

# Выбор антиаритмического препарата для долгосрочной терапии фибрилляции предсердий: акцент на состоянии щитовидной железы

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП) — одна из наиболее распространенных клинически значимых сердечных аритмий. Заболеваемость ФП составляет 0,5% у людей в возрасте от 40–50 лет и увеличивается до 5–15% по достижении 80–89 лет [1–5]. Проблема ФП актуальна и для Украины: по данным за 2011 год, распространенность ФП (вместе с трепетанием предсердий) в нашей стране составила 1,2% среди городского и 0,6% — среди сельского населения [6]. ФП имеет очень сложную патофизиологию и находится в сильной зависимости от фоновых сердечных и экстракардиальных заболеваний, в том числе от патологии щитовидной железы (ЩЖ). Известно, что одним из условий сохранения структуры сердца и функции сердечно-сосудистой системы являются нормальные уровни тиреоидных гормонов, тогда как при дисфункции ЩЖ (гипо-, гипертиреоз) в миокарде возникают структурно-функциональные изменения, способные привести к развитию ФП [7–9]. По существующим данным, ФП — самое частое нарушение сердечного ритма у больных с гипертиреозом с распространенностью до 20% [10]. Гипотиреоз также повышает риск развития ФП — напрямую или через развитие сердечной недостаточности, частой спутницы мерцательной аритмии [9, 11, 12]. При этом на сердце влияет не только клинически выраженная тиреоидная дисфункция, но и субклинический гипо-/гипертиреоз.

Заболевания ЩЖ весьма распространены в Украине (по данным за 2011 год, патология ЩЖ составляла 46,7% от общего количества эндокринопатий, на тот момент в стране было зарегистрировано порядка 1,8 млн тиреоидных больных) и их распространенность постоянно растет, что связано с целым рядом факторов, среди которых неблагоприятная экологическая ситуация, радиационные техногенные катастрофы, высокие психоэмоциональные нагрузки населения и разбалансированность суточных рационов [13–16]. Ситуацию усугубляет йододефицит, обусловленный географическим положением Украины, которому подвержены порядка 70% населения страны [17]. Недостаток йода сопряжен с развитием йододефицитных заболеваний, таких как разные формы зоба (диффузный, узловой) и гипотиреоз [18, 19]. Кроме того, проблема йододефицита тесно связана с проблемой йодиндуцированных заболеваний, возникающих вследствие неправильной профилактики недостаточности йода при помощи йодированных продуктов, йодированной соли и йодсодержащих препаратов. В условиях избыточного поступления йода в организм могут развиваться аутоиммунный тиреоидит и тиреотоксикоз [20]. По данным за 2011 год, распространенность диффузного зоба (II-III степени), узлового зоба, гипотиреоза, тиреотоксикоза и тиреоидитов (среди которых основную массу представляет аутоиммунный тиреоидит) в Украине составляла 434,6; 531,5; 184,2;

117,9 и 347,7 на 100 тыс. населения соответственно [13]. Таким образом, вероятность наличия у украинского кардиологического пациента заболевания ЩЖ является очень высокой, и такая возможность должна учитываться при ведении больных с ФП. Потенциальные сложности, связанные с подобным коморбидным фоном, обусловлены повышением риска рецидивов ФП и тиреоидных осложнений долгосрочной антиаритмической терапии.

