

УДК 616.12-008.46-085:612.396

Сердечные гликозиды в лечении сердечной недостаточности

Беловол А.Н., Князькова И.И.

Харьковский национальный медицинский университет

Наиболее важной областью применения сердечных гликозидов (СГ) является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), однако по сравнению с другими лекарственными средствами СГ занимают небольшое место в современной терапии этой патологии, что объясняется неоднозначностью действия СГ на течение и прогноз сердечной недостаточности (СН). Эффективность СГ при этом состоянии зависит как от резервов самого сердца, так и от причин, лежащих в основе развития СН [1].

Общепризнано что СГ являются препаратами выбора для лечения ХСН I-IV функционального класса у больных с мерцательной аритмией [2]. Вместе с тем у пациентов с нормальной атриовентрикулярной проводимостью один дигоксин не может контролировать желудочковый ритм, особенно при физической нагрузке. Дигоксин не назначают в виде монотерапии для контроля частоты сокращения желудочков сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) по двум причинам: (1) повышенный риск токсичности в высоких дозах, и (2) уменьшение эффективности при повышенной симпатической активности. Традиционная практика произвольного увеличения дозы дигоксина для обеспечения надлежащего контроля желудочкового ритма приводит к развитию гликозидной интоксикации у большинства пациентов [3]. Вместе с тем β -адреноблокаторы могут быть более эффективными для контроля частоты сокращений желудочков особенно при физической нагрузке [4]. Для контроля частоты сокращений желудочков у пациентов с ФП и систолической дисфункцией предпочтительной будет комбинация дигоксина и β -адреноблокаторов. Так, в рандомизированном исследовании у пациентов с симптоматической СН и ФП комбинация карведилола и дигоксина превосходила по эффективности монотерапию каждым из указанных лекарственных средств [5]. Под влиянием комбинированной терапии наблюдалось улучшение клинического течения СН и контрактильности левого желудочка (ЛЖ), а также достигался лучший контроль частоты сокращений желудочков сердца, чем при монотерапии карведилолом или дигоксином. Клинический опыт показал подобные результаты этой комбинации, что позволяет считать полезным назначение дигоксина для начального контроля частоты сокращений желудочков сердца у больных с ФП и у пациентов с декомпенсацией ХСН до начала терапии β -блокатором. У пациентов с ФП и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 40\%$ для длительной терапии рекомендуют β -адреноблокатор в виде монотерапии или в сочетании с дигоксином для контроля частоты сокращений желудочков сердца (и других симптомов и признаков) (класс I, уровень доказательности C) [6].

Что касается места СГ в терапии ХСН у больных с синусовым ритмом, то, несмотря на более 200-летнюю историю применения этой группы препаратов, его удалось определить лишь в последние годы. Рассмотрим некоторые из этих исследований. В ряде контролируемых и неконтролируемых клинических исследований по изучению кратковременных и долгосрочных эффектов дигоксина отмечено благоприятное влияние терапии на клинический статус, функцию ЛЖ и увеличение времени нагрузки [7]. Однако в них также продемонстрированы противоречивые результаты для некоторых терапевтических конечных точек, а выводы носят довольно ограниченный характер. По сводным данным 10-ти небольших контролируемых исследований, выполненных в 1977-1991 гг., декомпенсация ХСН отмечалась у 30% больных, получавших плацебо, но лишь у 10% больных, леченных дигоксином, помимо диуретиков и вазодилататоров [8]. Лишь в 2-х из 6 исследований дигоксин улучшал толерантность больных с ХСН к физической нагрузке [9]. Не было различий в сердечной смертности между больными, леченными дигоксином, и больными, получавшими плацебо [10]. В исследовании по изучению эффективности ибупамина у пациентов группы контроля (большинство со II функциональным классом (ФК) по NYHA), получавших или дигоксин или диуретик, через 6 месяцев отмечено увеличение времени нагрузки и снижение в крови содержания норадреналина, однако не выявлено **изменений по оценочной шкале тяжести сердечной недостаточности** [11]. Таким образом, применение СГ примерно втрое снижает риск декомпенсации ХСН и у части больных повышает толерантность к физической нагрузке, не оказывая, однако, влияния на прогноз жизни.

