|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | Қазақстан Республикасы  Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігі Mедициналық және  фармацевтикалық қызметті  бақылау комитеті Төрағасының  20\_ жылғы “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  № \_\_\_\_\_ бұйрығымен  БЕКІТІЛГЕН |

**Дәрілік затты медициналық қолдану**

**жөніндегі нұсқаулық**

**ДИГОКСИН ГРИНДЕКС**

**Саудалық атауы**

ДИГОКСИН ГРИНДЕКС

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Дигоксин

**Дәрілік түрі**

0,25 мг таблеткалар

**Құрамы**

Бір таблетканың құрамында

*белсенді зат* –0,25 мг дигоксин,

*қосымша заттар*: сахароза, картоп крахмалы, глюкоза моногидраты, тальк, кальций стеараты, вазелин майы.

**Сипаттамасы**

Жалпақ цилиндр пішінді, сызығы бар, ақ түсті таблеткалар.

**Фармакотерапиялық тобы**

Жүрек гликозидтері. Дигиталистік гликозидтер. Дигоксин.

АТХ коды C01AA05

**Фармакологиялық қасиеттері**

***Фармакокинетикасы***

Ішу арқылы қабылдағаннан кейін асқазан-ішек жолынан (АІЖ) сіңуі – ауытқымалы, 60-85 % құрайды (негізінен аш ішектен). Ас ішу препараттың сіңу жылдамдығын баяулатады, бірақ дәрежесін емес. Дигоксиннің сіңірілуі мальабсорбция синдромы бар немесе аш ішегі резекцияланған пациенттерде төмен болуы мүмкін. Асқазанның рН деңгейі дигоксиннің сіңірілу дәрежесіне ықпал етпейді.

Әсер етуі 2 сағат ішінде басталады және 6 сағаттан соң ең жоғарғысына жетеді. Қан плазмасындағы емдік концентрациясы жеке-дара және 0,5‑2 нг/мл құрайды. Дигоксин қан плазмасы ақуыздарымен 20‑30 % шегінде байланысады, бос фракциясы тіндерге, ең алдымен жүрек бұлшықетіне өтеді. Жүрек бұлшықетіндегі дигоксин концентрациясы қан плазмасындағыға қарағанда көп. Дәрілік заттың көп бөлігі тіндерде болатындықтан, гемодиализ кезінде дигоксин нашар диализденеді (5 сағат ішінде 3 %). Салыстырмалы таралу көлемі – 5 л/кг.

Бауырда және асқазан-ішек жолында метаболизденеді, онда тоқ ішек бактериялары арқылы дигоксин кардиологиялық тұрғыдан белсенді емес метаболиттерге айналады.

Дигоксин бүйрек арқылы (гломерулярлық сүзілу және тубулярлық сөлініс арқылы), негізінен өзгеріссіз күйде шығарылады. Шығарылуы гломерулярлық сүзілу жылдамдығына тәуелді. Жартылай шығарылу кезеңі 1,5-2 тәулік; ол бүйрек қызметі бұзылған пациенттерде, жүрек жеткіліксіздігі немесе гипотиреозы бар пациенттерде ұзағырақ. Дигоксин емшек сүтімен шығарылады.

***Фармакодинамикасы***

Дигоксин түкті оймақгүлден (*Digitalis lanata*) алынатын жүрек гликозиді болып табылады. Кардиомиоциттер жарғақшаларына Na+/K+-АТФ-азаға тежегіштік әсерімен байланысты оң инотропты әсер береді, бұл натрий иондарының жасушаішілік құрамының ұлғаюына және сәйкесінше калий иондарының төмендеуіне алып келеді. Осының салдарынан кардиомиоциттердің жиырылуына жауапты жасушаішілік кальций құрамы артады, бұл миокардтың жиырылу күшінің артуына алып келеді.

Дәрілік заттың теріс хронотропты әсері де бар.

Дигоксиннің теріс дромотропты әсері атриовентрикулярлық (AV) түйін рефрактерлігінің жоғарылауынан көрінеді, бұл оны тахикардиялар мен тахиаритмиялар суправентрикулярлық пароксизмаларында пайдалануға мүмкіндік береді.