## Профилактика рецидивов ФП при помощи антиаритмических препаратов

Целью долгосрочной терапии мерцательной аритмии с применением антиаритмических препаратов (ААП) является поддержание синусового ритма (СР) и профилактика рецидивов ФП. Такое лечение тормозит электрическое ремоделирование миокарда, замедляя прогрессирование ФП, улучшает показатели гемодинамики посредством восстановления сократительной функции предсердий, повышает качество жизни через контроль симптомов заболевания и повышение толерантности к физической нагрузке, а также снижает риск развития тромбоэмболических осложнений ФП. В настоящее время стратегию восстановления и поддержания СР считают приоритетной и активно применяют в лечении большинства пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП при отсутствии выраженной органической патологии сердца. В большинстве европейских стран с этой целью используются ААП флекаинид, соталол, пропафенон и амиодарон, при этом по причине минимального риска развития проаритмии и большей силы доказательств в пользу антиаритмической эффективности предпочтение отдается двум последним ААП (пропафенону и амиодарону) [6, 21, 22]. Следует сказать, что выбирая из этих двух ААП, врачи часто ориентируются только на антиаритмическую активность, уделяя недостаточно внимания профилю безопасности препарата. Известно, что антиаритмическая эффективность амиодарона в профилактике рецидива ФП несколько выше эффективности пропафенона: количество пациентов, которых надо пролечить в течение года для профилактики одного рецидива мерцательной аритмии, составляет 3 для амиодарона и 5 — для пропафенона [6, 21]. Тем не менее, у амиодарона есть побочные эффекты, на которые нельзя не обращать внимания, в особенности у пациентов с ФП в комбинации с клиническими/субклиническими заболеваниями ЩЖ.

## Тиреотоксические эффекты и антиаритмическая активность амиодарона

Амиодарон (антиаритмик III класса, дополнительно обладающий эффектами I, II и IV классов ААП) — жирорастворимое йодсодержащее производное бензофурана,

структурно похожее на гормон ЩЖ тироксин. При использовании стандартной дозы амиодарона (200 мг/сут) пациенты получают ежедневно 75 мг йода, что многократно превышает рекомендуемую ежедневную дозу микроэлемента, равную 150–200 мкг [23]. Чрезмерная нагрузка йодом, нарушающая процесс образования тиреоидных гормонов, является одним из механизмов развития амиодарон-ассоциированной дисфункции ЩЖ. Второй механизм связан с самостоятельными проапоптотическим и цитотоксическим эффектами амиодарона и его активного метаболита диэтиламиодарона на ткань ЩЖ, дополняющими цитотоксическую активность йода [24–27]. По данным гистопатологических исследований, применение амиодарона сопровождается нарушениями структуры ЩЖ с лизисом, некрозом и апоптозом тиреоцитов, нарушением архитектоники тиреоидной ткани, отложением липофуцина и расширением эндоплазматической сети [28–30]. Предполагается, что ранний токсический эффект амиодарона на ЩЖ приводит, помимо прочего, к высвобождению аутоантигенов и последующему запуску иммунных реакций, что может стать причиной индукции или манифестации аутоиммунных изменений в ЩЖ. Избыточная нагрузка йодом (первый механизм) вызывает амиодарон-ассоциированный гипотиреоз (ААГ) и амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз (ААТ) 1 типа (обусловлен йодиндуцированным повышением синтеза тиреоидных гормонов в существующих зонах автономии в ЩЖ), цитотоксический/проапоптотический эффекты препарата (второй механизм) запускают развитие ААТ 2 типа (деструктивный тиреоидит с выбросом гормонов из поврежденных участков ЩЖ) [31]. Выявлена взаимосвязь между типом амиодарон-ассоциированной тиреоидной дисфункции и фоновым состоянием ЩЖ. Так, ААГ развивается либо у людей с исходно здоровой ЩЖ, либо (чаще, примерно в 71% случаев [30]) у больных с хроническим аутоиммунным тиреоидитом; ААТ 1 типа встречается преимущественно у больных с исходной патологией ЩЖ, включая узловой зоб, автономию ЩЖ или диффузный токсический зоб; ААТ 2 типа возникает исключительно у людей с исходно здоровой ЩЖ [32–34]. В целом, амиодарон-ассоциированная дисфункция ЩЖ отмечается у 15–20% больных, принимающих этот ААП [31]. Следует отметить, что распространенность тиреоидных побочных эффектов амиодарона в разных странах зависит от уровня потребления йода в той или иной стране: ААГ встречается более часто в регионах с достаточным и высоким потреблением йода, ААТ – в йододефицитных областях [30, 31]. При этом ААГ чаще развивается на ранних этапах терапии амиодароном, тогда как ААТ может возникнуть на любом этапе лечения, даже через месяцы после отмены препарата из-за длительного периода полувыведения (в среднем 100 сут) и медленного высвобождения амиодарона и его метаболитов из депо [34–36]. ААТ является более опасной формой дисфункции ЩЖ, чем ААГ, поскольку гипертиреоз негативно влияет на состояние сердца и течение основного заболевания и, кроме того, может изменять активность антикоагулянтных препаратов из группы антагонистов витамина К и антиаритмическую активность самого амиодарона [30, 37, 38].

ААГ обычно не требует отмены амиодарона и корректируется заместительной терапией L-тироксинем. У больных

без фоновой патологии ЩЖ функция органа после отмены амиодарона, как правило, восстанавливается, у больных с аутоиммунным тиреоидитом высока вероятность перманентного гипотиреоза даже после отмены ААП [31–33]. Препаратами для лечения ААТ являются тионамиды (ААТ 1 типа и смешанные формы) и глюкокортикоиды (ААТ 1 и 2 типа). Если это возможно с точки зрения контроля над сердечной аритмией, терапия амиодароном у больных с ААТ должна быть прекращена, поскольку дальнейший прием ААП может замедлить возврат к эутиреозу и повысить риск рецидива тиреотоксикоза после отмены глюкокортикоидных препаратов. Возможность безопасного возобновления терапии амиодароном после восстановления эутиреоза на данный момент не определена [30, 31]. Пациентам с ААТ на фоне нестабильного заболевания сердца (необходимость быстрого восстановления эутиреоза) или при рецидивирующем/устойчивом тиреотоксикозе может потребоваться тотальная тиреоидэктомия [39–42].

Амиодарон является наиболее активным ААП с общим показателем антиаритмической эффективности 50–78%, тем не менее риск токсического воздействия на ЩЖ и других амиодарон-ассоциированных побочных эффектов обязательно надо учитывать при назначении этого препарата для долгосрочной терапии ФП [43].

### Безопасность и антиаритмическая эффективность пропafenона

Пропафенон относится к ААП IC класса. Обладая широким диапазоном электрофизиологических свойств, наряду с блокадой натриевых каналов, препарат оказывает существенное влияние на активность  $\beta$ -адренорецепторов, а также калиевых и кальциевых каналов [30]. Йод в структуре молекулы пропафенона отсутствует, сама по себе молекула повреждающего действия на ткани ЩЖ и какого-либо влияния на функцию органа не оказывает. В большинстве клинических исследований пропафенон хорошо переносился, вызывая развитие только незначительных побочных эффектов [44–50].

Клинические исследования с применением пропафенона для сохранения СР у больных с ФП доказали способность препарата значительно увеличивать промежуток времени до рецидива ФП. В плацебо-контролируемом исследовании PSVT (UK Propafenone Paroxysmal Supraventricular Tachycardia) с участием пациентов с двумя или более рецидивами ФП среднее время до рецидива аритмии составило 11 дней в группе плацебо и более 98 дней – в группе пациентов, получавших пропафенон [51–53]. В сравнительных исследованиях способность пропафенона предотвращать рецидив пароксизмальной ФП была сопоставимой с возможностями флекаинида и превосходила эффекты хинидина и соталола [44]. В роли препарата для поддержания СР после кардиоверсии персистирующей ФП терапевтический успех пропафенона был аналогичен эффективности пероральных форм прокаинамида, дизопирамида, флекаинида, хинидина и соталола [54–56]. Косвенное сравнение пропафенона с одним из современных ААП дронедавроном в рамках метаанализа Freemantle et al. [57] обнаружило, что пропафенон эффективнее предотвращает рецидивы ФП, чем дронедавроном: показатели отношения рисков (ОР) для дронедаврона и пропафенона по сравнению с

плацебо составили 0,59 (95% доверительный интервал 0,45–0,76) и 0,29 (95% ДИ 0,16–0,55) соответственно. И, наконец, при сравнении пропafenона/соталола с амиодароном в исследовании СТАФ (Canadian Trial of Atrial Fibrillation, n=403) амиодарон ожидаемо обеспечил меньшую частоту рецидивов ФП, чем пропafenон или соталол ( $p<0,001$ ), при том что частота побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, была численно выше в группе амиодарона [58]. Высокая антиаритмическая активность пропafenона подтверждается данными из Кокрановского обзора, в котором пропafenон указан как ААП, эффективно предотвращающий рецидивы ФП (ОР рецидива ФП 0,37) [59].

### Амиодарон vs пропafenон: акцент на тиреотоксические эффекты

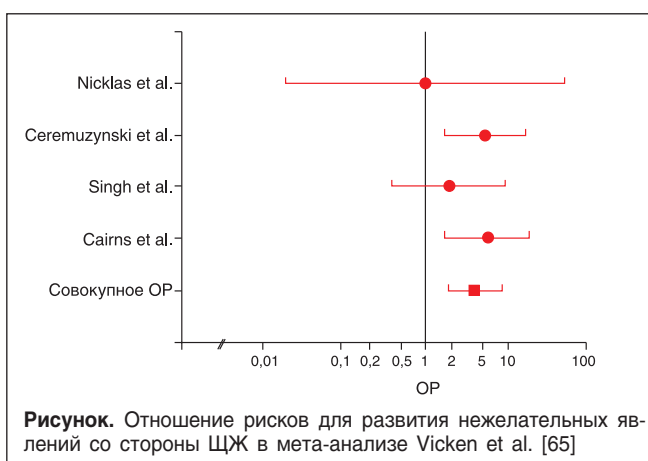
Как говорилось ранее, амиодарон является наиболее эффективным препаратом в профилактике рецидивов ФП, однако распространенные (развиваются у порядка 80% пациентов, получающих амиодарон) потенциально серьезные и продолжительные (могут сохраняться до нескольких месяцев) экстракардиальные токсические эффекты ограничивают использование этого ААП, оставляя его «препаратом последнего выбора» [43, 60–62].

В уже упоминавшемся исследовании СТАФ частота отмены препарата из-за развития нежелательных эффектов составила 18% в группе амиодарона и 11% – в группе соталола/пропafenона ( $p=0,06$ ). Из 36 пациентов, прекративших лечение из-за нежелательных явлений (НЯ) в группе амиодарона, у двоих причиной отмены лечения стал гипотиреоз, и у одного – гипертиреоз [58]. Похожие результаты были получены в двух исследованиях Kochiadakis et al. Первое из этих исследований сравнивало эффективность и безопасность амиодарона и пропafenона в профилактике рецидива ФП и поддержании СР у 146 пациентов с рецидивирующей симптоматической ФП [63]. Пациенты были рандомизированы на терапию амиодароном 200 мг/сут ( $n=72$ ) или пропafenоном 450 мг/сут ( $n=74$ ). Для каждого препарата оценивалась доля пациентов с рецидивами ФП и/или НЯ, требующими отмены ААП. Из 72 пациентов, получавших амиодарон, рецидив ФП возник у 25 человек по сравнению с 33 из 74 пациентов, получавших пропafenон. У 12 больных, получавших амиодарон, и у 2 – пропafenон, развились НЯ, требующие отмены терапии. Таким образом, в этом исследовании амиодарон демонстрировал тенденцию к большей эффективности в плане сохранения СР ( $p=0,058$  по данным анализа с рецидивом аритмии в качестве конечной точки), но это преимущество нивелировалось повышением частоты НЯ, требующих отмены препарата ( $p=0,44$  по данным анализа с комбинацией рецидив ФП+НЯ в качестве конечной точки). Из 17 НЯ, зарегистрированных в этом исследовании в группе терапии амиодароном (12 случаев отмены препарата), 14 были со стороны ЩЖ (8 случаев гипотиреоза и 6 случаев гипертиреоза). В группе пропafenона было два случая отмены терапии из-за НЯ без нарушений со стороны ЩЖ [63].

Второе исследование, выполненное той же группой авторов, имело похожий дизайн и сравнивало эффекты амиодарона, соталола и пропafenона у 214 пациентов с рецидивирующей симптоматической ФП [64]. В этом исследовании

амиодарон был эффективнее пропafenона при оценке частоты рецидивов ФП ( $p<0,05$ ), однако при включении в анализ всех эффектов (рецидивы ФП+НЯ) различие между препаратами становилось статистически незначимым. Из 14 НЯ в группе амиодарона было 6 случаев гипертиреоза и 4 случая гипотиреоза. В группе пропafenона было зарегистрировано одно НЯ, не имеющее отношения к ЩЖ [64].

Для оценки вероятности развития побочных эффектов терапии низкими дозами амиодарона ( $\leq 400$  мг/сут) по сравнению с плацебо Vicken et al. провели мета-анализ четырех исследований (двойные слепые плацебо-контролируемые исследования с периодом наблюдения минимум 12 мес), включивший данные на 1465 больных [65]. Больные с побочными эффектами делились на группы в зависимости от пораженного органа, включая группу НЯ со стороны ЩЖ. Результаты анализа показали, что воздействие амиодарона на ЩЖ в этом диапазоне доз значительно превышало эффекты плацебо (ОР 4,2, 95% ДИ 2,0–8,7,  $p=0,001$ ): воздействие низких доз амиодарона было связано с 4-кратным увеличением риска развития НЯ со стороны ЩЖ, включая клинический гипертиреоз, гипотиреоз, а также требующие лечения субклинические формы дисфункции ЩЖ (рис.). Vicken et al. заключили, что использование амиодарона связано с проблемой развития НЯ, которая может перевесить его потенциально полезные антиаритмические эффекты [65].



**Рисунок.** Отношение рисков для развития нежелательных явлений со стороны ЩЖ в мета-анализе Vicken et al. [65]

ОР – отношение рисков.

### Заключение

Таким образом, ФП является одним из самых распространенных нарушений сердечного ритма, а заболевания ЩЖ – ведущей группой эндокринопатий в Украине, что делает весьма вероятным одновременное присутствие ФП и заболевания ЩЖ у одного и того же украинского пациента. Вероятность такого коморбидного фона должна учитываться при выборе препаратов для лечения ФП, поскольку патология ЩЖ (в том числе субклиническая форма эндокринопатии) может влиять на эффекты некоторых ААП и профиль безопасности долгосрочной антиаритмической терапии.

### Литература

1. Stewart S., Hart C., Hole D., McMurray J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516–521.
2. Go A., Hylek E., Phillips K. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the

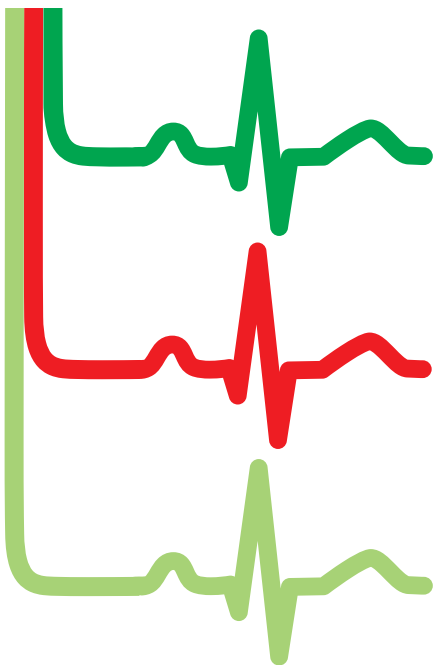
- AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370–2375.
3. Miyasaka Y., Barnes M., Gersh B. et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119–125.
  4. Heeringa J., van der Kuip D., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–953.
  5. Naccarelli G., Varker H., Lin J., Schulman K. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1534–1539.
  6. Асоціація кардіологів України. Асоціація аритмологів України. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи з порушень серцевого ритму Асоціації кардіологів України. Київ. – 2011.
  7. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001; 344: 501–509.
  8. Tang Y., Kuzman J., Said S. et al. Low thyroid function leads to cardiac atrophy with chamber dilatation, impaired myocardial blood flow, loss of arterioles, and severe systolic dysfunction. *Circulation*. 2005; 112: 3122–3130.
  9. Gerdes A., Iervasi G. Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation*. 2010; 122: 385–393.
  10. Klein I. Endocrine disorders and cardiovascular disease. In: Zipes D., Libby P., Bonow R. et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Philadelphia, Pa. W.B. Saunders, 2005, 2051–2065.
  11. Zhang Y., Dedkov E., Tepitsky D. et al. Both Hypothyroidism and Hyperthyroidism Increase Atrial Fibrillation Inducibility in Rats. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013; 6 (5): 952–959.
  12. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167: 609–618.
  13. Ларін О.С., Паньків В.І., Селіваненко М.І., Грачова О.О. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та розвитку медичної допомоги хворим з ендокриною патологією. *Міжнародний ендокринологічний журнал* 2011; 3 (35).
  14. Анциферов М.Б., Свириденко Н.Ю., Филатов Н.Н. Организация основных мероприятий по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом йода. *Клинич. тиреолог.* 2004; № 2, т. 2: 18–21.
  15. Шахтарин В.В., Цыб А.Ф., Разиев Р.А. Эффективность йодказеина для профилактики йодного дефицита. Р.А. Разиев, А.Ф. Цыб, В.В. Шахтарин. Матер. Междунар. конф. «Социально-медицинские аспекты состояния здоровья и среды обитания населения, проживающего в йододефицитных регионах России и стран СНГ». Тверь, 2003: 91–95.
  16. Оцінка йодної забезпеченості територій, постраждалих в результаті аварії на Чернобильській АЕС [Текст] / В. В. Шахтарин [и др.]. *Проблеми ендокринології* 2002; 1: 25–31.
  17. Козярін І.П. Медико-соціальні проблеми профілактики йододефіцитних захворювань. *Мистецтво лікування* 2009; 4 (60): 39–43.
  18. Добровольський Ю.Н., Лебедінська Д.Р. Профілактика і корекція йододефіцитних состояний. *Мистецтво лікування* 2007; 1: 39–47.
  19. Корзун В.Н., Матвієнко А.П., Парац А.М. Гігієнічні проблеми профілактики йододефіцитних захворювань. *Довкілля та здоров'я* 2004; 3 (30): 60–65.
  20. Тимченко А.М. Ендемічний зоб (обговорення консенсусу та шляхів вирішення проблеми). *Міжнародний ендокринологічний журнал* 2006; 3 (5).
  21. Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longas-Tejero M., Bergmann J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD005049.
  22. McNamara R., Tamariz L., Segal J., Bass E. Management of Atrial Fibrillation: Review of the Evidence for the Role of Pharmacologic Therapy, Electrical Cardioversion, and Echocardiography. *Ann Intern Med*. 2003; 139: 1018–1033.
  23. Rao R., McCready V., Spathis G. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 563–8.
  24. Beddows S., Page S., Taylor A. et al. Cytotoxic effects of amiodarone and desethylamiodarone on human thyrocytes. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 4397–403.
  25. Vitale M., Di Matola T., D'Ascoli F. et al. Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress. *Endocrinology* 2000, 141: 598–605.
  26. Di Matola T., D'Ascoli F., Fenzi G. et al. Amiodarone induces cytochrome c release and apoptosis through an iodine-independent mechanism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 4323–30.
  27. Chiovato L., Martino E., Tonacchera M. et al. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology* 1994, 134: 2277–82.
  28. Pitsiavas V., Smerdely P., Li M., Boyages S. Amiodarone induces a different pattern of ultrastructural change in the thyroid to iodine excess alone in both the BB/W rat and the Wistar rat. *Eur J Endocrinol* 1997, 137: 89–98.
  29. Brennan M., Erickson D., Carney J., Bahn R. Nongoitrous (type I) amiodarone-associated thyrotoxicosis: evidence of follicular disruption in vitro and in vivo. *Thyroid* 1995, 5: 177–83.
  30. Миллер О.Н., Белялов Ф.И. Фибрилляция предсердий. Тактика ведения пациентов на догоспитальном, стационарном и амбулаторном этапах. *Российский кардиологический журнал* 2009; 4: 94–111.
  31. Bogazzi F., Tomisti L., Bartalena L. et al. Amiodarone and the thyroid: A 2012 update. *J. Endocrinol. Invest.* 2012; 35: 340–348.
  32. Martino E., Bartalena L., Bogazzi F., Braverman L. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001, 22: 240–54.
  33. Bogazzi F., Bartalena L., Tomisti L. et al. Potassium perchlorate only temporarily restores euthyroidism in patients with amiodarone-induced hypothyroidism who continue amiodarone therapy. *J Endocrinol Invest* 2008, 31: 515–9.
  34. Trip M., Wiersinga W., Plomp T. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991, 91: 507–11.
  35. Newnham H., Topliss D., Le Grand B. et al. Amiodarone-induced hyperthyroidism: assessment of the predictive value of biochemical testing and response to combined therapy using propylthiouracil and potassium perchlorate. *Aust N Z J Med* 1988, 18: 37–44.
  36. Mariotti S., Loviselli A., Murenu S. et al. High prevalence of thyroid dysfunction in adult patients with beta-thalassemia major submitted to amiodarone treatment. *J Endocrinol Invest* 1999, 22: 55–63.
  37. Lu Y., Won K., Nelson B. et al. Characteristics of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up. *Am J Health Syst Pharm* 2008, 65: 947–52.
  38. Kurnik D., Loebstein R., Farfel Z. et al. Complex drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin, and the thyroid gland. *Medicine (Baltimore)* 2004, 83: 107–13.
  39. Lorberboym M., Schachter P. Drug-induced thyrotoxicosis: the surgical option. *Isr Med Assoc J* 2007, 9: 79–82.
  40. Hamoir E., Meurisse M., Defechereux T. et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: too risky or too effective? *World J Surg* 1998, 22: 537–42.
  41. Franzese C., Fan C., Stack B. Surgical management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 129: 565–70.
  42. Gough J., Gough I. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg* 2006, 30: 1957–61.
  43. Camm J. Antiarrhythmic drugs for the maintenance of sinus rhythm: Risks and benefits. *International Journal of Cardiology* 2012; 155: 362–371.
  44. Naccarelli G., Walbrette D., Khan M. et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation. Comparative efficacy and results of trials. *Am J Cardiol* 2003; 91(Suppl): 15D–26D.
  45. Meinertz T., Lip G., Lombardi F. et al. on behalf of the ERAFT Investigators. Efficacy and safety of propafenone sustained release in the prophylaxis of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation (The European Rhythm/Rytmonorm Atrial Fibrillation Trial [ERAFT] Study). *Am J Cardiol* 2002; 90: 1300–1306.
  46. Pritchett E., Page R., Carlson M. et al. for the Rhythmol Atrial Fibrillation Trial [RAFT] Investigators. Efficacy and safety of sustained-release propafenone (propafenone SR) for patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 941–946.
  47. Siddoway L., Roden D., Woosley R. Clinical pharmacology of propafenone. *Pharmacokinetics, metabolism, and concentration-response relations.* *Am J Cardiol* 1984; 54: 9–12.
  48. Connolly S., Hoffer D. Usefulness of propafenone for recurrent paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63: 817–819.
  49. Salerno D., Granrud G., Sharkey P. et al. A controlled trial of propafenone for treatment of frequent and repetitive ventricular premature complexes. *Am J Cardiol* 1984; 53: 77–83.
  50. Fuster V., Ryden L., Asiger R. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on the Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences. Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1231–1265.
  51. Sestito A., Molina E. Atrial fibrillation and the pharmacological treatment: the role of propafenone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 242–253.
  52. PSVT Study. A randomized placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. UK Propafenone PSVT Study Group. *Circulation* 1995; 92: 2550–2557.
  53. McNamara R., Tamariz L., Segal J., Bass E. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003; 139: 1018–1033.
  54. Coplen S., Antman E., Berlin J. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 1990; 82: 1106–1116.
  55. Juul-Moller S., Edvardsson N., Rehnqvist-Ahlberg N. Sotalol versus quinidine for the maintenance of sinus rhythm after direct current conversion of atrial fibrillation. *Circulation* 1990; 82: 1932–1939.
  56. Southworth M., Zarembski D., Viana M., Bauman J. Comparison of sotalol versus quinidine for maintenance of normal sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1629–1632.
  57. Freemantle N., Lafuente-Lafuente C., Mitchell S. et al. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13: 329–345.
  58. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. for the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342: 913–92.
  59. 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 May 16; 5: CD005049.
  60. Fuster V., Ryden L., Cannom D. et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Updates Incorporated Into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: e101–98.
  61. Hilleman D., Miller M., Parker R. et al. Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 138S–45S.
  62. Han T., Williams G., Vanderpump M. Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 2–13.
  63. Kochiadakis G., Igoumenidis N., Hamilos M. et al. Long-term Maintenance of Normal Sinus Rhythm in Patients With Current Symptomatic Atrial Fibrillation\*Amiodarone vs Propafenone, Both in Low Doses. *Chest* 2004; 125: 377–383.
  64. Kochiadakis G., Marketou M., Igoumenidis N. Amiodarone, Sotalol, or Propafenone in Atrial Fibrillation: Which Is Preferred to Maintain Normal Sinus Rhythm? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000; 23 (11 Pt 2): 1883–7.
  65. Vorperian V., Havighurst T., Miller S., January C. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30 (3): 791–8.

Автор обзора Наталья Миццо



# ПРОПАНОРМ®

пропафенону гідрохлорид



**Антиаритмічний препарат Іс класу з помірним  $\beta$ -адреноблокуючим ефектом<sup>1</sup>**

**Препарат першого ряду для проведення фармакологічної кардіоверсії при фібриляції передсердь, що розпочалася нещодавно**

(Клас рекомендацій I та рівень доказовості A)<sup>2</sup>

**Можливість купірування пароксизму фібриляції передсердь в амбулаторних умовах – «таблетка в кишені»**

(Клас рекомендацій IIa та рівень доказовості B)<sup>2</sup>



## Пропанорм®

**Форма випуску:** таблетки, вкриті оболонкою; розчин для ін'єкцій. **Склад:** 1 таблетка містить пропафенону гідрохлориду 150 мг або 300 мг; 1 мл розчину містить пропафенону гідрохлориду 3,5 мг. **Фармакологічні властивості:** пропафенон гідрохлорид відноситься до антиаритмічних препаратів Іс класу. Код АТС C01 BC03. **Показання:** профілактика та лікування вентрикулярних аритмій, пароксизмальних суправентрикулярних тахіаритмій, включаючи пароксизмальну форму тріпотіння/фібриляції передсердь та пароксизмальні кругові тахікардії із залученням АВ-вузла або додаткових провідних шляхів при неефективності стандартної терапії або протипоказаннях для її проведення. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого компоненту препарату; АВ-блокада II та III ступеня за відсутності кардіостимулятора, блокада правої ніжки пучка Гіса одночасно з блокадою однієї з гілок лівої ніжки пучка Гіса (біфасцикулярна блокада) за відсутності кардіостимулятора; неконтрольована хронічна серцева недостатність, кардіогенний шок; тяжка симптоматична синусова брадикардія; синдром слабкості синусового вузла; артеріальна гіпотензія; гіпокаліємія, гіперкаліємія; тяжкі ХОЗЛ; бронхоспазм. **Можливі побічні реакції:** артеріальна гіпотензія, аритмогенні ефекти, брадиаритмія, застійна серцева недостатність; нечіткість зору; втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм і запори; підвищення рівня антинуклеарних антитіл, лейкоцитопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією.**

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Пропанорм®. 2. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation European Heart Journal (2012) 33, 2719-2747.

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією звертайтеся в Представництво «ПРО.МЕД.ЦС Прага а. с.» в Україні. 04655, м. Київ, вул. Богатирська, 1А, 2 поверх. Тел.: (044) 251 71 65, office@promedcs.ua, www.promedcs.ua

**PRO.MED.CS**  
Praha a. s.