

Клинические рекомендации и мнение экспертов по применению антиаритмических препаратов в реальной практике

О.Н. Миллер¹, А.В. Сыров^{2,3}, В.Л. Дошчичин⁴, Т.В. Павлова⁵, А.В. Тарасов⁶

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №6» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

✉miller.olga@list.ru

Аннотация

В статье дана информация только о широко применяемых в российской клинической практике антиаритмических препаратах, к которым относятся пропafenон, амиодарон, соталол, лапаконитин. По каждому из препаратов существует определенное количество исследований, в которых оценивалась не только эффективность, но и безопасность их назначения. С одной стороны, лечение аритмий в клинической практике традиционно считается непростой задачей из-за обилия разновидностей аритмий, порой высокой агрессивности антиаритмиков с возможностью развития проаритмогенных и экстракардиальных осложнений. С другой – перед нами часто коморбидный пациент, имеющий не только выраженную структурную патологию сердца, но и другие сопутствующие состояния, что следует учитывать при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения того или иного нарушения ритма сердца. Необходимо помнить, что основным соображением назначения антиаритмических препаратов всегда должно являться равновесие между эффективностью и безопасностью лекарственного средства, поскольку надо четко представлять себе цель лечения и соблюдать все меры предосторожности во избежание еще больших проблем, чем та, по поводу которой проводится терапия.

Ключевые слова: антиаритмическая терапия, пропafenон, амиодарон, соталол, лапаконитин.

Для цитирования: Миллер О.Н., Сыров А.В., Дошчичин В.Л. и др. Клинические рекомендации и мнение экспертов по применению антиаритмических препаратов в реальной практике. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 43–50. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190328

Lecture

Clinical guidelines and expert opinion on the use of antiarrhythmic drugs in actual practice

Olga N. Miller¹, Andrei V. Syrov^{2,3}, Vladimir L. Doshchitsin⁴, Tatiana V. Pavlova⁵, Aleksei V. Tarasov⁶

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

²People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³Consulting and Diagnostic Center №6, Moscow, Russia;

⁴Central State Medical Academy of the Russian Federation President's Executive Office, Moscow, Russia;

⁵Samara State Medical University, Samara, Russia;

⁶National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

✉miller.olga@list.ru

Abstract

The article provides information only on antiarrhythmic drugs which are widely used in Russian clinical practice and include propafenone, amiodarone, sotalol and lappaconitine. There is a certain number of studies which investigated not only an efficacy but also a safety of each of these drugs. On the one hand, the treatment of arrhythmias in clinical practice has traditionally been considered a challenge because of the abundance of types of arrhythmias, and sometimes because of the aggressive action of antiarrhythmic drugs with the possibility of proarrhythmic and extracardiac complications. On the other hand, we often deal with a comorbid patient who has not only the evident structural disorder of the heart, but also comorbidity that should be considered when selecting the diagnostic algorithm and treatment regimen for a particular heart rhythm disorder. It is important to remember that a key point for a prescription of antiarrhythmic drugs should always be a balance between the efficacy and safety of the drug, since one must clearly realize the purpose of the treatment and take all precautions to avoid even more problems than those for which therapy is performed.

Key words: antiarrhythmic therapy, propafenone, amiodarone, sotalol, lappaconitine.

For citation: Miller O.N., Syrov A.V., Doshchitsin V.L. et al. Clinical guidelines and expert opinion on the use of antiarrhythmic drugs in actual practice. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 43–50. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190328

Нарушения ритма сердца (НРС) являются одним из самых сложных разделов клинической кардиологии. Значительные трудности представляет не столько купирование, сколько предупреждение рецидивирования аритмий. Более того, применение того или иного антиаритмического препарата (ААП), направленное на устранение аритмии, может вызвать проаритмические эффекты и/или тяжелые осложнения. Важным аспектом становится желание самого пациента длительно применять ААП. Для этого необходимо ответить на вопрос, продлевает ли такое лечение его жизнь, ведет ли к улучшению ее качества, вызывает ли побочные и нежелательные эффекты? Наиболее важным следствием всех исследований, посвященных ААП, должен стать более обдуманный подход

к лечению конкретного НРС. При назначении ААП необходимо знать не только механизм действия препарата, но и помнить о том, что часто перед нами полиморбидный пациент. Несмотря на значительные успехи в разработке новых инвазивных технологий по лечению тахикардий, ААП остаются основными средствами для терапии. С позиций современной доказательной медицины оправданным является назначение только тех лекарственных средств, которые доказали не только свою эффективность, но и высокую безопасность по результатам многоцентровых клинических исследований. Однако недостаток доказательной базы определяет сложность выбора ААП и часто не позволяет в полной мере оценить безопасность препарата у конкретного пациента. Существен-

ные различия имеются и в инструкциях к препаратам, рекомендациях и реальной клинической практике. Кроме того, в рекомендациях, в том числе российских, большое внимание уделяется ААП, отсутствующим в российской клинической практике.

Цель статьи – обсуждение ААП, широко применяемых именно в России.

На практике до сих пор клиницисты используют классификацию E. Vaughan Williams [1], предложенную в 1984 г., которая имеет ряд недостатков:

- 1) является гибридной, поскольку класс I и IV – это блокаторы ионных каналов, класс II – блокаторы рецепторов, класс III – комбинированное действие на процессы реполяризации потенциала действия;
- 2) влияние, характерное для определенного класса веществ, может быть вызвано разными механизмами. Например, удлинение потенциала действия может быть следствием блокирования одного или нескольких калиевых каналов или активностью натриевых и кальциевых каналов;
- 3) предусматривает антиаритмическое действие в результате блокирования каналов и токов, однако не предусматривает, что и активация каналов или рецепторов может привести к антиаритмическому эффекту;
- 4) не является полной, так как не включает α -адреноблокаторы (АБ), холинергические агонисты, дигиталис и аденозин;
- 5) базируется на данных, полученных на здоровых тканях;
- 6) не учитывает того, что ААП могут оказывать свое влияние разным образом – замедляя тахикардию, прекращая таковую или предотвращая ее возникновение.

Классификация сильно упрощает проблему механизмов антиаритмического воздействия и тем самым может создать ошибочное впечатление о том, что мы знаем об этой проблеме больше, чем есть на самом деле.

Тем не менее она предлагает общую схему характеристики даже для препаратов, трудно поддающихся классификации, что делает ее удобной для практического применения. Различия в исследованном контингенте больных и характере аритмии позволяют рекомендовать тот или иной ААП одним пациентам и не рекомендовать другим, не распространяя данные какого-либо одного исследования на всю популяцию. Проведение антиаритмической терапии (ААТ) требует взвешенного подхода у пациентов, имеющих выраженное структурное поражение сердца (СПС). Однако мы часто манипулируем слишком широким и неоднозначным понятием «структурное поражение сердца». СПС не должно заменять конкретных клинических ситуаций при решении вопроса об индивидуальном выборе эффективного и безопасного ААП как для купирования, так и для профилактики тахиаритмии. Применительно к ААП IA, IC и IV классов противопоказаниями для назначения ААТ являются острый коронарный синдром, выраженная гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) > 14 мм, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 40% и рубцовые изменения в миокарде.

Важнейшим для ААТ стало исследование CAST I (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) 1989 г. [2], в которое включили 1498 больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), имевших ФВ ЛЖ > 40% и бессимптомные или малосимптомные желудочковые аритмии (ЖА); 755 больных получали терапию энкаинидом или флекаинидом, наиболее сильными ААП на тот период времени. 743 лица были включены в группу плацебо. Несмотря на успешное подавление ЖА у 70% пациентов, получавших энкаинид и флекаинид, исследование было остановлено досрочно, поскольку общая смертность за 10 мес увеличилась в 2,5 раза, в том числе аритмогенная – в 3,6 раза по сравнению с группой плацебо. Предполагалось, что больные в исследовании CAST I недостаточно тяжелые, в связи с чем

было начато исследование CAST II [3], в которое отбирались пациенты с давностью ИМ не более 3 мес и ФВ не более 40%. Допускалось наличие устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ). Проводилась терапия ААП IC класса морацизином (Этмозин®) в высоких дозах. Исследование также было остановлено досрочно, поскольку уже в первые две недели возросла кардиальная смертность (2,6% в сравнении с 0,5% в группе плацебо) и шансы на снижение долгосрочной летальности расценивались как невысокие. Впечатление, произведенное на медицинскую общественность исследованиями CAST I и II, оказалось огромным, на основании полученных данных стало складываться устойчивое представление об опасности применения любых ААП I класса, в любых дозах, при любых нарушениях ритма, у больных с любым структурным заболеванием сердца. Вместе с тем анализ результатов CAST показал, что механизмы проаритмического действия флекаинида и энкаинида могут быть специфичны для исследованной категории больных, т.е. при сочетании недавнего ИМ, сниженной ФВ ЛЖ и ЖА, поскольку в предшествующей базе данных по этим препаратам отсутствуют сведения о столь частой и серьезной проаритмии. Эти механизмы состоят в неоднородном замедлении проведения импульсов в миокарде желудочков, особенно на высоте ишемии, и в возникновении зон функциональных блокад в участках ишемизированного миокарда со сниженной лабильностью при внеочередном (более раннем) возбуждении миокарда в случае экстрасистолии, особенно при экстрасистолии типа R на T. При этом создаются условия для возникновения в миокарде волн re-entry, что может привести к фибрилляции желудочков [4]. В таких условиях ААП, которые увеличивают опасность появления зон функциональной блокады и одновременно экстрасистолии, действительно могут быть опасны. Дополнительное назначение β -АБ независимо от других факторов снижало аритмическую смертность на 33% ($p=0,036$). «Легкое» подавление ЖА (малыми и средними дозами препаратов) независимо от других факторов снижало аритмическую смертность на 41% ($p=0,003$) [5, 6].

Метаанализ К. Тео и соавт. 1993 г. касался исключительно больных острым ИМ [7]. По данным метаанализа, изучавшего результаты применения ААП I класса у 11,7 тыс. больных, разница в летальности с группой контроля оказалась сравнительно небольшой (5,6 и 5,0%; отношение рисков – ОР 1,14; $p=0,03$). Между тем результаты этого метаанализа легко распространились на всех больных со СПС, если не учитывать значительное число работ, в которых действие препаратов I класса изучено при довольно широком спектре заболеваний сердца и результаты оказались далеко не столь однозначными, как в исследованиях CAST. В 2006 г. опубликован крупный метаанализ рандомизированных исследований по медикаментозной ААТ, включивший 11,3 тыс. пациентов с различной патологией сердца и фибрилляцией предсердий (ФП) [8]. В нем показано, что препараты IC класса, как и амиодарон, не оказывали достоверного влияния на смертность в сравнении с плацебо. Лишь при сравнении всех ААП I класса амиодарон имел статистически значимое преимущество. Полученные результаты подчеркивают различия ААП IA и IC классов и не дают оснований отказываться от назначения препаратов IC класса у больных с умеренным органическим поражением сердца.

В разных публикациях понятие СПС трактовалось по-разному. На сегодняшний день выявлены (не столько в доказательных исследованиях, сколько эмпирическим путем) лишь отдельные категории больных, у которых риск развития проаритмического действия ААП I класса повышен. Помимо пациентов с ИМ в анамнезе и другими острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС), сюда относятся пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ

(ФВ ЛЖ<40%), кардиомегалией, выраженной ГЛЖ>14 мм (хотя этот критерий также выбран эмпирически), а также со злокачественными ЖА по T. Bigger [9]. В этой ситуации возможно применение β-АБ и амиодарона, поскольку доказаны их антифибрилляторные свойства. Однако у других категорий больных ААП I класса не только являются достаточно безопасными, но нередко оказываются эффективнее амиодарона и лучше переносятся.

Если обратиться к существующим на сегодняшний день рекомендациям по лечению нарушений ритма у различных категорий больных, то и в них запрет на использование ААП I класса у больных со СПС, особенно при наджелудочковых аритмиях, является далеко не столь категоричным, как принято считать. В частности, для препаратов IC класса существует определенное количество исследований, в которых оценивалась не только эффективность, но и безопасность у пациентов с различными органическими заболеваниями сердца. Речь идет о том, какая именно органическая патология сердца и какая степень выраженности таковой должны считаться противопоказаниями к применению конкретного ААП IC класса. На сегодня имеются серьезные выполненные с соблюдением современных принципов доказательной медицины исследования по препаратам IC класса, которые подтвердили возможность их применения у определенных групп больных с органической патологией сердца.

Кокрановский обзор [10] по эффективности и безопасности плановой ААТ у пациентов с ФП после восстановления синусового ритма включил 59 исследований с участием 21 305 человек, в нем показано, что ААП IA, IC, III классов, также как и β-АБ, эффективны в сохранении синусового ритма. Однако некоторые из препаратов повышали риск побочных эффектов, включая проаритмии, в частности соталол, дизопирамид и хинидин могли увеличивать смертность. Возможное положительное влияние ААТ на риск развития инсультов, тромбоэмболий и сердечной недостаточности (СН) в обзоре не продемонстрировано.

Следует ли начинать ААТ в стационаре или амбулаторных условиях? Понятно, что основное беспокойство врачей вызывает риск развития серьезных нежелательных явлений, включая полиморфную ЖТ типа «пируэт». В большинстве исследований, например при ФП, фармакологическую кардиоверсию проводили в стационаре. Исключением составляют небольшие исследования, в которых применялся амиодарон вне стационара, перорально, в низкой дозе [11, 12]. Безопасность назначения ААП IC класса в амбулаторных условиях при ФП оценена P. Alboni и соавт. (2004 г.) [13], которые предложили практический алгоритм применения пропafenона и флекаинида при недавно возникшем эпизоде ФП. Пропafenон и флекаинид для купирования тахикардии назначались амбулаторно пациентам без тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний (средний возраст составил 59±11 лет). Пропafenон в дозировке 600 мг назначен 101 пациенту при массе тела 70 кг или выше либо 450 мг при массе тела менее 70 кг. Флекаинид в дозе 300 мг принимали 64 пациента при массе тела 70 кг или выше и 200 мг при массе тела меньше 70 кг. Среднее время начала терапии после развития пароксизма ФП составило 36±93 мин. Синусовый ритм восстановился у 94% пациентов, среднее время – 113±84 мин. Пропafenон и флекаинид были равноэффективны. Авторы подчеркнули, что принимать решение о возможном начале терапии вне стационара следует индивидуально. У больных с «изолированной ФП» без СПС лечение препаратами IC класса может быть начато и в амбулаторных условиях. У пациентов, не страдающих дисфункцией синусового или атриовентрикулярного (АВ)-узла, при отсутствии блокад ножек пучка Гиса, синдрома удлинённого QT, синдрома Бругада или органического заболевания сердца, возможно само-

стоятельное применение пропafenона, т.е. использование стратегии «таблетка в кармане».

Несколько слов об основных ААП, которые представлены на российском фармацевтическом рынке и используются врачами в реальной клинической практике.

Пропafenон – ААП IC класса. Удлиняет время проведения по синоатриальному узлу и предсердиям. При применении пропafenона происходит удлинение интервала PQ и расширение комплекса QRS. За счет β-адреноблокирующих свойств препарат урежает частоту желудочковых сокращений (ЧЖС) при сохраняющейся тахикардии. Если на фоне лечения отмечено расширение комплекса QRS более чем на 25% либо имеет место удлинение интервала PQ более чем на 50% по сравнению с исходными значениями, необходимо уменьшить дозу или отменить препарат. Действие его начинается через 1 ч после приема внутрь, достигает максимума через 2–3 ч и длится 8–12 ч. Препарат принимают после еды. Для купирования пароксизма ФП пропafenон назначается внутрь в дозе 450–600 мг (стратегия «таблетка в кармане»). Обычно синусовый ритм восстанавливается в течение 2–6 ч. Внутривенно препарат вводится болюсно или в 5% растворе глюкозы в дозе 2 мг/кг массы тела в течение 10–15 мин. Если синусовый ритм не восстановился, через 1,5–2 ч препарат можно ввести повторно в прежней дозе. Внутривенное введение препарата позволяет получить более быстрый результат по сравнению с пероральной формой, поскольку синусовый ритм восстанавливается в течение периода от 30 мин до 2 ч. Максимальная суточная доза для внутривенной формы препарата составляет 560 мг. Пропafenон имеет значительную доказательную базу, в том числе результаты нескольких российских исследований, показавших высокую эффективность и безопасность препарата. Важные данные по применению пропafenона получены в российском исследовании ПРОМЕТЕЙ [14], которое подтвердило его высокую эффективность и безопасность при купировании пароксизмов ФП. Эффективность 600 мг пропafenона (Пропанорм®) при купировании пароксизма ФП составила 83,5%, а время восстановления синусового ритма – 220±60 мин при продолжительности пароксизма на момент приема препарата 22±12 ч.

По данным целого ряда плацебо-контролируемых исследований однократный пероральный прием 450–600 мг пропafenона является эффективным и безопасным при купировании пароксизма ФП. В исследовании G. Boriani и соавт. эффективность перорального приема пропafenона для купирования пароксизма ФП составила 76%, а главное, препарат продемонстрировал высокий профиль безопасности [15]. В метаанализе I. Khan [16] эффективность однократного перорального приема пропafenона в дозе 600 мг составила 56–83% и зависела от длительности пароксизма ФП. Внутривенная форма пропafenона более эффективна в течение первых 2 ч после введения, а в дальнейшем эффективность пероральной и внутривенной формы существенно не различались. В метаанализе V. De-nee и соавт. [17] сравнивалась эффективность перорального приема нагрузочной дозы амиодарона, соталола и пропafenона при купировании недавно возникшей ФП, где продемонстрировано преимущество в скорости восстановления синусового ритма перорального приема пропafenона в дозе 600 мг в течение первых 4 ч. В исследовании D. Antonelli и соавт. [18] изучались оптимальные дозы перорального пропafenона для восстановления синусового ритма (150, 300 и 600 мг) и наиболее эффективной оказалась дозировка именно 600 мг, при использовании которой через 8 ч пароксизм ФП был купирован у 77% пациентов. И.Ю. Лукьяновой и соавт. получены данные по высокой эффективности и безопасности внутривенной формы препарата Пропанорм® на этапе скорой медицинской помощи, составившей 73% в течение 1 ч [19].

В соответствии с действующими рекомендациями пропafenон показан и для плановой ААТ, в частности для профилактики рецидивов ФП у пациентов без СПС [20–22]. Начальная дозировка препарата составляет 150 мг 3 раза в сутки. Возможно увеличение дозы до 300 мг 2 раз в сутки, максимальная суточная доза составляет 900 мг. После начала лечения (или увеличения дозы пропafenона) необходима оценка электрокардиографии (ЭКГ) с анализом интервалов *PQ*, *QRS*. При их клинически значимом увеличении нужно уменьшить дозу или отменить препарат. Пропафенон существенно не удлиняет интервал *QT*. Комбинация с β -АБ или верапамилом повышает безопасность лечения, однако необходимо не допускать выраженной брадикардии менее 50 уд/мин.

Высокая эффективность и безопасность пропafenона при плановой ААТ ФП показана в более ранних исследованиях F. Bellandi и соавт. [23], T. Meinertz и соавт. [24], а также в российском исследовании ПРОСТОП [25], в котором приняли участие 304 пациента с пароксизмальной или персистирующей ФП и СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ ($FV \geq 50\%$), артериальной гипертензией, стенокардией напряжения I–III функционального класса (ФК), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–III ФК, которым с целью сохранения синусового ритма назначался или пропafenон, или амиодарон. Эффективность пропafenона через 12 мес терапии составила 55,7%, амиодарона – 56,4%. Частота госпитализаций как по поводу пароксизмов ФП, так и по поводу декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний между группами пациентов, принимающих пропafenон и амиодарон, не различалась. Обращает на себя внимание большая частота нежелательных явлений при приеме амиодарона, составившая 33,7% (гипо- и гипертиреоз, фотодерматоз, повышение уровня трансаминаз, удлинение интервала *QT*) против пропafenона – 1,97% (только брадикардия). Крайне редко при приеме пропafenона отмечаются синусовая брадикардия, АВ-блокады, нарушение внутрижелудочковой проводимости, металлический привкус, головокружение, тошнота. Совместное применение препарата с дигоксином с целью урежения ЧЖС может увеличивать концентрацию последнего на 60–270%. Использование антагониста витамина К (Варфарин) увеличивает концентрацию пропafenона в плазме на 39%.

Соталол – ААП, часто применяемый в реальной клинической практике по поводу различных аритмий и представляющий собой неселективный β -АБ, действующий как на β_1 - так и β_2 -адренорецепторы. Увеличивает длительность эффективных рефрактерных периодов в предсердных, желудочковых и дополнительных путях проведения (удлинение интервала *PQ* и *QT*, уширение комплекса *QRS*), а также урежает ЧЖС, например при ФП. Максимальный эффект на фоне приема препарата развивается в течение 2–3 дней. При дозировке соталола менее 160 мг таковой проявляет только свойства β -АБ, а дополнительные свойства ААП III класса отсутствуют. Принимать препарат следует за 1–2 ч до еды. Согласно Национальным российским рекомендациям по диагностике и лечению ХСН 2013 г. с увеличением дозы соталола и при нарастании тяжести СН увеличивается опасность проаритмических осложнений, поэтому у больных с ХСН III–IV ФК нежелательно превышать суточную дозу 160 мг. Препарат не используется для купирования ФП из-за низкой эффективности и применяется только для плановой терапии тахикардии для сохранения синусового ритма [26].

В исследовании РАФАС изучалась эффективность удержания синусового ритма в течение года у пациентов с ФП после кардиоверсии [27]. Сравнивались соталол, хинидин в сочетании с верапамилом и плацебо. Хотя бы один рецидив ФП зарегистрирован по Теле-ЭКГ у 83% пациентов, получавших плацебо, у 67% – при приеме соталола и 65% –

при лечении хинидином в сочетании с верапамилом. Повторные эпизоды ФП отмечены у 77% пациентов группы плацебо, 49% – при использовании соталола и 38% – хинидина и верапамила. Таким образом, ААТ достоверно превзошла плацебо, а хинидин в сочетании с верапамилом оказался эффективнее соталола.

По данным A. Waldo и соавт., назначение соталола у пациентов с СН, перенесенным ИМ и ЖА при снижении частоты аритмий, к сожалению, приводило к повышению риска смерти [28]. Отмеченный ранее Кокрановский обзор C. Lafuente-Lafuente и соавт. по безопасности плановой ААТ у пациентов с ФП также показал риск возможного увеличения риска смерти при терапии соталолом [10]. Таким образом, подавление аритмии само по себе не снижает, а может даже повышать риск смерти у отдельных категорий пациентов. Удлинение интервала *QT* при приеме соталола, носящее дозозависимый характер, повышает риск развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий.

Соталол экскретируется большей частью почками, и при хронической болезни почек период полувыведения препарата увеличивается, поэтому при клиренсе (Кл) креатинина (Кр) < 60 мл/мин требуется корректировать период между приемами соталола в соответствии с рекомендациями: при Кл Кр > 60 – 12 ч; Кл Кр 30–59 – 24 ч; Кл Кр 10–29 – 36–48 ч; Кл Кр < 10 – индивидуальный подбор. Дозу препарата следует уменьшать при уровне Кр в сыворотке крови выше 120 мкмоль/л согласно следующим рекомендациям: Кр < 120 мкмоль/л – обычная доза; 120–200 мкмоль/л – 3/4 обычной дозировки; 200–300 мкмоль/л – 1/2 обычной дозы; Кр 300–500 мкмоль/л – 1/4 обычной дозы. Терапия соталолом требует контроля артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, ЭКГ.

По аналогии с другими ААП в начале курса лечения соталолом и при изменении дозы препарата требуется дополнительное обследование, которое включает контроль функции почек, уровня электролитов плазмы крови, ЭКГ с оценкой интервала *QT*. При отмене препарата дозу требуется снижать постепенно, поскольку резкое прерывание терапии может привести к развитию ИМ и тяжелых аритмий. При тиреотоксикозе резкое прекращение приема препарата может усилить симптоматику. Пациент должен быть осведомлен о том, что ему необходимо обратиться к врачу при урежении пульса менее 50 уд/мин. При дисфункции ЛЖ препарат следует использовать с особой осторожностью. На фоне лечения дигоксином, диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и другими необходимо принимать препарат в более низкой начальной дозе, а затем подбирать ее в зависимости от клинической ситуации. При наличии гипокалиемии/гипомагниемии может возрастать степень удлинения интервала *QT*, и тогда увеличивается риск появления ЖТ типа «пируэт». Если у пациентов на фоне терапии появляются артериальная гипотензия (систолическое АД < 100 мм рт. ст.), нарастающая брадикардия (ниже 50 уд/мин), ЖА, АВ-блокада, бронхоспазм, тяжелые функциональные нарушения почек и печени, необходимо снизить дозу соталола или прекратить его прием. Описаны случаи развития депрессии, нарушения сексуальной функции, головокружения, головной боли, тошноты, слабости, утомляемости и одышки. Не рекомендовано совместное применения с ААП IA и III классов.

Лаппаконитина гидробромид (Аллапинин®) – ААП IC класса, является алкалоидом, получаемым из дикорастущего многолетнего растения аконита белоустого семейства лютиковых. Препарат может вызывать удлинение интервала *PQ*, расширение комплекса *QRS*, не влияет на продолжительность интервала *QT*, обладает ваголитическим действием на функцию синусового узла. При появлении синусовой тахикардии на фоне приема препарата возмож-

на комбинация с β -АБ. При приеме препарата внутрь эффект проявляется через 40–60 мин, достигает максимума через 80 мин и продолжается около 8 ч. Назначается ААП в дозе 25 мг каждые 8 ч, а при отсутствии терапевтического эффекта – по 25 мг каждые 6 ч. Возможно увеличение дозы до 50 мг каждые 6–8 ч. В соответствии с инструкцией к препарату максимальная суточная доза составляет 300 мг (12 таблеток). Однако лаптаконитин имеет малую широту терапевтического действия, поэтому возможно развитие тяжелой интоксикации. Препарат применяется только для лечения пациентов без СПС. Выраженные и довольно частые побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (головокружения, головная боль, атаксия, диплопия) значительно ограничивают его применение. Плацебо-контролируемых исследований с препаратом не проводилось, и данные о нем ограничены. Лаптаконитин не зарегистрирован в странах Западной Европы и Америке, поэтому препарат не включен в публикуемые международные рекомендации, обзоры и метаанализы. Официальная инструкция к нему отличается лаконичностью, что серьезно затрудняет принятие решения о возможном назначении препарата у отдельных групп пациентов.

Таким образом, отсутствие доказательной базы не позволяет в должной мере прогнозировать безопасность лаптаконитина в различных клинических ситуациях, что делает его препаратом резерва, который назначают пациентам в основном с вагусзависимыми аритмиями. Важно, что перед назначением лаптаконитина для исключения СПС требуется тщательное обследование пациента на предмет выявления ранних стадий ИБС, ГЛЖ и других скрыто протекающих заболеваний, в частности аритмогенной дисплазии правого желудочка, и таких наследственных аритмогенных синдромов, как синдром Бругада, синдром удлиненного и укороченного интервала QT. После назначения препарата контроль следует проводить через 1–2 ч после очередного приема разовой дозы путем регистрации ЭКГ. Удлинение комплекса QRS на величину более 50% от исходной недопустимо! Препарат выводится почками, при хронической болезни почек период полувыведения удлинится в 2–3 раза, при циррозе печени – в 3–10 раз. Кардинальные побочные эффекты препарата: расширение QRS > 50%, нарушения предсердной и желудочковой проводимости, функции синусового узла, артериальная гипотензия. Встречающееся в клинической практике назначение

комбинации соталола и аллапенина не имеет необходимой доказательной базы, ее безопасность неизвестна, поэтому не может быть рекомендована к применению.

Амиодарон – ААП III класса, является блокатором калиевых каналов, имеет дополнительные α - и β -адреноблокирующие свойства. Препарат урежает ЧЖС, замедляет синоатриальную, предсердную и АВ-проводимость, что приводит к удлинению интервалов PQ, QT, уширению комплекса QRS. Допустимое удлинение интервала QT – не более 500 мс или не более чем на 25% от исходной величины. Не оказывает отрицательного инотропного действия. Для купирования угрожающих жизни ЖА препарат вводится внутривенно из расчета 5–7 мг/кг массы тела в течение 10–15 мин. После купирования устойчивой мономорфной ЖТ необходимо продолжить внутривенную инфузию препарата на 5% растворе глюкозы: 360 мг за первые 6 ч, затем еще 540 мг за 18 ч. В дальнейшем показано продолжение лечения препаратом в таблетированной форме. Рекомендованная суточная доза внутривенно вводимого препарата 1200 мг.

При купировании ФП максимальный эффект амиодарона развивается через 12–24 ч, поэтому на сегодня стало очевидным, что он не является препаратом I-й линии для неотложной терапии недавно возникшего пароксизма, потому что в большинстве случаев не происходит быстрого купирования тахикардии при его внутривенном введении. Предпочтительно введение препарата через центральный катетер, поскольку высок риск развития флебитов. При инфузии более 1 ч через периферическую вену концентрация препарата не должна превышать 2 мг/мл. Необходимо помнить, что при инфузии амиодарона нельзя вводить через тот же катетер целый ряд препаратов, например амиофиллин, цефалоспорины, гепарин, раствор бикарбоната натрия. Необходимо соблюдать осторожность и помнить о взаимодействии с другими лекарственными средствами. В частности, хинолоны, макролиды, ААП I и III класса могут удлинять интервал QT и повышать риск ЖТ типа «пируэт». Совместное применение с дигоксином, β -АБ, верапамилем, клонидином увеличивает риск брадикардии, ухудшает АВ-проводимость и повышает риск остановки сердца. Амиодарон увеличивает концентрацию в крови варфарина и дабигатрана, что ассоциируется с повышенным риском кровотечения, а при сочетании с клопидогрелом подавляет антитромбоцитарный эффект последнего.

Терапевтические эффекты развиваются в среднем через неделю с момента приема препарата внутрь. Препарат накапливается в хорошо перфузируемых органах (печень, легкие и селезенка) и депонируется в жировой ткани. Применение «нагрузочных» доз направлено на более быстрое достижение антиаритмического эффекта. Основной путь выведения с желчью, так как амиодарон имеет низкий плазменный клиренс с незначительной почечной экскрецией. Начальная пероральная доза, разделенная на несколько приемов, составляет от 600 до 800 мг/сут до достижения общей суммарной дозы 10–12 г, а затем переходят на поддерживающую дозу, составляющую обычно 100–200 мг 1 раз в сутки. После прекращения приема длительность действия варьирует от нескольких недель до месяцев, препарат может определяться в плазме крови до 9 мес после отмены. Разрешается применение амиодарона при выраженной систолической СН (ФВ ЛЖ < 40%). Однако остаются сомнения в безопасности длительной терапии препаратом у больных с СН III–IV ФК по NYHA. В частности, исследование SCD-HeFT (The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) показало отсутствие влияния амиодарона на выживаемость пациентов с СН и ФВ ≤ 35% [29]. Аналогичные результаты получены в метаанализе, включившем 8522 пациента с перенесенным в анамнезе ИМ и ХСН [30]. Перед началом длительного лечения необходимо исключить дисфункцию щитовидной железы, заболевания легких, провести консультацию окулиста, исключить гипокалиемию, которая должна быть скорректирована до начала терапии. На фоне приема препарата требуются контроль показателей функции печени, тиреотропного гормона (в том числе и в течение нескольких месяцев после его отмены), проведение рентгенологического исследования легких и функции внешнего дыхания каждые 6 мес. При появлении одышки и/или кашля необходимо неотложное выполнение исследования функции внешнего дыхания и рентгенографии легких, а при необходимости – компьютерной томографии легких для исключения пневмонита (легочного фиброза). При ухудшении зрения требуется исключить поражение зрительного нерва. Препарат часто вызывает тошноту, что может существенно ухудшать качество жизни пациентов. При приеме амиодарона нельзя находиться на солнце из-за повышения фоточувствительности.

С учетом сказанного плановая терапия амиодароном возможна только у пациентов, у которых применение всех других ААП противопоказано или неэффективно и положительный эффект от назначения превышает возможный риск побочных эффектов. Основным показанием для назначения амиодарона являются угрожающие жизни ЖА, что подтверждено рекомендациями FDA (Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США) [31]. Широко применяемая практика купирования пароксизма ФП амиодароном у пациентов без СПС с дальнейшим плановым назначением препарата является не совсем верной на сегодняшний день, поскольку препарат проявляет свой антиаритмический эффект очень поздно, только к 24-му часу внутривенного введения.

Давайте разберем некоторые клинические ситуации. У пациентов со стабильным течением ИБС и нарушениями ритма в виде желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) препаратами 1-й линии являются β-АБ, их необходимо титровать до максимально возможной переносимой дозы, которая будет зависеть от ЧЖС и АД. При неэффективности β-АБ можно рассмотреть назначение соталола или амиодарона. У пациента с пароксизмальной и/или персистирующей формами ФП, с учетом данных исследования ПРОСТОР, за счет наличия β-блокирующих свойств пропafenона возможно применение такового для профилактики пароксизмов тахикардии у пациентов со стабильным течением ИБС, диастолической СН (ФВ ЛЖ > 40%), что нашло отражение в российских рекомендациях по лечению полимор-

бидных пациентов [32]. У больных с умеренной ГЛЖ < 14 мм препаратами выбора являются β-АБ, а при их неэффективности – пропafenон или комбинация этих ААП.

При выраженной СПС, о которой упоминалось ранее (острый коронарный синдром, ГЛЖ > 14 мм, ФВ ЛЖ < 40%, рубцовые изменения в миокарде), при любом НРС (ЖЭС, ФП, наджелудочковая тахикардия, ЖТ) начинать лечение следует с β-АБ и, если таковые в монотерапии неэффективны, то рассмотреть назначение соталола или амиодарона. При пароксизме ФП, наджелудочковой тахикардии или ЖТ у пациентов с нарушениями показателей гемодинамики на фоне тахикардии методом выбора является электрическая кардиоверсия.

У пациентов без СПС при отсутствии брадикардии применение пропafenона считается практически безальтернативным из-за солидной доказательной базы, подтверждающей высокий уровень эффективности и безопасности (IA). Наличие двух форм, пероральной и внутривенной, дает возможность применять препарат самостоятельно пациентом («таблетка в кармане»), врачом амбулаторного звена и врачом скорой медицинской помощи. Внутривенное введение препарата позволяет получить более быстрое восстановление синусового ритма в сравнении с пероральной формой. При неэффективности пропafenона методами выбора в первые 48 ч с момента пароксизма ФП является либо электроимпульсная терапия, либо применение амиодарона, однако необходимо учитывать отсроченный антиаритмический эффект последнего.

При проведении плановой ААТ ФП препаратом выбора становятся пропafenон у пациентов без брадикардии и лапаконитин при вагусзависимых НРС, когда именно брадикардия провоцирует тахикардию. Для уменьшения риска проаритмий возможна комбинация этих препаратов с β-АБ или верапамилом, нельзя допускать развитие брадикардии менее 50 уд/мин. С учетом малой доказательной базы клинические эффекты при лечении лапаконитином могут быть непредсказуемыми. Соталола является препаратом выбора у пациентов с ИБС. Типичной ошибкой после восстановления синусового ритма считается плановое назначение сразу амиодарона. Он обладает целым рядом тяжелых внесердечных осложнений и должен быть препаратом резерва и назначаться на ограниченное время в минимально эффективной дозе (100–200 мг/сут), прежде всего у пациентов со СПС или готовящихся к хирургическому лечению аритмии. При угрожающей жизни ЖТ или ФЖ методом лечения является имплантация кардиовертера-дефибриллятора. На время ожидания назначается амиодарон, в том числе в сочетании с β-АБ, хотя его эффективность в этой ситуации невелика.

Стоит ли назначать ААП у пациента без СПС с ЖЭС при отсутствии клинической картины? Ответ был дан в экспертном консенсусном документе по тактике и лечению ЖА EHRA/HRS/APHRS 2014 г. [33]. Отмечено, что в ряде работ продемонстрирована связь между нарушением функции ЛЖ и количеством ЖЭС, составляющим 10–25% от всех сердечных сокращений. ЖЭС без СПС имеет благоприятный прогноз и редкие одиночные и неустойчивые ЖА, у пациентов без СПС и наследственных аритмогенных синдромов при отсутствии клинической картины следует рассматривать как вариант нормы. Пациентам с бессимптомной или малосимптомной ЖЭС без СПС и наследственных аритмогенных синдромов не показана ААТ и радиочастотная абляция. Рекомендована беседа, касающаяся этиологии и прогноза заболевания.

Еще одна проблема, которую необходимо обсудить, – это беременные женщины без СПС, но имеющие синусовую тахикардию и/или экстрасистолию. Синусовая тахикардия у беременных диагностируется при частоте 100 уд/мин и более. В большинстве случаев она носит экстракардиальный характер, и такие пациентки в активной ААТ не нуж-

даются. Надо выявить и устранить провоцирующие факторы, влияющие на возникновение тахикардии и экстрасистолии. Если синусовая тахикардия или ЖЭС сопровождаются выраженной симптоматикой, препаратами выбора являются кардиоселективные β -АБ (кроме атенолола), которые можно назначать со II триместра. Если у беременной имеет место сердечно-сосудистое заболевание, то упорная синусовая тахикардия с частотой 120 уд/мин и выше является прогностически неблагоприятным симптомом, так как в этих случаях может быстро развиться СН. В подобных ситуациях также показано назначение кардиоселективных β -АБ (метопролол), особенно у беременных с ЖЭС и систолической дисфункцией ЛЖ. В подавляющем большинстве случаев наджелудочковая экстрасистолия сердца и ЖЭС не являются противопоказанием к естественным родам и не требуют медикаментозного лечения. С целью профилактики плохо переносимых экстрасистол, сопровождающихся выраженной вегетативной симптоматикой, возможно назначение метопролола сукцината, пропafenона, прокаинамида, соталола, согласно классификации лекарственных препаратов по безопасности для плода FDA. Таким образом, в случае выявления доброкачественных аритмий следует успокоить пациенток и исключить из употребления обладающие стимулирующим действием кофеин, алкоголь, табакокурение и т.д. Другие симптомные аритмии рекомендовано лечить методом катетерной абляции до наступления беременности в случае ее планирования [34].

Лечение аритмий в клинической практике традиционно считается непростой задачей. В значительной степени это действительно так благодаря обилию разновидностей аритмий и их сочетаний, достаточно высокой агрессивности ААТ и риску серьезных осложнений. Согласно Р. Фогоросу основными принципами ААТ являются:

- 1) необходимость избегать назначения ААП всегда, когда это возможно. Использование ААП оправданно в 2 случаях: при потенциально опасной для жизни аритмии и выраженной симптоматике;
- 2) необходимость устанавливать агрессивность терапии в строгом соответствии с целью лечения;
- 3) важность соблюдения всех мер предосторожности при использовании ААП [35].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Vaughan Williams EM. J Clin Pharmacol 1984; 24: 129–47.
2. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med 1989; 321: 406–12.
3. Greene H, Roden D, Katz R et al. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: first CAST ... then CAST-II. J Am Coll Cardiol 1992; 19 (5): 894–8.
4. Pratt C, Brater D, Harrell F et al. Clinical and regulatory implications of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. Am J Cardiol 1990; 65: 103–5.
5. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I: mortality results. JAMA 1982; 247: 1707–14.
6. Friedman LM, Byington RP, Capone RJ et al, for the Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. Effect of propranolol in patients with myocardial infarction and ventricular arrhythmia. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 1–8.
7. Teo K, Yusuf S, Furberg D. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. JAMA 1993; 270 (13): 1589–95.
8. Burgess C, Kilborn J, Keech C. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis. Eur Heart J 2006; 27 (23): 2846–57.
9. Bigger T. Definition of benign versus malignant ventricular arrhythmias: Targets for treatment. Am J Cardiol 1983; 52: 47–54.

10. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero M, Bergmann J, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: CD005049.
11. Grönfeld G, Ehrlich J, Hohnloser S. Comparison of outpatient vs inpatient direct current cardioversion of atrial fibrillation: safety, efficacy and cost savings. Eur Heart J (Suppl.) 2003; 19: 24.
12. Istomina T, Serdechnaya E, Kulminkaya L et al. Efficacy and safety of sinus rhythm restoration with amiodarone and propafenone in out patients, economic aspects. Rational Pharmacother Cardiol 2010; 6 (6): 779–88.
13. Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill in pocket" approach. N Engl J Med 2004; 351: 2384–91.
14. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Вертлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2005; 4 (4): 66–9. [Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Vertluzhskii A.V. et al. Propafenon pri vosstanovlenii sinusovogo ritma u bol'nykh s persistuiushchei formoi fibrillatsii predserdii. "PROMETEJ" – otkrytoe, mul'tisentrovoe, pilotnoe issledovanie v Rossiiskoi Federatsii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2005; 4 (4): 66–9 (in Russian).]
15. Boriani G, Capucci A, Lenzi T et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. Chest 1995; 108: 355–8.
16. Khan I. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2001; 37 (2): 542–7.
17. Deneer V, Borgh M, Kingma J et al. Oral antiarrhythmic drugs in converting recent onset atrial fibrillation. Pharm World Sci 2004; 26 (2): 66–78.
18. Antonelli D, Darawsha A, Rimbrot S et al. Propafenone dose for emergency room conversion of paroxysmal atrial fibrillation. Harefuah 1999; 136 (11): 857–9.
19. Лукьянова И.Ю., Кузнецов А.В., Комарницкий В.М., Козырева А.Г. Изучение эффективности и безопасности препаратов для медикаментозной кардиоверсии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе. Скорая медицинская помощь. 2017; 4: 43–7. [Luk'ianova I.Yu., Kuznetsov A.V., Komarnitskii V.M., Kozyreva A.G. Izuchenie effektivnosti i bezopasnosti preparatov dlia medikamentoznoi kardioversii u bol'nykh s paroksizmal'noi formoi fibrillatsii predserdii na dogospital'nom etape. Skoraiia meditsinskaia pomoshch'. 2017; 4: 43–7 (in Russian).]
20. 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.
21. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским Кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ). 2017. [Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Klinicheskie rekomendatsii Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva spetsialistov po klinicheskoi elektrofiziologii, aritmologii i elektrokardiomuliatzii (VNOA) v sotrudnichestve s Rossiiskim Kardilogicheskim obshchestvom (RKO) i Assotsiatsii serdechno-sosudistykh khirurgov Rossii (ASSKh). 2017 (in Russian).]
22. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).
23. Bellandi F, Simonetti I, Leoncini M et al. Long-term efficacy and safety of propafenone and sotalol for the maintenance of sinus rhythm after conversion of recurrent symptomatic atrial fibrillation. Am J Cardiol 2001; 88 (6): 640–5.
24. Meinertz T, Lip GY, Lombardi F et al. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rythmol/Rytmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study). Am J Cardiol 2002; 90 (12): 1300–6.
25. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (пропанорма®) и амиодарона (кордарона®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Многоцентровое открытое рандомизированное, проспективное, сравнительное исследование PROSTOP. Рос. кардиол. журн. 2010; 4: 56–72. [Miller O.N., Starichkov S.A., Pozdnyakov i dr. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniia propafenona (propanorma®) i amiodarona (kordarona®) u bol'nykh s fibrillatsiei predserdii na fone arteriial'noi gipertonii, ishemiicheskoi bolezni serdtsa i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti s sokhranenoj sistolicheskoi funktsiei levogo zheludochka. Mnogotsentrovoye otkrytoe randomizirovannoye, prospektivnoye, sravnitel'noye issledovanie PROSTOP. Ros. kardiolog. zhurn. 2010; 4: 56–72 (in Russian).]

26. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14, 7 (81). [Natsional'nye rekomendatsii OSSH, RKO i RNMOТ po diagnostike i lecheniu KhSN (chetvertiy peresmotr). Serdechnaia nedostatochnost'. 2013; 14, 7 (81) (in Russian).]
27. Fetsch T, Bauer P, Engbering R et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. Eur Heart J 2004; 25: 1385–94.
28. Waldo A, Camm A, de Ruyter H et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. Survival With Oral d-Sotalol. Lancet 1996; 348: 7–12.
29. Bardy G, Lee K, Mark D et al; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005; 352 (3): 225–37.
30. Piccini J, Berger J, O'Connor C. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J 2009; 30: 1245–53.
31. RxList, amiodarone.
32. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2017; 16 (6). [Komorbidnaia patologiya v klinicheskoi praktike. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2017; 16 (6) (in Russian).]
33. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J et al. EHRA/HRS/APHS expert consensus on ventricular arrhythmias. Europace 2014; 16 (9): 1257–83.
34. Adamson D, Nelson-Piercy C. Managing palpitations and arrhythmias during pregnancy Heart 2007; 93 (12): 1630–6.
35. Фогорос Р. Антиаритмические средства. М.: Бином, 2009. [Fogoros R. Antiaritmicheskie sredstva. M.: Binom, 2009 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Миллер Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. неотложной терапии, эндокринологии и проф. патологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: miller.olga@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0903-1757>

Сыров Андрей Валентинович – канд. мед. наук, ассистент каф. общей врачебной практики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; зав. кардиологическим отд-нием ГБУЗ КДЦ №6

Дошцин Владимир Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: vlad.dos@mail.ru

Павлова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ

Тарасов Алексей Владимирович – д-р мед. наук, зав. отд-нием хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБОУ НМИЦ ПМ. E-mail: a730tv@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4277-1711>

Olga N. Miller – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University. E-mail: miller.olga@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0903-1757>

Andrei V. Syrov – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia, Consulting and Diagnostic Center №6

Vladimir L. Doshchitsin – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy of the Russian Federation President's Executive Office. E-mail: vlad.dos@mail.ru

Tatiana V. Pavlova – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University

Aleksei V. Tarasov – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Preventive Medicine. E-mail: a730tv@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4277-1711>

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019