



Сердечные гликозиды в современной клинической практике

Гуревич М.А. • Гаврилин А.А.

Гуревич Михаил Александрович – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 688 94 59.
E-mail: magurevich@mail.ru

Гаврилин Алексей Александрович – клинический ординатор, кафедра терапии факультета усовершенствования врачей¹

В статье с позиции доказательной медицины рассматривается применение сердечных гликозидов в лечении хронической сердечной недостаточности, пароксизмальных тахикардий, а также для контроля частоты сокращений желудочков при постоянной форме фибрилляции предсердий. С учетом результатов современных клинических исследований показана возможность замены сердечных гликозидов препаратами групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов

рецепторов ангиотензина II, диуретиков, блокаторов кальциевых каналов, β-адреноблокаторов с целью уменьшения риска токсического действия гликозидов, а в некоторых случаях и улучшения прогноза заболевания и качества жизни.

Ключевые слова: сердечные гликозиды, дигоксин, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, зофеноприл, верапамил, эсмолол, ландиолол.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

История сердечных гликозидов (СГ) насчитывает не одну сотню лет. Упоминание о применении листьев наперстянки (*Digitalis purpurea*) есть в трудах Диоскорида и Галена. Леонард Фукс (Leonhard Fuchs) в книге *Historia stirpium* (1542) рекомендует наперстянку для рассасывания водянки. Первым научным описанием эффектов листьев наперстянки медицина обязана английскому врачу, ботанику, химику и геологу Уильяму Витерингу (William Withering),

наблюдавшему 163 больных водянкой. В 1785 г. он опубликовал свой основной труд «Отчет о наперстянке и некоторых аспектах ее медицинского применения» (*An account of the Foxglove and some of its medical uses*), в котором был впервые отмечен высокий риск интоксикации, описаны симптомы передозировки – редкий пульс, тошнота, рвота, слабость, холодный пот, нарушение зрения, галлюцинации, смерть – и даны рекомендации при первых же ее признаках уменьшать дозу [1].



Сердечные гликозиды

Действующее вещество (торговое название)	$T_{1/2}$	Терапевтическое окно
Дигитоксин (Дигифтон)	6–7 дней	0,15–0,5 мг в сутки, внутрь
Дигоксин (Дигоксин)	34–51 час	Максимальная суточная доза – 1,25 мг, поддерживающая доза – 0,125–0,75 мг
Ланатозид Ц (Целанид)	–	Высшие дозы: внутри – разовая 0,0005 г, суточная 0,001 г; внутривенно – разовая 0,0004 г, суточная 0,0008 г
Ландыша листьев гликозид (Коргликارد, Коргликон)	–	Высшие разовая доза при внутривенном введении – 1 мл, суточная – 2 мл
Строфантин-К (Строфантин К)	24 часа – полное выведение; не кумулируется	Внутривенно, внутримышечно, внутривенно капельно, взрослым в дозе 250 мкг с последующими инъекциями по 100 мкг/ч до общей дозы 1000 мкг за 24 часа
Убаин (Строфантин-Г)	1–3 дня	Внутривенно, медленно. Суточная доза не должна превышать 1 мг, что соответствует 4 мл раствора для инъекций. Поддерживающая доза, как правило, не превышает 0,25 мг (1 мл) в сутки

В современной клинической практике СГ находят широкое применение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и тахикардия – пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП), пароксизмальная наджелудочковая тахикардия – являются основными показаниями для назначения СГ.

По данным Росстата, в 2011 г. число больных сердечно-сосудистой патологией увеличилось на 3,8 млн человек (распространенность составила 26,6 на 1000 человек населения) [2]. В развитых странах сердечная недостаточность наблюдается у 1–2% взрослого населения и более чем у 10% лиц старше 70 лет [3]. ФП в мире страдает около 2% населения, в Европейском союзе насчитывается более 6 млн больных. Отмечается достоверное увеличение заболеваемости ФП с возрастом: так, после 80 лет она достигает 10% [4, 5]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2012 г., применение дигоксина возможно для урежения частоты желудочковых сокращений при фракции выброса ниже 45% в случае невозможности использовать β -адреноблокаторы (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) [6]. Данное ограничение в первую очередь связано с узким терапевтическим окном и высоким риском токсических эффектов гликозидов, особенно в пожилом возрасте. Использование современных лекарственных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

(иАПФ), диуретиков, β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов – позволяет по возможности избежать назначения дигоксина.