Последствия отмены дигоксина оценивали в двух проспективных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях PROVED (Prospective Randomized study Of Ventricular failure and Efficacy of Digoxin) [12] и RADIANCE (Randomized Assessment of Digoxin on Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme) [13]. В исследования включались пациенты с ХСН II и III ФК по NYHA и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВЛЖ менее 35%). Все пациенты были с синусовым ритмом и в стабильном состоянии на фоне терапии ингибиторами АПФ и диуретиками (либо только диуретиками) и дигоксином. Концентрация дигоксина в сыворотке крови в обоих исследованиях в базальных условиях составила от 0,9 до 2,0 нг/мл, при средней дозе дигоксина 0,38 мг в сутки. После отмены дигоксина в группе больных, которые начали принимать плацебо, статистически значимо нарастали симптомы СН (у 40% пациентов исследования PROVED и у 28% больных исследования RADIANCE), в отличие от тех, кто продолжал принимать дигоксин (ухудшение отмечено у 20% и 6% соответственно). Также в обоих исследованиях после отмены дигоксина продемонстрировано статистически значимое снижение переносимости физической нагрузки (оценивали по максимальной дистанции ходьбы на тредмиле), несмотря на то, что больные продолжали принимать прочие препараты [13]. Однако в этих исследованиях не удалось обнаружить эффект терапии дигоксином на выживание пациентов с ХСН. Следует отметить, что

недостаточно данных о влиянии отмены дигоксина на течение и прогноз СН у пациентов, получающих β -адреноблокаторы [14].

Исследования, предназначенные для других целей, также могут представлять некоторую информацию об эффектах дигоксина с поправкой, что это ретроспективный анализ. Например, в исследовании по карведиолу ANZ (Australia/New Zealand Heart Failure Study) [15], проведен анализ влияния дигоксина у больных, получавших карведиол или плацебо. Пациенты, которым назначался дигоксин были моложе, и более вероятно, имели больший класс тяжести ХСН по NYHA, более низкую ФВЛЖ, и выше базальную частоту сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с пациентами, которым дигоксин не назначался. По влиянию на конечные точки госпитализацию или комбинацию общей госпитализации и общей смертности, дигоксин не оказывал аддитивного (или отрицательного) влияния, хотя следует отметить, что больные на дигоксине в базальных условиях были с более выраженной СН, что могло маскировать положительный эффект терапии.

В других клинических исследованиях назначение дигоксина была непостоянным, что ограничивает возможность окончательных выводов об эффектах дигоксина. Так, частота назначения дигоксина в базальных условиях составляла в исследовании RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) 73% [16], в VAL-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) - 67% [17], и в CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) - 43% [18]. В исследовании AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management) [19] медикаментозная терапия первой линии для контроля ритма включала дигоксин только в 16%, дигоксин в комбинации с β -адреноблокаторами – 14% и дигоксин в комбинации с антагонистами кальция у 14% пациентов, однако это была когорта без СН.

Затянувшиеся споры о роли дигоксина при ХСН у пациентов с синусовым ритмом должны были быть решены в большом многоцентровом контролируемом двойном слепом исследовании DIG (Digitalis Investigation Group), состоящем из двух исследований, в котором участвовало в общей сложности 302 центра в США и Канаде [20]. Основное исследование включало 6800 больных пациентов с документально подтвержденной ФВЛЖ 45% и менее и СН, установленной в соответствии с симптомами, признаками и/или радиологическими критериями. В дополнительном исследовании изучались эффекты дигоксина у 988 больных с ФВЛЖ более 45%. В исследовании более чем у 80% больных была ХСН II-III ФК, более половины больных ранее не получали СГ. Следует отметить, что исследование было проведено до широкого применения β -адреноблокаторов при ХСН. Пациенты были рандомизированы на прием плацебо или дигоксина (0,25 мг/сут), дополнительно к мочегонным и ингибиторам АПФ. Причем, назначение ингибиторов АПФ не было обязательным, но настоятельно рекомендовалось. Дополнительная терапия применялась по усмотрению исследователя. Предшествовавшая или продолжающаяся

терапия дигоксином допускалась из-за обеспокоенности исследователей, что включение пациентов не получающих терапию дигоксином, могло бы отобрать пациентов с меньшей тяжестью СН и, поэтому, с последующей более низкой частотой развития событий. Таким образом, в исследование DIG также вошла группа пациентов, которые были рандомизированы на плацебо, но ранее получали дигоксин.

Основной конечной точкой была смертность от всех причин; вторичные конечные точки включали смертность от сердечно-сосудистых событий, смертность в результате ухудшения СН и госпитализация в связи с декомпенсацией СН или другими причинами. Среди 6800 пациентов, включенных в основное исследование, не было различий по исходным характеристикам между группой получавшей препарат и группой плацебо. Длительность исследования составила в среднем 37 месяцев (в диапазоне от 28 до 58 месяцев). За это время умерло 1181 (34,8%) пациентов в группе дигоксина и 1194 (35,1%) в группе плацебо (относительный риск 0,99, 95% ДИ от 0,91 до 1,07). Не выявлено достоверных различий по показателям смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности. Отмечена тенденция к снижению смертности от СН в группе дигоксина (относительный риск 0,88, 95% ДИ от 0,77 до 1,01). Таким образом, дигоксин не оказывал влияния на прогноз больных ХСН с синусовым ритмом.

Важно отметить 6% снижение риска госпитализаций по поводу СН в группе дигоксина, с относительным риском для пациентов на дигоксине 0,72 (95% ДИ 0,66-0,79). Этот эффект был достаточно большим, чтобы в комбинации с конечными точками смертности, оставаться по-прежнему статистически значимым. Высокий процент случаев смерти или госпитализаций вследствие СН (45,3%) отмечен у больных, ранее получавших дигоксин и рандомизированных на прием плацебо (группа отмены дигоксина) по сравнению с пациентами, которые не получали ранее (и не получили в исследовании) препарат (32%). Эффект дигоксина был подобен (отношение рисков 0,74 и 0,77, соответственно) после корректировки на предшествующий прием дигоксина. Однако, снижение относительного риска было большим у пациентов с ФВЛЖ менее 25%, и более выраженными симптомами СН, о чем свидетельствовал класс тяжести по классификации NYHA. Кривые выживаемости и госпитализации при СН расходились рано после рандомизации, особенно в подгруппе пациентов, в которой дигоксин был отменен, что подтверждает выводы исследований PROVED [12] и RADIANCE [13].

Отмечено увеличение госпитализаций в связи с предполагаемой гликозидной интоксикацией, но влияние было недостаточно большим, чтобы преодолеть общий эффект дигоксина на снижение числа госпитализаций. Госпитализации по другим причинам (включая инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, потребность в реваскуляризации или цереброваскулярное событие) не отличались в группе дигоксина и плацебо. В целом, отмечено почти 10% снижение общей частоты сердечно-сосудистой госпитализации (1694 или 49,9% в

сравнении с 1850 или 54,4%), а также уменьшение числа госпитализаций каждого пациента, получавшего дигоксин. Тем не менее, в группе плацебо отмечено меньше смертей от других сердечно-сосудистых событий. Этот показатель включал смерти вследствие аритмий без декомпенсации СН, и смертность от ИБС и кардиохирургических вмешательств. Внегоспитальная смертность предположительно из-за аритмии предварительно не выделялась конечной точкой, и эти данные не выделялись в отдельную группу и не были опубликованы.

Отмечено, что наибольшие благоприятные эффекты наблюдались у пациентов высокого риска, в частности, с ФВЛЖ менее 25%, дилатацией камер сердца, и с III или IV ФК ХСН по NYHA. Также большая эффективность отмечена у больных с неишемической этиологией СН [21]. Однако при рассмотрении комбинированной конечной точки, включающей смертность и госпитализации дигоксин был также эффективен у больных с ФВЛЖ от 50% до 45% ишемической этиологии с меньшими размерами сердца и с I и II ФК по NYHA [21]. Несмотря на то, что дигоксин не влиял на смертность, эти результаты имеют важное значение.

В подгруппе пациентов с зарегистрированными уровнями дигоксина, более 88% из них были в пределах терапевтического диапазона от 0,5 до 2,0 нг/мл через 1 месяц терапии. Установлено, что сывороточная концентрация, измеренная через 1 месяц после рандомизации, коррелирует с исходами [22]. По концентрации дигоксина в сыворотке крови было проведено разделение на три диапазона: от 0,5 до 0,8, от 0,9 до 1,1, и выше 1,2 нг/мл. Частота смертности от всех причин была меньше в самом низком диапазоне доз у леченых пациентов, и при сравнении с плацебо продемонстрировано, что при наименьшем содержании препарата в сыворотке крови наблюдался благоприятный профиль смертности, который также сохранялся после корректировки при многофакторном анализе. Пациенты с самой низкой концентрацией дигоксина в сыворотке крови, как и ожидалось, реже госпитализировались по поводу предполагаемой гликозидной интоксикации. Эти выводы представляют косвенные доказательства в поддержку концепции о том, что основным механизмом действия, способствующим эффективности дигоксина, является его нейрогормональные свойства, и что это влияние достигается при более низкой сывороточной концентрации дигоксина. Несмотря на улучшение госпитализации, в исследовании DIG не удалось показать влияние на качество жизни [23], в подгруппах пациентов, имевших сходные базальные характеристики.

В целом длительная терапия дигоксином (до 0,25 мг/сут) не оказывала существенного влияния на общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин, но приводила к достоверному снижению госпитализаций, связанных с обострением ХСН на 28% на протяжении трех лет от начала лечения.

В двух *post hoc* анализах исследования DIG проведена оценка влияния дигоксина на смертность в зависимости от пола и наличия почечной дисфункции. Rathore S. и соавт. [22]

провели сравнение эффектов дигоксина на смертность у мужчин и женщин. В исследовании женщины, как правило, были старше по возрасту, с более тяжелой СН и большим числом коморбидных состояний, чем мужчины. При многофакторном анализе дигоксин у женщин ассоциировался со значительно более высоким риском смерти (отношение риска по сравнению с плацебо, 1,23, 95% ДИ 1,02-1,47), но не оказывал значительного влияния у мужчин (отношение риска 0,93, 95% ДИ 0,85-1,02). Shlipak M. и соавт. [24] показали, что снижение почечной функции, о чем свидетельствует снижение скорости клубочковой фильтрации, или повышение креатинина в сыворотке крови, значительно повышают риск смертности от всех причин у больных с СН. Пациенты с высокими уровнями креатинина в сыворотке крови получали самые низкие дозы дигоксина, но у них отмечены наиболее высокие сывороточные концентрации дигоксина. Тем не менее, влияние дигоксина на смертность от всех причин и комбинированную точку смертность от всех причин плюс госпитализации в связи с декомпенсацией СН были сопоставимы по скорости клубочковой фильтрации во всех группах.

Таким образом, врач может рассмотреть возможность назначения дигоксина для улучшения симптомов и клинического состояния пациентов с ХСН в комбинации с диуретиками, ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II, β -блокаторами и антагонистами альдостерона. Отмечено, что на фоне терапии дигоксином снижалась частота госпитализаций и улучшалась переносимость физических нагрузок у пациентов с симптоматической СН и дисфункцией ЛЖ [25]. Дигоксин может назначаться больным с сохраненным синусовым ритмом, у которых неэффективны ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы. Кроме того, врач может отложить назначение дигоксина, пока не будет получен ответ на терапию ингибитором АПФ и/или антагонистом рецепторов ангиотензина II и β -адреноблокатором и инициировать лечение дигоксином при сохранении симптоматики СН. Использование дигоксина следует избегать у пациентов со значительной синусовой или атриовентрикулярной блокадой при отсутствии постоянного электрокардиостимулятора. Препарат следует использовать осторожно с другими лекарственными средствами, которые угнетают функцию синусового или атриовентрикулярного узла. В связи с ограниченностью клинических данных по применению дигоксина при диастолической дисфункции этот препарат не рекомендуется пациентам с СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

В исследовании SPRINT [26] по изучению эффективности нифедипина у больных после инфаркта миокарда (ИМ), применение дигоксина ассоциировалось со значительным увеличением смертности. Этот вывод сохранялся даже после учета повышенной распространенности коморбидных состояний у пациентов, получавших дигоксин, хотя в исследование не включались пациенты с симптоматической СН, у которых можно было бы ожидать благоприятное влияние терапии дигоксином.

Сердечная недостаточность и ИМ. Результаты исследований на животных свидетельствуют о том, что дигоксин может усилить аритмии и увеличивать некроз миокарда в условиях экспериментальной ишемии миокарда [26]. На модели собак показано, что дигоксин может увеличить потребность миокарда в кислороде [27] и увеличить размер и тяжесть ИМ [28]. У собак продемонстрировано, что после ИМ миокард ЛЖ может быть более чувствительным к дигоксину, особенно в плане аритмогенного эффекта, в частности, развития жизнеугрожающих аритмий [29]. Оценка взаимосвязи между использованием дигоксина и смертностью после ИМ проведена в ряде исследований. Однако эти исследования следует интерпретировать с осторожностью, так как большинство из них *post hoc* анализ завершенных клинических исследований, в которых применение дигоксина было нерандомизированным. Так, дигоксин получали пациенты, часто имеющие тяжелую сопутствующую патологию по сравнению с группой плацебо. Кроме того, в целом пациенты не получали оптимального лечения СН, включающего ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы. В некоторых из ранних исследований отмечено, что дигоксин повышал риск смерти после ИМ, однако этот риск снижался или устранялся после коррективы на другие коморбидные состояния [30]. Тем не менее, в ряде исследований отмечено, что применение дигоксина оставалось независимым фактором риска увеличения смертности после ИМ [31]. Предполагалось, что увеличение смертности может быть связано с повышением дозировки препарата [26], однако эта теория не была подтверждена. Доказательства в поддержку использования дигоксина после ИМ противоречивы. В настоящее время отсутствуют рекомендации по применению дигоксина у пациентов после ИМ. Решение относительно использования дигоксина у пациентов после ИМ должно быть принято в зависимости от соотношения польза-риск, хотя признается, что безопасность дигоксина у этих пациентов сомнительна [26].

Практические рекомендации по применению сердечных гликозидов

В клинической практике применение дигоксина в большинстве случаев в дозе 0,125-0,25 мг в день (в дополнение к стандартной терапии) показано пациентам с ХСН II-IV ФК по NYHA с систолической дисфункцией (ФВЛЖ $\leq 40\%$) при отсутствии противопоказаний [6]. При этом Европейское общество кардиологов (ESC) присваивает применению дигоксина у больных с ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом степень доказанности А, тогда как Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация кардиологов (ACC/AHA) – степень В. И ESC, и ACC/AHA дают класс рекомендаций IIa. Причем следует отметить, что в предыдущей версии рекомендаций ACC/AHA 2001 г. сердечные гликозиды имели класс I. Различия по уровням доказанности легко объяснить. Имеются несколько мета-анализов рандомизированных исследований относительно применения дигоксина, поддерживающих степень доказанности А, хотя, конечно, данные, использовавшиеся в них, главным образом

исходят из исследования DIG. Возможно, комитет ACC/AHA не рассматривал некоторые мета-анализы как более информативные по сравнению с единственным большим рандомизированным исследованием исходов, проведенным с этим препаратом [32]. Класс рекомендаций II означает, что нет единодушного мнения специалистов о применении и пользе какого-либо вида лечения. Имеются доказательства, что дигоксин улучшает симптомы и уменьшает риск декомпенсации и частоту госпитализаций. Имеющаяся несогласованность рекомендаций по дигоксину связана с различной степенью доказанности (А или В) и вряд ли повлияет на лечение больных.

В настоящее время отсутствуют доказательства по применению дигоксина у пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ и синусовым ритмом (класс III, уровень доказательности C).

При наличии мерцания предсердий, согласно рекомендациям ESC, сердечные гликозиды показаны при ХСН любой степени выраженности при наличии или отсутствии левожелудочковой СН. Сердечные гликозиды замедляют желудочковый ритм, что улучшает работу сердца и уменьшает выраженность симптомов (степень доказанности В, класс рекомендаций I). Однако комбинация сердечных гликозидов и β -адреноблокаторов эффективнее для больных с мерцанием предсердий, чем любой из этих препаратов по отдельности (степень доказанности В, класс рекомендаций IIa) [6].

В рекомендациях ACC/AHA подчеркивается, что, хотя дигоксин рутинно назначается больным с ХСН и постоянной формой фибрилляции предсердий, β -адреноблокаторы обычно более эффективны для контроля ЧСС при их назначении совместно с дигоксином, особенно при нагрузке. Так как β -адреноблокаторы улучшают выживаемость и могут быть эффективны для контроля ЧСС при изолированном назначении, ACC/AHA рекомендуют рассматривать дигоксин у этих больных лишь как дополнительный препарат для контроля частоты сердечных сокращений [4].

Следует отметить, что применение низких доз дигоксина (0,125-0,25 мг/сут) позволяет достоверно снижать риск смерти больных с ХСН и синусовым ритмом на 6% и риск обострений ХСН на 30%, что делает отказ от применения этого препарата в лечении ХСН совершенно необоснованным.

Важным является то обстоятельство, что мощное положительное инотропное действие сердечных гликозидов проявляется при их применении в высоких дозах (для дигоксина более 375 мг/сут), однако это чревато развитием интоксикации и негативным влиянием на прогноз (степень доказанности А). Поэтому дигоксин у больных ХСН всегда должен применяться в малых дозах (до 0,25 мг, для больных с массой тела выше 85 кг – до 0,375 мг), в которых он действует преимущественно как нейрогуморальный модулятор и оказывает слабое положительное инотропное действие [1,3]. В рекомендациях по диагностике и лечению ХСН ESC констатируется,

что поддерживающая доза 0,25 мг один раз в сутки обычно назначается взрослым с нормальной функцией почек.

У пациентов пожилого возраста и при нарушении функции почек должна использоваться сниженная доза 0,125 мг или 0,0625 мг один раз в день. Перед началом лечения всегда следует измерять уровень калия в плазме и оценить состояние функции почек. При почечной недостаточности должна быть пропорционально уменьшена суточная доза дигоксина [6].

Особая осторожность требуется при применении дигоксина у больных с коронарной патологией и стенокардией. При этом рекомендуется сочетать дигоксин с β -адреноблокатором [4].

Таким образом, при ХСН сердечные гликозиды улучшают клиническую симптоматику, снижают заболеваемость (число госпитализаций в связи с обострением ХСН) и не влияют на прогноз больных. Особенно это важно у больных с ИБС (постинфарктным кардиосклерозом) и синусовым ритмом, при которых дигоксин следует назначать с особой осторожностью и только при наличии строгих показаний. Независимо от того, когда начинается лечение дигоксином, необходимо позаботиться об оптимальной дозировке и мониторинговании состояния пациента для предупреждения развития побочных эффектов.

Литература

1. Чазов Е.И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. Для практикующих врачей / Под общ. ред. Е.И.Чазова, Ю.Н.Беленкова. – Литера, 2005.- 972 с.
2. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих / Л.Г.Воронков, К.М.Амосова, А.Е.Багрій та ін. // Київ.- 2009.- С.4-22.
3. Малая Л.Т. Хроническая сердечная недостаточность / Л.Т.Малая, Ю.Г.Горб - Х.: «Торсинг», 2002.- 768 с.
4. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation / S.A.Hunt, W.T.Abraham, M H.Chin et al. // J. Am. Coll. Cardiol.-2009.- Vol. 53(15).- P. e1 - e90.
5. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? / A.U.Khand, A.C.Rankin, W.Martin et al. // J. Am. Coll. Cardiol.- 2003.- Vol.42(11).-P.1944-1951.
6. Task Force Members, Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur. Heart J.- 2008.-Vol. 29(19).-P.2388-2442.
7. Rahimtoola S.H. The use of digitalis in heart failure / S.H.Rahimtoola, T.Tak // Curr. Prob. Cardiol. -1996.-Vol.21.-P.787-853.
8. Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure // JAMA. -1988.-Vol.259.-P.539-544.
- 9 A comparison of oral milrinone, digoxin, and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure / R.DiBianco, R.Shabetai, W.Kostuk et al. // N. Engl. J. Med. -1989.-Vol. 320.-P.677-683.
10. Gheorghide M. Review of randomized trials of digoxin therapy in patients with chronic heart failure / M.Gheorghide, B. Zarowitz // Amer. J. Cardiol.- 1992.-Vol. 69.-P.48G-63G.

11. Heart rate variability in patients with mild to moderate heart failure: effects on neurohormonal modulation by digoxin and ibopamine / J.Brouwer, D.J.Van Veldhuisen, A.J. Manintveld et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1995.-Vol.26.-P.983-990.
12. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial / B.F.Uretsky, J.B.Young, E.Shahidi et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1993.-Vol.22.-P.955-962.
13. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors / M.Packer, M.Gheorghiu, J.B.Young et al. // *N. Engl. J. Med.*- 1993.-Vol.329.-P.1-7.
14. Digoxin withdrawal in patients with dilated cardiomyopathy following normalization of ejection fraction with beta blockers / N.W.Shammas, M.L.Harris, D.McKinney et al. // *Clin. Cardiol.*- 2001.-Vol.24(12).-P.786-787.
15. Effect of concomitant digoxin and carvedilol therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure / E.J.Eichhorn, M.A.Lukas, B.Wu et al. // *Am. J. Cardiol.*- 2000.-Vol.86(9).-P.1032-1035.
16. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators / B.Pitt, F.Zannad, W.J.Remme et al. // *N. Engl. J. Med.* -1999.-Vol.341.-P.709-717.
17. Cohn J.N.Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure / J.N.Cohn, G.Tognoni // *N. Engl. J. Med.*- 2001.-Vol.345.-P.1667-1675.
18. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM overall programme / M.A.Pfeffer, K.Swedberg, C.G.Granger et al. CHARM Investigators and Committees. // *Lancet.*- 2003.-Vol.362.-P.759-766.
19. The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation / B.Olshansky, L.E.Rosenfeld, A.L.Warner et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2004.-Vol.43(7).-P.1201-1208.
20. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure // *N. Engl. J. Med.*- 1997.-Vol.336.-P.525-533.
21. Riaz K.. Digoxin use in congestive heart failure. Current status / K.Riaz, A.D.Forker // *Drugs.*-1998.-Vol.55.-P.747-758.
22. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure / S.S.Rathore, J.P.Curtis, Y.Wang et al. // *JAMA.*- 2003.-Vol.289.-P.871-878.
23. The effect of digoxin on the quality of life in patients with heart failure / E.Lader, D.Egan, S.Hunsberger et al. // *J. Card. Fail.*- 2003.-Vol.9(1).-P.4-12.
24. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: Evidence from the Digoxin Intervention Group / M.G.Shlipak, G.L.Smith, S.S.Rathore et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.*- 2004.-Vol.15.-P.2195-2203.
25. Heart Failure Society of America Committee Members. Heart Failure Society of America Practice Guidelines: HFSA Guidelines for the management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches // *J. Card. Fail.*- 1999.-Vol.5.-P.357-382.
26. Digoxin and mortality in survivors of acute myocardial infarction: observations in patients at low and intermediate risk. The SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial / J.Leor, U.Goldbourt, S.Behar et al. // *Cardiovasc. Drug Ther.*- 1995.-Vol.9.-P.609-617.
27. The effect of ouabain on nutritional circulation and regional myocardial blood flow / G.J.Gross, D.C.Warltier, H.F.B.Hardman et al. // *Am. Heart J.*- 1977.-Vol.93.-P.487-495.
28. Lynch J.J.Effect of digoxin on the extent of injury and the severity of arrhythmias during acute myocardial infarction in the dog / J.J.Lynch, B.R.Lucchesi // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*- 1988.-Vol.11.-P.193-203.
29. Iesaka Y. Susceptibility of infarcted canine hearts to digitalis-toxic ventricular tachycardia / Y.Iesaka, A.Kazutaka, A.J.Gosselin // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1983.-Vol.2.-P.45-51.

30. Digoxin therapy and mortality after myocardial infarction. Experience in the MILIS study / J.E.Muller, Z.G.Turi, P.H.Stone et al. // N. Engl. J. Med.- 1986.-Vol.314.-P.265-271.

31. The effects of digitalis on survival in high-risk patients with coronary artery disease. The Coronary Artery Surgery Study (CASS) / T.J.Ryan, K.R.Bailey, C.H. McCabe et al. // Circulation.- 1983.-Vol.67.-P.735-741.

32. McMurray A. Digoxin and heart failure / A. McMurray // Lancet.- 2000.-Vol.355.-P.69-70.

Сердечные гликозиды в лечении сердечной недостаточности

Беловол А.Н., Князькова И.И.

Харьковский национальный медицинский университет

Ключевые слова: сердечная недостаточность, лечение, сердечные гликозиды, дигоксин.

РЕФЕРАТ. Наиболее важной областью применения сердечных гликозидов является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), однако по сравнению с другими лекарственными средствами эта группа препаратов занимает небольшое место в современной терапии этой патологии, что объясняется неоднозначностью действия сердечных гликозидов на течение и прогноз сердечной недостаточности. В обзоре рассмотрены результаты клинических исследований сердечных гликозидов у пациентов с различной степенью выраженности сердечной недостаточности. Продемонстрировано, что при ХСН терапия сердечными гликозидами уменьшает риск декомпенсации сердечной недостаточности, у части больных повышает толерантность к физической нагрузке, однако, не влияет на прогноз жизни. Рассмотрены практические рекомендации по применению сердечных гликозидов у пациентов с сердечной недостаточностью.

Серцеві глікозиди в лікуванні серцевої недостатності

Біловол О.М., Князькова І.І.

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: серцева недостатність, лікування, серцеві глікозиди, дігоксин

Найбільш важливою областю застосування серцевих глікозидів є хронічна серцева недостатність (ХСН), проте в порівнянні з іншими лікарськими засобами ця група препаратів займає невелике місце в сучасній терапії цієї патології, що пояснюється неоднозначністю дії серцевих глікозидів на течію і прогноз серцевої недостатності. У огляді розглянуті результати клінічних досліджень використання серцевих глікозидів у пацієнтів з різним ступенем вираженості серцевої недостатності. Продемонстровано, що при ХСН терапія серцевими глікозидами зменшує ризик декомпенсації серцевої недостатності, у частини хворих підвищує толерантність до фізичного навантаження, проте, не впливає на прогноз життя. Розглянуті практичні рекомендації щодо застосуванню серцевих глікозидів у пацієнтів на серцеву недостатність.

Cardiac glycosides in heart failure

Belovol A.N., Knyazkova I.I.

Kharkov National Medical University

Key words: heart failure, treatment, cardiac glycosides, digoxin

The most important field of cardiac glycosides use is chronic heart failure, however as compared to other medications cardiac glycosides occupies a small place in modern therapy of this pathology, that is explained the ambiguousness of action of cardiac glycosides on clinical course and prognosis of heart failure. In the review the analysis of clinical trials of cardiac glycosides in patients with the different degree of heart failure are considered. It is shown, that at heart failure cardiac glycosides therapy diminishes the risk of decompensation of heart failure, at part of patients promotes tolerance to the physical loading, but does not influence on the prognosis of life. Practical recommendations on cardiac glycosides treatment patients with heart failure are submitted.

Наиболее важной областью применения сердечных гликозидов является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), однако по сравнению с другими лекарственными средствами эта группа препаратов занимает небольшое место в современной терапии этой патологии, что объясняется неоднозначностью действия сердечных гликозидов на течение и прогноз сердечной недостаточности. В обзоре рассмотрены результаты клинических исследований сердечных гликозидов у пациентов с различной степенью выраженности сердечной недостаточности. Продемонстрировано, что при ХСН терапия сердечными гликозидами уменьшает риск декомпенсации сердечной недостаточности, у части больных повышает толерантность к физической нагрузке, однако, не влияет на прогноз жизни. Рассмотрены практические рекомендации по применению сердечных гликозидов у пациентов с сердечной недостаточностью.