

Амиодарон. Что должен знать практикующий врач

А.В. Стародубова

В последние годы в отечественной литературе отмечается всплеск интереса к амиодарону. В настоящее время накоплено достаточно знаний, позволяющих применять этот препарат для лечения и профилактики различных аритмий в свете данных медицины, основанной на доказательствах. В данной работе мы попытались суммировать доступные нам современные сведения об амиодароне и представить информацию, которая позволила бы взвешенно и обдуманно подходить к его назначению.

Общие сведения. Амиодарон считается одним из наиболее эффективных антиаритмических препаратов (ААП). Он создавался в 60-х годах прошлого века как антиангинальный препарат, и его широко назначали в странах Европы для лечения стенокардии. Лишь по счастливому стечению обстоятельств в 70-х годах XX века была обнаружена его способность купировать аритмии. В качестве антиаритмика амиодарон быстро распространился по всему миру, получив заслуженное признание врачей как высокоэффективное средство профилактики и лечения аритмий. Во многом широкому использованию амиодарона способствовали его уникальные свойства, выделяющие его среди всех антиаритмических средств [1]. Из-за большого списка экстракардиальных побочных эффектов амиодарон, несмотря на то что его высокая антиаритмическая эффективность уже была известна, довольно долго считали препаратом резерва. Только в 1985 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США (FDA) официально разрешило использование амиодарона при жизнеугрожающих желудочковых тахикардиях в тех случаях, когда другие лекарства неэффективны или плохо переносятся. Несмотря на такие ограниченные показания к применению, амиодарон является одним из наиболее часто выписываемых антиаритмических препаратов в США. На долю амиодарона приходится около 25% от общего числа назначений всех ААП [2].

Амиодарон – антиаритмическое средство, наиболее часто используемое при лечении злокачественных форм желудочковых и наджелудочковых аритмий, которые сопровождаются тяжелой клинической симптоматикой и/или

угрожают жизни больного и рефрактерны к терапии обычными антиаритмическими препаратами [3].

Фармакокинетика. Амиодарон – это препарат со сложной фармакокинетикой. Отчасти сложный фармакокинетический профиль амиодарона может быть объяснен его крайне высокой липофильностью и большим объемом распределения (66 л/кг), что, в свою очередь, приводит к отсроченному наступлению терапевтического эффекта (от 2 дней до 3 нед при пероральном приеме) и длительному периоду полувыведения [4, 5]. Биодоступность амиодарона при пероральном приеме варьирует от 22 до 86%, в среднем составляя 50%. Первоначальное 50% снижение концентрации в плазме происходит на 3–10-й день после прекращения длительной терапии, что не отражает истинного периода полувыведения, поскольку препарат накапливается в тканях. Считается, что истинный период полувыведения его из тканей может составлять от 13 до 142 дней [6]. Амиодарон метаболизируется в печени системой цитохрома P450 и выводится с калом, выведение амиодарона почками минимально. Активный метаболит амиодарона N-деэтиламиодарон имеет более длительный период полувыведения. Терапевтический диапазон концентрации амиодарона в плазме составляет 0,5–2,5 мг/мл. Но уровень амиодарона в плазме крови, как правило, не коррелирует с терапевтической эффективностью или частотой развития побочных эффектов [2, 7], хотя, по данным некоторых авторов, концентрация амиодарона в плазме, превышающая 2,5 мг/л, связана с повышенным риском нежелательных событий [4].

Фармакодинамика и клеточная электрофизиология. Амиодарон обладает свойствами всех четырех классов ААП и, кроме того, оказывает умеренное α -блокирующее и антиоксидантное действие [3]. Фармакодинамика амиодарона также очень сложна. Электрофизиологические характеристики амиодарона различаются при кратковременном внутривенном введении и при длительном пероральном приеме [6, 9], причем при длительном лечении его терапевтический эффект значительно более выражен. По основным электрофизиологическим свойствам амиодарон относится к III классу ААП по классификации Vaughan Williams, общим свойством которых является способность инактивировать калиевые каналы в мембране кардиомиоцитов и таким образом удлинять трансмембранный потенциал действия. В результате удлинения потенциала действия увеличивается эффективный рефрак-

Антонина Владимировна Стародубова – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