СГ используются для лечения ХСН благодаря их способности усиливать сократимость миокарда и уменьшать проводимость, снижая частоту сердечных сокращений. Воздействуя на Na/K-АТФазу, СГ контролируют не только внутриклеточный градиент натрия и калия, но и экспрессию генов и тканевой рост [7]. Увеличение сократительной способности миокарда осуществляется в результате ингибирования Na/K-АТФазы. Возросшая концентрация внутриклеточного натрия ограничивает выброс кальция через $3Na^+/Ca^{2+}$ -обмен – ведущий путь захвата кальция саркоплазматическим ретикулом с помощью Ca-АТФазы – и уменьшает индуцированное кальцием высвобождение кальция во время сопряжения возбуждения и сокращения миокарда. Таким образом, токсическое действие СГ обусловлено избыточным ингибированием Na/K-АТФазы, аккумуляцией кальция внутри клетки («кальциевая перегрузка»), и «спонтанным» высвобождением кальция из саркоплазматического ретикула, которое служит триггером замедления постдеполяризации и сердечных аритмий [8]. Помимо этого ведущего механизма проаритмогенного действия СГ патофизиологические исследования последних лет выявили еще один механизм, приводящий к ионному дисбалансу в кардиомиоцитах. Связывание СГ с рецептором Na/K-АТФазы запускает сигнальный каскад, в который вовлекается Src-киназа, приводящая к фосфорилированию тирозина в рецепторах эпидермального фактора роста, в результате чего выделяются активные формы кислорода, нарушающие адекватное функционирование ионных каналов клетки [9].

В таблице приведены часто используемые СГ и указаны их важные фармакокинетические свойства. Сочетание крайне узкого терапевтического окна с большим временем полувыведения ($T_{1/2}$), свойственное практически всем препаратам, за исключением строфантина-К, увеличивает риск развития токсических эффектов. У пожилых пациентов отмечается значительное увеличение периода полувыведения. Так, $T_{1/2}$ дигоксина у лиц старше 65 лет составило 69,6 часа против 36,8 часа у лиц моложе 65 лет [10].

К концу XX в. в международной клинической практике уже широко применялись иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина-1, β -адреноблокаторы, и сравнение эффективности этих препаратов с гликозидами при лечении ХСН



имело большое значение. Группа по изучению дигиталиса (Digitalis Investigation Group – DIG) к 1997 г. завершила рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, в котором на протяжении 37 месяцев наблюдали 7500 пациентов. Оказалось, что добавление дигоксина в дозе 0,25 мг/сут к базовой терапии диуретиками и иАПФ не привело к снижению смертности: через 37 месяцев смертность в группе пациентов, получавших дигоксин, составила 34,8%, а в группе приема плацебо – 35,1%. Однако в группе приема дигоксина было отмечено снижение частоты госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН на 6% [11]. Более детальное изучение данных этого исследования позволило выявить преимущества СГ среди пациентов высокого риска. Из 7500 пациентов были отобраны больные с высоким риском смерти, которых распределили в 3 группы: пациенты с III–IV функциональным классом по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA), фракцией выброса левого желудочка менее 25%, кардио-торакальным индексом выше 55%. При их сравнении с группой плацебо отмечено снижение общего риска смерти от прогрессирования ХСН или госпитализации на 35%, а общая смертность от любых причин в группе лечения дигоксином среди пациентов высокого риска снизилась на 12% [12].

Данные исследования валсартана при сердечной недостаточности – Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial), включившего 5010 человек, позволили оценить результаты комбинированной терапии дигоксином и валсартаном. Применение дигоксина достоверно ассоциировалось с увеличением общей смертности (21,1% против 15,0% в группе пациентов, не получавших дигоксин, $p < 0,001$) и количеством госпитализаций из-за сердечной недостаточности (19,1 и 10,1% соответственно, $p < 0,001$) [13].

В настоящее время СГ широко применяются у пациентов с постоянной формой ФП для контроля частоты сокращений желудочков. Так же, как и ХСН, эта патология наиболее распространена среди пациентов пожилого и старческого возраста (до 15% среди лиц 80 лет и старше) [14], и назначение СГ этой категории больных связано с особенно высоким риском интоксикации. Исследование AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management), сравнившее стратегии контроля ритма и частоты сердечных сокращений у больных ФП, достоверно показало отрицательное влияние дигоксина. В группе пациентов, получавших дигоксин,

отмечено статистически значимое увеличение смертности от любых причин на 41% (отношение шансов (ОШ) 1,41, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19–1,67, $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смертности – на 35% (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,06–1,71, $p = 0,016$), аритмогенной смертности – на 61% (ОШ 1,61, 95% ДИ 1,12–2,3, $p = 0,009$) [15]. Преобладание именно аритмогенной смертности можно объяснить токсическим и проаритмогенным действием дигоксина.

