DOI: 10.56871/UTJ.2024.74.93.007
УДК 615.19+581.13+547.595.9+616.12-008.46-036.12-092

ГАРМОНИЯ И РИСК: РОЛЬ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ

© Андрей Сергеевич Галенко, Михаил Константинович Рагозин

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Андрей Сергеевич Галенко — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: asgalenko@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2931-8413 SPIN: 7727-2542

Для цитирования: Галенко А.С., Рагозин М.К. Гармония и риск: роль сердечных гликозидов в современной кардиологии // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 84–92.
DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.74.93.007

Поступила: 12.08.2024 ***Одобрена: 20.08.2024*** ***Принята к печати: 01.09.2024***

РЕЗЮМЕ. В представленной работе рассматривается значимость и актуальность применения сердечных гликозидов в современной кардиологии. Основываясь на обзоре актуальных научных публикаций, произведен анализ эффективности данной группы препаратов в лечении кардиоваскулярной патологии. Обсуждаются как преимущества, так и недостатки применения сердечных гликозидов, с фокусом на их роль в улучшении сократительной функции миокарда и контроле электрофизиологических параметров сердца. Работа призвана обновить знания о сердечных гликозидах, а также определить перспективы как для дальнейшего научного поиска, так и для их клинического применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечные гликозиды, дигоксин, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий

HARMONY AND RISK: THE ROLE OF CARDIAC GLYCOSIDES IN MODERN CARDIOLOGY

© Andrey S. Galenko, Mikhail K. Ragozin

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Andrey S. Galenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of the Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman. E-mail: asgalenko@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2931-8413 SPIN: 7727-2542

For citation: Galenko AS, Ragozin MK. Harmony and risk: the role of cardiac glycosides in modern cardiology. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):84–92. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.74.93.007

Received: 12.08.2024 ***Revised: 20.08.2024*** ***Accepted: 01.09.2024***

ABSTRACT. The article discusses the importance and relevance of the use of cardiac glycosides in modern cardiology, as well as the efficacy and safety of these medications in managing of cardiovascular disease. The article analyzes recent scientific literature to explore the advantages and disadvantages of using these drugs, focusing on their role in improving myocardial contractility and controlling heart electrophysiological parameters. The aims of the study are to update our understanding of cardiac glycosides and to identify potential areas for further research and clinical application.

KEYWORDS: cardiac glycosides, digoxin, chronic heart failure, atrial fibrillation

ВВЕДЕНИЕ

Сердечные гликозиды (СГ) представляют собой важный класс лекарственных средств, широко используемых в кардиологии. Препараты данного класса, прежде всего дигоксин, имеют долгую историю применения в медицинской практике, и, несмотря на разнообразные новые методы лечения, они и по сей день остаются актуальными и эффективными. Воздействуя на различные факторы, СГ имеют широкий спектр эффектов, от улучшения сократительной функции миокарда до влияния на электрофизиологические параметры сердца. В нашей работе мы обсудим механизмы действия и фармакологические эффекты СГ, а также рассмотрим особенности их клинического применения в историческом аспекте и современной клинической практике.

Целью данного обзора было оценить роль СГ в лечении кардиоваскулярной патологии на современном этапе и определить перспективы их применения в обозримом будущем. Мы решили проанализировать динамику показаний к назначению СГ за последние тридцать лет, выяснить причины существенного сокращения частоты их применения, оценить современную роль в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, а также рассмотреть вероятные перспективы их применения в обозримом будущем. Проведен анализ статей, обзоров, исследований в научной медицинской литературе по обозначенной теме. Сбор материалов проводился в электронных библиотеках Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, использованы статьи информационных ресурсов PubMed, Embase, eLIBRARY, Google Scholar, The Lancet, а также международные и отечественные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий (ФП).

КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС

История применения сердечных гликозидов (СГ) насчитывает более полутора тысяч лет. Так, в древности (500–1200 гг. н.э.) наперстянка — основной природный источник СГ — находила применение в народной медицине в качестве средства, вызывающего рвоту. В тот же период появилось первое упоминание об использовании наперстянки для лечения периферических отеков в ирландском справочнике Mediggon midwai. В 1542 г. Леонард Фукс в своем учебнике по ботанике De historia stirpium впервые описал и художественно изобразил наперстянку, присвоив ей латинское название *Digitalis purpurea* [20]. В 1775 г. Эразм Дарвин, дед знаменитого ученого Чарльза Дарвина, опубликовал работы, в которых описал шесть успешных случаев лечения «сердечной водянки» препаратом из наперстянки, который применял его отец, прадед Чарльза Дарвина. Через 10 лет английский ботаник, физиолог и практикующий врач Уильям Уитеринг представил свою знаменитую монографию «Сообщение о наперстянке и некоторых лечебных сторонах ее действия: заметки из практики при лечении отеков и некоторых других заболеваний», содержащую данные о терапевтических свойствах и токсичности наперстянки [33]. В то время, в XVIII столетии, активные компоненты листьев наперстянки пурпурной были одним из немногих эффективных средств от водянки и чуть ли не единственным препаратом, который продолжает применяться в кардиологии и по сей день. В Центральном государственном историческом архиве СССР в Ленинграде была найдена рукопись русского хирурга С.А. Рейха «О пользе digitalis purpurea при водянке», из которой стало известно, что изучение лечебных свойств наперстянки в России началось в 1785 г. С.П. Боткин называл дигиталис «наперстяночной травой» и считал его одним из самых ценных лекарственных средств, имевшихся в его распоряжении [1].

Сэр Джеймс Маккензи, один из наиболее известных кардиологов начала прошлого века, говорил: «Мое личное мнение относительно дигиталиса, как правило, заключается в том, что он имеет поразительное воздействие на те изменения у пациента, которые вызываются сердечной недостаточностью, и это воздействие проявляется независимо от того, регулярный пульс или нет» [27].

К ставшей крылатой фразе Дэвида Шерфа: «Я не знаю противопоказаний к назначению дигиталиса, за исключением тех случаев, где он не показан», — следует лишь добавить: «кроме дигиталисной интоксикации» [1].

В отечественной монографии Б.Е. Вотчала и М.Е. Слуцкого также четко и однозначно сформирована позиция относительно этой группы препаратов: «Пожалуй, более правильно было бы говорить не о “противопоказаниях”, а о “противопоказании”, так как имеется лишь одно абсолютное противопоказание к назначению СГ — дигиталисная интоксикация. При так называемых относительных

противопоказаниях к гликозидной терапии в действительности речь идет либо о повышенной чувствительности к токсическому действию препаратов наперстянки, либо просто об отсутствии показаний к их назначению» [1].

Ниже представлен перечень показаний к назначению СГ на основании отечественных монографий прошлых лет, в частности В.И. Метелицы [5] и уже упоминавшейся работы Б.Е. Вотчала и М.Е. Слуцкого.

1. Сердечная недостаточность: независимо от формы (острой или хронической), локализации (правожелудочковой или левожелудочковой) и причин (гипертоническая болезнь, кардиосклероз, врожденные или приобретенные пороки сердца) — главное показание для применения сердечных гликозидов.

2. Суправентрикулярные тахикардии и тахиаритмии: при невозможности устранения причин пароксизмов мерцания предсердий (например, ангиогенный кардиосклероз), СГ могут быть использованы для попытки преобразования пароксизмального мерцания в постоянную форму.

3. Профилактика сердечной недостаточности: СГ, замедляя частоту сердечных сокращений и улучшая эффективность миокарда, могут предотвращать или замедлять развитие сердечной недостаточности.

4. Пароксизмальная мерцательная аритмия: применяются для контроля сердечного ритма при пароксизмальной мерцательной аритмии.

Как мы видим, область применения СГ в относительно недалеком прошлом была крайне обширна, соответственно, применялись они так же широко.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Коротко остановимся на механизмах действия СГ. Нормальная сократительная функция кардиомиоцита опирается на три ключевых элемента: потенциал действия, саркоплазматический ретикулум и сократительные белки, взаимосвязь и взаимодействие между которыми происходит посредством ионных токов, прежде всего за счет ионов кальция (Ca^{2+}). Так, сокращение кардиомиоцита начинается с деполяризации клеточной мембраны, вызванной потенциалом действия. Это происходит за счет внутреннего тока натрия (Na^{+}). Затем открываются кальциевые каналы, позволяя войти Ca^{2+} в цитоплазму клетки [25]. Увеличение уровня Ca^{2+} в цитоплазме стимулирует взаимодействие сократительных белков, актина и миозина, что вызывает сокращение. Саркоплазматический ретикулум играет ключевую роль в релаксации, перекачивая Ca^{2+} из цитоплазмы обратно в пространство ретикулума с помощью аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимого кальциевого насоса. СГ усиливают сократительную функцию миокарда путем изменения внутриклеточного баланса ионов Ca^{2+} и активации саркоплазматического ретикулума. Они подавляют активность Na-K-АТФазы, что приводит к накоплению натрия внутри клетки. Это замедляет активность Na/Ca-обменника, повышая уровень Ca^{2+} в цитоплазме. Высвобожденный Ca^{2+} взаимодействует с сократительными белками, актином и миозином, увеличивая силу сокращения миокарда и повышая эффективность выброса крови из сердца. Кроме того, СГ воздействуют на проводящую систему сердца, замедляя проводимость в атриовентрикулярном (АВ) соединении и увеличивая его рефрактерность, чем объясняется их эффективность при некоторых видах аритмий. СГ усиливают также парасимпатическое воздействие, стимулируя вагус и воздействуя на барорецепторы, что может приводить к брадикардии и дополнительным изменениям в сердечной активности [7, 19, 24].

ТОКСИЧНОСТЬ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

СГ обладают сложным воздействием на механические и электрофизиологические процессы в сердце. Влияя на обмен Na-K-АТФазы в кардиомиоцитах, они увеличивают внутриклеточные концентрации натрия, стимулируя мембранный потенциал покоя и активируя кальциевые каналы. Этот процесс, в свою очередь, приводит к усилению положительного инотропного эффекта. При избыточных уровнях дигоксина насыщается саркоплазматический ретикулум, вызывая высвобождение Ca^{2+} и его обратный захват. Это ведет к перегрузке Ca^{2+}, вызывая перемещение Ca^{2+} и Na^{+} внутрь клетки во время диастолы, что приводит к незначительной подпороговой электрической деполяризации, известной как постдеполяризация. Но эти колебания могут суммироваться, достигая порога и вызывая быстрые электрические импульсы. Последующие деполяризации, обусловленные избытком Ca^{2+}, лежат в основе тахикардий, вызванных дигоксином.

Дигоксин также обладает парасимпатическим действием, проявляющимся в увеличении активности блуждающего нерва в

действии на синусовый и АВ-узлы, что замедляет деполяризацию синусово-предсердного узла и увеличивает рефрактерный период АВ-узла, приводя к снижению сердечной частоты и замедлению проводимости через АВ-соединение. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) дигоксин также обладает антисимпатическим эффектом, включая восстановление чувствительности барорецепторов, сниженной при сердечной недостаточности с низким сердечным выбросом. В случае токсичности увеличение притока натрия снижает порог мембранного потенциала покоя и увеличивает автоматизм, что может привести к проаритмогенным эффектам. СГ специфически воздействуют на предсердия и АВ-соединение, приводя к улучшению сердечной функции, однако при токсических уровнях могут возникнуть серьезные электрофизиологические изменения, включая блокаду синусового и АВ-узлов [6, 24, 31].

СОВРЕМЕННАЯ ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

Из всего былого разнообразия сердечных гликозидов, имевшихся в арсенале врача 40–50 лет назад, сегодня в практике остался лишь один дигоксин. Поворотной точкой к изменению тенденции в применении дигоксина у пациентов с сердечной недостаточностью является исследование DIG (Digitalis Investigation Group) 1997 г. [18]. В ходе него было установлено, что пациенты, принимающие дигоксин, имеют меньший риск госпитализации из-за обострения сердечной недостаточности. Пациенты, получавшие плацебо вместо дигоксина, имели более высокий процент госпитализаций. Эффект дигоксина был подтвержден независимо от предыдущего приема. Группа дигоксина также показала меньшее количество госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам, в то время как в группе плацебо было меньше смертей от других сердечных причин. Однако самым важным заключением из результатов исследования стало то, что дигоксин не оказывал влияния на общую смертность, не снижал ее, хотя снижал как общую частоту госпитализаций, так и частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

Необходимо также отметить длительное наблюдение за почти 1700 пациентами после прекращения приема дигоксина: в течение двух лет госпитализаций было больше на 18%, но различий в общей смертности не зафиксировано. Эти данные более точно определяют значение дигоксина в терапии ХСН [3, 4, 11].

Одной из основных причин снижения тенденции к назначению дигиталиса стали данные, которые указывали на отсутствие влияния дигоксина на смертность, а следовательно, на прогноз пациента. К тому времени для лечения ХСН уже широко использовались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), которые существенно снижали смертность среди пациентов с этим заболеванием. Так, например, в рамках исследования CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) I [17], первого из серии исследований, направленного на оценку воздействия иАПФ на смертность пациентов с ХСН, установлено, что при приеме эналаприла смертность среди пациентов с сердечной недостаточностью IV функционального класса снизилась на 40%.

В исследовании SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [30] было установлено, что иАПФ эффективны не только у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, но также у тех, у кого отмечается бессимптомное снижение сократительной функции левого желудочка.

После публикации результатов исследования DIG заметно уменьшилась частота назначений дигиталиса: доля пациентов с сердечной недостаточностью, получавших дигиталис, снизилась с 68% в 1996–1997 гг. до 61% в 1998–1999 гг. [16]. Со временем назначение дигиталиса еще более значимо сократилось, и эта тенденция сохраняется и по сей день, независимо от пола, возраста или среднего уровня креатинина в сыворотке крови, о чем свидетельствует работа Digoxin Useand Digoxin Toxicity in the Post-DIG Trial Era [22].

Помимо DIG, влияние на судьбу дигоксина оказали и другие исследования, которые как поддерживали, так и, порой, ухудшали репутацию препарата. В частности, к ним относится перспективное исследование Analysis From the AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) Study [32], в ходе которого был получен интересный результат, касающийся применения дигоксина у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). В нем принимали участие 4060 пациентов с ФП и высоким риском инсульта, проводилось сравнение контроля ритма и контроля частоты сердечных сокращений на протяжении четырех лет. Среди участников

2816 человек (69,4%) принимали дигоксин. В течение среднего периода наблюдения в 3,5 года умерло 666 пациентов, при этом использование дигоксина ассоциировалось с повышением общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, учитывая клинические и демографические факторы. Анализ подгрупп показал, что эффект дигоксина был одинаков для пациентов как с сердечной недостаточностью, так и без нее, подчеркивая необходимость переосмысления его роли в лечении ФП.

Важно также отметить ретроспективное исследование Digoxin Useand Heart Failure Outcomes [15], в котором оценивалась эффективность дигоксина у пациентов с ХСН. Те, кто принимал дигоксин, показали худшие показатели в сравнении с теми, кто его не принимал: более низкая фракция выброса левого желудочка, систолическое давление, высокая частота сердечных сокращений, а также больше случаев ФП, отеков и других негативных событий, включая более высокую смертность и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Анализ данных исследования SOLVD также подтвердил увеличение смертности и неблагоприятных исходов при использовании дигоксина [23].

Резюмируя, можно выделить следующие основные причины, по которым назначение СГ имеет низкую популярность среди практикующих специалистов.

1. Появление новых препаратов: в настоящее время существуют более современные и безопасные альтернативы для лечения ХСН и аритмий. Использование иАПФ, бета-адреноблокаторов и других классов препаратов предпочтительнее в силу их более предсказуемого действия и меньшего риска токсичности.

2. Возможные побочные эффекты и токсичность: дигоксин может вызывать различные побочные эффекты, такие как тошнота, рвота, аритмии, а также имеет выраженную токсичность при превышении терапевтической дозы.

3. Узкий терапевтический индекс: дигоксин имеет узкий диапазон доз, что означает, что между терапевтической и токсичной дозой существует очень небольшой интервал. Это делает его применение сложным и требует тщательного контроля концентрации в крови.

4. Трудности в контроле дозы: из-за различий в индивидуальной чувствительности и фармакокинетике дигоксина достижение оптимальной дозы может быть затруднительным.

5. Проблемы с фармакодинамикой препарата: при пероральном применении дигоксин плохо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, что также создает трудности в поддержании стабильной концентрации в крови.

Однако имеются и веские аргументы, свидетельствующие в пользу дигоксина. Так, например, post-hoc анализ данных исследования DIG — Digoxin and Reductionin Mortality and Hospitalizationin Heart Failure: a Comprehensive posthoc Analysis of the DIG Trial [12] — вносит большой вклад в понимание потенциальных эффектов при назначении дигоксина. Согласно этому исследованию, при достижении концентрации дигоксина в плазме крови (SDC) 0,5–0,9 нг/мл снижается смертность и госпитализации у всех пациентов с сердечной недостаточностью, включая пациентов с сохраненной систолической функцией. При более высоком SDC дигоксин снижает количество госпитализаций при ХСН, но не влияет на смертность или госпитализации по всем причинам.

Важным является исследование Mechanisms, Manifestations, and Management of Digoxin Toxicity in the Modern Era [14], которое демонстрирует значительное снижение токсичности дигоксина в течение нескольких десятилетий, что коррелирует с широким внедрением мониторинга концентрации препарата в сыворотке крови, усовершенствованными методами дозирования и повышенной осведомленностью о лекарственном взаимодействии.

Почему, несмотря на это, все еще возникают случаи токсичности дигоксина? Предполагается, что эти случаи связаны с медицинскими ошибками, совершенными врачами или пациентами, и, следовательно, большинство из них могли бы быть предотвращены.

Важным пунктом является также открытие Fab-антител (фрагмент антитела, который взаимодействует с антигенными детерминантами) к дигоксину. Fab-фрагменты быстро связывают дигоксин в крови и интерстициальную жидкость, перераспределяя его из внутриклеточных запасов ткани в центральный компартмент. Несмотря на большой объем распределения дигоксина, начало действия Fab-фрагментов происходит всего за несколько минут. Применение антидигоксиновых Fab-антител у пациентов с его передозировкой характеризуется очень высокой эффективностью, достигая полного избавления от токсичности в течение 4 часов в 80–90% случаев [13, 21].

В настоящее время показаниями к применению дигоксина, в свете современных отечественных и зарубежных клинических рекомендаций, являются [9]:

ХСН у пациентов с синусовым ритмом:

- стабильная хроническая ХСН II–IV функционального класса при наличии симптомов, несмотря на оптимальное применение других лекарственных препаратов (иАПФ / антагонисты рецепторов к ангиотензину / валсартан+сакубитрил, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики).

У пациентов с ФП [8]:

- при ФП или трепетании предсердий (ТП) с сохраненной сократительной функцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ≥40%) рекомендуется использовать бета-адреноблокаторы, дигоксин, дилтиазем или верапамил для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС); для случаев со сниженной сократительной функцией ЛЖ (ФВЛЖ <40%) в пределах ФП или ТП предпочтительными вариантами для контроля ЧСС являются бета-адреноблокаторы и дигоксин.

Клинические рекомендации Американской ассоциации кардиологов по лечению пациентов с ФП [10] дают следующие указания касательно применения дигоксина:

- У пациентов с ФП и быстрым желудочковым ответом, у которых бета-блокаторы и недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов неэффективны или противопоказаны, для контроля ЧСС можно рассмотреть возможность применения дигоксина, отдельно или в сочетании с вышеупомянутыми препаратами. Эти рекомендации имеют класс обоснованности 2А.

Работы последних лет показали неожиданные и все еще мало изученные эффекты СГ. Так, в эксперименте СГ продемонстрировали противоопухолевую [26], противовирусную [28] и иммуномодулирующую [29] активность, что может открыть совершенно новые области применения данной группы препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение СГ в медицине прошло сложный и неоднозначный путь — от препаратов для лечения патологии желудочно-кишечного тракта до основных средств лечения сердечно-сосудистой патологии, достигнув пика своей популярности во второй половине XX века, а затем в кратчайшие сроки перейдя в разряд «препаратов-изгоев», практически выйдя из клинической практики. Проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований и внедрение в практику данных медицины, основанной на доказательствах, привело и приводит к пересмотру показаний к назначению многих лекарственных средств. Но, как справедливо заметил великий немецкий философ Гегель, развитие различных явлений и феноменов происходит по спирали [2]. И мы видим, что, по мере накопления новых данных и переосмысления уже имеющихся, появления новых технологий, позволяющих добиваться более безопасного применения препарата, повышения относительной ценности качества жизни в сравнении с ее продолжительностью, дигоксин как основной представитель класса СГ постепенно начинает возвращаться из клинического забвения в повседневную практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дигоксин представляет собой сложный препарат с большим количеством ограничений, но его безопасное и эффективное применение возможно при точном соблюдении дозы и контроле. У пациентов с ХСН, достигших целевой концентрации (0,5–0,9 нг/мл), дигоксин оптимально воздействует на Na-K-АТФазную помпу, вызывая положительные инотропные эффекты. В случае ФП дигоксин замедляет проводимость в АВ-соединении, влияя на хронотропные параметры. Но при всей эффективности, дигоксин подвержен изменчивой фармакокинетике, требующей тщательного контроля, особенно у пожилых и у пациентов с нарушениями почечной функции и низкой мышечной массой. Несмотря на узкий терапевтический индекс и переменный профиль фармакокинетики, правильное дозирование и мониторинг, основанный на учете индивидуальных факторов, делают дигоксин эффективным и безопасным. СГ в целом и дигоксин в частности еще далеко не исчерпали свой терапевтический потенциал и, вероятно, в ближайшем будущем вновь займут достойное место в арсенале средств лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вотчал Б.Е., Слуцкий М.Е. Сердечные гликозиды. М.: Медицина; 1973.
2. Гегель Г.В.Ф. Наука логики. СПб.: Наука; 1997.
3. Глущенко В.А., Ирклиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019;4(1):56–63.
4. Медик В.А., Юрьев В.К. Общественное здоровье и здравоохранение. Издание второе, исправленное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. EDN: RPWCXZ.
5. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд. М.: МИА; 2005.
6. Тимофеев Е.В., Абдалиева Ч.А., Земцовский Э.В. Опыт применения интернет-ЭКГ для оптимизации сроков госпитализации больных острым инфарктом миокарда. Педиатр. 2018;9(5):21–26. DOI: 10.17816/PED9521-26.
7. Федорец В.Н., Жабина Р.М., Майстренко Д.Н., Вологдина И.В., Красильникова Л.А., Василенко В.С., Овчинников И.В. Хроническая сердечная недостаточность как проявление кардиотоксичности у онкологических больных. Медицина: теория и практика. 2022;7(4):78–87.
8. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594.
9. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
10. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2024;83(1):109–279. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.08.017.
11. Ahmed A., Gambassi G., Weaver M.T., Young J.B., Wehrmacher W.H., Rich M.W. Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart failure. Am J Cardiol. 2007;100(2):280–4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.099.
12. Ahmed A., Rich M.W., Love T.E., Lloyd-Jones D.M., Aban I.B., Colucci W.S., Adams K.F., Gheorghiade M. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. European Heart Journal. 2006:178–186. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi687.
13. Antman E.M., Wenger T.L., Butler V.P.-Jr., Haber E., Smith T.W. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. Circulation. 1990;81(6):1744–52. DOI: 10.1161/01.cir.81.6.1744.
14. Bauman J.L., Didomenico R.J., Galanter W.L. Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity in the modern era. Am J Cardiovasc Drugs. 2006;6(2):77–86. DOI: 10.2165/00129784-200606020-00002.
15. Butler J., Anand I.S., Kuskowski M.A., Rector T., Carson P., Cohn J.N. Val-HeFT Investigators. Digoxin use and heart failure outcomes: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Congest Heart Fail. 2010;16(5):191–5. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2010.00161.x.
16. Camerini A., Griffo R., Fabbri G., Aspromonte N., Ingrillì F., Lucci D., Naccarella F., Maggioni A.P. Use of digitalis in the treatment of heart failure: data from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF). Italian Heart Journal. 2004;5(7):523–529.
17. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987;316:1429–1435. DOI: 10.1016/S0002-9149(88)80087-0.
18. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336(8):525–33. DOI: 10.1056/NEJM199702203360801.
19. Fozzard H.A., Sheets M.F. Cellular mechanism of action of cardiac glycosides. J Am Coll Cardiol. 1985;5(Suppl A):10A–15A. DOI: 10.1016/s0735-1097(85)80458-7.
20. Fuchs L. De historia stirpium commentarii insignes, Basileae: In officinal singriniana. 1542.

21. Hickey A.R., Wenger T.L., Carpenter V.P., Tilson H.H., Hlatky M.A., Furberg C.D., Kirkpatrick C.H., Strauss H.C., Smith T.W. Digoxin Immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. J Am Coll Cardiol. 1991;17(3):590–8. DOI: 10.1016/s0735-1097(10)80170-6.
22. Hussain Z., Swindle J., Hauptman 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.
23. Johnstone D., Limacher M., Rousseau M., Liang C.S., Ekelund L., Herman M., Stewart D., Guillotte M., Bjerken G., Gaasch W., Held P., Verter J., Stewart D., Yusuf S. Clinical characteristics of patients in studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). Am J Cardiol. 1992;70(9):894–900. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90734-g.
24. Kanji S., MacLean R.D. Cardiac glycoside toxicity: more than 200 years and counting. Crit Care Clin. 2012;28(4):527–35. DOI: 10.1016/j.ccc.2012.07.005.
25. Kelly R.A. Cardiac glycosides and congestive heart failure. Am J Cardiol. 1990;65(10):10E–16E; discussion 22E-23E. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90245-v.
26. Kumavath R., Paul S., Pavithran H., Paul M.K., Ghosh P., Barh D., Azevedo V. Emergence of Cardiac Glycosides as Potential Drugs: Current and Future Scope for Cancer Therapeutics. Biomolecules. 2021;11(9):1275. DOI: 10.3390/biom11091275.
27. Mackenzie J. The future of medicine. London: Oxford University Press; 1919.
28. Newman R.A., Sastry K.J., Arav-Boger R., Cai H., Matos R., Harrod R. Antiviral Effects of Oleandrin. J Exp Pharmacol. 2020;12:503–515. DOI: 10.2147/JEP.S273120.
29. Škubník J., Pavlíčková V., Rimpelová S. Cardiac Glycosides as Immune System Modulators. Biomolecules. 2021;11(5):659. DOI: 10.3390/biom11050659.
30. SOLVD Investigators; Yusuf S., Pitt B., Davis C.E., Hood W.B., Cohn J.N. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325(5):293–302. DOI: 10.1056/NEJM199108013250501.
31. Sonnenblick M., Abraham A.S., Meshulam Z., Eylath U. Correlation between manifestations of digoxin toxicity and serum digoxin, calcium, potassium, and magnesium concentrations and arterial pH. Br Med J (Clin Res Ed). 1983;286(6371):1089–91. DOI: 10.1136/bmj.286.6371.1089.
32. Whitbeck M.G., Charnigo R.J., Khairy P., Ziada K., Bailey A.L., Zegarra M.M., Shah J., Morales G., Macaulay T., Sorrell V.L., Campbell C.L., Gurley J., Anaya P., Nasr H., Bai R., Di Biase L., Booth D.C., Jondeau G., Natale A., Roy D., Smyth S., Moliterno D.J., Elayi C.S. Increased mortality among patients taking digoxin — analysis from the AFFIRM study. Eur Heart J. 2013;34(20):1481–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs348.
33. Withering W. An account of the foxglove and same of its medical uses, with practical remarks on dropsy, and other disease. In: Willius F.A., Keys T.E. Classics of Cardiology. New York: Henry Schuman, 1941;1:231–252.

REFERENCES

1. Votchal B.E., Sluckij M.E. Cardiac glycosides. Moscow: Medicina;1973. (In Russian).
2. Gegel' G.V.F. The Science of Logic. Saint Petersburg: Nauka; 1997. (In Russian).
3. Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems. Medicina i organizaciya zdravoohraneniya. 2019;4(1):56–63 (In Russian).
4. Medik V.A., Yur'ev V.K. Public health and healthcare. Second edition, revised and expanded. Izdanie vtoroe, ispravlennoe i dopolnennoe. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. EDN: RPWCXZ. (In Russian).
5. Metelica V.I. Handbook of Clinical Pharmacology of Cardiovascular Medicines. 3rd ed. Moscow: MIA; 2005. (In Russian).
6. Timofeev E.V., Abdalieva Ch.A., Zemcovskij E.V. The experience of using an Internet ECG to optimize the timing of hospitalization of patients with acute myocardial infarction. Pediatr. 2018;9(5):21–26. DOI: 10.17816/PED9521-26. (In Russian).
7. Fedorec V.N., Zhabina R.M., Majstrenko D.N., Vologdina I.V., Krasil'nikova L.A., Vasilenko V.S., Ovchinnikov I.V. Chronic heart failure as a manifestation of cardiotoxicity in cancer patients. Medicina: teoriya i praktika. 2022;7(4):78–87. (In Russian).
8. Atrial Fibrillation. Russian clinical guidelines 2020. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2021;26(7):4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594. (In Russian).
9. Chronic Heart Failure. Russian clinical guidelines 2020. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083. (In Russian).
10. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. JACC. 2024;83(1):109–279. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.08.017.
11. Ahmed A., Gambassi G., Weaver M.T., Young J.B., Wehrmacher W.H., Rich M.W. Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart failure. Am J Cardiol. 2007;100(2):280–4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.099.
12. Ahmed A., Rich M.W., Love T.E., Lloyd-Jones D.M., Aban I.B., Colucci W.S., Adams K.F., Gheorghiade M.

Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. European Heart Journal. 2006:178–186. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi687.

13. Antman E.M., Wenger T.L., Butler V.P.-Jr., Haber E., Smith T.W. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. Circulation. 1990;81(6):1744–52. DOI: 10.1161/01.cir.81.6.1744.
14. Bauman J.L., Didomenico R.J., Galanter W.L. Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity in the modern era. Am J Cardiovasc Drugs. 2006;6(2):77–86. DOI: 10.2165/00129784-200606020-00002.
15. Butler J., Anand I.S., Kuskowski M.A., Rector T., Carson P., Cohn J.N. Val-HeFT Investigators. Digoxin use and heart failure outcomes: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Congest Heart Fail. 2010;16(5):191–5. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2010.00161.x.
16. Camerini A., Griffo R., Fabbri G., Aspromonte N., Ingrillì F., Lucci D., Naccarella F., Maggioni A.P. Use of digitalis in the treatment of heart failure: data from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF). Italian Heart Journal. 2004;5(7):523–529.
17. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987;316:1429–1435. DOI: 10.1016/S0002-9149(88)80087-0.
18. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336(8):525–33. DOI: 10.1056/NEJM199702203360801.
19. Fozzard H.A., Sheets M.F. Cellular mechanism of action of cardiac glycosides. J Am Coll Cardiol. 1985;5(Suppl A):10A–15A. DOI: 10.1016/s0735-1097(85)80458-7.
20. Fuchs L. De historia stirpium commentarii insignes, Basileae: In officinal singriniana. 1542.
21. Hickey A.R., Wenger T.L., Carpenter V.P., Tilson H.H., Hlatky M.A., Furberg C.D., Kirkpatrick C.H., Strauss H.C., Smith T.W. Digoxin Immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. J Am Coll Cardiol. 1991;17(3):590–8. DOI: 10.1016/s0735-1097(10)80170-6.
22. Hussain Z., Swindle J., Hauptman 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.
23. Johnstone D., Limacher M., Rousseau M., Liang C.S., Ekelund L., Herman M., Stewart D., Guillotte M., Bjerken G., Gaasch W., Held P., Verter J., Stewart D., Yusuf S. Clinical characteristics of patients in studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). Am J Cardiol. 1992;70(9):894–900. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90734-g.
24. Kanji S., MacLean R.D. Cardiac glycoside toxicity: more than 200 years and counting. Crit Care Clin. 2012;28(4):527–35. DOI: 10.1016/j.ccc.2012.07.005.
25. Kelly R.A. Cardiac glycosides and congestive heart failure. Am J Cardiol. 1990;65(10):10E–16E; discussion 22E-23E. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90245-v.
26. Kumavath R., Paul S., Pavithran H., Paul M.K., Ghosh P., Barh D., Azevedo V. Emergence of Cardiac Glycosides as Potential Drugs: Current and Future Scope for Cancer Therapeutics. Biomolecules. 2021;11(9):1275. DOI: 10.3390/biom11091275.
27. Mackenzie J. The future of medicine. London: Oxford University Press; 1919.
28. Newman R.A., Sastry K.J., Arav-Boger R., Cai H., Matos R., Harrod R. Antiviral Effects of Oleandrin. J Exp Pharmacol. 2020;12:503–515. DOI: 10.2147/JEP.S273120.
29. Škubník J., Pavlíčková V., Rimpelová S. Cardiac Glycosides as Immune System Modulators. Biomolecules. 2021;11(5):659. DOI: 10.3390/biom11050659.
30. SOLVD Investigators; Yusuf S., Pitt B., Davis C.E., Hood W.B., Cohn J.N. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325(5):293–302. DOI: 10.1056/NEJM199108013250501.
31. Sonnenblick M., Abraham A.S., Meshulam Z., Eylath U. Correlation between manifestations of digoxin toxicity and serum digoxin, calcium, potassium, and magnesium concentrations and arterial pH. Br Med J (Clin Res Ed). 1983;286(6371):1089–91. DOI: 10.1136/bmj.286.6371.1089.
32. Whitbeck M.G., Charnigo R.J., Khairy P., Ziada K., Bailey A.L., Zegarra M.M., Shah J., Morales G., Macaulay T., Sorrell V.L., Campbell C.L., Gurley J., Anaya P., Nasr H., Bai R., Di Biase L., Booth D.C., Jondeau G., Natale A., Roy D., Smyth S., Moliterno D.J., Elayi C.S. Increased mortality among patients taking digoxin — analysis from the AFFIRM study. Eur Heart J. 2013;34(20):1481–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs348.
33. Withering W. An account of the foxglove and same of its medical uses, with practical remarks on dropsy, and other disease. In: Willius F.A., Keys T.E. Classics of Cardiology. New York: Henry Schuman, 1941;1:231–252.