терный период желудочков, предсердий, атриовентрикулярного (АВ) узла, а также дополнительных (аномальных) путей проведения. Длительная пероральная терапия приводит к удлинению рефрактерного периода в большинстве тканей сердца, а после внутривенного введения удлинение не наблюдается или оно незначительно, исключение составляют лишь волокна АВ-узла. Увеличение длительности потенциала действия и эффективного рефрактерного периода желудочков проявляется на ЭКГ удлинением интервала QT [10]. У амиодарона имеются свойства ААП I класса. Он блокирует входящий натриевый ток в фазу 0 потенциала действия. Кроме этого, амиодарон оказывает отчетливое β -блокирующее действие, что может приводить к выраженной синусовой брадикардии, продолжающейся в течение нескольких дней (максимум 3 мес). Но в отличие от традиционных β -адреноблокаторов у амиодарона блокада β -адренорецепторов неконкурентная, поэтому он может оказывать дополнительное ингибирующее действие на данную группу рецепторов и, следовательно, может использоваться в качестве дополнения при необходимости применения β -адреноблокаторов. Он не связывается непосредственно с β -адренорецепторами, но тормозит активацию аденилатциклазы, что ведет к уменьшению числа β -адренорецепторов на мембранах кардиомиоцитов. Помимо вышеуказанных свойств, амиодарон оказывает незначительно выраженное блокирующее действие на медленные кальциевые каналы и обладает α -блокирующим эффектом [1, 2, 4, 6]. Ингибирование превращения тироксина в менее активный трийодтиронин также может вносить определенный вклад в антиаритмогенную активность [11]. Хотя амиодарон и удлиняет интервал QT и скорректированный интервал QT, но эпизоды желудочковой тахикардии типа “пируэт” нехарактерны и встречаются крайне редко (<1% случаев), причем значительно реже, чем при лечении хинидином, прокаинамидом, энкаинидом, флекаинидом, пропафеноном и соталолом [7, 10]. Дезэтиламиодарон оказывает аналогичное действие и может быть даже более мощным, чем амиодарон [2, 12]. Указанные свойства и разносторонние электрофизиологические механизмы воздействия амиодарона способствуют повышению как его безопасности, так и эффективности, что позволяет отнести его к наиболее эффективным антиаритмическим препаратам с доказанной способностью снижать смертность у лиц с кардиальной патологией и желудочковыми аритмиями и самой низкой проаритмогенностью.

Побочные эффекты. При длительной пероральной терапии амиодароном побочные эффекты встречаются несколько чаще, чем при лечении другими эффективными ААП. Возможно появление следующих побочных эффектов: отложений микродепозитов в роговице (90%), невропатий/неврита зрительного нерва (1–2%), депигментации или серо-голубого окрашивания кожи (4–9%), фотосенсибилизации (25–75%), гипотиреоза (6%), гипертиреоза (0,9–2%), токсического воздействия на легкие (1–17%),

гепатотоксичности (повышение уровня ферментов (15–30%), гепатит или цирроз – 3 или 0,6% в год), различных нейropsychических нарушений, наиболее часто встречаются тремор и атаксия (3–35% в зависимости от дозы и длительности лечения). Периферические невропатии нехарактерны (0,3% в год), но могут быть очень тяжелыми и требуют снижения дозы препарата или его полной отмены. Зарегистрированы случаи бессонницы, нарушения памяти, делирий [2, 13–16]. В большинстве случаев побочные эффекты обратимы и исчезают при снижении дозы или прекращении приема амиодарона. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что гипо- и гипертиреоз при лечении амиодароном обычно развиваются у больных с исходным увеличением щитовидной железы или ее дисфункцией [10]. Гипертиреоз может привести к возникновению фибрилляции предсердий (ФП) или желудочковой тахикардии, поэтому при выявлении гипертиреоза терапия амиодароном должна быть прекращена. В некоторых случаях может потребоваться резекция щитовидной железы [14].