Однако в исследованиях дигоксина получены противоречивые данные. В этой связи представляется целесообразным отметить результаты длительного наблюдения за без малого 1700 пациентами после отмены дигоксина. За 2 года было госпитализировано на 18% больше пациентов, прекративших прием дигоксина, по сравнению с теми, кто продолжил лечение этим препаратом, при этом по параметру общей смертности достоверных различий получено не было [16].

В нашей клинике мы практикуем ведение пациентов с ХСН и/или постоянной формой ФП с использованием препаратов групп иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина-1, диуретиков, β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов. Назначение пациенту СГ на длительный срок возможно только при неэффективности перечисленных групп препаратов, а зачастую и их комбинаций, а также при наличии индивидуальных противопоказаний к приему этих препаратов.

При лечении пациентов с ХСН, особенно в сочетании с ишемической болезнью сердца, диффузным и/или постинфарктным кардиосклерозом, нами отмечена и подтверждена при последующем наблюдении в течение нескольких лет высокая эффективность применения препарата иАПФ зофеноприла (Зокардис, Berlin-Chemie AG / Menarini Group, Германия) в дозе 15–30 мг/сут в комбинации с индапамидом 2,5 мг/сут или гидрохлортиазидом 12,5–25 мг/сут. Зофеноприл достоверно снижает на 15% проявления сердечной недостаточности, риск повторного инфаркта миокарда, уменьшает потребность в нитратах [17]. Помимо гипотензивного действия препарат показал еще один важный в лечении ХСН и ишемической болезни сердца эффект – антиангинальный – благодаря своей способности снижать общее периферическое сопротивление сосудов и уменьшать пред- и постнагрузку на сердце [18].

За последние годы тактика ведения пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий претерпела некоторые изменения. Многоцентровое рандомизированное



контролируемое исследование AFFIRM, включившее 4060 пациентов с ФП, продемонстрировало равнозначность методов восстановления синусового ритма и контроля частоты сокращений желудочков [19]. Однако наличие постоянной формы ФП в долгосрочной перспективе повышает риск прогрессирования проявлений ХСН. Изучение лекарственных средств, используемых для контроля частоты сокращений желудочков (β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, СГ), позволило выявить преимущества препаратов группы блокаторов кальциевых каналов дилтиазема и верапамила. На основании исследования уровня мозгового натрийуретического пептида, увеличение концентрации которого достоверно указывает на прогрессирование ХСН [20], было показано, что прием 360 мг дилтиазема или 240 мг верапамила в сутки у пациентов с постоянной формой ФП приводит к снижению уровня этого пептидного гормона, что коррелирует с увеличением толерантности к физической нагрузке [21]. Наша практика подтверждает данные, полученные другими исследователями. Большинство наших пациентов с постоянной формой ФП и фракцией выброса левого желудочка более 40%, длительно принимавшие до госпитализации дигоксин в дозе 0,125–0,25 мг, отмечают улучшение состояния после замены дигоксина на верапамил. Выраженный, стойкий эффект мы наблюдаем при назначении пролонгированной формы верапамила – препарата Изоптин СР 240 мг (Abbott GmbH Ko & KG, Германия).

Дигоксин широко используется в неотложной кардиологии для купирования тахикардий в виде внутривенных инъекций 1 мл 0,25% раствора. Однако и в этой области применения СГ существует альтернатива. Так, в России доступен кардиоселективный β -адреноблокатор ультракороткого действия эсмолол (Бревиблок, Baxter Healthcare, Великобритания), применяемый в виде внутривенных инъекций в дозе 0,5 мг/кг в течение 1 минуты (нагрузочная доза) с последующим введением 50 мкг/кг в минуту.

При недостаточной эффективности уже через 10 минут можно повторить нагрузочную дозу. Одним из современных ультракоротких β -адреноблокаторов, доказавших в нескольких контролируемых исследованиях свою более высокую эффективность в купировании тахикардий по сравнению с дигоксином, является ландиолол (в России пока не сертифицирован). При ФП ландиолол эффективно контролировал частоту сокращений желудочков у 48% пациентов, в то время как с помощью дигоксина целевых значений частоты сокращений желудочков удалось достигнуть лишь у 13,9% [22].

Таким образом, в настоящее время отмечается сужение спектра показаний для назначения СГ как в долгосрочной перспективе, так и в urgentных ситуациях. Но, несмотря на это, СГ сохраняют свое место в комбинированной терапии у пациентов с систолической дисфункцией и низкой фракцией выброса (< 40%). Длительная терапия дигоксином требует тщательного контроля лечащего врача с целью выявления первых признаков гликозидной интоксикации. Учитывая большой разброс продолжительности периода полувыведения дигоксина среди разных возрастных групп, мы считаем целесообразным выполнять контрольное измерение уровня дигоксина в сыворотке крови через 2 и 4 недели от начала лечения (терапевтическая концентрация в сыворотке 0,5–2,0 нг/мл) в случае медленного насыщения в дозе 0,125–0,5 мг/сут. При необходимости быстрого насыщения, когда пациент получает 0,5–1,0 мг дигоксина, а затем по 0,25–0,75 мг каждые 6 часов в течение 2–3 дней, после чего больного переводят на поддерживающую дозу 0,125–0,25 мг/сут, контроль уровня дигоксина в сыворотке необходимо провести на 3–4-й день и через 10–12 дней от начала терапии. Такой двукратный контроль сывороточной концентрации дигоксина позволяет максимально точно подобрать дозу с учетом индивидуальных особенностей фармакокинетики препарата у пациента и минимизировать риск токсического действия. ☺

Литература (References)

1. Wilkins MR, Kendall MJ, Wade OL. William Withering and digitalis, 1785 to 1985. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6461):7–8.
2. Российский статистический ежегодник. 2012. М.: Росстат; 2012. 786 с. (Statistical Yearbook of Russia. 2012. Moscow: Rosstat; 2012. 786 p. Russian).
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–46.
4. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, 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, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. 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*. 2010;31(19):2369–429.
5. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the



- projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119–25.
6. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, 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 JJ, 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 BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P; ESC Committee for Practice Guidelines. 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*. 2012;14(8):803–69.
 7. Xie Z, Askari A. Na(+)/K(+)-ATPase as a signal transducer. *Eur J Biochem*. 2002;269(10):2434–9.
 8. Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:23–49.
 9. Tian J, Cai T, Yuan Z, Wang H, Liu L, Haas M, Maksimova E, Huang XY, Xie ZJ. Binding of Src to Na⁺/K⁺-ATPase forms a functional signaling complex. *Mol Biol Cell*. 2006;17(1):317–26.
 10. Cheng JW, Rybak I. Use of digoxin for heart failure and atrial fibrillation in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(5):419–27.
 11. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525–33.
 12. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, Metra M, Aban IB, Greene SJ, Adams KF, McMurray JJ, Ahmed A. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(5):551–9.
 13. Butler J, Anand IS, Kuskowski MA, Rector T, Carson P, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Digoxin use and heart failure outcomes: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Congest Heart Fail*. 2010;16(5):191–5.
 14. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949–53.
 15. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegar MM, Shah J, Morales G, Macaulay T, Sorrell VL, Campbell CL, Gurley J, Anaya P, Nasr H, Bai R, Di Biase L, Booth DC, Jondeau G, Natale A, Roy D, Smyth S, Moliterno DJ, Elayi CS. Increased mortality among patients taking digoxin – analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*. 2013;34(20):1481–8.
 16. Ahmed A, Gambassi G, Weaver MT, Young JB, Wehrmacher WH, Rich MW. Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2007;100(2):280–4.
 17. Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J*. 2007;153(3):445.e7–14.
 18. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D. Long-term clinical experience with zofenopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(8):973–82.
 19. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825–33.
 20. Maeder MT, Rickenbacher P, Rickli H, Abbühl H, Gutmann M, Erne P, Vuilliminet A, Peter M, Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP; TIME-CHF Investigators. N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the Trial of Intensified versus standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1148–56.
 21. Ulmoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111(2):225–30.
 22. Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, Atarashi H, Seino Y, Yamashita T, Shimizu W, Aiba T, Kitakaze M, Sakamoto A, Ikeda T, Imai Y, Daimon T, Fujino K, Nagano T, Okamura T, Hori M; J-Land Investigators. Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting β 1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). *Circ J*. 2013;77(4):908–16.

Cardiac glycosides in up-to-date clinical practice

Gurevich M.A. • Gavrilin A.A.

Gurevich Mikhail Aleksandrovich – MD, PhD, Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School¹
 ✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
 Tel.: +7 (495) 688 94 59.
 E-mail: magurevich@mail.ru

Gavrilin Aleksey Aleksandrovich – Resident physician, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School¹

The article reviews the use of cardiac glycosides in patients with chronic heart failure, paroxysmal tachyarrhythmia and chronic atrial fibrillation (rate control). According to the recent studies results cardiac glycosides may be substituted by angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, diuretics, calcium antagonists and beta-adrenoceptor blockers in order to

decrease the risk of cardiac glycoside toxicity and, in some cases, to improve quality of life and prognosis of the patients.

Key words: cardiac glycosides, digoxin, chronic heart failure, atrial fibrillation, angiotensin-converting enzyme inhibitors, zofenopril, verapamil, esmolol, landiolol.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation