

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДИГОКСИН
(DIGOXIN)

Регистрационный номер: _____

Торговое наименование: Дигоксин

Международное непатентованное или группировочное наименование:
дигоксин

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения.

Состав:

действующее вещество: 1 мл раствора содержит дигоксина (в пересчете на 100 % содержание основного вещества) – 0,25 мг;

вспомогательные вещества: глицерол, этанол (спирт этиловый) 96 %, натрия гидрофосфат, лимонной кислоты моногидрат, вода для инъекций.

Описание: бесцветная прозрачная жидкость

Фармакотерапевтическая группа: кардиотоническое средство – сердечный гликозид.

Код АТХ: С01АА05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика: Сердечный гликозид, блокирует транспортную Na^+/K^+ -АТФ-азу, в результате чего возрастает содержание Na^+ в кардиомиоците, что приводит к открытию Ca^{2+} -каналов и вхождению Ca^{2+} в кардиомиоциты. Избыток Na^+ приводит также к ускорению выделения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума.

Повышение концентрации Ca^{2+} приводит к ингибированию тропонинового комплекса, оказывающего угнетающее влияние на взаимодействие актина и миозина. Увеличение силы и скорости сокращения миокарда происходит по механизму, отличному от механизма Франка-Старлинга (не зависит от степени предварительного растяжения миокарда). Систола становится более короткой и энергетически экономичной. В результате увеличения сократимости миокарда возрастают ударный объем крови (УОК) и минутный объем крови (МОК).

Снижает конечный систолический объем и конечный диастолический объем

сердца, что наряду с повышением тонуса миокарда приводит к сокращению его размеров и, таким образом, к снижению потребности миокарда в кислороде. Отрицательный дромотропный эффект проявляется в повышении рефрактерности атриовентрикулярного узла, что позволяет использовать при пароксизмах суправентрикулярных тахикардий и тахиаритмий.

При фибрилляции предсердий способствует замедлению ЧСС, удлиняет диастолу, улучшает внутрисердечную и системную гемодинамику. Урежение ЧСС происходит в результате прямого и опосредованного действия на регуляцию сердечного ритма. Положительный батмотропный эффект проявляется при назначении субтоксических и токсических доз. Прямое действие заключается в снижении автоматизма синусного узла. Большее значение в формировании отрицательного хронотропного действия имеет изменение рефлекторной регуляции сердечного ритма: у пациентов с фибрилляцией предсердий происходит блокада проведения наиболее слабых импульсов; повышение тонуса *n.vagus* в результате рефлекса с рецепторов дуги аорты и каротидного синуса при повышении МОК; снижение давления в устье полых вен и правом предсердии (как следствие увеличения сократимости миокарда левого желудочка, более полного его опорожнения, снижения давления в легочной артерии и гемодинамической разгрузки правых отделов сердца), устранение рефлекса Бейнбриджа и рефлекторной активации симпатoadреналовой системы (в ответ на увеличение МОК).

Оказывает прямое вазоконстрикторное действие, которое наиболее четко проявляется в случае, если не реализуется положительное инотропное действие. В то же время косвенный вазодилатирующий эффект (в ответ на повышение МОК и снижение излишней симпатической стимуляции сосудистого тонуса), как правило, превалирует над прямым вазоконстрикторным действием, в результате чего снижается общее периферическое сопротивление сосудов.

Фармакокинетика:

Всасывание: биодоступность препарата составляет 100 %. Начальный эффект наблюдается через 5-30 минут с достижением максимума через 1-4 часа. Связь с белками плазмы крови – 20-25 %.

Распределение: способность накапливаться в тканях (кумуляировать) объясняет отсутствие корреляции в начале лечения между выраженностью

фармакодинамического эффекта и концентрацией его в плазме. Метаболизируется в печени. Выведение и $T_{1/2}$ определяются функцией почек. $T_{1/2}$ – 30-40 ч. При внутривенном введении 50-70 % дигоксина выводится почками в неизменном виде. Интенсивность почечного выведения определяется величиной гломерулярной фильтрации. При пероральном приеме интенсивность метаболизма возрастает.

Выведение: при незначительной хронической почечной недостаточности снижение почечного выведения дигоксина компенсируется за счет печеночного метаболизма до неактивных соединений. При печеночной недостаточности компенсация происходит за счет усиления почечного выведения дигоксина. Оптимальная концентрация дигоксина в плазме через 6 часов после введения составляет 1-2 нг/мл, более высокие концентрации – токсические.

Показания к применению

Хроническая сердечная недостаточность

Дигоксин показан для лечения хронической сердечной недостаточности в тех случаях, когда основной проблемой является систолическая дисфункция. Наибольшая терапевтическая польза препарата отмечена у пациентов с дилатацией желудочков.

Дигоксин особенно показан в тех случаях, когда хроническая сердечная недостаточность сопровождается фибрилляцией предсердий.

Наджелудочковые аритмии

Дигоксин показан для лечения некоторых наджелудочковых тахиаритмий, в частности, тахисистолической формы постоянного трепетания и фибрилляции предсердий.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к дигоксину, другим сердечным гликозидам или любому из компонентов препарата;
- Тяжелые формы желудочковой аритмии (фибрилляция желудочков или желудочковая тахикардия);
- Интоксикация сердечными гликозидами;
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (без сопутствующей фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности);
- Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта с фибрилляцией предсердий (сердечные гликозиды могут спровоцировать желудочковую тахикардию или фибрилляцию)

желудочков);

- Атриовентрикулярная блокада II степени или преходящая полная атриовентрикулярная блокада;
- Период грудного вскармливания.

С осторожностью

- Атриовентрикулярная блокада I степени;
- Указания на приступы Морганьи-Адамса-Стокса в анамнезе;
- Синдром слабости синусового узла (СССУ) без электрокардиостимулятора;
- Повышенная чувствительность каротидного синуса;
- Желудочковая экстрасистолия;
- Брадикардия;
- Острый инфаркт миокарда;
- Нестабильная стенокардия;
- Тяжелые заболевания лёгких;
- Гипоксия (включая гипоксию на фоне тяжелых заболеваний лёгких и сердца);
- «Легочное» сердце;
- Сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом (артериовенозный шунт, анемия, инфекционные заболевания, гипертиреоз);
- Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия в сочетании с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью;
- Нарушение диастолической функции левого желудочка (рестриктивная кардиомиопатия, амилоидоз сердца, констриктивный перикардит, тампонада сердца);
- Выраженная дилатация полостей сердца;
- Миокардит;
- При проведении электрической кардиоверсии;
- Гипотиреоз;
- Электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гипернатриемия);
- Почечная или печеночная недостаточность;
- Ожирение;

- Беременность;
- Пожилой возраст.

Применение при беременности или в период грудного вскармливания

Препараты наперстянки проникают через плаценту. Во время родов концентрация дигоксина в сыворотке крови новорожденного и матери является одинаковой. Дигоксин по безопасности применения его при беременности по классификации FDA USA относится к категории «С» (риск при применении не исключается). Исследований применения препарата у беременных недостаточно, однако польза для матери может оправдать риск его применения.

Период грудного вскармливания. Дигоксин проникает в молоко матери. Поскольку нет данных о вызываемом препаратом воздействии на новорожденного при кормлении грудью, при необходимости терапии в этот период кормление грудью рекомендуется прекратить.

Способ применения и дозы.

Внутривенно медленно (капельно, струйно).

Дозирование.

Дозу дигоксина для каждого пациента необходимо подбирать индивидуально в соответствии с возрастом, массой тела и функцией почек.

В случаях, когда сердечные гликозиды принимались в течение предшествующих двух недель, следует пересмотреть рекомендации относительно начальной дозы и рекомендовать сниженную дозу.

При переходе с одной лекарственной формы на другую необходимо учитывать разницу в биодоступности между инъекционным раствором и пероральными препаратами. Например, если пациент переходит с перорального на внутривенное введение, дозировка должна быть уменьшена примерно на 33 %.

Взрослые и дети старше 10 лет

Парентеральная нагрузка

Парентеральную нагрузку следует применять только пациентам, которые не получали сердечные гликозиды в течение предшествующих двух недель.

Общая нагрузочная доза парентерального дигоксина составляет от 500 до 1000 мкг (от 0,5 до 1,0 мг) в зависимости от возраста, мышечной массы и функции почек.

Общую нагрузочную дозу следует вводить в разделенных дозах, при этом

примерно половина общей дозы вводится в качестве первой дозы, а последующие части общей дозы вводятся с интервалами 4-8 часов. Перед введением каждой дополнительной дозы следует проводить оценку клинического ответа. Каждую дозу следует вводить внутривенно в течение 10-20 минут.

Поддерживающая доза

Поддерживающая доза должна основываться на процентном количестве выводимого ежедневно дигоксина. Следующая формула получила широкое клиническое применение:

$$\text{Поддерживающая доза} = \text{пиковое количество дигоксина} \times \frac{\text{ежедневное выведение в \%}}{100}$$

где:

Пиковое количество дигоксина = индивидуальная нагрузочная доза.

ежедневное выведение в % = $14 + \text{клиренс креатинина (C}_{\text{cr}})/5$

C_{cr} - клиренс креатинина с поправкой на массу тела 70 кг или площадь поверхности тела 1,73 м².

Если известны только концентрации креатинина в сыворотке (S_{cr}), C_{cr} (скорректированный до массы тела 70 кг) может быть рассчитан у мужчин как:

$$C_{\text{cr}} = \frac{(140 - \text{возраст})}{S_{\text{cr}} (\text{в мг/100 мл})}$$

ПРИМЕЧАНИЕ. Если значения креатинина сыворотки получены в мкмоль/л, их можно преобразовать в мг/100 мл (мг %) следующим образом:

$$\begin{aligned} S_{\text{cr}} (\text{мг/100 мл}) &= \frac{S_{\text{cr}} (\text{мкмоль/л}) \times 113,12}{10\,000} \\ &= \frac{S_{\text{cr}} (\text{мкмоль/л})}{88,4} \end{aligned}$$

где 113,12 - молекулярная масса креатинина.

Для женщин этот результат следует умножить на 0,85.

ПРИМЕЧАНИЕ. Эти формулы нельзя использовать для определения клиренса креатинина у детей.

На практике это будет означать, что большинство пациентов с сердечной недостаточностью будут получать от 125 до 250 мкг (0,125 до 0,25 мг) дигоксина в день; однако для тех, кто проявляет повышенную чувствительность к побочным эффектам дигоксина, может быть достаточна доза 62,5 мкг (0,0625 мг) в день или меньше. И наоборот, некоторым пациентам может потребоваться более высокая доза.

Новорожденные, младенцы и дети до 10 лет

Если сердечные гликозиды вводились в течение двух недель до начала терапии дигоксином, следует ожидать, что оптимальные нагрузочные дозы дигоксина будут

меньше рекомендованных ниже.

У новорожденных, особенно у недоношенных, почечный клиренс дигоксина снижен, и необходимо соблюдать соответствующее снижение дозы сверх общих инструкций по дозировке.

Помимо периода непосредственно новорожденности, детям обычно требуются пропорционально большие дозы, чем взрослым, в зависимости от массы тела или площади поверхности тела, как указано в таблице ниже. Детям старше 10 лет требуются дозы для взрослых, пропорциональные их массе тела.

Парентеральная нагрузка

Нагрузочную дозу у этих пациентов следует вводить по следующему графику:

Недоношенные новорожденные (менее 1,5 кг)	20 мкг / кг в течение 24 часов
Недоношенные новорожденные (1,5 - 2,5 кг)	30 мкг / кг в течение 24 часов
Доношенные новорожденные, возрастом до 2 лет	35 мкг / кг в течение 24 часов
Дети возрастом 2-5 лет	35 мкг / кг в течение 24 часов
Дети возрастом 5-10 лет	25 мкг / кг в течение 24 часов

Нагрузочную дозу следует вводить разделенными дозами, при этом примерно половина общей дозы вводится в качестве первой дозы, а последующие части общей дозы вводятся с интервалами 4-8 часов, оценивая клинический ответ перед введением каждой дополнительной дозы. Каждую дозу следует вводить внутривенно в течение 10-20 минут.

Поддерживающая доза

Поддерживающую дозу следует вводить по следующему графику:

Недоношенные новорожденные:

Суточная поддерживающая доза = 20 % от суточной ударной дозы

Доношенные новорожденные и дети до 10 лет:

Суточная поддерживающая доза = 25 % от суточной ударной дозы

Эти схемы дозирования используются в качестве основных принципов, для индивидуальной корректировки доз следует основываться на тщательном клиническом наблюдении и мониторинге уровней дигоксина в сыворотке крови.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста. При работе с пациентами пожилого возраста

следует учитывать возможность снижения функции почек и снижения мышечной массы. При необходимости дозировку следует уменьшить и скорректировать в соответствии с измененной фармакокинетикой для предотвращения риска повышения уровня дигоксина в сыворотке и токсичности. Уровни дигоксина в сыворотке следует регулярно проверять и избегать гипокалиемии.

Пациенты с нарушением функции почек. Рекомендации по дозировке следует пересмотреть, если пациенты пожилого возраста или если есть другие причины снижения почечного клиренса дигоксина. Следует рассмотреть возможность снижения как начальной, так и поддерживающей доз.

Способ применения

Приготовление раствора для инъекций:

Дигоксин можно вводить неразбавленным или разбавленным 4-кратным или большим объемом 0,9 % хлорида натрия для инъекций, 0,18 % хлорида натрия / 4 % глюкозы для инъекций или 5 % глюкозы для инъекций. 4-кратный объем разбавителя соответствует добавлению одной 2 мл ампулы дигоксина к 6 мл раствора для инъекций. Использование менее 4-кратного объема разбавителя может привести к осаждению дигоксина.

Дигоксин для инъекций можно разбавлять следующими растворами:

Раствор хлорида натрия для внутривенного введения 0,9 %;

Раствор глюкозы для внутривенного введения 5,0 %

Разведение следует проводить либо в условиях полной асептики, либо непосредственно перед использованием. Неиспользованный раствор следует утилизировать.

Введение раствора для инъекций:

Каждую дозу следует вводить внутривенно в течение 10-20 минут.

Общую нагрузочную дозу следует вводить в разделенных дозах, при этом примерно половина общей дозы вводится в качестве первой дозы, а последующие части общей дозы вводятся с интервалами 4-8 часов. Перед введением каждой дополнительной дозы следует проводить оценку клинического ответа.

Внутримышечный путь введения болезнен и связан с некрозом мышц. Этот способ введения не рекомендован.

Быстрая внутривенная инъекция может вызвать сужение сосудов, вызывающее

гипертензию и/или снижение коронарного кровотока. Поэтому низкая скорость инъекции важна при гипертонической сердечной недостаточности и остром инфаркте миокарда.

Побочное действие

В основном, побочные реакции дигоксина дозозависимы и возникают при применении доз, превышающих необходимые для достижения терапевтического эффекта.

Следовательно, побочные реакции менее распространены, если дигоксин применяется в пределах рекомендованных доз или уровней сывороточных концентраций и при тщательной оценке совместно применяемых лекарственных средств и состояния больного.

Побочные реакции перечислены ниже по классам органов и частоте, которая определяется таким образом:

Очень часто: $\geq 1/10$;

Часто: $\geq 1/100$ и $< 1/10$;

Нечасто: $\geq 1/1000$ и $< 1/100$;

Редко: $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$;

Очень редко: $< 1/10000$, включая изолированные случаи.

Очень частые, частые и нечастые побочные реакции в основном определены из данных клинических исследований. Случаи с плацебо также приняты в расчет.

Побочные реакции лекарственного средства, выявленные в постмаркетинговом периоде, отнесены к редким или очень редким (включая изолированные случаи).

Класс органов/систем	Частота	Побочные реакции
<i>Со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень редко	Тромбоцитопения.
<i>Расстройства метаболизма и питания</i>	Очень редко	Сниженный аппетит.
<i>Со стороны психики</i>	Нечасто	Депрессия.
	Очень редко	Психотические расстройства, апатия, растерянность.
<i>Со стороны нервной системы</i>	Часто	Расстройства нервной системы, головокружение.

	Очень редко	Головная боль.
<i>Со стороны органов зрения</i>	Часто	Расстройства зрения (размытое зрение или ксантопсия).
<i>Со стороны сердца</i>	Часто	Аритмия, нарушения проводимости, бигеминия, тригеминия, пролонгация интервала PR на ЭКГ, синусовая брадикардия.
	Очень редко	Суправентрикулярная тахикардия, предсердная тахикардия (с блокадой или без неё), суправентрикулярная (узловая) тахикардия, вентрикулярная аритмия, вентрикулярные экстрасистолы, депрессия интервала ST на ЭКГ.
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Часто	Тошнота, рвота, диарея.
	Очень редко	Ишемия кишечника, гастроинтестинальный некроз.
<i>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	Часто	Высыпания по типу крапивницы или скарлатины, которые могут сопровождаться выраженной эозинофилией.
<i>Со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Очень редко	Гинекомастия (возможна при долгосрочном применении).
<i>Общие нарушения и состояния в месте введения</i>	Очень редко	Утомляемость, недомогание, слабость.

Передозировка

Симптомы. Симптомы и признаки интоксикации в целом аналогичны описанным в разделе «Побочные реакции», но могут быть более частыми и более серьезными.

Признаки и симптомы отравления дигоксином проявляются чаще при уровнях выше 2,0 нг/мл (2,56 нмоль/л), хотя существуют значительные индивидуальные различия. Однако для принятия решения о том, связаны ли симптомы пациента с дигоксином, необходимо оценить его клиническое состояние, сывороточные уровни электролитов и функцию щитовидной железы. У пациентов, находящихся на гемодиализе, применение дигоксина связано с повышенной смертностью; пациенты с низкими концентрациями калия перед диализом подвергаются наибольшему риску.

Взрослые. Клинические наблюдения показывают, что у взрослых без сердечных заболеваний передозировка дигоксина от 10 до 15 мг приводила к смерти половины пациентов. Если более 25 мг дигоксина принималось взрослым без сердечных заболеваний, это приводило к смерти или прогрессирующей интоксикации, вызванной только дигоксин-связывающими фрагментами антител Fab.

Кардиологические проявления. Кардиологические проявления являются наиболее частым и серьезным признаком как острой, так и хронической токсичности. Пиковые кардиальные эффекты обычно возникают через 3-6 часов после передозировки и могут сохраняться в течение следующих 24 часов или дольше. Интоксикация дигоксином может привести практически к любому типу аритмии. У одного пациента часто возникают множественные нарушения ритма. К ним относятся пароксизмальная предсердная тахикардия с вариабельной атриовентрикулярной (АВ) блокадой, ускоренный узловой ритм, медленная фибрилляция предсердий (с очень небольшими вариациями частоты сокращений желудочков) и двунаправленная желудочковая тахикардия. Желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) часто являются самой ранней и наиболее распространенной аритмией. Также часто возникают бигеминии или тригеминии.

Синусовая брадикардия и другие брадиаритмии очень распространены.

Часто встречаются блокада сердца первой, второй, третьей степени и атриовентрикулярная диссоциация.

Ранняя интоксикация может проявляться только увеличением интервала PR.

Желудочковая тахикардия также может быть проявлением интоксикации.

Остановка сердца из-за асистолии или фибрилляции желудочков из-за интоксикации дигоксином обычно приводит к летальному исходу.

Острая передозировка большой дозой дигоксина может привести к

гиперкалиемии от легкой до выраженной степени из-за угнетения натрий-калиевого ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$) насоса. Гипокалиемия может способствовать интоксикации.

Другие проявления. Желудочно-кишечные симптомы очень распространены как при острой, так и при хронической токсичности. Симптомы предшествуют кардиальным проявлениям примерно у половины пациентов в большинстве литературных отчетов. Сообщалось об снижении аппетита, тошноте и рвоте с частотой до 80 %. Эти симптомы обычно проявляются на ранней стадии передозировки.

Неврологические проявления и симптомы со стороны органов зрения наблюдаются как при острой, так и при хронической токсичности. Очень часто встречаются головокружение, различные нарушения ЦНС, утомляемость и недомогание. Наиболее частым нарушением зрения является аберрация цветового восприятия (преобладание желто-зеленого цвета). Эти неврологические и визуальные симптомы могут сохраняться даже после исчезновения других признаков интоксикации.

При хронической токсичности могут преобладать неспецифические несердечные симптомы, такие как недомогание и слабость.

Дети. Клинические наблюдения показывают, что у детей возрастом от 1 до 3 лет без сердечных заболеваний передозировка дигоксином от 6 до 10 мг приводила к смерти половины пациентов. Если ребенок возрастом от 1 до 3 лет без заболеваний сердца принял более 10 мг дигоксина, исход всегда был летальным, если не было проведено лечение фрагментами дигоксин-связывающих антител Fab.

Большинство проявлений хронической токсичности у детей возникает во время или вскоре после передозировки дигоксина.

Кардиологические проявления. Те же аритмии или комбинации аритмий, которые встречаются у взрослых, могут возникать и у детей. Синусовая тахикардия, наджелудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий реже встречаются у детей.

Дети более склонны к нарушению АВ-проводимости или синусовой брадикардии.

Желудочковая эктопия встречается реже, однако при значительной передозировке сообщалось о желудочковой эктопии, желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков.

У младенцев частыми признаками интоксикации являются синусовая брадикардия или остановка синусового узла и/или удлинение интервала PR. Синусовая брадикардия часто встречается у младенцев и детей. У детей старшего возраста АВ-блокада - наиболее частое нарушение проводимости.

Любая аритмия или нарушение сердечной проводимости, развивающееся у ребенка, принимающего дигоксин, следует считать вызванными дигоксином, пока дальнейшее обследование не докажет обратное.

Другие проявления. Часто наблюдаются несердечные проявления, подобные тем, которые наблюдаются у взрослых, и включают желудочно-кишечные и зрительные нарушения, а также нарушения со стороны ЦНС. Однако тошнота и рвота у младенцев и маленьких детей случаются нечасто.

В дополнение к нежелательным эффектам, наблюдаемым при применении рекомендованных доз, потере веса в более старших возрастных группах и задержке развития у младенцев, при передозировке сообщалось о боли в животе из-за ишемии мезентериальной артерии, сонливости и поведенческих расстройствах, включая психотические проявления.

Лечение. При случайной или преднамеренной пероральной передозировки количество всасываемого дигоксина может быть уменьшено путем промывания желудка. Промывание желудка повышает тонус блуждающего нерва и может ускорить или усугубить аритмию. Следует рассмотреть возможность предварительного применения атропина, если проводится промывание желудка.

Лечение дигоксин-связывающими фрагментами антител Fab обычно делает ненужным промывание желудка. В тех редких случаях, когда показано промывание желудка, его должны проводить только лица, обладающие надлежащей подготовкой и опытом.

Пациенты с массивной пероральной интоксикацией дигоксином должны получать большие дозы активированного угля для предотвращения абсорбции и связывания дигоксина в кишечнике.

Если присутствует гипокалиемия, ее следует скорректировать с помощью препаратов калия перорально или внутривенно, в зависимости от срочности ситуации. В случаях, когда было проглочено большое количество дигоксина, может присутствовать гиперкалиемия из-за высвобождения калия из скелетных мышц. Перед введением

препаратов калия при передозировке дигоксина необходимо определить уровень калия в сыворотке крови.

Атропин может вызвать брадиаритмию, но может потребоваться временная кардиостимуляция. Желудочковые аритмии могут поддаваться лечению лигнокаином или фенитоином.

Диализ не особенно эффективен для удаления дигоксина из организма при потенциально опасной для жизни интоксикации.

Дигоксин-связывающие фрагменты антител Fab представляют собой специфическое и очень эффективное средство для лечения интоксикации дигоксином. После внутривенного введения дигоксин-связывающих фрагментов овечьих антител (Fab) наступало быстрое устранение осложнений, связанных с серьезным отравлением дигоксином, дигитоксином и родственными гликозидами. Для получения подробной информации следует ознакомиться с инструкцией по применению указанных фрагментов антител.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие может возникать в результате воздействия на почечную экскрецию, связывание с тканями, связывание с белками плазмы крови, распределение в организме, абсорбционную способность кишечника, активность Р-гликопротеина и чувствительность к дигоксину. Следует рассматривать возможность взаимодействия каждый раз, когда предполагается сопутствующая терапия, также рекомендуется проверка концентрации дигоксина в сыворотке, если есть какие-либо сомнения.

Дигоксин является субстратом Р-гликопротеина. Таким образом, ингибиторы Р-гликопротеина могут увеличивать концентрацию дигоксина в крови, увеличивая его абсорбцию и/или уменьшая его почечный клиренс. Индукция Р-гликопротеина может привести к снижению концентрации дигоксина в плазме.

Комбинации, которых следует избегать.

Комбинации, которые могут усиливать действие дигоксина при совместном применении.

Дигоксин в сочетании с препаратами, блокирующими бета-адренорецепторы, может увеличивать время атриовентрикулярной проводимости.

Препараты, вызывающие гипокалиемию или внутриклеточный дефицит калия,

могут вызывать повышенную чувствительность к дигоксину; в их число входят соли лития, кортикостероиды, карбеноксолон и некоторые диуретики. При одновременном применении с диуретиками, такими как петлевые или гидрохлортиазид, следует тщательно контролировать уровень электролитов в сыворотке и функцию почек.

Препараты кальция, особенно при их быстром внутривенном введении, могут вызвать серьезные аритмии у дигитализованных пациентов.

Симпатомиметические препараты обладают прямым положительным хронотропным действием, которое может способствовать развитию сердечных аритмий, а также может привести к гипокалиемии, которая может привести к сердечным аритмиям или ухудшить их. Одновременный прием дигоксина и симпатомиметиков может увеличить риск сердечных аритмий.

Комбинации, требующие осторожности.

Комбинации, которые могут усилить действие дигоксина при совместном применении.

Амиодарон, канаглифлозин, даклатасвир, флибансерин, флекаинид, празозин, пропafenон, хинидин, спиронолактон, макролидные антибиотики, например эритромицин и кларитромицин, тетрациклин (и, возможно, другие антибиотики), гентамицин, изавуконазол, итраконазол, ивакафтор, хинин, триметоприм, альпразолам, индометацин, пропантелин, мирабегрон, нефазодон, аторвастатин, циклоспорин, эпопростенол (преходящий эффект), антагонисты рецепторов вазопрессина (толваптан и кониваптан), карведилол, ритонавир/ схемы лечения, содержащие ритонавир, талепревир, дронедарон, ранолазин, симепревир, телмисартан, лапатиниб, тикагрелор, вандетаниб, велпатасвир, венетоклакс и вемурафениб. Следует соблюдать осторожность при применении любого из вышеперечисленных лекарственных средств в сочетании с дигоксином. Следует контролировать уровень дигоксина в сыворотке крови и учитывать его при титровании дозы.

Одновременный прием дигоксина и сеннозидов может быть связан с умеренным увеличением риска интоксикации дигоксином у пациентов с сердечной недостаточностью.

Пациенты, получающие дигоксин, более восприимчивы к эффектам гиперкалиемии, обостряющейся при применении суксаметония.

Совместное применение лапатиниба с пероральным дигоксином приводило к увеличению AUC дигоксина. Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме дигоксина с лапатинибом.

Лекарства, которые изменяют тонус сосудов афферентных и эфферентных артериол, могут изменять клубочковую фильтрацию. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина уменьшают опосредованную ангиотензином II вазоконстрикцию эфферентных артериол, в то время как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ингибиторы фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) уменьшают опосредованную простагландином вазодилатацию артериол. Блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы АПФ, НПВП и ингибиторы ЦОГ-2 значимо не влияли на фармакокинетику дигоксина или не оказывали значительного влияния на её параметры. Однако эти препараты могут изменять функцию почек у некоторых пациентов, что приводит к вторичному увеличению уровней дигоксина.

Блокаторы кальциевых каналов, могут либо повышать, либо не вызывать изменений в уровнях дигоксина в сыворотке. Верапамил, фелодипин и тиапамил повышают уровень дигоксина в сыворотке крови. Нифедипин и дилтиазем могут повышать или не влиять на уровни дигоксина в сыворотке, в то время как исрадипин не вызывает изменений. Также известно, что блокаторы кальциевых каналов оказывают угнетающее действие на синоатриальную и атриовентрикулярную узловую проводимость, особенно дилтиазем и верапамил.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) способны повышать уровень дигоксина в плазме. Метаболизм дигоксина в желудочно-кишечном тракте подавляется омепразолом, что приводит к повышению уровня дигоксина в плазме крови. О похожих эффектах сообщалось при применении пантопразола и рабепразола в меньшей степени.

Комбинации, которые могут уменьшить действие дигоксина при совместном применении.

Антациды, некоторые слабительные средства, каолин-пектин, акарбоза, неомицин, пеницилламин, рифампицин, некоторые цитостатики, метоклопрамид, сульфасалазин, адреналин, сальбутамол, холестирамин, фенитоин, зверобой (*Hypericum perforatum*), бупропион и дополнительное энтеральное питание.

Бупропион и его основной циркулирующий метаболит, с дигоксином и без него, стимулировали OATP4C1-опосредованный транспорт дигоксина. Дигоксин был идентифицирован как субстрат для OATP4C1 на базолатеральной стороне проксимальных почечных канальцев. Связывание бупропиона и его метаболитов с OATP4C1 может увеличивать транспорт дигоксина и, следовательно, увеличивать экскрецию дигоксина почками.

Другие взаимодействия.

Милринон не влияет на устойчивые уровни дигоксина в сыворотке крови.

Особые указания

Мониторинг.

Пациентам, получающим дигоксин, следует периодически оценивать уровень электролитов в сыворотке и функцию почек (концентрацию креатинина в сыворотке); частота таких обследований зависит от клинической картины.

Концентрация дигоксина в сыворотке крови может быть выражена в нг/мл или единицах СИ, нмоль/л. Чтобы преобразовать нг/мл в нмоль/л, следует умножить концентрацию в нг/мл на 1,28.

Концентрацию дигоксина в сыворотке крови можно определить с помощью радиоиммуноанализа. Кровь следует брать не ранее, чем через шесть часов после последней дозы дигоксина.

Не существует строгих рекомендаций относительно диапазона наиболее эффективных концентраций в сыворотке крови. По результатам нескольких апостериорных анализов пациентов с сердечной недостаточностью в исследовании Digitalis Investigation Group предполагается, что оптимальный минимальный уровень дигоксина в сыворотке крови может составлять от 0,5 нг/мл (0,64 нмоль/л) до 1,0 нг/мл (1,28 нмоль/л).

Токсические эффекты дигоксина чаще всего связаны с его концентрацией в сыворотке крови, превышающей 2 нг/мл. Однако концентрацию дигоксина в сыворотке следует интерпретировать в клиническом контексте. Токсические эффекты могут возникнуть и при более низких концентрациях дигоксина в сыворотке крови. Для принятия решения о том, связаны ли симптомы пациента с дигоксином, необходимо оценить его клиническое состояние, сывороточные уровни электролитов и функцию щитовидной железы.

Определение концентрации дигоксина в сыворотке крови может быть информативным при принятии решения о целесообразности дальнейшего применения дигоксина, но другие гликозиды и эндогенные дигоксиноподобные вещества, включая метаболиты дигоксина, могут влиять на результаты проведенных исследований, и всегда следует обращать внимание на показатели, кажущиеся несоизмеримыми с клиническим состоянием пациента. Обследования при временном прекращении приема дигоксина могут быть более информативными.

Аритмии.

Аритмии могут быть спровоцированы интоксикацией дигоксина, некоторые из них могут напоминать аритмии, при которых можно рекомендовать препарат. Например, предсердная тахикардия с переменной атриовентрикулярной блокадой требует особой осторожности, поскольку клинически ритм напоминает фибрилляцию предсердий.

Многие положительные эффекты дигоксина при аритмии являются результатом блокирования атриовентрикулярной проводимости. Однако, когда неполная атриовентрикулярная блокада уже существует, следует ожидать её быстрого прогрессирования. При полной блокаде сердца идиовентрикулярный ускользящий ритм может подавляться.

Синоатриальное расстройство.

В некоторых случаях синоатриального расстройства (например, синдрома слабости синусового узла) дигоксин может вызывать или усугублять синусовую брадикардию или вызывать синоатриальную блокаду.

Инфаркт миокарда.

Применение дигоксина сразу после инфаркта миокарда не противопоказано. Однако использование инотропных препаратов у некоторых пациентов в этих условиях может привести к нежелательному увеличению потребности миокарда в кислороде и ишемии, а некоторые ретроспективные исследования показали, что дигоксин связан с повышенным риском смерти. Следует учитывать возможность возникновения аритмий у пациентов, которые могут иметь гипокалиемию после инфаркта миокарда и гемодинамическую нестабильность. Следует также помнить об ограничениях относительно кардиоверсии на постоянном токе после применения дигоксина.

Сердечный амилоидоз.

Обычно следует избегать применения дигоксина у пациентов с сердечной недостаточностью, связанной с сердечным амилоидозом. Однако, если альтернативные методы лечения не подходят, дигоксин можно использовать для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с сердечным амилоидозом и фибрилляцией предсердий.

Миокардит.

Дигоксин редко может вызывать сужение сосудов, поэтому его следует избегать у пациентов с миокардитом.

Нарушение работы сердца при болезни бери-бери.

Дигоксин может не оказывать адекватного эффекта на пациентов с нарушениями работы сердца при болезни бери-бери, если не лечить одновременно с этим лежащий в основе заболевания дефицит тиамин.

Констриктивный перикардит.

Дигоксин не следует применять при констриктивном перикардите, за исключением случаев использования для контроля частоты сокращений желудочков при фибрилляции предсердий или для лечения систолической дисфункции.

Переносимость физической нагрузки.

Дигоксин улучшает переносимость физической нагрузки у пациентов с нарушенной систолической функцией левого желудочка и нормальным синусовым ритмом. Это может быть связано с улучшением гемодинамического профиля, ил такой связи может не быть. Однако польза дигоксина у пациентов с наджелудочковыми аритмиями наиболее очевидна в состоянии покоя и менее очевидна при физической нагрузке.

Прекращение приема.

У пациентов, получающих диуретики в комбинации с ингибиторами АПФ или без них, отмена дигоксина приводит к клиническому ухудшению.

Электрокардиография.

Применение терапевтических доз дигоксина может вызвать удлинение интервала PR и депрессию сегмента ST на электрокардиограмме. Дигоксин может вызывать ложноположительные изменения ST-T на электрокардиограмме во время тестирования с физической нагрузкой. Эти электрофизиологические эффекты

отражают ожидаемый эффект препарата и не указывают на токсичность.

Тяжелые респираторные заболевания.

Пациенты с тяжелыми респираторными заболеваниями могут иметь повышенную чувствительность миокарда к гликозидам наперстянки.

Гипокалиемия.

Гипокалиемия повышает чувствительность миокарда к действию сердечных гликозидов.

Гипоксия, гипомагниемия и гиперкальциемия.

Гипоксия, гипомагниемия и выраженная гиперкальциемия повышают чувствительность миокарда к действию сердечных гликозидов.

Заболевание щитовидной железы.

Введение дигоксина пациенту с заболеванием щитовидной железы требует осторожности. При нарушении функции щитовидной железы следует снизить начальную и поддерживающую дозу дигоксина. При гипертиреозе наблюдается относительная резистентность к дигоксину, и доза может быть увеличена. Во время курса лечения тиреотоксикоза дозировка должна быть уменьшена, поскольку тиреотоксикоз контролируется.

Мальабсорбция.

Пациентам с синдромом мальабсорбции или желудочно-кишечными реконструкциями могут потребоваться большие дозы дигоксина.

Хроническая застойная сердечная недостаточность.

Хотя многим пациентам с хронической застойной сердечной недостаточностью полезно однократное введение дигоксина, у некоторых из них это не приводит к постоянному, заметному или стойкому улучшению гемодинамики. Поэтому важно оценивать реакцию каждого пациента индивидуально при длительном применении дигоксина.

Кардиоверсия постоянным током.

Риск спровоцировать опасную аритмию при кардиоверсии на постоянном токе значительно увеличивается при наличии интоксикации гликозидами наперстянки и пропорционален используемому при кардиоверсии разряду. При плановой кардиоверсии постоянным током для пациента, принимающего дигоксин, прием лекарственного средства следует приостановить за 24 часа до процедуры. В

экстренных случаях, таких как остановка сердца при попытке кардиоверсии, следует применять самый низкий эффективный разряд. Кардиоверсия постоянным током не подходит для лечения аритмий, которые предположительно вызваны сердечными гликозидами.

Вспомогательные вещества.

Спирт этиловый. Это лекарственное средство содержит 311 мг этанола (спирта этилового) 96 % на дозу 1 мл препарата. Вреден для пациентов, больных алкоголизмом. Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам, детям и таким группам высокого риска, как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований по оценке влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, недостаточно, однако следует соблюдать осторожность.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 0,25 мг/мл.

По 1 мл в ампулы стеклянные.

По 10 ампул вместе с инструкцией по применению и скарификатором ампульным или диском режущим керамическим помещают в пачку из картона.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой, по 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению и скарификатором или диском режущим керамическим помещают в пачку из картона.

По 10 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой, по 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению и скарификатором или диском режущим керамическим помещают в пачку из картона.

При наличии на ампуле кольца излома или точки и насечки скарификатор ампульный или диск режущий керамический в пачку не вкладывают.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке (в пачке) при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Опытный завод «ГНЦЛС», Украина, 61057, Харьковская обл., город Харьков, улица Воробьева, дом 8.

Тел/факс: +38 (057)731-29-03

Производитель

ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина, 61013, Харьковская обл., город Харьков, улица Шевченко, дом 22.

Директор**ООО «Опытный завод «ГНЦЛС»****Е. В. Швинагирь**