

УДК 616.12-008.46-085:612.396

Батушкін В. В.^{1,2}, д-р мед. наук, проф., завідувач інфарктного відділення**Солонинка Г. Я.**¹, канд. мед. наук, доцент¹Київський медичний університет УАНМ, м. Київ, Україна²Київська міська клінічна лікарня № 5, м. Київ, Україна

Застосування дигоксину в кардіологічній практиці

Резюме. Дигоксин є одним з найстаріших препаратів, який застосовують у кардіологічній практиці у всьому світі, і був одним із перших засобів для лікування серцевої недостатності. Нині цей препарат часто використовують для лікування симптомів серцевої недостатності та зменшення частоти шлуночкових скорочень при фібриляції передсердь. Щодо контролю серцевої недостатності, то дигоксин лишається показаний пацієнтам зі стійкими симптомами, незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію. У протоколах лікування фібриляції передсердь дигоксин не згадується з 2014 року серед головних медикаментів як засіб для контролю частоти серцевих скорочень, за винятком пацієнтів з фібриляцією передсердь і хронічною серцевою недостатністю (ХСН). Однак сумніви висловлюються щодо безпечності його застосування навіть у цій підгрупі пацієнтів. Поточні дані про безпеку й ефективність дигоксину ґрунтуються на аналізі досліджень із суперечливими результатами, оскільки рандомізованих контрольованих клінічних випробувань не проводилося. Стурбованість щодо безпечності застосування дигоксину та збільшення смертності було показано в різних дослідженнях, але це не було підтверджено перспективними рандомізованими контрольованими дослідженнями. Якщо ефективність дигоксину в пацієнтів тільки з фібриляцією передсердь може бути обмежена, його роль і безпечність застосування в інших підгрупах пацієнтів (із систолічною ХСН і фібриляцією передсердь або під час гострої фази інфаркту міокарда) лишаються нез'ясованими. Подальші багаточентрові дослідження можуть бути корисними.

У систематичному огляді представлено ретельний і послідовний аналіз використання дигоксину в певних клінічних умовах, включаючи хворих із систолічною застійною серцевою недостатністю, фібриляцією передсердь або після інфаркту міокарда. Автори проаналізували доступні поточні дані й узагальнили результати власних спостережень, розглянули останні рекомендовані директиви від American College of Cardiology / American Heart Association і European Society of Cardiology щодо кожної підгрупи пацієнтів. З огляду на потенційні ризики та переваги дигоксину, а також наявність альтернативних препаратів, автори відзначають певну ефективність дигоксину серед пацієнтів з декомпенсованою ХСН, особливо у разі неможливості контролювати високу частоту серцевих скорочень, наприклад при фібриляції передсердь. Належна позитивна роль дигоксину визначена в інших підгрупах пацієнтів з фібриляцією передсердь і систолічною ХСН або в гострій фазі інфаркту міокарда. Узагальнення результатів досліджень з лікування дигоксином надасть корисну інформацію для широких верств практикуючих лікарів.

Ключові слова: дигоксин, миготлива аритмія, серцева недостатність, інфаркт міокарда, смертність.

Дигоксин є одним із найстаріших препаратів, який застосовують у кардіологічній практиці в Україні й у всьому світі. Його рекомендують для лікування симптомів серцевої недостатності та зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) при фібриляції передсердь (ФП) [1–3].

Дигоксин – один із перших засобів для контролю серцевої недостатності, показаний для зменшення кількості госпіталізацій без зниження смертності у

хворих із синусовим ритмом і фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) менше 45 % [4]. Нині дигоксин застосовують у пацієнтів зі стійкими симптомами тахікардії, незважаючи на появу кількох нових класів серцево-судинних препаратів з доведеною ефективністю щодо усунення симптомів і підвищення виживаності, включаючи бета-блокатори, івабрадин, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину й антагоністи мінералокортикоїдів [5].

Досі немає рандомізованих контрольованих клінічних випробувань для оцінювання ефективності та безпеки дигоксину у хворих із ФП. Більшість поточних даних про безпеку й ефективність дигоксину ґрунтуються на спостереженнях декількох дослідників, які отримали суперечливі результати [5, 6].

Метою нашого огляду був аналіз ефективності використання дигоксину при систолічній формі хронічної серцевої недостатності, миготливій аритмії, після інфаркту міокарда.

У статті також розглянуті наявні керівні директиви від American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) та European Society of Cardiology (ESC) щодо показань до застосування дигоксину.

Механізм дії різних глікозидів загалом однаковий, хоча відзначають певні особливості [2, 4]. Фармакодинаміка дигоксину включає їхній вплив на:

- 1) скоротливі білки;
- 2) обмін електролітів у серцевому м'язі;
- 3) фосфорний обмін і обмін макроергічних сполук;
- 4) обмін кисню і, отже, процеси аеробного гліколізу;
- 5) вегетативну нервову систему;
- 6) центральну нервову систему.

За даними досліджень різних років, серцеві глікозиди блокують сульфгідрильні групи калій-натрієвої аденозинтрифосфатази (АТФ-ази), змінюючи стан іонного обміну в клітині. Водночас зростає знижений при серцевій недостатності внутрішньоклітинний уміст калію, нормалізується розподіл натрію між клітиною та міжклітинним простором, що сприяє збільшенню скоротливої функції м'язової клітини. Є відомості про вплив цих препаратів на систему кальцієвої регуляції скорочення: вони збільшують вхід кальцію до скоротливих білків і посилюють скорочення [7].

Уведення серцевих глікозидів зумовлює підвищення активності в міокарді низки дихальних ферментів, що збільшує продукцію енергії та покращує утилізацію кисню. При цьому прискорення полімеризації актину призводить до прискорення скорочення міозину [8].

Відзначають певний нейрогормональний вплив дигоксину. Він спричинює підвищення чутливості барорецепторів, знижує концентрацію норадреналіну в міокарді та зменшує активацію ренін-ангіотензинової системи.

З точки зору електрофізіології, дигоксин програмує парасимпатичний вплив на синусовий вузол, зменшуючи його автоматизм, а також на систему атріовентрикулярної провідності за рахунок сповільнення проведення та збільшення ефективного рефрактерного періоду.

У терапевтичних дозах дигіталіс дає виражений систолічний і діастолічний ефекти. Систола стає коротшою та повнішою, а діастола подовжується, що сприяє більшому розширенню та наповненню порожнин серця кров'ю. Унаслідок цього збільшується серцевий викид [8].

Подовження діастоли призводить до зменшення ЧСС, що, своєю чергою, сприяє поліпшенню постачання кров'ю серцевого м'яза. Дигіталіс, володію-

чи одночасним систолічним і діастолічним ефектом, вигідно відрізняється цим від інших серцевих засобів [8, 9]. Вотчал Б. Є. (1961) зазначав, що дигіталіс діє переважно на дистрофічно змінений міокард у разі його перенапруження чи гіпертрофії. Пізніше інші дослідники підтвердили, що на міокард, скорочувальна функція якого не порушена, дигіталіс подібного впливу зазвичай не справляє. Думка про те, що глікозиди діють лише на уражене серце, нині є сумнівною [7, 8, 10]. Відзначають виражений позитивний інотропний (поліпшує скорочувальну здатність міокарда) і негативний хронотропний (уповільнює ритм серцевих скорочень) ефект серцевих глікозидів в осіб зі здоровим (без структурних пошкоджень) серцем.

Під впливом дигіталісу відбувається помітне звуження судин черевної порожнини; одночасно розширюються судини шкіри, м'язів і, особливо, нирок, з чим пов'язана його потужна діуретична дія. Звикання до дигоксину навіть у разі тривалого застосування зазвичай не відбувається. Важливою відмінністю дигіталісу вважають його кумулятивну здатність. Позитивним є те, що кумулятивні властивості препарату збільшують тривалість його дії. Негативні властивості полягають у небезпеці переходу терапевтичної дії в токсичну, що вимагає ретельного контролю за лікуванням хворих.

Інтоксикація, спричинена препаратом наперстянки, проявляється запамороченням, нудотою, блюванням, брадикардією, бігемінією, політопною екстрасистолією, збільшенням інтервалу P–Q (більше 0,2–0,25 с), що пов'язано з уповільненням атріовентрикулярної провідності [7]. Виникнення подібних симптомів інтоксикації слугує сигналом до зменшення дози чи припинення лікування дигіталісом.

