

Обзоры

© МЕЛЕХОВ А.В., ГЕНДЛИН Г.Е., 2018
УДК 615.221.03:616.12-008.46

Мелехов А.В., Гендлин Г.Е.

ДИГОКСИН У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: PRO И CONTRA

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии № 2, 119997, г. Москва

♦ В статье сопоставлены клинические рекомендации отечественных и зарубежных экспертов по применению дигоксина при хронической сердечной недостаточности. Коротко обсуждаются основные клинические исследования, посвящённые этой проблеме. Освещены основные вопросы практического применения дигоксина у различных категорий больных с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: обзор; хроническая сердечная недостаточность; дигоксин; сердечные гликозиды; фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Мелехов А.В., Гендлин Г.Е. Дигоксин у больных с хронической сердечной недостаточностью: pro и contra. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(4): 191-194.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-4-191-194>

Для корреспонденции: Мелехов Александр Всеволодович, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», 119997, г. Москва, E-mail: avmelekhov@gmail.com

Melekhov A.V., Gendlin G.E.

DIGOXINE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE: PRO AND CONTRA

«The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», 117997, Moscow, Russian Federation

♦ Review of Russian and foreign clinical guidelines in aspect of digoxine use in chronic heart failure. Main clinical trials in this area are briefly discussed. Key questions of practical digoxine use at various categories of chronic heart failure patients are covered.

Keywords: review; chronic heart failure; digoxine; glycosides; atrial fibrillation .

For citation: Melekhov A.V., Gendlin G.E. Digoxine in patients with chronic heart failure: pro and contra. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(4): 191-194. (In Russ.)
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-4-191-194>

For correspondence: Alexander V. Melekhov, candidate of medical sciences, associate professor of internal disease chair № 2, «The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», 117997, Moscow, Russian Federation,
E-mail: avmelekhov@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 15.05.18

Accepted 26.06.18

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является широко распространённым заболеванием, определяющим значительную долю смертности и инвалидизации пациентов и требующим больших затрат на лечение. Это объясняет высокую актуальность и большое количество клинических исследований в этой области, данные которых в дальнейшем служат основой для создания клинических рекомендаций. Наибольшее количество клинических исследований проведено у пациентов с ХСН с низкой (или сниженной) фракцией выброса левого желудочка (ХСН_{НФВ_{лж}}), поэтому именно для данной категории больных практические алгоритмы, представленные в отечественных [1], европейских [2] и американских [3] рекомендациях, имеют наибольшую доказательную базу.

Одним из компонентов фармакотерапии ХСН являются сердечные гликозиды (СГ), позиция которых за два века их применения значительно изменилась в связи с накоплением доказательных данных и появлением новых лекарственных групп. Однако, несмотря на высокую эффективность и безопасность, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-блокаторы (ББ) и антагонисты минералокортикоидных

рецепторов (АМКР) не решили всех проблем, что не позволило полностью отказаться от СГ.

Воздействие СГ на сердечно-сосудистую систему не ограничивается положительным инотропным (при использовании в высоких дозах, >0,375 мг/сут дигоксина) эффектом и отрицательным хронотропным. Токсичность высоких доз СГ привела к тому, что в настоящее время дигоксин в основном используется в дозах 0,25 мг/сут (для больных с массой тела >85 кг до 0,375 мг/сут; при массе тела <65 кг или нарушении почечной функции или у больных старше 70 лет – до 0,125 мг/сут). При этом дигоксин даёт слабый положительный инотропный эффект и действует преимущественно как нейрогуморальный модулятор, не стимулируя нарушения ритма [4,5]. Применение других препаратов из группы СГ не получило достаточного обоснования и крайне ограничено.

Положительное влияние дигоксина на симптоматику, качество жизни и переносимость физической нагрузки у больных с умеренной и тяжёлой ХСН было продемонстрировано в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях. В них преимущества дигоксина не зависели от ритма (синусовый или фибрилляция предсердий –

Рекомендации экспертов по применению дигоксина при ХСНнФВ_{лж}

Рекомендация	Класс рекомендаций, уровень доказательности, источник
Дигоксин применяется у всех больных с ХСН II–IV ФК с ФВлж<40% и ФП с целью урежения и упорядочения ритма, улучшения прогноза и снижения риска госпитализации	I C [1]
Назначение дигоксина должно быть рассмотрено у больных с ХСН II–IV ФК с ФВлж<40% и синусовым ритмом при недостаточной эффективности основных средств лечения декомпенсации для уменьшения риска повторных госпитализаций	IIa B [1]
Назначение дигоксина может быть рассмотрено у больных с ХСНнФВ _{лж} и синусовым ритмом при сохраняющихся, несмотря на терапию ИАПФ, ББ и АМКР, симптомами, для уменьшения риска госпитализации	IIb B [2]
Дигоксин может быть предпочтителен при ХСНнФВ _{лж} (при отсутствии противопоказаний) для снижения риска госпитализации	IIb B [3]

ФП), причины ХСН (ишемическая или неишемическая) и сопутствующей терапии (на фоне ИАПФ или нет). К сожалению, количество рандомизированных клинических исследований, в которых изучались прогностические эффекты дигоксина (т.е. с жёсткими конечными точками), довольно ограничено, в связи с чем существующие рекомендации имеют невысокий уровень доказательности (см. таблицу).

Дигоксин при ХСНнФВЛЖ и синусовом ритме

Единственное плацебо-контролируемое исследование дигоксина при ХСНнФВ_{лж} у больных с синусовым ритмом, DIG, продемонстрировало, что, несмотря на отсутствие влияния на смертность, дигоксин статистически значительно снижает относительный риск госпитализаций на 30%, в том числе в связи с декомпенсацией ХСН [6]. При ретроспективной оценке данных исследования DIG оказалось, что особенно эффективным применение дигоксина было у пациентов с выраженной ХСН III–IV ФК, ФВ_{лж}<25% и кардиоomeгалией (кардиоторакальный индекс > 55%) [7]. Кроме того, показана принципиальная важность мониторинга концентрации дигоксина в плазме (КДП): у больных с КДП<0,9 нг/мл) риск смерти был ниже на 6%, а риск декомпенсации ХСН – на 30%, чем в группе плацебо. У больных с КДП 0,9–1,1 нг/мл не было показано статистически значимого влияния на прогноз, а её повышение >1,1 нг/мл увеличивало риск смерти на 11,8% [8].

Более 94% больных, участвовавших в исследовании DIG, получали ИАПФ. К сожалению, исследования эффектов дигоксина на фоне использования ББ при ХСН не проводились.

Больные с ФВ_{лж}>45% старше 64 лет ($n=631$) были включены в дополнительную ветвь исследования DIG, в котором статистически значимого улучшения прогноза с помощью дигоксина не показано, что делает его применение при ХСН с сохранной ФВ_{лж} малообоснованным [9].

Дигоксин при ХСНнФВ_{лж} и фибрилляции предсердий

Рандомизированных контролируемых исследований дигоксина у больных с ХСН и ФП не проводилось. Результаты некоторых исследований заставляют опасаться потенциального повышения риска смерти и госпитализаций в связи с ХСН у больных с ФП, получающих дигоксин [10, 11]. Однако имеющиеся данные противоречивы. В частности, один из мета-анализов, объединивших несколько нерандомизированных исследований, продемонстрировал, что дигоксин не увеличивает смертность больных с ХСН и ФП [12]. Более того, в проспективном

исследовании, проведённом у 268 больных, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН, было показано, что за 3,3 года наблюдения риск смерти у пациентов с ФП был статистически значимо ниже при применении дигоксина (18,6 и 46,6% у больных, не получавших дигоксин, $p=0,048$). У больных с синусовым ритмом влияния дигоксина на смертность не обнаружено [13].

У больных с декомпенсацией ХСН и тахисистолой вследствие ФП на первый план выходит не положительное инотропное действие дигоксина, а вызываемое им за счёт замедления атриовентрикулярного проведения (отрицательный дромотропный эффект) и парасимпатической активации урежение частоты желудочкового ответа. При этом увеличение продолжительности диастолы повышает количество гемодинамически эффективных сокращений, уменьшает дефицит пульса, что делает ритм более регулярным [14–18]. Это определяет преимущество дигоксина перед ББ, в меньшей степени влияющих на атриовентрикулярную проводимость, у подобных больных. Возможно, этим объясняются результаты метаанализа, в котором не удалось показать положительное влияние ББ на прогноз больных с ХСНнФВ_{лж} и ФП [19]. Ретроспективный анализ данных исследования AFFIRM, в котором дигоксин применяли для лечения пациентов с ФП (необязательно с ХСН), также не выявил его статистически значимого влияния на прогноз [20].

В европейских рекомендациях оговаривается, что оптимальная частота желудочкового ответа у больных с ХСН и ФП не определена, однако имеются данные о том, что её жёсткое поддержание на том же уровне, что у больных с синусовым ритмом, может быть опасным [2]. Обычно рекомендованные значения составляют 60–70 в 1 мин в покое, однако результаты одного исследования свидетельствуют о том, что приемлемой может считаться частота желудочкового ответа вплоть до 110 в 1 мин [21]. Эта позиция нуждается в дальнейшем изучении.

Тактика применения дигоксина и мониторинг

Интоксикация и желудочковые нарушения ритма чаще возникают у женщин, чем у мужчин, в связи с чем у женщин обычно применяются меньшие дозы [15].

В рекомендациях американских экспертов отмечается, что дигоксин рассматривается как дополнительная возможность для больных, у которых, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, сохраняются симптомы ХСН; или в качестве начальной терапии, до развития эффектов ИАПФ, ББ и АМКР, для коррекции симптоматики. Если больной получает дигоксин, но не ИАПФ или ББ, дигоксин не отменяют, при этом начинают лечение основными препаратами. Контроль над частотой желудочкового ответа (особенно при физиче-

ской нагрузке) у больных с ХСН и ФП более эффективен при добавлении к дигоксину ББ. Дигоксин не назначают больным с выраженной синоатриальной или атриовентрикулярной блокадой, если не установлен электрокардиостимулятор. Требуется особая осторожность при одновременном назначении дигоксина с другими препаратами, угнетающими функцию синусового или АВ-узла (амиодарон, ББ). При лечении ХСН нагрузочные дозы дигоксина не применяются [3].

Обычно используются дозы дигоксина, позволяющие поддерживать его КДП на уровне 0,5–0,9 нг/мл, хотя проспективных исследований, поддерживающих эту позицию, нет. Ретроспективные данные свидетельствуют о том, что улучшения прогноза и клинической картины при превышении этих значений не происходит. Манифестация гликозидной интоксикации обычно происходит при превышении КДП > 2 нг/мл [8, 15], однако может возникнуть и при более низких значениях КДП, особенно при сопутствующей гипокалиемии, гипомagneмией или гипотиреозе. Повышение КДП и вероятности интоксикации происходит при одновременном использовании с дигоксином кларитромицина, эритромицина, итраконазола, циклоsporина, пропафенона, верапамила, хинидина и дронедазона. При использовании этих препаратов необходимо уменьшение дозы дигоксина.

Как показывают недавние исследования, определение КДП целесообразно при достижении стабильного состояния пациента, поскольку забор крови у декомпенсированного больного с постоянно изменяющейся схемой фармакотерапии может приводить к неправильному измерению, что снижает безопасность лечения [22].

Одним из побочных эффектов дигоксина может стать анемия, что требует соответствующего контроля. В недавнем ретроспективном исследовании дигоксин, в отличие от других изученных лекарств, был статистически значимо связан с развитием анемии. Это объясняется тем, что прямо или косвенно дигоксин взаимодействует более чем с 800 генами человека, в том числе и со связанными с транспортом железа [23].

Таким образом, дигоксин, не являясь средством первого ряда в лечении ХСН и ФП, остаётся средством, уменьшающим выраженность симптоматики и улучшающим течение заболевания. Дигоксин должен применяться с осторожностью, оптимальным является контроль его концентрации в крови. При применении дигоксина у больного, принимающего амиодарон, антагонисты кальция, антиаритмические препараты и другие, должно учитываться его взаимодействие с ними.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 2–4, 6–23 см. REFERENCES)

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013; 14; 7(81): 379–472. УДК 616.12–008.46–036.12 (083.13)
5. Нарусов О.Ю., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Клинические, гемодинамические и нейрогормональные эффекты дигоксина у больных ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2000; 1(1): 26–30.

REFERENCES

1. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. и др. O.M. SEHF, RSC and RSMSIM

- national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. *Heart Failure Journal*. 2013;14;7(81):379–472. (in Russian)
2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., и др. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
3. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E. Jr., Drazner M.H. et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;15;62(16):e147–239. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
4. Gheorghiadu M., Ferguson D. Digoxin: a neurohormonal modulator in heart failure? *Circulation*. 1991;84(5): 2181–2186. PMID:1834367
5. Narusov O.Yu., Mareev V.Yu., Skvortsov A.A. et al. Clinical, hemodynamic and neurohormonal effects of digoxin in CHF patients. *Heart Failure Journal*. 2000;1 (1):26–30.(in Russian)
6. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J. Med*. 1997;336:525–533. DOI:10.1056/NEJM199702203360801
7. Gheorghiadu M., Patel K., Filippatos G., Anker S.D., van Veldhuisen D.J., Cleland J.G., Metra M., Aban I.B., Greene S.J., Adams K.F., McMurray J.J., Ahmed A. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail*. 2013 May;15(5):551–9. DOI:10.1093/eurjhf/hft010.
8. Rathore S.S., Curtis J.P., Wang Y. et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003; 289 (7):871–878. PMID: 12588271
9. Hashim T., Elbaz S., Patel K., Morgan C.J., Fonarow G.C., Fleg J.L., McGwin G., Cutter G.R., Allman R.M., Prabhu S.D., Zile M.R., Bourge R.C., Ahmed A. Digoxin and 30-day all-cause hospital admission in older patients with chronic diastolic heart failure. *Am J Med*. 2014 Feb; 127(2): 132–9. DOI:10.1016/j.amjmed.2013.08.006.
10. Ouyang A-J., Lv Y-N., Zhong H-L., Wen J-H., Wei X-H., Peng H-W., Zhou J., Liu L-L. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J. Cardiol*. 2015;115:901–906. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.01.013
11. Vamos M., Erath J.W., Hohnloser S.H. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*. 2015;36:1831–1838. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv143
12. Ziff O.J., Lane D.A., Samra M., Griffith M., Kirchhof P., Lip GYH, Steeds R.P., Townend J., Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451. PMID: PMC4553205.
13. Jorge E., Baptista R., Martins H., Saraiva F., Costa S., Vieira H., Coelho L., Monteiro P., Franco F., Providência L.A. Digoxin in advanced heart failure patients: a question of rhythm. *Rev Port Cardiol*. 2013 Apr;32(4):303–10. doi:10.1016/j.repc.2012.11.007.
14. Vamos M., Erath J.W., Hohnloser S.H. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*. 2015;36:1831–1838. DOI:10.1093/eurheartj/ehv143
15. Mulder B.A., Van Veldhuisen D.J., Crijns HJGM, Tijssen J.G.P., Hillegge H.L., Alings M., Rienstra M., Groeneweld H.F., Van den Berg M.P., Van Gelder I.C. RACE II investigators. Lenient vs. strict rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure: a post-hoc analysis of the RACE II study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1311–1318. DOI:10.1093/eurjhf/hft093
16. Bavishi C., Khan A.R., Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;188:99–101. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.04.031
17. Freeman J.V., Reynolds K., Fang M., Udaltsova N., Steimle A., Pomernacki N.K., Borowsky L.H., Harrison T.N., Singer D.E., Go A.S. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN Study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2015;8:49–58. DOI:10.1161/CIRCEP.114.002292

18. Washam J.B., Stevens S.R., Lokhnygina Y., Halperin J.L., Breithardt G., Singer D.E., Mahaffey K.W., Hankey G.J., Berkowitz S.D., Nessel C.C., Fox K.A.A., Califf R.M., Piccini J.P., Patel M.R. 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: 2363–2370. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61836-5.
19. Rienstra M., Damman K., Mulder B.A., Van Gelder I.C., McMurray J.J., Van Veldhuisen D.J. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2013 Feb;1(1):21-8. doi:10.1016/j.jchf.2012.09.002.
20. Gheorghiade M., Fonarow G.C., van Veldhuisen D.J., Cleland J.G., Butler J., Epstein A.E., Patel K., Aban I.B., Aronow W.S., Anker S.D., Ahmed A. 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 May;34(20):1489-97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd120.
21. Adams K.F., Patterson J.H., Gattis W.A. et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J. Am Coll Cardiol*. 2005;46 (3):497–504. DOI:10.1016/j.jacc.2005.02.091
22. Oncu S., Gelal A., Aslan O., Ucku R.S. Appropriateness of digoxin measurement in hospitalized patients. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018 Feb 15;28(1):010901. DOI:10.11613/BM.2018.010901.
23. Lin Y., He S., Feng R., Xu Z., Chen W., Huang Z., Liu Y., Zhang Q., Zhang B., Wang K., Wu. S. Digoxin-induced anemia among patients with atrial fibrillation and heart failure: clinical data analysis and drug-gene interaction network. *Oncotarget*. 2017; 8(34): 57003-57011. DOI: 10.18632/oncotarget.18504.

Поступила 15.05.18
Принята к печати 26.06.18