4819-69-4-703.
9. Konishi H., Shimizu S., Chiba M. et al. Predictive performance of serum digoxin concentration in patients with congestive heart failure by a hyperbolic model based on creatinine clearance. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;27:257-65. doi: 10.1046/j.1365-2710.2002.00418.x.
10. Bauman J. L., Di Domenico R. J., Viana M., Fitch M. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era. *Arch Intern Med.* 2006;166(22):2539-45. doi: 10.1001/archinte.166.22.2539.
11. Atrial fibrillation. Clinical guidelines (2017). Available at: <https://racs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf>. Checked by Mar 26, 2018 (In Russ.) [Фибрилляция предсердий. Клинические рекомендации (2017). Доступно на: <https://racs.ru/clinic/files/2017/Atrial-Fibrillation.pdf>. Проверено 26.03.2018].
12. 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: ИнформМед; 2010].
13. 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 – MD, PhD, 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 №2, 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»