Деякі експерти вважають, якщо сповільнення пульсу не є надмірним і утримується в межах 60 за 1 хв, то це ще не є підставою для повного припинення приймання дигіталісу [5]. У хворих зі значними явищами декомпенсації при такій частоті пульсу застосування дигіталісу можна продовжувати, якщо знизити дозування.

Василенко В. Х. (1968, 1970) рекомендував безпосередньо після внутрішньовенного вливання строфантину в найближчі 20 хвилин спостерігати за пульсом: якщо протягом цього терміну з'являються екстрасистоли, переходити на менші дози цього препарату чи замінювати його на корглікон [9].

Під час лікування хворих з аортальними вадами серця, зокрема з переважанням недостатності аортального клапана, перевагу слід віддавати строфантину. Застосування дигіталісу (особливо при правильному серцевому ритмі) у цих хворих вважається недоцільним, так як він підвищує тонус блукаючого нерва, сприяючи збільшенню тривалості діастолі. У хворих з аортальною недостатністю це призводить до збільшення навантаження на лівий шлуночок через посилення регургітації крові з аорти. Тим часом строфантин посилює переважно систолу, майже не подовжуючи діастолі.

Виникнення бігемінії вимагає негайного зменшення дози, а іноді й припинення лікування препаратом наперстянки [8, 9]. Ще серйознішим сигналом є групові та, особливо, політопні екстрасистоли. Застосування дигіталісу категорично протипоказано у хворих із синдромом Моргані – Адамса – Стокса та при неповній блокаді серця, оскільки під дією цього препарату вона може перейти в повну.

В умовах експериментальної підгострої серцевої недостатності серцеві глікозиди сприяють збільшенню вмісту в серцевому м'язі ДНК і РНК і поліпшенню процесів окисного фосфорилування, так званого аеробного гліколі-

зу. Особливо слід відзначити той факт, що позитивна дія серцевих глікозидів на серцевий м'яз проявляється тільки в умовах дилатації міокарда й у разі збереження достатніх енергетичних можливостей серця, адекватних засто-
совуванню дозам препаратів цієї групи.

Як показали численні дослідження, уведення серцевих глікозидів хворим із серцевою недостатністю призводить до збільшення ударного і хвилинного об'єму серця. Зменшуються розміри «недостатнього» серця, що пов'язано зі зниженням тиску в його порожнинах у кінці діастолі та зменшенням венозного припливу до серця. Збільшуються швидкість і повнота систоли незалежно від вихідної діастолічної довжини міокардіальних волокон, що, безсумнівно, є головним наслідком позитивного інотропного ефекту серцевих глікозидів.

У результаті посилення дромотропного впливу блукаючого нерва під дією дигоксину коротшає абсолютний і подовжується відносний рефрактерний періоди провідникової системи серця. У терапевтичних дозах препарати пригнічують синусовий автоматизм. Брадикардитичний ефект пов'язаний як з прямим, так і з екстракардіальним вагусним впливом серцевих глікозидів на автоматизм синусового вузла. У невеликих дозах серцеві глікозиди знижують, а в токсичних – підвищують автоматизм передсердь.

У терапевтичних дозах серцеві глікозиди (дигоксин) зумовлюють уповільнення передсердно-шлуночкової провідності, яке досягає ступеня передсердно-шлуночкової блокади в разі збільшення дози препарату. Токсичні дози підвищують автоматизм передсердно-шлуночкового вузла, що може призвести до вузлової екстрасистої, вузлових форм тахікардій. Нарешті, найбільш ранні прямі прояви дії серцевих глікозидів на міокард шлуночків виражаються в зменшенні збудливості (автоматизму), зменшенні абсолютного та збільшенні відносного рефрактерного періодів. Збільшення доз серцевих глікозидів підвищує автоматизм міокарда, що в поєднанні зі зменшенням провідності у волокнах Пуркіньє зумовлює появу «зворотних» екстрасистол, шлуночкової тахікардії та мерехтіння шлуночків.

Аналізуючи вплив серцевих глікозидів на біоелектричну функцію «скомпроментованого» серця, слід зазначити, що пригнічення синусового автоматизму в більшості випадків є позитивним, оскільки під час сповільненого ритму робота серця стає економічнішою. Однак уповільнення пульсу у хворих із серцевою недостатністю є частіше вторинним за значущістю моментом по відношенню до позитивного інотропного ефекту серцевих глікозидів і з'являється одночасно з іншими клінічними симптомами поліпшення кровообігу. Сприятливим вважають збільшення хвилинного об'єму серця та зниження тиску в порожнистих венах.

Пригнічення передсердно-шлуночкової провідності може бути корисним у хворих з миготливою аритмією. Підвищення збудливості й поява вогнищ гетеротропного автоматизму (позитивна батмотропна дія) під впливом серцевих глікозидів здебільшого позначається на серці негативно, так як призводить до появи різних ектопічних аритмій. Вогнища запалення, ішемії, дистрофії, дегенерації, що не проявлялися клінічно раніше, під впливом препаратів цієї групи можуть провокувати екстрасистоли.

Серед позасерцевих ефектів дигоксину слід відзначити певну діуретичну дію, яка найбільшою мірою пов'язана із загальним поліпшенням гемодинаміки і кровообігу в нирках й лише частково – з пригніченням каналцевої реабсорбції. Сформоване раніше уявлення про те, що серцеві глікозиди

погіршують коронарний кровообіг, спеціально проведені дослідження останніх років не підтвердили.

Серцеві глікозиди у хворих як з лівошлуночковою, так і з правошлуночковою серцевою недостатністю зумовлюють зниження периферичного легеневого опору, незважаючи на пряму судинозвужувальну дію на легеневу артерію.

У хворих із декомпенсацією ХСН і портальним застоєм дигоксин у разі одночасного збільшення хвилинного викиду призводить до звуження судин органів черевної порожнини та розширення периферичних судин. На артеріальний тиск серцеві глікозиди прямого впливу не чинять: він змінюється відповідно до характеру центральної гемодинаміки. Менш закономірний зв'язок відзначають між величиною периферичного венозного тиску та кардіотонічним ефектом препарату, що зумовлено місцевою дією на периферичні вени, унаслідок чого знижується венозний тиск.

Нині розрізняють два методи дигіталізації: швидкий, за якого повну терапевтичну дозу вводять протягом доби чи одномоментно, і повільний, коли дозу насичення вводять протягом кількох днів [9]. За необхідності швидкої дигіталізації більшість авторів віддають перевагу чистим глікозидам. Ми застосовуємо дигоксин per os з розрахунку 0,05–0,06 мг/кг маси тіла, підтримуюча доза становить 1/3 дози насичення. У разі застосування серцевих глікозидів потрібні суворий нагляд і електрокардіографічний контроль. Ефект лікування виражається в зменшенні задишки, тахікардії, розмірів печінки, збільшенні діурезу, зменшенні набряків. На електрокардіографії (ЕКГ) відзначається помірне зменшення серцевих скорочень, помірне подовження інтервалу P–Q, зменшення амплітуди зубця T, вкорочення інтервалу Q–T. Тривалість лікування серцевими глікозидами суворо індивідуальна.

Застійну серцеву недостатність із синусовим ритмом понад 200 років лікували дигоксином, але впродовж останніх кількох десятиліть були ретельно вивчені терапевтична користь і ризик дигоксину. Останні дослідження, присвячені лікуванню серцевої недостатності, переконливо довели переваги бета-блокаторів, ІАПФ, спіронолактону в зниженні смертності. Це призвело до того, що лікарі почали ставити під сумнів ефективність дигоксину та доцільність його включення до схем лікування пацієнтів.