Описаны редкие случаи развития фатальных осложнений, таких как фиброз легких, цирроз и брадикардия, вызвавшая остановку сердца [2, 15]. Факторами риска развития фиброза легких служат заболевание легких в анамнезе, доза амиодарона выше 400 мг/кг, высокая общая кумулятивная доза и недавно перенесенные повреждения легкого (кровоизлияние, инфаркт, травма) [16]. Клинические проявления “амиодаронового поражения легких” напоминают острое инфекционное заболевание легких: самая распространенная жалоба – одышка, одновременно наблюдаются небольшое повышение температуры, кашель, слабость. Рентгенологически отмечается диффузная интерстициальная инфильтрация легочной ткани, могут наблюдаться локализованные изменения, в том числе так называемые “воздухосодержащие затемнения”. Лечение “амиодаронового поражения легких” заключается в отмене амиодарона и назначении глюкокортикостероидов [16]. Больные, принимающие амиодарон, обязательно должны находиться под строгим наблюдением врача, для того чтобы можно было своевременно выявить, уменьшить и/или устранить возникшие осложнения. Обычное рутинное обследование не всегда эффективно и, как правило, нечувствительно и неспецифично для выявления токсичности препарата, поэтому ранние стадии формирования фиброза легких могут остаться незамеченными. Хотя в большинстве случаев развитие побочных эффектов связано с высокими дозами амиодарона (дневными или кумулятивными), но описаны и случаи фульминантной, острой пневмотоксичности (чаще всего обратимой) [15]. Поэтому перед назначением терапии амиодароном необходимо тщательно взвесить все факторы и при возможности использовать более безопасные методы лечения (другие ААП или катетерную абляцию). Не следует назначать препарат пациентам с симптоматическим поражением проводящей системы сердца, клинически значимыми,

тяжелыми заболеваниями печени и легких, гипертиреозом. Пациентов необходимо предупреждать о том, что нужно ограничить время пребывания на солнце и использовать солнцезащитные кремы; для того чтобы избежать неблагоприятных лекарственных взаимодействий, прием других лекарственных препаратов должен быть согласован с врачом [2].

Взаимодействия. Амiodарон взаимодействует с множеством лекарств. Наиболее важным является его способность усиливать действие варфарина. В начале терапии амiodароном доза варфарина должна быть уменьшена, и в течение первых месяцев следует тщательно следить за уровнем международного нормализованного отношения (МНО). Также характерно повышение уровня дигоксина, поэтому рекомендуется снизить дозу дигоксина и в дальнейшем, при возможности, мониторировать уровень дигоксина в сыворотке крови. Кроме того, прием амiodарона может приводить к значительному угнетению синусового или АВ-узла, особенно в сочетании с β -блокаторами или антагонистами кальция [7, 18].

Фибрилляция предсердий. Следует отметить, что нет другого такого противоритмического препарата, эффективность и безопасность которого подвергались бы столь тщательному исследованию при различных аритмиях. ADEG, ARCH, ARREST, AVID, BASIS, CAMIAT, CASCADE, CASH, CHF STAT, CIDS, EMIAT, EPAMSA, GEMICA, GESICA, MADIT, MAVERIC, MUSTT, PAT, PIAF, PITAGORA, SCD-HeFT, SPPAF, SSSD и пр. – это список многоцентровых, плацебо-контролируемых и других параллельных исследований, полностью или отчасти посвященных изучению свойств амiodарона. Всего же таких исследований более 30, в них участвовало более 25 тыс. пациентов. Кроме того, данные этих исследований неоднократно подвергались метаанализу [19].

К настоящему времени проведено довольно большое количество исследований по изучению эффективности амiodарона, как в качестве средства для купирования пароксизмов ФП, так и в качестве средства для поддержания синусового ритма. Большинство из них разнородны по дизайну, времени оценки наступления эффекта и виду ФП [1].

Восстановление синусового ритма. В России амiodарон является одним из препаратов, наиболее часто используемых для восстановления синусового ритма [20]. Однако по данным зарубежных авторов, роль амiodарона в фармакологической кардиоверсии ФП ограничена. И в тех случаях, когда восстановление синусового ритма клинически необходимо, терапию ФП у пациентов с левожелудочковой сердечной недостаточностью рекомендуется начинать с ибутилида или дофетилида (не зарегистрированного в РФ). В руководствах российского, европейского и американских кардиологических обществ ВНОК/ACC/АНА/ESC амiodарон рассматривается как альтернативное средство при необходимости восстановления синусового ритма (класс IIa, уровень доказательности A) [20–22].

Поддержание синусового ритма. При ФП важно не только восстановление, но и удержание синусового ритма. И здесь амiodарон является непревзойденным по эффективности препаратом [23]. В исследовании AFFIRM было установлено, что амiodарон достоверно более эффективен в поддержании синусового ритма, чем соталол или ААП I класса [24]. Данные многочисленных исследований и метаанализа свидетельствуют о том, что назначение амiodарона для предупреждения рецидивов ФП эффективнее, чем назначение соталола и пропafenона [25]. По данным метаанализа R.L. McNamara et al., отношение шансов для удержания синусового ритма на фоне приема амiodарона по сравнению с любым контрольным препаратом составило 6,8 (95% доверительный интервал 4,0–11,4, $p < 0,01$) [26]. При применении амiodарона реже отмечались случаи прекращения терапии из-за побочных явлений или проаритмогенного действия, чем при использовании ААП I класса. В исследовании AFFIRM при восстановлении ритма на фоне приема амiodарона не было выявлено различий по частоте возникновения инсультов, качеству жизни, смертности по сравнению с контролем. При назначении ААП в каждом случае необходимо взвешивать пользу и риск от фармакологического поддержания синусового ритма у конкретного больного. Из-за возможных побочных явлений применение амiodарона ограничено случаями клинической манифестации ФП у больных с тяжелыми органическими заболеваниями сердца. Также целесообразно назначение амiodарона пожилым пациентам, предъявляющим жалобы, с клинической манифестацией ФП, поскольку в этом случае опасения в отношении отсроченных неблагоприятных последствий не столь значимы. Кроме того, амiodарон необходим для контроля ритма и/или частоты у пациентов с подозрением на патологию сердца (кардиомиопатию), обусловленную тахикардией. При восстановлении функции сердца возможен переход на менее токсичный ААП [27]. В руководствах ВНОК/ACC/АНА/ESC рекомендуется использовать амiodарон для поддержания синусового ритма у пациентов с выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [20–22].

Контроль частоты. Амiodарон замедляет частоту сокращения желудочков (ЧСЖ) при ФП, даже если восстановление синусового ритма не произошло. Снижение ЧСЖ наблюдается вскоре после внутривенного введения препарата. При этом амiodарон контролирует ЧСЖ так же эффективно, как и дилтиазем, у пациентов в критическом состоянии, но с менее выраженным гипотензивным эффектом [29]. В отличие от амiodарона применение ААП I класса может сопровождаться повышением ЧСЖ за счет ваголитического эффекта, перехода в ФП с АВ-проведением 1 : 1. В руководствах по ФП назначение внутривенного амiodарона по поводу ФП для контроля частоты в острых ситуациях относится к рекомендациям класса IIa, если другие мероприятия неэффективны или противопоказаны

(уровень доказательности С) [21, 22]. В то же время для постоянного или длительного контроля частоты пероральное назначение амиодарона не является терапией первой линии. Если β -блокаторы, антагонисты кальциевых каналов или дигоксин (самостоятельно или комбинированно) неэффективны, то в ряде случаев радиочастотная абляция АВ-соединения и имплантация искусственного водителя ритма могут оказаться предпочтительнее длительного использования амиодарона. Рекомендации по пероральному назначению амиодарона при хронических заболеваниях относятся к классу IIb (уровень доказательности С) [20–22]. Поскольку при ФП длительностью более 48 ч (или неизвестной продолжительности) высок риск эмболии и может потребоваться проведение кардиоверсии, то антикоагулянтную терапию необходимо начать до назначения амиодарона (3 нед варфарин или внутривенный гепарин при отсутствии тромбов по данным чреспищеводной эхокардиографии), терапию варфарином необходимо продолжать в течение 4 нед после восстановления ритма (целевое МНО 2–3) (уровень доказательности В).

Фибрилляция предсердий и ХСН. Установлено, что применение амиодарона не сопровождается ухудшением течения ХСН, кроме того, за счет вазодилатации оно может приводить к улучшению функционального состояния сердца [29]. Важно отметить, что амиодарон значительно реже, чем другие ААП, сам вызывает аритмии. При дополнительном анализе данных исследования CHF STAT (Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy) оценивалось влияние амиодарона на смертность и заболеваемость у пациентов с ФП и ХСН. Пациенты с дилатационной кардиомиопатией были рандомизированы в две группы, одна группа принимала амиодарон (300 мг/дл), а другая – плацебо. У 103 пациентов с исходной ФП применение амиодарона сопровождалось более частым восстановлением синусового ритма, а если МА сохранялась, то ЧСЖ достоверно снижалась. В отличие от результатов исследования AFFIRM у пациентов с восстановленным синусовым ритмом на фоне приема амиодарона отмечалось улучшение выживаемости. А у пациентов с исходным синусовым ритмом случаев возникновения ФП при приеме амиодарона было значительно меньше [30]. При бессимптомной ФП у пациентов с ХСН возможный риск от назначения амиодарона может превышать ожидаемую пользу, в то время как при наличии клинических проявлений ФП пациентам с ХСН назначение амиодарона (или дофетилида) показано.

Фибрилляция предсердий и синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW-синдром). Практически у трети пациентов с WPW-синдромом возникает ФП, которая представляет потенциальную угрозу для жизни. При нарушении гемодинамики необходима прямая незамедлительная кардиоверсия. Прокаинамид и ибутилид предотвращают ускоренное проведение по дополнительным путям и могут использоваться, когда гемодинамическое состояние стабилизировано, но наиболее эффективным

методом лечения является катетерная абляция, которая эффективна в 90% случаев. Амиодарон в большинстве случаев не следует рекомендовать из-за неблагоприятного профиля побочных явлений. Исключение могут составлять пациенты с органическими заболеваниями сердца, которые не являются кандидатами для катетерной абляции, или случаи, когда все другие возможности исчерпаны [31]. Поэтому назначение амиодарона гемодинамически стабильным пациентам с ФП с участием дополнительных путей проведения соответствует рекомендациям класса IIb в руководствах ACC/ANA/ESC (уровень доказательности В) [21, 22].

Фибрилляция предсердий и гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Амиодарон рассматривается как препарат, назначение которого возможно для лечения предсердных нарушений ритма у пациентов с ГКМП, однако эти рекомендации основаны на небольшом количестве нерандомизированных контролируемых исследований. По данным ретроспективного анализа, прием амиодарона у таких пациентов ассоциирован с меньшей частотой электрических кардиоверсий и случаев эмболии, чем прием ААП I класса. В связи с недостаточностью данных некоторые авторы не рекомендуют профилактически использовать его у пациентов с ГКМП. И все-таки амиодарон в настоящее время рассматривается как наиболее эффективный ААП для предотвращения повторных приступов ФП у таких больных [2, 6, 29, 32]. Назначение амиодарона для профилактики повторных приступов ФП у пациентов с ГКМП относится к рекомендациям класса IIa (уровень доказательности С) [20–22].

Фибрилляция предсердий и другие суправентрикулярные тахикардии. Абляция является более эффективным средством первой линии для лечения пациентов с ФП I типа (типичной, истмус-зависимой), чем амиодарон или другие ААП. Хотя амиодарон и эффективен при лечении наджелудочковых тахикардий (АВ-узловых), но катетерная абляция менее токсична и рассматривается как средство первой линии [2].

Желудочковые аритмии. Амиодарон остается популярным средством для лечения желудочковых аритмий, несмотря на более высокую эффективность имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД). В поддержку этого скептики говорят, что ИКД лишь изменяют причину смерти (пациенты умирают не от аритмий, а от сердечной недостаточности) [2].

Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ). В исследовании BASIS (The Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival) было показано, что профилактическое назначение амиодарона в течение 1 года приводило к уменьшению общей смертности и частоты внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов, перенесших ИМ [33]. В канадском и европейском исследованиях CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) и EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) продемонстрировано снижение смертности от аритмии при примене-

нии амиодарона, при том что общая смертность не снижалась. Роль амиодарона у пациентов, перенесших ИМ, с нормальной функцией левого желудочка очень ограничена. В настоящее время предпочтение рекомендуется отдавать β -блокаторам, которые снижают риск ВСС и общей смертности после ИМ, дешевле, не имеют долгосрочных побочных эффектов и являются препаратами выбора для профилактики после ИМ [2, 33, 34].

Желудочковые аритмии и ХСН. В крупном рандомизированном исследовании GESICA (Grupo de Estudio de la Sobrenda en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina) оценивалось профилактическое назначение 300 мг/сут амиодарона пациентам с ХСН II–IV функционального класса по NYHA. Отмечалось достоверное снижение частоты ВСС, смертности, связанной с прогрессированием ХСН, и общей смертности. Кроме того, снизилось число госпитализаций по поводу ХСН. В отличие от этого в исследовании CHF STAT не было достоверных различий по общей смертности между группами, принимавшими амиодарон или плацебо. Приблизительно 2/3 пациентов в исследовании GESICA не страдали ишемической болезнью сердца, в то время как в исследовании CHF STAT только 1/3 пациентов [29, 35]. Таким образом, пока не получено убедительных данных о том, снижает ли амиодарон смертность при ХСН неишемического генеза или нет.

Вторичная профилактика ВСС. В ретроспективном исследовании с участием пациентов, отказавшихся от установки ИКД, амиодарон был столь же эффективен, как и ИКД, и уровни смертности в этих группах не различались. В исследовании CASCADE (The Cardiac Arrest in Seattle: Conventional versus Amiodarone Drug Evaluation) сравнивалось эмпирическое назначение амиодарона и назначение общепринятых ААП под контролем электрофизиологического исследования и/или холтеровского мониторирования ЭКГ. Установлено, что амиодарон снижает частоту рецидивов желудочковых аритмий и улучшает выживаемость в отдаленном периоде у пациентов, выживших после внебольничной остановки сердца, связанной с фибрилляцией желудочков. В трех рандомизированных проспективных исследованиях вторичной профилактики ВСС сравнивались результаты установки ИКД и лечения амиодароном или другими ААП. В исследованиях CIDS и CASH снижение общей смертности в группе ИКД достоверно не отличалось от такового в группе амиодарона. Эффективность амиодарона была сопоставима с эффективностью метопролола в исследовании CASH. Но в крупнейшем из этих трех исследований – AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators) у пациентов, реанимированных и выживших после желудочковых жизнеугрожающих аритмий, отмечалось достоверное снижение общей смертности в группе с установленными ИКД по сравнению с группой пациентов, получавших ААП, большинство из которых принимало амиодарон. В метаанализе этих трех исследований продемонстрировано достоверное относительное снижение общей (27%) и аритмической (53%)

смертности при использовании ИКД [36, 37]. Поэтому ИКД в настоящее время рассматриваются как средство первой линии для вторичной профилактики ВСС.

Дополнительная терапия при установленном ИКД.

Если антиаритмическое устройство имплантировано, то назначение амиодарона, соталола и/или β -адреноблокаторов является обязательным дополнением (класс I показаний), предназначенным для подавления симптомных ЖА (устойчивых и неустойчивых) у больных ХСН. Амиодарон (наряду с соталолом и хирургическими методами лечения аритмий) может быть использован в качестве дополнения к ИКД у пациентов с частой устойчивой ЖТ и фибрилляцией желудочков (класс IIA показаний). Возможно назначение ААП для уменьшения количества разрядов дефибриллятора. В исследовании OPTIC (The Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients) у 412 пациентов с ИКД сравнивалась эффективность трех стратегий медикаментозной профилактики ЖА: амиодарон и β -блокаторы, соталол, монотерапия β -блокаторами. За 1 год наблюдения дефибриллятор срабатывал у 38,5% получавших β -блокаторы, у 24,3% получавших соталол и лишь у 10,3% получавших комбинированную терапию. Различия между группой “амиодарон и β -блокаторы” и двумя другими были статистически достоверны. Весьма интересно то, что антиаритмики, по-видимому, способны снижать и количество “ошибочных” разрядов дефибриллятора, представляющих, как известно, серьезную проблему для пациентов. Но еще одной из весьма серьезных проблем у больных с ИКД является увеличение порога дефибрилляции. Амиодарон может увеличивать порог дефибрилляции, что заставляет подходить с осторожностью к его назначению больным с ИКД [4, 19].

Гипертрофическая кардиомиопатия и желудочковые аритмии. В настоящее время не рекомендуется назначение амиодарона для профилактики ВСС у больных ГКМП, но он является хорошей альтернативой в тех случаях, когда невозможна имплантация антиаритмического устройства или пациент от нее отказывается [2].

Остановка сердца и желудочковые тахикардии.

В небольших исследованиях было показано, что амиодарон безопасен и эффективен для лечения рефрактерных рецидивирующих желудочковых тахикардий. При лечении внебольничного трепетания желудочков, устойчивого к ЭИТ, внутривенное введение амиодарона более эффективно, чем введение лидокаина. У больных с рецидивирующими гемодинамически нестабильными желудочковыми тахикардиями однолетняя выживаемость при внутривенном введении амиодарона в начале лечения и пероральном приеме при выписке составляла 80%. Наилучшие отдаленные результаты у пациентов после ИМ с желудочковыми тахикардиями наблюдались при комбинированной терапии β -блокаторами и амиодароном [2, 38].

Кардиохирургические вмешательства. Еще одной областью использования амиодарона является его приме-

нение для предупреждения ФП после кардиохирургических вмешательств. Фибрилляция предсердий возникает, по разным данным, у 30% больных после аортокоронарного шунтирования, у 50% пациентов после операций по протезированию клапанов и у 70% пациентов, перенесших сочетанные кардиохирургические вмешательства. Возникновение ФП в послеоперационном периоде является независимым фактором риска смертности и увеличения длительности пребывания в стационаре. В метаанализе исследований, в которых использовалось профилактическое назначение амиодарона в периоперационном периоде, продемонстрировано снижение частоты фибрилляции и трепетания предсердий, желудочковых тахикардий, инсульта и длительности пребывания после кардиохирургических вмешательств. В крупном рандомизированном контролируемом исследовании PAPABEAR (The Prophylactic Oral Amiodarone for the Prevention of Arrhythmias That Begin Early After Revascularization, Valve Replacement, or Repair) отмечалось достоверное снижение частоты возникновения постоперационных предсердных тахикардий в группе пациентов, получавших амиодарон в периоперационном периоде (по 10 мг/кг 6 дней до и 6 дней после операции), по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Не было выявлено достоверных различий в смертности, хотя и имелась тенденция к ее уменьшению в группе амиодарона. До настоящего времени остается нерешенным вопрос о том, имеются ли преимущества при назначении амиодарона по сравнению с β -блокаторами. Но для того чтобы уменьшить вероятность возникновения побочных явлений, рекомендуется ограничить применение амиодарона 6–12 нед после операции [19, 23, 39].

Значение медикаментозной терапии и амиодарона в частности в лечении аритмий, прежде всего жизнеугрожающих желудочковых аритмий, и профилактике ВСС в России существенно выше, чем в развитых странах [1]. Это связано с низкой доступностью имплантируемых антиаритмических устройств, обусловленной их высокой стоимостью и отсутствием технических возможностей по их установке. В целом можно говорить о том, что амиодарон может использоваться для безопасного лечения наджелудочковых и желудочковых аритмий. Применение амиодарона безопасно у пациентов с левожелудочковой дисфункцией и ХСН. Он не приводит к ухудшению течения ХСН и редко оказывает проаритмогенное действие. Уникальная и сложная фармакокинетика и фармакодинамика не позволяют точно предсказать индивидуальный ответ на амиодарон у конкретного пациента. Побочные явления как со стороны сердечно-сосудистой системы, так и со стороны других органов и систем редко, но все-таки могут носить фатальный характер. Взаимодействие с рядом лекарственных препаратов часто осложняет подбор терапии. Применение амиодарона не связано с повышением летальности. Однако при назначении амиодарона по поводу нелетальных аритмий всегда следует помнить как о побочных эффектах, так и об его взаимодействии с други-

ми лекарствами. Но благодаря его высокой эффективности, несмотря на ограничения, амиодарон остается одним из наиболее часто назначаемых ААП во многих странах мира. Профилактическое назначение амиодарона допустимо только в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Амиодарон эффективен как при остановке сердца, так и при гемодинамически стабильной желудочковой тахикардии. Амиодарон является безопасным и эффективным дополнением к ИКД. При назначении вместе с β -блокаторами он эффективен при электрической нестабильности в случае желудочковых тахикардий. Амиодарон является препаратом первой линии для лечения ФП только у пациентов с дисфункцией левого желудочка, ХСН. Риск и польза от назначения амиодарона должны тщательно взвешиваться в каждом отдельном случае и сопоставляться с альтернативными стратегиями для лечения рефрактерной ФП (контроль ЧСЖ, антикоагулянтная терапия, абляция). Трепетание предсердий I типа и пароксизмальная наджелудочковая тахикардия наиболее эффективно поддаются лечению методом катетерной радиочастотной абляции, в этих случаях роль амиодарона не столь велика [2, 6, 20–22].

Амиодарон следует назначать обдуманно, с последующим контролем за состоянием пациента, в тех случаях, когда ожидаемая польза от назначения значительно превышает риск, т.е. прежде всего пациентам с ФП и ЛЖСН, с остро возникшими устойчивыми желудочковыми аритмиями, пациентам, у которых планируется проведение операции на сердце, пациентам с ИКД, ощущающим и негативно воспринимающим электрические разряды.

Список литературы

1. Сулимов В.А., Гиляров М.Ю. // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 6. С. 375.
2. Vassallo P., Trohman R.G. // JAMA. 2007. V. 11. № 298. P. 1312.
3. Аритмология. Клинические рекомендации. М., 2010.
4. Connolly S.J. // Circulation. 1999. V. 100. P. 2025.
5. Chatelain P., Laruel R. // J. Pharm. Sci. 1985. V. 74. P. 783.
6. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Под ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М., 2004.
7. Singh B.N. et al. Electropharmacological Control of Cardiac Arrhythmias. N.Y., 1994.
8. Zipes D.P. et al. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, PA, 2005.
9. Gottlieb S.S. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 1994. V. 23. № 3. P. 560.
10. Преображенский Д.В. и др. // Рус. мед. журн. 2008. Т. 16. № 25. С. 1659.
11. Nademanee K. et al. // Prog. Cardiovasc. Dis. 1989. V. 31. № 6. P. 427.
12. Fuster V. et al. // Circulation. 2006. V. 114. № 7. P. e257.
13. Harjai K.J., Licata A.A. // Pacing Clin. Electrophysiol. 1996. V. 19. № 11. P. 1548.
14. Siddoway L. // Am. Fam. Physician. 2003. V. 68. № 11. P. 2189.
15. Kaushik S. et al. // Ann. Thorac. Surg. 2001. V. 72. № 5. P. 1760.
16. Goodman L.S. et al. Pharmacological Basis of Therapeutics. N.Y., 2005.
17. Джанашия П.Х. и др. // Леч. врач. 2006. № 3. С. 28.
18. Middlekauff H.R. et al. // Am. J. Cardiol. 1993. V. 72. № 16. P. 75F.
19. Шубик Ю.В. // Рус. мед. журн. 2010. Т. 8. № 10. С. 646.

20. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // Кардиоваск. тер. и профилактика. 2005. Т. 4. № 4. Прилож. 1. С. 475.
21. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // Eur. Heart J. 2006. V. 27. P. 1979.
22. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // Eur. Heart J. 2006. V. 27. P. 2099.
23. Шубик Ю.В. // Рус. мед. журн. 2010. Т. 18. № 6. С. 332.
24. The AFFIRM // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. V. 42. № 1. P. 20.
25. Lafuente-Lafuente C. et al. // Arch. Intern. Med. 2006. V. 166. № 7. P. 719.
26. McNamara R.L. et al. // Ann. Intern. Med. 2003. V. 139. P. 1018.
27. Wyse D.G. et al. // N. Engl. J. Med. 2002. V. 347. № 23. P. 1825.
28. Delle Karth G. et al. // Crit. Care Med. 2001. V. 29. № 6. P. 1149.
29. Singh S.N. et al. // N. Engl. J. Med. 1995. V. 333. № 2. P. 77.
30. Deedwania P.C. et al. // Circulation. 1998. V. 98. № 23. P. 2574.
31. Blomström-Lundqvist C. et al. // Circulation. 2003. V. 108. № 15. P. 1871.
32. Da Costa A. et al. // Circulation. 2006. V. 114. № 16. P. 1676.
33. Burkart F. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 1990. V. 16. № 7. P. 1711.
34. Nuttall S.L. et al. // Br. Med. J. 2000. V. 320. № 7234. P. 581.
35. Doval H.C. et al. // Lancet. 1994. V. 344. № 8921. P. 493.
36. Connolly S.J. et al. // Circulation. 2000. V. 101. № 11. P. 1297.
37. Connolly S.J. et al. // Eur. Heart J. 2000. V. 21. № 24. P. 2071.
38. Fogel R.I. et al. // Am. Heart J. 2000. V. 139. № 4. P. 690.
39. Mitchell L.B. et al. // JAMA. 2005. V. 294. № 24. P. 3093.
40. Клиническая фармакология / Под ред. Ю.Б. Белоусова и др. М., 2009.
41. Pollak P.T. // Can. J. Cardiol. 2001. V. 17. № 11. P. 1159.
42. Reiffel J.A., Kowey P.R. // Am. J. Cardiol. 2000. V. 85. № 9. P. 1151. A10.
43. Лисенкова Л.А., Хохлов А.Л. // Клиническая фармакология. 2005. Т. 14. № 4. С. 48. ●

Книги Издательского холдинга "АТМОСФЕРА"



Архитектоника коры мозга человека: МРТ-атлас.

**Авторы И.Н. Боголепова, М.В. Кротенкова,
Л.И. Малофеева, Р.Н. