

Дилтиазем при фибрилляции предсердий: эффективность, безопасность, лекарствосберегающие свойства

С.Н.Бельдиев✉

ГБОУ ВПО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России. 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

В статье обсуждается современный алгоритм выбора лекарственных средств для контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий. Показано, что его использование в клинической практике может приводить к избыточному назначению дигоксина и β -адреноблокаторов по сравнению с недигидропиридиновыми АК. Представлен модифицированный алгоритм, расширяющий показания к применению дилтиазема. Обосновывается целесообразность комбинированного применения дилтиазема с апиксабаном для снижения затрат на антикоагулянтную терапию.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, дилтиазем, β -адреноблокаторы, дигоксин, апиксабан.

✉sbeldiev@yandex.ru

Для цитирования: Бельдиев С.Н. Дилтиазем при фибрилляции предсердий: эффективность, безопасность, лекарствосберегающие свойства. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 45–49.

Diltiazem in atrial fibrillation: effectiveness, safety, drug-sparing properties

S.N.Beldiev✉

Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 170100, Russian Federation, Tver, ul. Sovetskaja, d. 4

The article discusses current algorithm for choice of drugs for rate control in atrial fibrillation. It is shown that algorithm use in clinical practice may lead to excessive prescribing of digoxin and β -blockers compared to non-dihydropyridine calcium antagonists. A modified algorithm is proposed to extend indications for use of diltiazem. A rationale is provided for diltiazem-apixaban combination to reduce the cost of anticoagulation therapy.

Key words: atrial fibrillation, diltiazem, β -blockers, digoxin, apixaban.

✉sbeldiev@yandex.ru

For citation: Beldiev S.N. Diltiazem in atrial fibrillation: effectiveness, safety, drug-sparing properties. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 45–49.

Недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) дилтиазем и верапамил наряду с сердечными гликозидами и β -адреноблокаторами (β -АБ) уже многие годы успешно используются для длительного контроля (урежения) частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [1]. Однако начиная с конца прошлого века частота применения недигидропиридиновых АК неуклонно снижается [2], в результате чего в настоящее время в странах Европы, включая Россию, дилтиазем и верапамил почти полностью вытеснены β -АБ из числа средств, применяемых для контроля ЧСС [3].

Основной причиной «триумфального шествия» β -АБ послужили результаты исследований, показавших, что эти препараты улучшают выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка. Сложилось представление, что и у пациентов с ФП β -АБ должны оказывать благоприятное влияние на прогноз. Однако опубликованный в 2014 г. метаанализ рандомизированных контролируемых исследований по применению β -АБ при ХСН опроверг это представление. Оказалось, что при синусовом ритме β -АБ снижают общую смертность больных с ХСН, тогда как при ФП – нет [4].

Этот факт мог бы способствовать восстановлению позиций недигидропиридиновых АК, в первую очередь дилтиазема, так как последний в значительной части случаев не только не уступает β -АБ по эффективности, но и превосходит их, а в ряде ситуаций может оказаться экономически более выгодным вследствие присущих ему лекарственных взаимодействий. Вместе с тем более широкому применению дилтиазема может препятствовать алгоритм выбора препарата для контроля ЧСС, включенный в действующие российские рекомендации по диагностике и лечению ФП [1]. В нынешнем виде (рис. 1) алгоритм вызывает у практических врачей ряд вопросов.

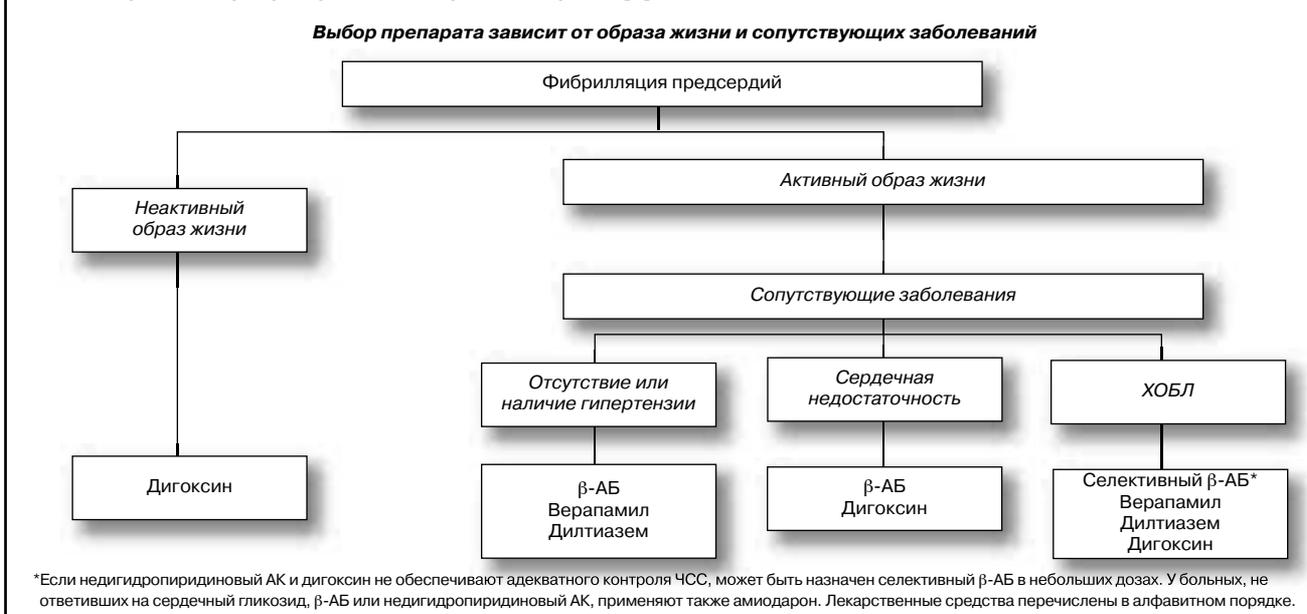
Почему дигоксин – препарат выбора при неактивном образе жизни? Данная рекомендация основывается на том, что дигоксин эффективно контролирует ЧСС в покое, но не при физической нагрузке, тогда как β -АБ и неди-

гидропиридиновые АК обеспечивают контроль ЧСС как в покое, так и при нагрузке. Из этого, казалось бы, следует, что малоактивным пациентам достаточно дигоксина: ведь они не нуждаются в снижении ЧСС при нагрузке. Но кто такие малоактивные пациенты? Преимущественно пожилые люди с множественными сопутствующими заболеваниями. В числе сопутствующих заболеваний не такая уж редкость ХСН со сниженной ФВ, при которой, согласно алгоритму, в первую очередь показан β -АБ, а уж затем – дигоксин. Еще чаще встречается артериальная гипертензия (АГ), при которой замена дигоксина и антигипертензивного препарата, не урежающего ЧСС, на β -АБ или недигидропиридиновый АК позволяет сократить число принимаемых препаратов. Например, вместо комбинации дигоксин (для снижения ЧСС) + амлодипин (для снижения артериального давления) можно использовать дилтиазем (для достижения обеих целей). Следовательно, рекомендация выбирать препарат для контроля ЧСС сначала с учетом образа жизни и только после этого – с учетом сопутствующих заболеваний представляется недостаточно обоснованной. Целесообразно начинать выбор препарата именно с сопутствующих заболеваний.

Если дигоксин – единственный препарат выбора при неактивном образе жизни, то в каких дозах его следует назначать? В рекомендациях приводится достаточно широкий диапазон *обычных поддерживающих* (курсив наш. – Прим. авт.) доз дигоксина, которые могут быть использованы для контроля ЧСС при ФП, – от 0,125 до 0,5 мг/сут. В исследованиях прошлых лет, показавших, что при ФП дигоксин снижает ЧСС в покое примерно так же, как β -АБ и недигидропиридиновые АК, дигоксин, как правило, назначался в поддерживающей дозе 0,25 мг/сут [5]. Однако в настоящее время такие дозы, не говоря уже о 0,375–0,5 мг/сут, рассматриваются как небезопасные в прогностическом отношении, а оптимальными считаются дозы, при которых концентрация дигоксина в сыворотке крови поддерживается на уровне менее 1 нг/мл [6, 7].

Поскольку определение сывороточной концентрации дигоксина далеко не всегда доступно в повседневной прак-

Рис. 1. Алгоритм выбора препарата для контроля ЧСС при ФП [1].



тике, разработана номограмма для подбора доз дигоксина, при использовании которой его сывороточная концентрация оказывается в диапазоне 0,5–0,9 нг/мл (рис. 2) [8]. В номограмме учитываются определенный по формуле Коккрофта клиренс креатинина (КК) в мл/мин (горизонтальная ось) и рост в см – отдельно для женщин (вертикальная ось слева) и для мужчин (вертикальная ось справа). Доза дигоксина, которую необходимо назначить пациенту, определяется по точке пересечения вертикальной линии, соответствующей величине КК, и горизонтальной линии, соответствующей росту пациента. Например, для женщины с КК 40 мл/мин и ростом 165 см – 0,0625 мг ежедневно (или 0,125 мг через день), а для мужчины с такими же показателями КК и роста – 0,125 мг ежедневно.

В инструкции по использованию номограммы обращается внимание на то, что треугольная зона с надписью «0,25 мг ежедневно» двуцветная: ее верхний правый угол белый, а остальная часть – серая. Доза 0,25 мг ежедневно показана только пациентам, КК и рост которых попадают в белую часть. Тем пациентам, КК и рост которых соответствуют серой части, предпочтительно принимать дигоксин, чередуя дозы: день – 0,25 мг, день – 0,125 мг (средняя доза – 0,1875 мг в день) [8].

При изучении номограммы становится ясно, что доза дигоксина 0,25 мг/сут остается практически не востребованной, так как величина КК 100–120 мл/мин, при кото-

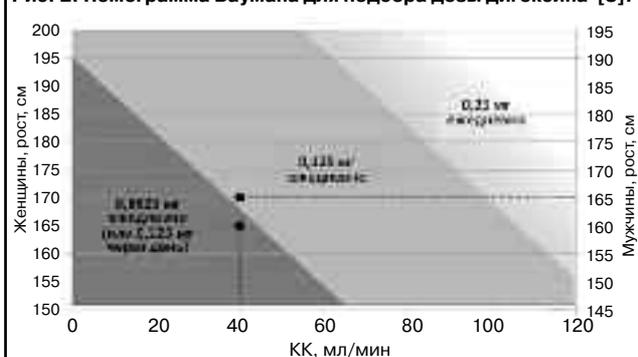
рой может быть назначена такая доза, характерна для молодых здоровых людей, а не для больных с ФП. Очевидно также, что большинству пациентов с ФП для поддержания сывороточной концентрации дигоксина на уровне 0,5–0,9 нг/мл достаточно принимать дигоксин по 0,125 мг/сут и даже по 0,0625 мг/сут. Как отмечалось выше, дигоксин вызывает сопоставимое с β-АБ и недигидропиридиновыми АК урежение ЧСС в покое, если используется в дозе 0,25 мг/сут. Меньшие дозы окажут менее выраженный эффект, и одного дигоксина может оказаться недостаточно. Следовательно, дигоксин не может рассматриваться как единственный препарат выбора для контроля ЧСС у малоактивных пациентов с ФП.

С какого препарата для контроля ЧСС предпочтительно начинать лечение у пациентов с ФП, ведущих активный образ жизни, если сопутствующих заболеваний нет или имеется АГ? Согласно алгоритму, в этом случае могут быть назначены β-АБ, верапамил или дилтиазем. Причем β-АБ не отдается явного предпочтения, потому что хотя он идет в списке первым, в примечании указано, что лекарственные средства перечислены в алфавитном порядке.

Однако, как показывает опыт, практические врачи в этой ситуации почти всегда считают средством 1-го ряда β-АБ и только при наличии противопоказаний к его приему выбирают альтернативный препарат. Причина в том, что диагноз «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) ставится едва ли не каждому пациенту с ФП, так как, по укоренившейся в практике традиции, ФП рассматривается как одна из форм ИБС. Поэтому пункт алгоритма «сопутствующие заболевания – отсутствие или наличие гипертензии» воспринимается как «сопутствующие заболевания – ИБС или гипертензия». В результате в первую очередь выбирается β-АБ, чему способствует достаточно распространенное мнение о том, что при ИБС β-АБ более эффективно, чем верапамил и дилтиазем, предупреждают сердечно-сосудистые осложнения и смертельные исходы. Причем рекомендации по диагностике и лечению ФП порой воспринимаются как поддерживающие это мнение, так как в разделе «Медикаментозный контроль частоты желудочкового ритма» говорится, что применение β-АБ может быть наиболее оправдано при ишемии миокарда на фоне ФП. А про возможность применения при ишемии миокарда недигидропиридиновых АК в том же разделе ничего не сказано.

Учитывая изложенное, представляется практически важным конкретизировать в алгоритме, при каких сопут-

Рис. 2. Номограмма Баумана для подбора дозы дигоксина* [8].



Примечание. КК у женщин рассчитывается по формуле Коккрофта: $КК = [(140 - В) \times МТ] : К_с$, где В – возраст (годы), МТ – масса тела (кг), $К_с$ – креатинин сыворотки (мкмоль/л). У мужчин используется та же формула, но полученный результат умножается на 1,23. Например, для женщины 75 лет с МТ 70 кг и $К_с$ 114 мкмоль/л: $КК = [(140 - 75) \times 70] : 114 = 40$ мл/мин; для мужчины 75 лет с МТ 80 кг и $К_с$ 160 мкмоль/л: $КК = [(140 - 75) \times 80] : 160 = 32,5 \times 1,23 = 40$ мл/мин. *Номограмма непригодна для подбора дозы дигоксина у пациентов, принимающих верапамил, амиодарон, хинидин или макролидные антибиотики.

ствующих заболеваниях и/или состояниях β -АБ предпочтительны по отношению к недигидропиридиновым АК. Очевидно, что при ФП в сочетании с ФВ $<40\%$ β -АБ – средства выбора для контроля ЧСС, а недигидропиридиновые АК в этом случае не показаны [1]. При ФП у пациентов с ФВ $\geq 40\%$ и наличием инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе β -АБ тоже остаются средствами 1-го ряда, так как доказательная база их способности предотвращать повторный ИМ обширнее, чем у недигидропиридиновых АК [9, 10]. Напротив, при ФП у пациентов с ФВ $\geq 40\%$ и отсутствием ИМ в анамнезе средства 1-го ряда – недигидропиридиновые АК, так как они более эффективно, чем β -АБ, снижают риск инсульта. Так, в исследовании NORDIL у больных АГ, принимавших дилтиазем (180–360 мг/сут), частота инсультов была на 20% ниже, чем у больных, принимавших β -АБ [11].

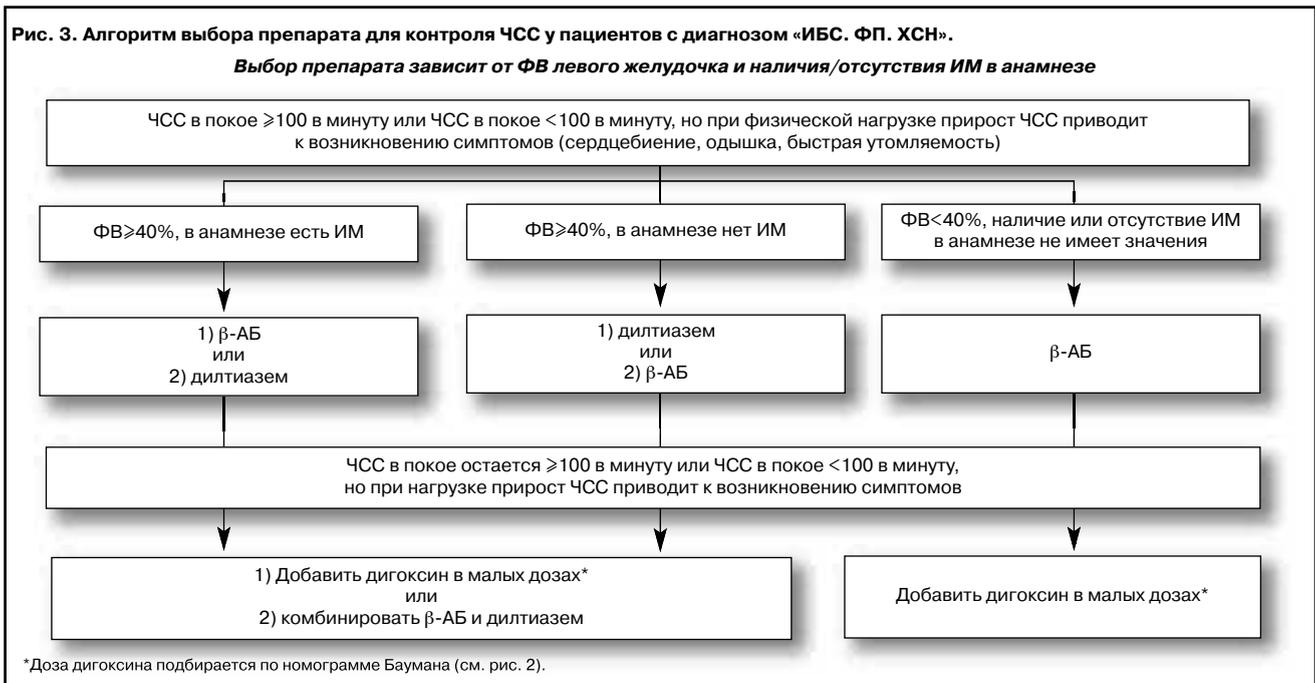
Таким образом, во избежание неоправданно широкого назначения β -АБ больным с ФП вследствие гипердиагностики ИБС в алгоритм вместо пункта «сопутствующие заболевания: наличие или отсутствие гипертензии» целесообразно включить такие критерии как «ФВ $<40\%$ или $\geq 40\%$ » и «ИМ в анамнезе: есть или нет».

Противопоказаны ли при сердечной недостаточности недигидропиридиновые АК? Согласно алгоритму, если у ведущего активный образ жизни пациента с ФП сопутствующее заболевание – сердечная недостаточность, то для контроля ЧСС показаны β -АБ и дигоксин. Верапамил и дилтиазем в списке отсутствуют и, следовательно, противопоказаны. Неконкретность термина «сердечная недостаточность» на практике оборачивается тем, что врачи опасаются назначать недигидропиридиновые АК почти каждому больному с ФП. Ведь ХСН наряду с ИБС фигурирует в диагнозе большинства больных с ФП. В результате алгоритм в его нынешнем виде, аккуратно вырезанный и положенный под стекло в кабинете врача, порой превращается в орудие для зачистки местности от недигидропиридиновых АК.

Чтобы избежать произвольного толкования термина «сердечная недостаточность», было бы практично использовать вместо него в алгоритме показатель ФВ левого желудочка (менее 40% или 40% и более), как это обсуждалось выше. Тем более что в самих рекомендациях, в разделе «Сердечная недостаточность», предлагается дифференцированный подход к выбору препаратов для контроля ЧСС в зависимости именно от ФВ левого желудочка. Так, у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой ФВ β -АБ считается препаратом первой линии, при неадекватном контроле ЧСС к нему рекомендуется добавить дигоксин, при этом недигидропиридиновые АК использовать не рекомендуется. Напротив, у пациентов с сердечной недостаточностью и сохранной ФВ предлагается сначала использовать недигидропиридиновый АК и только в качестве альтернативы ему – β -АБ [1].

В канадских рекомендациях по ведению больных с ФП [12], так же как и в российских, недигидропиридиновые АК рассматриваются как средства первой линии для контроля ЧСС у лиц с сохранной ФВ. При этом подчеркивается, что «эффективность» (авторы даже берут слово в кавычки) β -АБ у данной категории больных относительно. β -АБ эффективнее, чем недигидропиридиновые АК, снижают ЧСС в покое и при нагрузке. Однако, несмотря на это, они не улучшают переносимость физической нагрузки и даже могут ее ухудшать. Напротив, менее эффективные в снижении ЧСС недигидропиридиновые АК переносимость физических нагрузок не снижают и в значительном числе случаев – повышают [12].

В 2013–2014 гг., уже после выхода в свет российских и канадских рекомендаций, опубликованы результаты исследования RATAF [13, 14], которые подтверждают преимущества недигидропиридиновых АК над β -АБ у пациентов разных возрастных групп (средний возраст – 71 год) при



ФП на фоне сохранной (в среднем 61%) ФВ левого желудочка. Оказалось, что дилтиазем (360 мг/сут) и метопролол (100 мг/сут) в форме таблеток пролонгированного действия примерно в равной степени снижали ЧСС в покое, в течение суток и во время пробы с физической нагрузкой. Однако при этом дилтиазем в большей степени, чем метопролол, уменьшал выраженность симптомов заболевания [13]. Кроме того, при проведении пробы с физической нагрузкой на фоне приема дилтиазема уровень натрийуретического пептида в крови снижался, а на фоне приема метопролола – повышался. По мнению авторов исследования, повышение уровня натрийуретического пептида может свидетельствовать о том, что прием β-АБ при ФП сопровождается нарушением релаксации левого желудочка и поэтому переносимость физической нагрузки ухудшается [14].

Таким образом, при ФП и сердечной недостаточности с ФВ ≥40% дилтиазем не только не противопоказан, но имеет преимущество перед β-АБ по влиянию на переносимость физических нагрузок и качество жизни больных.

Влияет ли наличие у пациента с ФП хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на выбор препарата для контроля ЧСС? Согласно алгоритму, при активном образе жизни пациенту с ФП, у которого сопутствующим заболеванием является ХОБЛ, показаны верапамил (или дилтиазем) и дигоксин. При их недостаточной эффективности может быть назначен селективный β-АБ в небольших дозах. На практике рекомендация назначать при ХОБЛ недигидропиридиновые АК обычно игнорируется по той же причине, что обсуждалась ранее: у больного в диагнозе наряду с ХОБЛ почти всегда присутствуют ИБС и ХСН.

Если же подходить к выбору препарата с учетом величины ФВ и сердечного анамнеза, то, несмотря на наличие ХОБЛ, при ФВ <40%, а также при ФВ ≥40% в сочетании с ИМ в анамнезе в первую очередь показаны селективные β-АБ. В остальных случаях (ФВ ≥40% без ИМ в анамнезе) первоочередными становятся недигидропиридиновые АК. Следовательно, ХОБЛ сама по себе практически не влияет на выбор препарата для контроля ЧСС, поэтому присутствие ХОБЛ в алгоритме становится излишним.

В результате внесения поправок и дополнений алгоритм выбора препарата для контроля ЧСС при ФП преобразуется в **алгоритм выбора препарата для контроля ЧСС у пациентов с диагнозом «ИБС. ФП. ХСН»** (рис. 3). В нем вместо 4 показателей (образ жизни и 3 сопутствующих

заболевания) остаются только 2 переменные: величина ФВ левого желудочка и наличие/отсутствие ИМ в анамнезе. Начинать прием ритмурежающих препаратов рекомендуется при ЧСС в покое 100 и более в минуту, а также в том случае, если ЧСС в покое ниже 100 в минуту, но ее увеличение при физической нагрузке субъективно плохо переносится, вызывая жалобы на сердцебиение, одышку, быструю утомляемость.

На I этапе пациентам с сохранной (40% и более) ФВ левого желудочка назначается β-АБ или дилтиазем. Препарат 1-го ряда при наличии ИМ в анамнезе – β-АБ, а при отсутствии ИМ в анамнезе – дилтиазем. Препарат 2-го ряда назначается при непереносимости препарата 1-го ряда или противопоказаниях к его приему. Пациентам с низкой (менее 40%) ФВ на первом этапе лечения назначается β-АБ.

Если монотерапия β-АБ или дилтиаземом не обеспечивает адекватного контроля ЧСС, то добавляется дигоксин. Дигоксин назначается в малых дозах, подбор которых осуществляется по номограмме Баумана (см. рис. 2). Следует подчеркнуть, что номограмма Баумана непригодна для подбора дозы дигоксина у пациентов, принимающих верапамил, так как последний значительно повышает сыровоточную концентрацию дигоксина (по этой причине верапамил не включен в алгоритм). Если подобранная доза дигоксина не обеспечивает адекватный контроль ЧСС, то дальнейшее увеличение дозы допустимо только при условии доступности лабораторной оценки концентрации дигоксина в крови.

Альтернативой увеличению дозы дигоксина является комбинация β-АБ + дилтиазем, однако использовать ее можно лишь при сохранной функции левого желудочка (ФВ ≥40%). Пациентов с ФВ ≥40%, у которых монотерапия β-АБ или дилтиаземом не обеспечивает адекватный контроль ЧСС, в ряде случаев целесообразно сразу перевести на комбинацию β-АБ + дилтиазем, минуя этап добавления дигоксина. Такая тактика наиболее оправдана при сочетании высокой ЧСС с артериальным давлением 160/100 мм рт. ст. и более и/или стенокардией напряжения III–IV функционального класса. В британском руководстве по ведению ФП комбинация β-АБ + дилтиазем рекомендована к применению наряду с комбинациями β-АБ + дигоксин и дилтиазем + дигоксин, тогда как комбинация β-АБ + верапамил не рекомендована ввиду ее потенциальной опасности для сократительной функции миокарда [15]. Комбинация высоких доз β-АБ и дилтиазема у некоторой части

больных может вызвать брадикардию вследствие нарушения атриовентрикулярного проведения. Поэтому добавлять второй препарат к высокой дозе первого следует начиная с малых доз. Например, к бисопрололу 10 мг/сут дилтиазем сначала добавляется по 90 мг/сут, затем доза при необходимости и хорошей переносимости увеличивается до 180 мг/сут, иногда – до 360 мг/сут. Аналогичным образом к дилтиазему 360 мг/сут бисопролол сначала добавляется по 2,5 мг/сут, затем доза может быть увеличена до 5 мг/сут и в ряде случаев – до 10 мг/сут.

Существует еще одна причина, по которой дилтиазем предпочтительнее верапамила. В проведенных к настоящему времени исследованиях показано, что дилтиазем в дозе 360 мг/сут повышает концентрацию апиксабана в плазме крови в 1,4 раза [16]. В отличие от дилтиазема, количественные показатели взаимодействия апиксабана с верапамилом не изучены. Как это преимущество дилтиазема может быть использовано практически? В соответствии с инструкцией к препарату доза апиксабана должна быть снижена вдвое, с 5 мг дважды в день до 2,5 мг дважды в день, если имеются по меньшей мере 2 из 3 признаков: возраст 80 лет и более, масса тела 60 кг и менее, креатинин сыворотки 133 мкмоль/л и более [17]. Снижение дозы апиксабана предусмотрено потому, что каждый из этих факторов приводит к повышению концентрации апиксабана в крови: возраст 80 лет и более – в 1,16 раза, масса тела 60 кг и менее – в 1,2 раза, креатинин сыворотки 133–200 мкмоль/л (КК 30–50 мл/мин) – в 1,29 раза [18]. Очевидно, что дилтиазем в дозе 360 мг/сут приводит к более выраженному увеличению концентрации апиксабана, чем любой из этих 3 факторов.

Следовательно, правило уменьшения дозы апиксабана может быть расширено следующим образом. Апиксабан по 2,5 мг дважды в день назначается пациентам с ФП, если имеются по меньшей мере 2 из 4 признаков: 1) возраст 80 лет и старше; 2) масса тела 60 кг и менее; 3) почечная недостаточность (креатинин сыворотки 133 мкмоль/л и более или КК 30–50 мл/мин); 4) прием дилтиазема.

Практические последствия перевода с 5 мг на 2,5 мг апиксабана таковы: пациенты вместо упаковки таблеток по 2,5 мг приобретают упаковку таблеток по 5 мг и принимают их по 1/2 2 раза в день, растягивая упаковку на 2 мес. Такой подход не противоречит инструкции, которая допускает нарушение целостности таблетки, например при необходимости ввести ее через назогастральный зонд [17]. Поскольку цена месячной упаковки таблеток апиксабана по 2,5 мг и по 5 мг примерно одинакова, затраты на апиксабан снижаются вдвое (в среднем – на 18 тыс. руб. в год [19]), что позволяет говорить о лекарствосберегающих свойствах дилтиазема. В конце прошлого века лекарствосберегающие (drug-sparing) свойства дилтиазема широко использовались в трансплантологии для снижения затрат на оригинальный циклоспорин [20]. Теперь эти же свойства дилтиазема могут не менее широко использоваться в кардиологии для снижения затрат на оригинальный апиксабан.

Таким образом, в настоящее время дилтиазем занимает неподобающе скромное место среди средств, назначаемых врачами для контроля ЧСС у больных с ФП, чему способствуют распространённое заблуждение об универсальности кардиопротективных свойств β-АБ и сложившаяся за долгие годы практика формулировки диагноза. Более широкое клиническое использование дилтиазема должно

способствовать улучшению качества жизни больных и повышению эффективности профилактики сосудистых катастроф.

Литература/References

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. 2012. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf / Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniu fibrillatsii predserdii. 2012. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf [in Russian]
2. Vaughan-Sarrazin MS, Mazur A, Chrischilles E, Cram P. Trends in the pharmacologic management of atrial fibrillation: Data from the Veterans Affairs health system. *Am Heart J* 2014; 168 (1): 53–9.e1.
3. Lip GY, Laroche C, Dan GA et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace* 2014; 16: 308–19.
4. Kotecha D, Holmes J, Krum H et al. on behalf of the Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of b blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2235–43.
5. Farshi R, Kistner D, Sarma JS et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 304–10.
6. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871–8.
7. Khan SS, Gheorghade M. Digoxin use in atrial fibrillation: a critical reappraisal. *Lancet* 2015; 385: 2330–2.
8. Bauman JL, DiDomenico RJ, Viana M, Fitch M. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2539–45.
9. Bangalore S, Makani H, Radford M et al. Clinical outcomes with b-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014; 127: 939–53.
10. Messerli FH, Hansen JE, Gibson RS et al. Heart rate-lowering calcium antagonists in hypertensive post-myocardial infarction patients. *J Hypertens* 2001; 19: 977–82.
11. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–65.
12. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012; 28: 125–36.
13. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013; 111: 225–30.
14. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35: 517–24.
15. National Clinical Guideline Centre (UK). Atrial fibrillation: The management of atrial fibrillation. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068959/pdf/TOC.pdf>
16. Frost CE, Byon W, Song Y et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79: 838–46.
17. Food and Drug Administration. ELIQUIS (apixaban) tablets for oral use. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202155s006lbl.pdf
18. Food and Drug Administration: Center for drug evaluation and research. Apixaban (Eliquis): clinical pharmacology and biopharmaceutical review. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202155Orig1s000ClinPharmR.pdf
19. ФАРМ-индекс – российский фармпортал, цены в аптеках, наличие лекарств на рынке. <http://www.pharmindex.ru> / FARM-indeks – Rossiiskii farmportal, tseny v aptekakh, nalichie lekarstv na rynke. <http://www.pharmindex.ru> [in Russian]
20. Martin JE, Daoud AJ, Schroeder TJ, First MR. The clinical and economic potential of cyclosporin drug interactions. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 317–37.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Бельдиев Сергей Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней ФДПО ГБОУ ВПО Тверской ГМУ. E-mail: sbeldiev@yandex.ru