Систематичне оцінювання дії дигоксину було проведено в дослідженні (RADIANCE), в якому взяли участь 178 пацієнтів із ХСН класу II–III Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), фракцією викиду лівого шлуночка < 35 % і нормальним синусовим ритмом [10]. Крім дигоксину, призначали ІАПФ, діуретики. Коли дигоксин видалили з режиму лікування, було отримано дані щодо відносного ризику (близько 95 %) посилення серцевої недостатності порівняно з тими, хто продовжував приймати дигоксин. Також у пацієнтів, які більше не приймали дигоксин, відзначали нижчі показники якості життя, подальше зниження фракції викиду, збільшення ЧСС і маси тіла. Тобто в дослідженні RADIANCE виявлено нетривалу користь дигоксину в профілактиці погіршення толерантності до фізичного навантаження та ФВ ЛШ у хворих із серцевою недостатністю та нормальним синусовим ритмом. Інше проспективне рандомізоване дослідження лівошлуночкової недостатності показало ефективність дигоксину у хворих із легким і помірним ступенем тяжкості систолічної серцевої недостатності на фоні адекватної діуретичної терапії [11].

Обидва дослідження, однак, мали короткий термін спостереження – 12 і 20 тижнів відповідно. З їх висновків було невідомо, чи збережуться отрима-

ні позитивні результати в разі тривалішого спостереження. Цей факт змусив запланувати рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, щоб оцінити вплив дигоксину на смертність і кількість госпіталізацій у пацієнтів із серцевою недостатністю та нормальним синусовим ритмом.

У дослідження DIG (Digitalis Investigation Group) включено 6800 пацієнтів із ФВ ЛШ 45 % або менше, і вони були рандомізовані на групи дигоксину (3397 пацієнтів) та плацебо (3403 пацієнти) [12]. Додатково застосовували діуретики та ІАПФ. На жаль, авторам не вдалося продемонструвати позитивний вплив дигоксину на загальну смертність. Зокрема у групі дигоксину відзначили 1181 (34,8 %) смертельний випадок і 1194 (35,1 %) – у групі плацебо (відносний ризик (BP) 0,99 (95 % ДІ 0,91–1,07, $p = 0,80$)). Разом із тим ніякої різниці не спостерігалось в зменшенні серцево-судинної смертності, що в групі дигоксину становила 29,9 %, у групі плацебо – 29,5 %, відповідно BP 1,01 (95 % ДІ 0,93–1,10, $p = 0,78$).

Автори також відзначили тенденцію до зниження ризику смертності від серцевої недостатності (394 смертельні випадки в групі дигоксину порівняно з 449 – у групі плацебо); BP 0,88 (95 % ДІ 0,77–1,01, $p = 0,06$).

У цілому кількість госпіталізацій унаслідок прогресування серцевої недостатності була меншою на 28,2 % у групі дигоксину порівняно з групою плацебо (BP 0,72; 95 % ДІ 0,66–0,79, $p < 0,001$). Частота смертності від будь-якої причини чи госпіталізація через прогресування серцевої недостатності в групі дигоксину була меншою на 15 % (BP 0,85; 95% ДІ 0,79–0,91, $p < 0,001$) [10].

Під час аналізу окремих підгруп здавалося, що дигоксин має найкращий позитивний ефект серед пацієнтів із найвищим кардіоваскулярним ризиком, особливо з дуже низькою фракцією викиду, кардіомегалією або ХСН ФК III–IV за NYHA.

Цікавими, на наш погляд, виявилися результати спеціального аналізу вмісту дигоксину в сироватці крові для оцінювання зв'язку концентрації препарату з рівнем смертності та частотою госпіталізації [13]. Авторами було відзначено зменшення показника смертності від усіх причин у пацієнтів з рівнями дигоксину в сироватці крові нижче 0,5–0,8 нг/мл на 6,3 % ($p = 0,005$) порівняно з плацебо. У міру збільшення концентрації дигоксину в сироватці крові абсолютний ризик смертності також збільшувався. Так, уже при вмісті препарату в концентрації 1,2 нг/мл рівень смертності збільшувався на 11,8 % ($p < 0,001$) по відношенню до плацебо. Аналогічні результати відзначали в разі застосування для розрахунку багатофакторного аналізу.

Нарешті нещодавно проведений мета-аналіз Hood W. B., Dans A. L., Guyatt G. H. та співавторів (2003), який охоплював 13 рандомізованих контрольованих досліджень щодо дигоксину, показав, що препарат не впливає на рівень смертності [14]. Слід звернути увагу: основні результати було взято з дослідження DIG. Водночас у чотирьох інших дослідженнях, де було проаналізовано дані частоти госпіталізацій через погіршення стану внаслідок серцевої недостатності, продемонстровано, що в групі дигоксину зареєстровано значно менше випадків госпіталізації через прогресування серцевої недостатності – загальне зниження відносного ризику на 23,4 % ($p < 0,05$).

Найбільш актуальні рекомендації ACC/AHA і ESC щодо застосування дигоксину при серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду та збереженому синусовому ритмі ґрунтуються на попередніх дослідженнях. Рекомендації ACC/AHA 2013 року (клас IIa, рівень доказовості B), а також рекоменда-

ції ESC 2012 року (клас IIb, рівень доказовості B) пропонують дигоксин для симптоматичного лікування з метою поліпшення й підвищення якості життя, а також зменшення кількості госпіталізацій унаслідок загострення серцевої недостатності [15, 16].

У поточних рекомендаціях підкреслюється важливість початку цілеспрямованої медикаментозної терапії як первинного лікування серцевої недостатності для запобігання смертності. Однак за міжнародними рекомендаціями й раніше дозволялося лікарям на свій розсуд використовувати дигоксин, але нині наголошується на важливості ретельного моніторингу рівня дигоксину та загального стану пацієнта для профілактики перенасичення та появи токсичних ефектів препарату [14–17].

На особливу увагу заслуговує вивчення впливу дигоксину у хворих із ФП. Відомо, що в загальній популяції ФП є найпоширенішою стійкою формою аритмії серця [17].

Протягом багатьох років основним підходом до лікування було забезпечення нормального синусового ритму за допомогою антиаритмічних препаратів або кардіоверсії. Вважалося, що стратегія контролю частоти ритму передбачала зниження захворюваності та смертності порівняно зі стратегією управління частотою [18, 19]. Однак після проведення дослідження AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management), а також інших клінічних випробувань ця позиція змінилася. На практиці рекомендований контроль ЧСС в асимптомних пацієнтів, хоча ці результати не показали істотного зменшення смертності порівняно зі стратегією контролю ритму [20–22]. Дигоксин був одним із чотирьох препаратів, який застосовували для управління ЧСС у дослідженні AFFIRM і продовжує лишатися важливим засобом для управління швидкістю скорочення шлуночків.

За останні два десятиліття суперечки щодо використання дигоксину у хворих із ФП обмежувалися можливим зростанням побічних ефектів. Дійсно, початковий ретроспективний аналіз AFFIRM виявив зв'язок дигоксину з нижчою виживаністю хворих [23]. Проте ці результати були пов'язані з тяжким загальним станом пацієнтів, що призводив до підвищеного ризику смертності, а не з побічними ефектами препарату. Це спостереження було підтверджено в іншому ретроспективному аналізі STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) [24].

Згодом польське дослідження, що оцінювало летальність серед пацієнтів, госпіталізованих у кардіологічне відділення з ФП, ХСН або з ХСН та ФП одночасно, показало тісний зв'язок тривалого застосування дигоксину з більш низькою виживаністю тільки у хворих із ФП без ХСН (ВР 1,42; 95 % ДІ 1,29–1,56, $p = 0,002$). Однак ніякого істотного збільшення ризику смертності не спостерігалося серед пацієнтів, які перебували на монотерапії дигоксином, при комбінації ФП із ХСН [25].

Два ретроспективні аналізи з бази даних AFFIRM, які повторно оцінювали безпеку дигоксину, продемонстрували суперечливі результати, можливо через те, що застосовували різні математичні підходи [26, 27]. Зокрема Whitbeck M. G., Charnigo R. J., Elayi C. S. зі співавторами (2011) показали зв'язок дигоксину зі збільшенням смертності від усіх причин на 41 % ($p < 0,001$), а також з окремим підвищенням серцево-судинної та аритмічної смертності [26]. Цікаво, що збільшення смертності від усіх причин було отримане в пацієнтів із супутньою серцевою недостатністю (на 41 %, $p = 0,010$) і без останньої (на 37 %, $p = 0,019$) [4].

Згодом другий ретроспективний аналіз був опублікований Gheorghiadu M., Fonarow G. C., van Veldhuisen D. J. та співавторами (2013) для оцінювання використання дигоксину. Цей аналіз не виявив істотних відмінностей у рівні смертності від усіх причин (BP = 1,06; 95 % ДІ 0,83–1,37, p = 0,64) або частоти госпіталізацій [27].

Дані, отримані AFFIRM, були підтвержені багатьма іншими дослідженнями [28, 29].

В обсерваційному дослідженні з використанням даних Національної медичної страхової бази Тайваню Chao T. F., Liu C. J., Chen S. J. зі співавторами (2014) дослідили 4781 пацієнта з ФП, які приймали дигоксин. Аналіз показав негативний вплив дигоксину на смертність. Автори спостерігали підвищений ризик смертності від усіх причин на 21 % (p = 0,037) [30]. Під час детального аналізу підгруп відзначали нижчу виживаність серед пацієнтів, які приймали дигоксин, без серцевої недостатності, але не в групі із серцевою недостатністю.

В одному з найбільших ретроспективних аналізів з оцінювання пацієнтів із вперше виявленою ФП Freeman J. V., Reynolds K., Fang M. та співавтори (2015) спостерігали 122 465 пацієнтів, що входили до реєстру системи охорони здоров'я у справах ветеранів. Дослідники довели, що приймання дигоксину пов'язане з підвищенням смертності на 26 % (p < 0,001) [31]. Цей відсоток лишився навіть після врахування функції нирок і анамнезу серцевої недостатності. Отриманий результат наголошує на тому, що дигоксин впливає на зниження виживаності. Однак дані про ступінь дисфункції лівого шлуночка чи ФК за NYHA авторам не були доступні. Інакше кажучи, невідомо, як тяжкість серцевої недостатності впливала на результати цього дослідження.

За іншим великим ретроспективним аналізом – Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation Cardiovascular Research Network – було оцінено вплив дигоксину у хворих із вперше виявленою ФП без ХСН в анамнезі. У це дослідження були включені пацієнти з бази даних Kaiser Permanente, які мешкають переважно на західному узбережжі Сполучених Штатів Америки. У цьому дослідженні доведено, що дигоксин зумовлює зростання показника смертності на 71 % (p < 0,001) [32]. Цей показник був однаковим до та після лікування.

Після аналізу бази пацієнтів дослідження ROCKET AF відзначено, що застосування дигоксину було пов'язано зі збільшенням смертності від усіх причин на 17 % (p = 0,009). Нагадаємо: у дослідження включені 14 171 пацієнт, з яких 5239 пацієнтів приймали дигоксин із самого початку спостереження [32]. Аналогічні результати зберігалися при розрахунку коваріантів з регресійної моделі. Висновки аналізу підгруп свідчили про підвищений ризик смертності серед пацієнтів як із серцевою недостатністю, такі без неї незалежно від функції лівого шлуночка або NYHA-статусу [33].

У ретроспективному аналізі вибірки пацієнтів віком 65 років і старше, які приймали дигоксин, з ФП без серцевої недостатності – SCAF (2010) – розраховували показник ризику смертності від усіх причин за допомогою багатоваріантного регресійного моделювання Кокса. За висновками авторів, призначення дигоксину в групі із супутньою серцевою недостатністю на 14 % (p < 0,001) підвищувало небезпеку смертності від усіх причин, тоді як у групі без серцевої недостатності цей показник був навіть вищим – 17 % (p < 0,001) [34].

Значення показників загальної смертності під впливом лікування дигоксином в основних дослідженнях, присвячених ФП, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Оцінювання співвідношення ризику з досліджень, що описують вплив дигоксину на рівень загальної смертності в пацієнтів з фібриляцією передсердь

Дослідження	Кількість хворих	Оцінка співвідношення ризику		
		Загальна смертність	ФП без ХСН	ФП із ХСН
Shah, et al.	140 111	Не опубліковано	1,17 (95 % ΔI 1,14–1,19, p < 0,001)	1,14 (95 % ΔI 1,10–1,17, p < 0,001)
Turakhia, et al. TREAT AF	122 465	1,26 (95 % ΔI 1,23–1,29, p < 0,001) 1,21 (95 % ΔI 1,17–1,25, p < 0,001)	Аналіз не проводили	1,29 (95 % ΔI 1,23–1,36, p < 0,001) 1,28 (95 % ΔI 1,21–1,36, p < 0,001)
Hallberg, et al.	38 419	Не опубліковано	1,42 (95 % ΔI 1,29–1,56, p < 0,001)	1,00 (95 % ΔI 0,94–1,06)
Freeman, et al. ATRIA-CVRN	14 787	Не опубліковано	1,71 (95 % ΔI 1,52–1,93, p < 0,001)	Не опубліковано
Washam, et al. ROCKET AF	14 171	1,17 (95 % ΔI 1,04–1,32, p = 0,0093) 1,14 (95 % ΔI 1,01–1,29, p = 0,0402)	1,18 (95 % ΔI 0,94–1,46)	1,24 (95 % ΔI 0,98–1,57)
Gjesdal, et al. SPORTIF III and V	7329	1,53 (95 % ΔI 1,22–1,92, p < 0,001)	Не опубліковано	Аналіз не проводили
Chao, et al.	4781	1,21 (95 % ΔI 1,01–1,44, p = 0,037)	1,28 (95 % ΔI 1,05–1,57)	0,88 (95 % ΔI 0,62–1,23)
Whitbeck, et al. AFFIRM	4058	1,41 (95 % ΔI 1,19–1,67, p < 0,001)	1,37 (95 % ΔI 1,05–1,79, p = 0,019)	1,41 (95 % ΔI 1,09–1,84, p = 0,010)
Friberg, et al. SCAF	2824	1,10 (95 % ΔI 0,94–1,28, p = 0,23) 1,04 (95 % ΔI 0,89–1,21)	Не опубліковано	Не опубліковано
Gheorghiadu, et al. AFFIRM	1756	1,06 (95 % ΔI 0,83–1,37, p = 0,640)	1,08 (95 % ΔI 0,8–1,47, p = 0,609)	1,08 (95 % ΔI 0,69–1,69, p = 0,743)
Pastori, et al.	815	2,22 (95 % ΔI 1,42–3,48, p < 0,001)	Не опубліковано	Не опубліковано
Rodriguez- Manero, et al. AFBAR	777	1,42 (95 % ΔI 0,77–2,60, p = 0,2)	0,94 (95 % ΔI 0,20–4,41, p = 0,9)	1,6 (95 % ΔI 0,9–2,9, p = 0,9)
Mulder, et al. RACE II	608	0,41 (95 % ΔI 0,19–0,89)	Не опубліковано	Не опубліковано

Рекомендації 2014 року АНА/ACC/Heart Rhythm Society (HRS) не надають перевагу дигоксину як терапії першої лінії для контролю ЧСС у разі ФП (клас Іа, рівень доказовості В) [35]. Схожі принципи представлені в Керівництві ESC 2010 року (клас Іа, рівень доказовості С). Проте деякі автори вважають, що лікування дигоксином можна розглядати в поєднанні з бета-блокаторами і/або блокаторами кальцієвих каналів (недигідропіридино-вих), якщо шлуночковий ритм погано контролюється, особливо в пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка [36, 37]. Основні міжнародні керівництва рекомендують з обережністю призначати препарат і періодично перевіряти дозу дигоксину для зменшення несприятливих наслідків, особливо в довгостроковій перспективі [34, 35].

Застосування дигоксину в разі інфаркту міокарда лишається суперечливим. У Рекомендації АНА/ACC та ESC стверджується, що в певних клінічних ситуаціях застосування дигоксину у хворих з інфарктом міокарда й елевацією ST є ефективним. Крім того, призначення дигоксину було визнано цільним для контролю ЧСС у хворих із ХСН з триваючою ішемією [38, 39].

У недавньому ретроспективному аналізі Leor J., Goldbourt U., Behar S. зі співавторами (2014) досліджували динаміку внутрішньогоспітальної летальності в разі розвитку гострого коронарного синдрому в пацієнтів, які тривало приймають дигоксин. Автори проаналізували дані 20 331 пацієнта, з яких 244 приймали дигоксин на момент госпіталізації. Жоден статистичний метод не показав підвищення госпітальної смертності.

Варто згадати деякі дослідження, за результатами яких відзначили підвищену смертність серед хворих, які перенесли інфаркт міокарда (через певний час після події) за рахунок призначення дигоксину [40, 41]. Зокрема виявили збільшення смертності серед пацієнтів після інфаркту міокарда, які приймали дигоксин від 1 до 5 років, на 38 % і 74 % відповідно. У групах, де дигоксин не призначали, цей показник був набагато меншим (8 % через 1 рік і 26 % через 5 років). Ці результати були статистично достовірні [41]. Як обмеження в трактуванні цього та інших ранніх досліджень необхідно вказати на відсутність у цих роботах сучасних схем медикаментозного лікування, у тому числі бета-блокаторів.

Останні директиви АНА/ACC і ESC приділяють велику увагу використанню дигоксину в лікуванні пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з підйомом ST. Пацієнтам, які звертаються з гострими симптомами серцевої недостатності внаслідок тяжкої дисфункції ЛШ або ФП з високою частотою скорочень шлуночків і триваючою ішемією, дигоксин можна вводити внутрішньовенно для поліпшення контролю ЧСС без особливого занепокоєння відносно негативного іотропного ефекту від супутніх бета-блокаторів або блокаторів кальцієвих каналів [38, 39]. Потенційним недоліком дигоксину в клінічних умовах лікування гострого інфаркту може бути збільшення потреби у споживанні кисню ішемізованим міокардом.

Усебічний огляд сучасної літератури щодо призначення дигоксину при ХСН із синусовим ритмом або з ФП, після інфаркту міокарда акцентує увагу на стурбованості з приводу підвищеного ризику смертності при використанні глікозидів.

У хворих із ХСН і синусовим ритмом, як і раніше, показане призначення дигоксину як допоміжної терапії для симптоматичного лікування. Як тільки цільова доза буде оптимізована (з урахуванням результатів дослідження DIG щодо відсутності впливу дигоксину на смертність), терапія дигоксином

не тільки виправдана, а й часом необхідна – з умовою ретельного моніторингу дії препарату.

Hood W. B., Dans A. L., Guyatt G. H. (2004) у своєму дослідженні негативно оцінили роль дигоксину в сучасній базисній терапії ХСН. І хоча проведення дослідження було нерандомізованим, невідомо, чи можуть бути екстрапольовані результати дослідження DIG або попередніх досліджень у сучасній стратегії лікування з приводу серцевої недостатності [41].

Обсерваційні дослідження дають суперечливі висновки щодо ефективності дигоксину в разі серцевої недостатності. Однак проведення сучасного рандомізованого дослідження поки не планують [42, 43]. Крім того, нові засоби, такі як івабрадин і новий інгібітор ангіотензинового рецептора неприлізин, набувають більшого поширення. Поряд з ними дигоксин може стати менш актуальним у цій категорії пацієнтів, оскільки нові препарати показали вищий рівень виживаності [44, 45].

Відкритими залишаються питання щодо призначення дигоксину для контролю частоти ритму в пацієнтів без серцевої недостатності. Нещодавно проведений мета-аналіз, в якому взяли участь понад 300 тис. пацієнтів з ФП, ХСН або ФП та ХСН, виявив, що приймання дигоксину було пов'язане із загальним збільшенням на 21 % відносного ризику смертності від усіх причин ($p < 0,01$) [44]. Дослідження також показало підвищення ризику смертності від усіх причин під час аналізу підгруп пацієнтів з ФП на 29 % ($p < 0,01$) і ХСН на 14 % ($p < 0,01$), навіть якщо коефіцієнт ризику був нижчим, ніж для інших підгруп, включених у цей аналіз (тобто з ФП без ХСН) [45].

Нині немає жодного рандомізованого дослідження з оцінювання використання дигоксину й пов'язаного з цим ризиком смерті серед пацієнтів з ФП. Таке випробування могло б допомогти з'ясувати, чи слід призначати дигоксин у цій групі пацієнтів, але це навряд чи можливо, зважаючи на загальний характер препарату та розробку нових препаратів.

Є також деякі етичні проблеми у випробуванні таких ліків, як дигоксин, на суб'єктах, коли попередні дослідження показали в кращому випадку нейтральний вплив на смертність, у той час як інші дослідження відзначають деяку стурбованість щодо безпеки препарату. У багатьох ретроспективних дослідженнях залишається нез'ясованим, яка доза дигоксину і/або його рівень у сироватці крові були в пацієнтів під час випробувань. Це могло стати причиною багатьох із зазначених несприятливих наслідків у пацієнтів із серцевою недостатністю. Рекомендації щодо застосування дигоксину як засобу першої лінії контролю ЧСС були видалені з керівних принципів ESC 2016 року [46]. Це пояснювалось тим, що достатньо безпечних і недорогих альтернатив, таких як бета-блокатори чи блокатори кальцієвих каналів, які є доступними у фармакологічній мережі. Окрему групу пацієнтів, для яких застосування дигоксину залишається найбільш цікавим, на наш погляд, становлять хворі з ФП і ХСН. Для них користь дигоксину потенційно може виходити за межі контролю швидкості серцевих скорочень (мається на увазі інотропний ефект). Ці пацієнти часто мають низький артеріальний тиск і можуть бути дуже чутливі до препаратів з негативною інотропною дією. Іншою потенційною клінічною ситуацією на користь дигоксину є ФП з дуже низьким артеріальним тиском, коли не можуть бути використані бета-блокатори чи блокатори кальцієвих каналів.

Зрештою, застосування дигоксину у хворих після інфаркту міокарда вимагає подальшого вивчення, особливо відразу після події. У цій конкретній

ситуації лікарські засоби з негативним інотропним ефектом, такі як бета-блокатори та блокатори кальцієвих каналів, можуть справляти шкідливий вплив при прогресуванні ХСН. Отже, дигоксин можна застосовувати для контролю ФП із швидкою шлуночковою відповіддю, особливо при низькій ФВ ЛШ.

Викликає тривогу зв'язок дигоксину з підвищеною смертністю, що виявлено в проведених дослідженнях, які використовують різні конструкції аналізу або статистичні методи, навіть якщо цей сигнал не було чітко підтверджено даними рандомізованих контрольованих випробувань. Цілком можливо, що підвищена смертність зумовлена дозуваннями, які були неадекватно високі для деяких пацієнтів, але це неможливо встановити з наявних даних.

Заключення

На підставі потенційних ризиків і переваг, а також наявності альтернативних препаратів, сучасна роль дигоксину в лікуванні пацієнтів з нормальним синусовим ритмом і застійною серцевою недостатністю обмежена. Аналіз ретроспективних досліджень підтверджує обсяг даних про підвищену смертність пацієнтів тільки з ФП при тривалому застосуванні дигоксину. Сучасні наукові дані щодо використання дигоксину при застійній серцевій недостатності, з та без ФП, а також після перенесеного інфаркту міокарда з позиції доказової медицини свідчать про певний ризик серцевих глікозидів.

Власна думка про роль дигоксину в підгрупах пацієнтів з гострою чи хронічною систолічною серцевою недостатністю, з миготливою аритмією або після інфаркту міокарда має формуватися на додаткових факторах – тяжкості стану пацієнта, дози та тривалості лікування глікозидом, призначення супутніх кардіотропних засобів тощо. Застосовувати дигоксин потрібно під ретельним клінічним і лабораторно-інструментальним контролем лікаря й лише на час лікування декомпенсації ХСН. Необхідні подальші дослідження із сучасним дизайном, які зможуть надати корисну інформацію щодо використання цього препарату.

Batushkin V. V.^{1,2}, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Infarction

Soloninka H. Ya.¹, Candidate of Medical Science, Assistant Professor

¹Kyiv Medical University of UAFM, Kyiv, Ukraine

²Kyiv City Clinical Hospital no. 5, Kyiv, Ukraine

The use of digoxin in cardiology practice

Summary. Digoxin is one of the oldest drugs, which is used in cardiology practice world wide, and is considered to be the one of the first drugs which treat heart failure. Nowadays the drug is often used to relieve heart failure symptoms and reduce the ventricular rate during atrial fibrillation. With regard to control heart failure, the digoxin is indicated in patients with persistent symptoms despite optimal medical therapy.

In 2014 digoxin was not mentioned among the main medications as means of control of heart rate, except for patients with atrial fibrillation and heart failure.

However, there are some doubts about it's safety even in this subgroup of patients. Current data on the safety and effectiveness of digoxin is based on the analysis of studies with conflicting results, when randomized controlled clinical trials were conducted. Concerns about safety and increased mortality because of digoxin were shown in various studies, but this was not confirmed by prospective randomized controlled trials. While the effectiveness of digoxin in patients with atrial fibrillation is limited, its role and safety in

other subgroups (with systolic heart failure and atrial fibrillation or during the acute phase of myocardial infarction) remain to be unclear. Further studies would be useful. A systematic review presents a consistent analysis of the usage of digoxin in certain clinical conditions, including patients with systolic congestive heart failure, atrial fibrillation or after myocardial infarction. The authors analyzed the available current data and summarized the results of their observations, reviewed the latest guidelines recommended by American College of Cardiology / American Heart Association and European Society of Cardiology for each subgroup of patients. Given the potential risks and benefits of digoxin and the availability of alternative drugs, the authors note a certain effectiveness of digoxin in patients with decompensated heart failure such as atrial fibrillation, if the high heart rate can not be controlled. In other defined subgroups of patients with atrial fibrillation and systolic heart failure or acute phase of myocardial infarction positive role of digoxin was discovered. Summary results of studies with digoxin treatment will provide useful information for the general practitioners.

Key words: digoxin, atrial fibrillation, heart failure, myocardial infarction, mortality.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- Ross D. Principles of cardiac diagnosis and treatment : a surgeon's guide (second edition) / D. Ross, T. English, R. McKay. – London : Springer-Verlag, 1992. – 144 p.
- Role of digoxin in controlling the ventricular rate during atrial fibrillation: a systematic review and rethinking / P. Maury, A. Rollin, M. Galinier, [et al.] // Research Reports in Clinical Cardiology. – 2014. – Vol. 5. – P. 93–101.
- Eichhorn E. J. Digoxin / E. J. Eichhorn, M. Gheorghide // Prog Cardiovasc Dis. – 2002. – Vol. 44. – P. 251–266.
- Dec G. W. Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure / G. W. Dec // Med Clin North Am. – 2003. – Vol. 87. – P. 317–337.
- Relation of digoxin use in atrial fibrillation and the risk of all-cause mortality in patients ≥ 65 years of age with versus without heart failure / M. Shah, M. Tsadok, C. A. Jackevicius, [et al.] // Am J Cardiol. – 2014. – Vol. 114. – P. 401–406.
- Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study / M. P. Turakhia, P. Santangeli, W. C. Winkelmayer, [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 64. – P. 660–668.
- Chaggar P. S. Is foxglove effective in heart failure? / P. S. Chaggar, S. M. Shaw, S. G. Williams // Cardiovasc Ther. – 2015. – Vol. 33. – P. 236–241.
- Stucky M. A. Digoxin: its role in contemporary medicine / M. A. Stucky, Z. D. Goldberger // Postgrad Med J. – 2015. – Vol. 91. – P. 514–518.
- Батушкин В. В. Ранее дигоксин, сейчас – бета-блокаторы не показаны у больных с фибрилляцией предсердий даже при наличии СН. Насколько оправданы такие рекомендации? / В. В. Батушкин // Кардиология: от науки к практике. – 2014. – № 5 (12). – С. 5–14.
- Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors / M. Packer, M. Gheorghide, J. B. Young, [et al.] // N Engl J Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 1–7.
- Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group / B. F. Uretsky, J. B. Young, F. E. Shahidi, [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1993. – Vol. 22. – P. 955–962.
- The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure / The Digitalis Investigation Group // N Engl J Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 525–533.
- 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.
- Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis / W. B. Hood, A. L. Dans, G. H. Guyatt, [et al.] // J Card Fail. – 2004. – Vol. 10. – P. 155–164.
- 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 128. – P. 1810–1852.

-
16. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker, [et al.] // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.
 17. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation / D. G. Wyse, A. L. Waldo, J. P. DiMarco, [et al.] // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1825–1833.
 18. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation / I. C. Van Gelder, V. E. Hagens, H. A. Bosker, [et al.] // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1834–1840.
 19. Hohnloser S. H. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial / S. H. Hohnloser, K. H. Kuck, J. Lilienthal // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 1789–1794.
 20. Increased mortality among patients taking digoxin – analysis from the AFFIRM study / M. G. Whitbeck, R. J. Charnigo, P. Khairy, [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1481–1488.
 21. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure / D. Roy, M. Talajic, S. Nattel, [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2667–2677.
 22. Heist E. K. Rate control in atrial fibrillation: targets, methods, resynchronization considerations / E. K. Heist, M. Mansour, J. N. Ruskin // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 2746–2755.
 23. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study / S. D. Corley, A. E. Epstein, J. P. DiMarco, [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 1509–1513.
 24. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study / J. Carlsson, S. Miketic, J. Windeler, [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1690–1696.
 25. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study / G. Opolski, A. Torbicki, D. A. Kosior, [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 126. – P. 476–486.
 26. Is there an association between external cardioversions and long-term mortality and morbidity? Insights from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management study / C. S. Elayi, M. G. Whitbeck, R. Charnigo, [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 4. – P. 465–469.
 27. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial / M. Gheorghide, G. C. Fonarow, D. J. van Veldhuisen, [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1489–1497.
 28. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study / P. Hallberg, J. Lindbäck, B. Lindahl, [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63. – P. 959–971.
 29. Murphy S. A. When “digoxin use” is not the same as “digoxin use”: lessons from the AFFIRM trial / S. A. Murphy // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1465–1467.
 30. Does digoxin increase the risk of ischemic stroke and mortality in atrial fibrillation? A nationwide population-based cohort study / T. F. Chao, C. J. Liu, S. J. Chen, [et al.] // *Can J Cardiol.* – 2014. – Vol. 30. – P. 1190–1195.
 31. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study / J. V. Freeman, K. Reynolds, M. Fang, [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 8. – P. 49–58.
 32. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF) / J. B. Washam, S. R. Stevens, Y. Lohhnygina, [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385. – P. 2363–2370.
 33. Gjesdal K. Digitalis: a dangerous drug in atrial fibrillation? An analysis of the SPORTIF III and V data / K. Gjesdal, J. Feyzi, S. B. Olsson // *Heart.* – 2008. – Vol. 94. – P. 191–196.
 34. Friberg L. Digoxin in atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort study of Atrial Fibrillation (SCAF) / L. Friberg, N. Hammar, M. Rosenqvist // *Heart.* – 2010. – Vol. 96. – P. 275–280.
 35. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / C. T. January, L. S. Wann, J. S. Alpert, [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 64. – P. 2071–2104.

36. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. J. Camm, P. Kirchhof, G. Y. Lip, [et al.] // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.
37. The previous use of digoxin does not worsen early outcome of acute coronary syndromes: an analysis of the ARIAM Registry / J. C. Garcia-Rubira, M. Calvo-Taracido, F. Francisco-Aparicio, [et al.] // *Intern Emerg Med.* – 2014. – Vol. 9. – P. 759–765.
38. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction) / E. M. Antman, D. T. Anbe, P. W. Armstrong, [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 671–719.
39. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / P. G. Steg, S. K. James, D. Atar, [et al.] // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619.
40. Digoxin and mortality in survivors of acute myocardial infarction: observations in patients at low and intermediate risk / J. Leor, U. Goldbourt, S. Behar, [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2014. – Vol. 9. – P. 609–617.
41. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm [Electronic resource] / W. B. Hood, A. L. Dans, G. H. Guyatt, [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Mode to access: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002901.pub3/epdf>. – Last access: 17.01.2017.
42. Effectiveness and safety of digoxin among contemporary adults with incident systolic heart failure / J. V. Freeman, J. Yang, S. H. Sung, [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* – 2013. – Vol. 6. – P. 525–533.
43. Digoxin use and lower 30-day all-cause readmission for Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure / A. Ahmed, R. C. Bourge, G. C. Fonarow, [et al.] // *Am J Med.* – 2014. – Vol. 127. – P. 61–70.
44. Digoxin therapy does not improve outcomes in patients with advanced heart failure on contemporary medical therapy / V. V. Georgiopoulou, A. P. Kalogeropoulos, G. Giamouzis, [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2009. – Vol. 2. – P. 90–97.
45. Vamos M. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature / M. Vamos, J. W. Erath, S. H. Hohnloser // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 1831–1838.
46. Atrial Fibrillation 2016 (Management of). ESC Clinical Practice Guidelines // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 2893–2962.

REFERENCES

- Ross D., English T., McKay R. (1992) *Principles of cardiac diagnosis and treatment – a surgeons guide (second edition)*. London, Springer-Verlag, 144 p.
- Maury P., Rollin A., Galinier M., Juillié Y. (2014) Role of digoxin in controlling the ventricular rate during atrial fibrillation: a systematic review and rethinking. *Research Reports in Clinical Cardiology*, vol. 5, pp. 93–101. doi: 10.2147/RRCC.S44919
- Eichhorn E. J., Gheorghiadé M. (2002) Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis*, vol. 44 (4), pp. 251–266. doi: 10.1053/pcad.2002.31591
- Dec G. W. (2003) Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure. *Med Clin North Am*, vol. 87, pp. 317–337. doi: 10.1016/S0025-7125(02)00172-4
- Shah M., Tsadok M., Jackevicius C. A., Essebag V., Behloul H., Pilote L. (2014) Relation of digoxin use in atrial fibrillation and the risk of all-cause mortality in patients ≥ 65 years of age with versus without heart failure. *Am J Cardiol*, vol. 114, pp. 401–406. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.05.013
- Turakhia M. P., Santangeli P., Winkelmayer W. C., Xu X., Ullal A. J., Than C. T., Schmitt S., Holmes T. H., Frayne S. M., Phipps C. S., Yang F., Hoang D. D., Ho P. M., Heidenreich P. A. (2014) Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol*, vol. 64, pp. 660–668. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.060
- Chaggar P. S., Shaw S. M., Williams S. G. (2015) Is foxglove effective in heart failure? *Cardiovasc Ther*, vol. 33, pp. 236–241. doi: 10.1111/1755-5922.12130
- Stucky M. A., Goldberger Z. D. (2015) Digoxin: its role in contemporary medicine. *Postgrad Med J*, vol. 91, pp. 514–518. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-132937

-
9. Batushkin V. V. (2014) Raneje digoksin, seychas – beta-blokatory ne pokazany u bolnykh s fibrillyatsiyey predserdiy dazhe pri nalichii SN. Naskolko opravdany takie rekomendatsii? [Earlier – digoxin, now – the beta-blockers shouldn't be prescribed in atrial fibrillation patients even in the presence of heart failure. How justified are these recommendations?]. *Kardiologiya: ot nauki k praktike*, vol. 12 (5), pp. 5–14. (in Russ.)
10. Packer M., Gheorghade M., Young J. B., Costantini P. J., Adams K. F., Cody R. J., Smith L. K., Van Voorhees L., Gourley L. A., Jolly M. K. (1993) Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med*, vol. 329, pp. 1–7. doi: 10.1056/NEJM199307013290101
11. Uretsky B. F., Young J. B., Shahidi F. E., Yellen L. G., Harrison M. C., Jolly M. K. (1993) Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol*, vol. 22, pp. 955–962. doi: 10.1016/0735–1097(93)90403–N
12. Digitalis Investigation Group (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*, vol. 336, pp. 525–533.
13. Rathore S. S., Curtis J. P., Wang Y., Bristow M. R., Krumholz H. M. (2003) Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*, vol. 289, pp. 871–878. doi: 10.1001/jama.289.7.871
14. Hood W. B. Jr., Dans A. L., Guyatt G. H., Jaeschke R., McMurray J. J. (2004) Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*, vol. 10, pp. 155–164. doi: 10.1016/j.cardfail.2003.12.005
15. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D. E. Jr., Drazner M. H., Fonarow G. C., Geraci S. A., Horwich T., Januzzi J. L., Johnson M. R., Kasper E. K., Levy W. C., Masoudi F. A., McBride P. E., McMurray J. J., Mitchell J. E., Peterson P. N., Riegel B., Sam F., Stevenson L. W., Tang W. H., Tsai E. J., Wilkoff B. L.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, vol. 62, pp. e147–e239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019
16. McMurray J. J., Adamopoulos S., Anker S. D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K., Falk V., Filippatos G., Fonseca C., Gomez-Sanchez M. A., Jaarsma T., Køber L., Lip G. Y., Maggioni A. P., Parkhomenko A., Pieske B. M., Popescu B. A., Rønnevik P. K., Rutten F. H., Schwitter J., Seferovic P., Stepinska J., Trindade P. T., Voors A. A., Zannad F., Zeiher A.; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, Bax J. J., Baumgartner H., Ceconi C., Dean V., Deaton C., Fagard R., Funck-Brentano C., Hasdai D., Hoes A., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., McDonagh T., Moulin C., Popescu B. A., Reiner Z., Sechtem U., Sirnes P. A., Tendera M., Torbicki A., Vahanian A., Windecker S., McDonagh T., Sechtem U., Bonet L. A., Avraamides P., Ben Lamin H. A., Brignole M., Coca A., Cowburn P., Dargie H., Elliott P., Flachskampf F. A., Guida G. F., Hardman S., Jung B., Merkely B., Mueller C., Nanas J. N., Nielsen O. W., Orn S., Parissis J. T., Ponikowski P.; ESC Committee for Practice Guidelines (2012) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, vol. 14, pp. 803–869. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105
17. Wyse D. G., Waldo A. L., DiMarco J. P., Domanski M. J., Rosenberg Y., Schron E. B., Kellen J. C., Greene H. L., Mickel M. C., Dalquist J. E., Corley S. D.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, vol. 347, pp. 1825–1833. doi: 10.1056/NEJMoa021328
18. Van Gelder I. C., Hagens V. E., Bosker H. A., Kingma J. H., Kamp O., Kingma T., Said S. A., Darmanata J. I., Timmermans A. J., Tijssen J. G., Crijns H. J.; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group (2002) A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*, vol. 347, pp. 1834–1840. doi: 10.1056/NEJMoa021375
19. Hohnloser S. H., Kuck K. H., Lillenthal J. (2000) Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet*, vol. 356, pp. 1789–1794. doi: 10.1016/S0140–6736(00)03230–X
20. Whitbeck M. G., Charnigo R. J., Khairy P., Ziada K., Bailey A. L., Zegarra M. M., Shah J., Morales G., Macaulay T., Sorrell V. L., Campbell C. L., Gurley J., Anaya P., Nasr H., Bai R., Di Biase L., Booth D. C., Jondeau G., Natale A., Roy D., Smyth S., Moliterno D. J., Elayi C. S. (2013) Increased mortality among patients taking digoxin—analysis from the

- AFFIRM study. *Eur Heart J*, vol. 34, pp. 1481–1488. doi: 10.1093/eurheartj/ehs348
21. Roy D., Talajic M., Nattel S., Wyse D. G., Dorian P., Lee K. L., Bourassa M. G., Arnold J. M., Buxton A. E., Camm A. J., Connolly S. J., Dubuc M., Ducharme A., Guerra P. G., Hohnloser S. H., Lambert J., Le Heuzey J. Y., O'Hara G., Pedersen O. D., Rouleau J. L., Singh B. N., Stevenson L. W., Stevenson W. G., Thibault B., Waldo A. L.; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators (2011) Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*, vol. 358, pp. 2667–2677. doi: 10.1056/NEJMoa0708789
22. Heist E. K., Mansour M., Ruskin J. N. (2011) Rate control in atrial fibrillation: targets, methods, resynchronization considerations. *Circulation*, vol. 124, pp. 2746–2755. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019919
23. Corley S. D., Epstein A. E., DiMarco J. P., Domanski M. J., Geller N., Greene H. L., Josephson R. A., Kellen J. C., Klein R. C., Krahn A. D., Mickel M., Mitchell L. B., Nelson J. D., Rosenberg Y., Schron E., Shemanski L., Waldo A. L., Wyse D. G.; AFFIRM Investigators (2004) Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*, vol. 109, pp. 1509–1513. doi: 10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11
24. Carlsson J., Miketic S., Windeler J., Cuneo A., Haun S., Micus S., Walter S., Tebbe U.; STAF Investigators (2003) Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol*, vol. 41, pp. 1690–1696. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00332-2
25. Opolski G., Torbicki A., Kosior D. A., Szulc M., Wozakowska-Kaplon B., Kolodziej P., Achremczyk P.; Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study (2004) Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. *Chest*, vol. 126, pp. 476–486. doi: 10.1378/chest.126.2.476
26. Elayi C. S., Whitbeck M. G., Charnigo R., Shah J., Macaulay T. E., Morales G., Gurley J. C., Kakavand B., Thal S., Ching C. K., Khaykin Y., Verma A., Barrett C., Bai R., Di Biase L., Patwardhan A., Moliterno D. J., Natale A.; AFFIRM Study Investigators (2011) Is there an association between external cardioversions and long-term mortality and morbidity? Insights from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 4, pp. 465–469. doi: 10.1161/CIRCEP.110.960591
27. Gheorghide M., Fonarow G. C., van Veldhuisen D. J., Cleland J. G., Butler J., Epstein A. E., Patel K., Aban I. B., Aronow W. S., Anker S. D., Ahmed A. (2013) Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. *Eur Heart J*, vol. 34, pp. 1489–1497. doi: 10.1093/eurheartj/ehs120
28. Hallberg P., Lindbäck J., Lindahl B., Stenstrand U., Melhus H.; RIKS-HIA group (2007) Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 63, pp. 959–971. doi: 10.1007/s00228-007-0346-9
29. Murphy S. A. (2013) When 'digoxin use' is not the same as 'digoxin use': lessons from the AFFIRM trial. *Eur Heart J*, vol. 34, pp. 1465–1467. doi: 10.1093/eurheartj/ehs087
30. Chao T. F., Liu C. J., Chen S. J., Wang K. L., Lin Y. J., Chang S. L., Lo L. W., Hu Y. F., Tuan T. C., Chen T. J., Chiang C. E., Chen S. A. (2014) Does digoxin increase the risk of ischemic stroke and mortality in atrial fibrillation? A nationwide population-based cohort study. *Can J Cardiol*, vol. 30, pp. 1190–1195. doi: 10.1016/j.cjca.2014.05.009
31. Freeman J. V., Reynolds K., Fang M., Udaltsova N., Steimle A., Pomernacki N. K., Borowsky L. H., Harrison T. N., Singer D. E., Go A. S. (2015) Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 8, pp. 49–58. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002292
32. Washam J. B., Stevens S. R., Lokhnygina Y., Halperin J. L., Breithardt G., Singer D. E., Mahaffey K. W., Hankey G. J., Berkowitz S. D., Nessel C. C., Fox K. A., Califf R. M., Piccini J. P., Patel M. R. (2015) Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet*, vol. 385, pp. 2363–2370. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61836-5
33. Gjesdal K., Feysi J., Olsson S. B. (2008) Digitalis: a dangerous drug in atrial fibrillation? An analysis of the SPORTIF III and V data. *Heart*, vol. 94, pp. 191–196. doi: 10.1136/hrt.2006.108399
34. Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. (2010) Digoxin in atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Heart*, vol. 96, pp. 275–280. doi: 10.1136/hrt.2009.175786
35. January C. T., Wann L. S., Alpert J. S., Calkins H., Cigarroa J. E., Cleveland J. C., Conti J. B., Ellinor P. T., Ezekowitz M. D., Field M. E., Murray K. T., Sacco R. L., Stevenson W. G., Tchou P. J., Tracy C. M., Yancy C. W. (2014)

2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 64, pp. e1–76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022

36. Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y., Schotten U., Savelieva I., Ernst S., Van Gelder I. C., Al-Attar N., Hindricks G., Prendergast B., Heidbuchel H., Alfieri O., Angelini A., Atar D., Colonna P., De Caterina R., De Sutter J., Goette A., Gorennek B., Heldal M., Hohloser S. H., Kolh P., Le Heuzey J. Y., Ponikowski P., Rutten F. H. (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, vol. 31, pp. 2369–2429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278

37. Garcia-Rubira J. C., Calvo-Taracido M., Francisco-Aparicio F., Almendro-Delia M., Recio-Mayoral A., Reina Toral A., Aramburu-Bodas O., Gallego García de Vinuesa P., Cruz Fernández J. M., Alcántara A. G., Hidalgo-Urbano R. (2014) The previous use of digoxin does not worsen early outcome of acute coronary syndromes: an analysis of the ARIAM Registry. *Intern Emerg Med*, vol. 9, pp. 759–765. doi: 10.1007/s11739-013-1032-9

38. Antman E. M., Anbe D. T., Armstrong P. W., Bates E. R., Green L. A., Hand M., Hochman J. S., Krumholz H. M., Kushner F. G., Lamas G. A., Mullany C. J., Ornato J. P., Pearle D. L., Sloan M. A., Smith S. C., Alpert J. S., Anderson J. L., Faxon D. P., Fuster V., Gibbons R. J., Gregoratos G., Halperin J. L., Hiratzka L. F., Hunt S. A., Jacobs A. K., Ornato J. P. (2004) ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*, vol. 44, pp. E1–E211. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.014

39. Steg P. G., James S. K., Atar D., Badano L. P., Blömostrom-Lundqvist C., Borger M. A., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F., Gershlick A. H., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M. J., Mahaffey K. W., Valgimigli M., van 't Hof A., Widimsky P., Zahger D. (2012) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, vol. 33, pp. 2569–2619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215

40. Leor J., Goldbourt U., Behar S., Boyko V., Reicher-Reiss H., Kaplinsky E., Rabinowitz B. (2014) Digoxin and mortality in survivors of acute myocardial infarction: observations in patients at low and intermediate risk. *Cardiovasc Drugs Ther*, vol. 9, pp. 609–617. doi: 10.1007/BF00878094

41. Hood W. B., Dans A. L., Guyatt G. H., Jaeschke R., McMurray J. J. (2014) Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*, no. 4, p. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002901.pub3/epdf> (accessed 17.01.2017)

42. Freeman J. V., Yang J., Sung S. H., Hlatky M. A., Go A. S. (2013) Effectiveness and safety of digoxin among contemporary adults with incident systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, vol. 6, pp. 525–533. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000079

43. Ahmed A., Bourge R. C., Fonarow G. C., Patel K., Morgan C. J., Fleg J. L., Aban I. B., Love T. E., Yancy C. W., Deedwania P., van Veldhuisen D. J., Filippatos G. S., Anker S. D., Allman R. M. (2014) Digoxin use and lower 30-day all-cause readmission for Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *Am J Med*, vol. 127, pp. 61–70. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.08.027

44. Georgiopoulou V. V., Kalogeropoulos A. P., Giamouzis G., Agha S. A., Rashad M. A., Waheed S., Laskar S., Smith A. L., Butler J. (2009) Digoxin therapy does not improve outcomes in patients with advanced heart failure on contemporary medical therapy. *Circ Heart Fail*, vol. 2, pp. 90–97. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.807032

45. Vamos M., Erath J. W., Hohnloser S. H. (2015) Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J*, vol. 36, pp. 1831–1838. doi: 10.1093/eurheartj/ehv143

46. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castella M., Diener H.-Ch., Heidbuchel H., Hendriks J., Hindricks G., Manolis A. S., Oldgren J., Popescu B. A., Schotten U., Van Putte B., Vardas P. (2016) Atrial Fibrillation 2016 (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines. *Eur Heart J*, vol. 37 (38), pp. 2893–2962. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>

Стаття надійшла в редакцію 25.02.2017 р.

Випадок сифілітичного ураження серцево-судинної системи.
Особливості перебігу сифілітичного міокардиту
72

Случай спазма коронарных сосудов с развитием
ангинозного приступа после приема амигрена
87

Нормальная анатомия и врожденные аномалии коронарных
артерий и их роль в клиническом течении ишемической болезни
сердца у пациентов с признаками коронарного атеросклероза
93