Жыпылықтағыш тахиаритмияларда қарыншалардың жиырылу жиілігінің баяулауына ықпал етеді диастоланы ұзартады, жүрекішілік және жүйелік гемодинамиканы жақсартады.

Тікелей вазоконстрикторлы әсер етеді, ол іркілісті шеткері ісіктер жоқ кезде анығырақ көрінеді.

**Қолданылуы**

- жүрек жеткіліксіздігінде

- суправентрикулярлық ырғақ бұзылуларында (мысалы, жүрекшелердің жыпылықтауы)

**Қолдану тәсілі мен дозалары**

Ішке қабылдауға арналған. Дозасын сақтықпен, әр пациент үшін жекелей белгілейді.

Емдеу үдерісінде екі кезеңді бөліп қаралады: бастапқы дигитализация кезеңі (қанығу) және демеуші ем кезеңі.

Бастапқы дигитализация кезеңінде ағзаның оңтайлы емдік әсеріне жеткенше біртіндеп жүрек гликозидіне қанығуы жүреді. Жекелей қанықтырғыш дозасы (ЖҚД) белгілі бір науқастың қалыпты дигитализациясына алып келеді және орташа алынған толық дозасынан (ОТД) 50 %-дан 200 %-ға дейін ауытқып тұрады, ол науқастардың көпшілігінде толық емдік әсерін тудырады.

Жылдамдығы орташа дигитализация кезінде ішке тәулігіне 4 рет 0,25 мг немесе 0,5 мг тәулігіне 2 рет тағайындайды. Дигитализациясына орташа алғанда 2-3 тәуліктен кейін жетеді, содан кейін пациентті демеуші дозасына көшіреді, ол әдетте тәулігіне 0,25-0,5 мг құрайды.

Егер пациентке мұндай жылдам дигитализация қажет болмаса, тәулігіне  1-2 рет 0,25 мг қабылдауға болады. Қан плазмасындағы тұрақты концентрациясына әдетте 7 күн ішінде жетеді. Әдеттегі демеуші дозасы – тәулігіне 0,125-0,25 мг.

*Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы пациенттерге препараттың азғантай дозаларын, емдеуді баяу дигитализациясынан бастап қолдану керек. Егде жастағы пациенттерде қан сарысуындағы дигоксин құрамын бақылау және гипокалиемияны болдырмау керек.

*Бүйрек жеткіліксіздігінде* препараттың дозасын гломерулярлық сүзілу жылдамдығына (GFR) сәйкес азайту керек.

|  |  |
| --- | --- |
| Гломерулярлық  сүзілу жылдамдығы (GFR) | Доза |
| 20-50 мл/мин | тәулігіне 0,25 мг |
| 10‑20 мл/мин | тәулігіне 0,125-0,25 мг |
| <10 мл/мин | тәулігіне 0,125 мг дейін |

Егер препараттың кезекті дозасы жіберіліп алса, оны мүмкіндік туған бойда бірден қабылдау қажет. Препаратты қатаң түрде дәрігердің нұсқауымен қолдану керек. Дозасын өздігінен өзгертуге болмайды.

ДИГОКСИН ГРИНДЕКС 0,25 мг таблеткаларында бөлу сызығы жоқтығына байланысты 0,25 мг-ден төмен дозаны қолдану қажет болғанда басқа дәрілік түрлерді немесе құрамында дигоксин бар басқа таблеткаларды қолдану керек.

**Жағымсыз әсерлері**

*Жиі*

- ұйқышылдық, бас айналуы

- көрудің нашарлауы ([көрудің](http://www.multitran.ru/c/m.exe?t=4833515_2_1) бұлыңғырлануы, көзге көрінетін заттардың сарыға боялуы)

- аритмиялар мен өткізгіштік бұзылулары: жүрекшелік тахикардия, жүрекшелердің жыпылықтауы мен дірілдеуі, түйіндік тахикардия, бигеминиялар немесе тригеминиялар типті вентрикулярлық экстрасистолалар, қарыншалық пароксизмальді тахикардия, қарыншалардың фибрилляциясы; синустық брадикардия, ЭКГ-дағы PR аралығының ұзаруы (басқа симптомдар болмаса, дигоксиннің жағымсыз әсерін көрсетпейді), синоатриальді блокада, атриовентрикулярлық блокада

- жүрек айнуы, құсу, іш өту, іштің ауыруы

- есекжемге немесе скарлатинаға ұқсас және эозинофилиямен қатар жүретін терідегі бөртпелер

*Жиі емес*

- депрессия

*Сирек*

- аллергиялық реакциялар (тері бөртпесі, есекжем)

*Өте сирек*

- тромбоцитопения, тромбоцитопениялық пурпура, мұрыннан қан кету

- петехиялар, уртикарлық бөртпе

- тәбеттің болмауы, анорексия

- апатия, психоз, сананың шатасуы, мазасыздық, эйфория, елестеулер

- бас ауыруы

- суправентрикулярлық тахиаритмия, жүрекшелік тахикардия (блокадамен немесе онсыз), атриовентрикулярлық қосылыстың пароксизмдік тахикардиясы, қарыншалық аритмия, қарыншалық экстрасистолия,ЭКГ-дағы ST сегментінің депрессиясы

- мезентериальді қантамырлардың тромбозы, ішек ишемиясы, ішек некрозы, ішек анемиясы

- гинекомастия (дигоксинмен ұзақ емделген жағдайда)

- әлсіздік, қажығыштық, шаршау

- гипокалиемия

Дигоксиннен туындаған кардиоуыттылыққа байланысты өліммен аяқталуы мүмкін.

**Қолдануға болмайтын жағдайлар**

*Нақты*:

- гликозидтік уыттану

- дигоксинге немесе басқа да жүрек гликозидтеріне, сондай-ақ ДИГОКСИН ГРИНДЕКС препаратының кез келген қосымша затына жоғары сезімталдық

- дигитальді уыттанудан туындаған жүрек ырғағының бұзылуы

- қарыншалардың фибрилляциясы

- гипертрофиялық обструктивті кардиомиопатия (жүректің ауыр жеткіліксіздігі жағдайын және басқа бақыланбайтын қарыншалардың жиілігі бар жүрекшелердің жыпылықтауын қоспағанда)

- Вольф-Паркинсон-Уайт синдромы (әсіресе жүрекшелердің қатарлас фибрилляциясы)

- мезгіл сайын толық атриовентрикулярлық блокада немесе II дәрежелі атриовентрикулярлық блокада

- шок

- қарыншалық тахикардия

- лактация

- 18 жасқа дейінгі және одан асқан балалар мен жасөспірімдерге

*Салыстырмалы*:

- айқын брадикардия

- I дәрежелі атриовентрикулярлық блокада

- оқшауланған митральді стеноз

- гипертрофиялық субаортальді стеноз

- жедел миокард инфарктісі

- тұрақсыз стенокардия

- жүрек тампонадасы

- экстрасистолия

**Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Дигоксинді электролиттік теңгерім бұзылуын, атап айтқанда гипокалиемияны тудыратын препараттармен бір мезгілде тағайындағанда (тиазидтік және «ілмектік» диуретиктер, глюкокортикостероидтар, инсулин, бета-адреномиметиктер, В амфотерицин), аритмиялардың туындау қаупі және дигоксиннің басқа уытты әсерлерінің дамуы жоғарылайды. Бұл жағдайда дигоксин дозасын азайту қажет.

Кальций тұздары дигоксиннің уытты әсерлерін туғызуы мүмкін, сондықтан жүрек гликозидтерін қабылдап жүрген науқастарға кальций тұздарын вена ішіне енгізілуін болдырмаған жөн.

Спиронолактон қан плазмасындағы дигоксин концентрациясын ұлғайтады.

Хинидин, пропафенон және амиодарон дигоксинмен бірге қолданылғанда оның қан плазмасындағы концентрациясын ұлғайтады.

Аритмияға қарсы препараттар дигоксиннің жағымсыз әсерлерінің пайда болу жиілігін ұлғайтады.

Бета-адреноблокаторлар брадикардия мен Дигоксин тудыратын атриовентрикулярлық блокаданың даму қаупін ұлғайтуы мүмкін.

«Баяу» кальций өзектерінің бөгегіштері қан плазмасындағы дигоксин концентрациясын ұлғайтады, сондықтан оларды бірге қолданғанда, препараттың уытты әсері білінбес үшін Дигоксиннің дозасын азайту керек. Дигоксинді верапамилмен бір мезгілде қолданғанда атриовентрикулярлық блокада мүмкіндігі артады. Нифедипин қан плазмасындағы дигоксин концентрациясын жоғарылатады.

Ангиотензин II-рецепторларының бөгегіштері (мысалы, телмисартан) қан плазмасындағы дигоксин құрамын ұлғайтады.

Эритромицин, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, тетрациклин, гентамицин, триметоприм қан плазмасындағы дигоксин құрамын ұлғайтуы мүмкін.

Неомицин, канамицин, паромомицин дигоксиннің сіңуін азайтады және оның емдік әсерін төмендетеді.

Рифампицин қан плазмасындағы дигоксин құрамын азайтады.

Іш жүргізетін дәрілер, құрамында магний және алюминий бар антацидтер дигоксиннің сіңуін азайтады және оның емдік әсерін төмендетеді.

Гиполипидемиялық дәрілер (холестирамин, холестипол) дигоксиннің сіңуін азайтады және сол арқылы және оның емдік әсерін төмендетеді.

Метоклопрамид дигоксиннің емдік әсерін төмендетеді.

Сульфасалазин дигоксиннің емдік әсерін төмендетеді.

Протондық сорғы бөгегіштері (мысалы, омепразол) қан плазмасындағы дигоксин концентрациясын ұлғайтады.

Қабынуға қарсы стероидты емес дәрілер қан плазмасындағы дигоксин құрамын ұлғайтуы мүмкін.

Сукральфат дигоксиннің сіңуі мен емдік әсерін төмендетеді.

Циклоспорин қан плазмасындағы дигоксин концентрациясын жоғарылатады.

Шілтерлі шәйқурай препараттары бауыр метаболизмінің жылдамдығын ұлғайтып және оның қан плазмасындағы концентрациясын азайта отырып, дигоксиннің биожетімділігін төмендетеді.

**Айрықша нұсқаулар**

Дигоксинмен емдеу кезінде пациент артық дозалану салдарынан болатын жағымсыз әсерлерін болдырмау үшін, дәрігердің қадағалауында болуы тиіс.

Дигоксинді миокардтың жедел зақымдануы (миокардит) бар пациенттерге, жүрек жеткіліксіздігі күшейгенде немесе өкпенің ауыр ауруында сақтықпен қолдану керек. Бір реттік жоғары дозаларын қолданудан аулақ болу керек.

Сондай-ақ, егер пациентте жүрекшелердің жыпылықтауы ұстамалары байқалса, ауырлық дәрежесі әртүрлі атриовентрикулярлық блокадада және синустық түйіннің әлсіздігі синдромында сақ болу керек.

Дене жүктемесі кезінде дигоксиннің әсеріне ЭКГ-да ST сегментінің өзгерістері болуы мүмкін, олар улану белгілері емес, тек дәрілік заттың әсер ету механизмінен туындаған табиғи өтпелі өзгерістер болып табылады. Сондықтан Дигоксинді қолданғанда жүйелі түрде ЭКГ бақылауын жүргізу, қан сарысуындағы электролиттер концентрациясын анықтау ұсынылады.

Бүйрек функциясы бұзылуларында дозаларын азайту және қан плазмасындағы дигоксин концентрациясын қадағалау керек.

Жүрек ырғағының өмірге қауіпті бұзылуларының туындау қаупі пайда болатындықтан, Дигоксинмен емдеуді жоспарлы кардиоверсияны жүргізгенге дейін 24-48 сағат бұрын тоқтату ұсынылады.

Гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гипоксия және гипотиреоз кезінде дигоксиннің әсері күшеюі мүмкін. Бұндай жағдайларда Дигоксиннің дозасын азайту керек.

Гипертиреоз кезінде Дигоксинге салыстырмалы резистенттілік туындауы мүмкін.

ДИГОКСИН ГРИНДЕКС препараты таблеткаларының құрамында сахароза және глюкоза моногидраты бар.

Глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар пациенттерге, сондай-ақ сирек кездесетін туа біткен фруктоза жақпаушылығы немесе сахараза-изомальтаза жеткіліксіздігі бар пациенттерге бұл дәріні тағайындауға болмайды.

*Жүктілік және лактация кезеңі*

Дигоксинді жүктілік кезінде тек ана үшін пайдасы ұрық үшін қауіптен асатын болса ғана қолдануға болады.

Лактация кезеңінде препаратты қолдану қарсы көрсетілімді.

*Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері*

Егер Дигоксин ұйқышылдықты, бас айналуын, көрудің нашарлауын немесе басқа да жағымсыз әсерлер туғызса, көлік құралын басқарудан немесе қауіптілігі зор механизмдермен жұмыс жасаудан бас тарту қажет.

**Артық дозалануы**

Препараттың емдік әсерінің ауқымдылығы үлкен емес. 10-15 мг Дигоксинді қабылдау 50 % ересектерде артық дозалану салдарынан өлім жағдайын тудыруы мүмкін.

*Улану белгілері* біртіндеп дамиды. Мыналар байқалуы мүмкін: тәбеттің нашарлауы, жүрек айнуы, құсу диарея, іштің ауыруы, ұйқышылдық, сананың шатасуы, бұлшықет әлсіздігі, делириоздық психоз, көру жітілігінің нашарлауы, көз алдының бұлыңғырлануы. Жүрек ырғағы мен өткізгіштігінің бұзылуы қарыншалардың жыпылықтауы немесе асистолия салдарынан, бөгелістен туындаған өлім жағдайын тудыруы мүмкін.

*Емі*: Егер Дигоксин өте жоғары дозада қабылданса, артық дозаланғаннан кейін бірден асқазанды шаюды жүргізуге болады. Белсенділендірілген көмір, дигоксинді байланыстыра отырып, оның ас қорыту жолынан сіңуіне кедергі жасайды. Уланумен қатарлас брадиаритмияны атропин қолданып немесе уақытша кардиостимуляторды қосып емдеуге болады. Вентрикулярлық аритмиялар лидокаинмен немесе фенитоинмен емделеді. Брадиаритмия және вентрикулярлық аритмияда дигоксинге тән антиденелер –F(ab) (Wellcome) фрагменттерін қолдануға болады

Диализ дигоксинмен өмірге қауіп төндіретін улануда тиімді болып табылмайды.

**Шығарылу түрі мен қаптамасы**

25 таблеткадан поливинилхлоридті үлбір мен  алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынған.

2 пішінді ұяшықты қаптамадан мемлекеттік және орыс тілдеріндегі қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған қорапшаға салады.

**Сақтау шарттары**

Жарықтан қорғалған жерде, 25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**Сақтау мерзімі**

5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

**Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**Өндіруші**

«Гриндекс» АҚ. Крустпилс к-сі, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Электронды поштасы: [grindeks@grindeks.lv](mailto:grindeks@grindeks.lv)

**Тіркеу куәлігінің иесі**

«Гриндекс» АҚ, Латвия

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнімнің сапасына қатысты шағымдар қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы***

«Гриндекс» АҚ Өкілдігі

050010, Алматы қ-сы, Достық даңғылы, Бөгенбай батыр көшесінің қиылысы, 34а/87а үй, №1 кеңсе

т./ф. 291-88-77, 291-13-84

эл. пошта: [grindeks.asia.kz@mail.ru](mailto:grindeks.asia.kz@mail.ru)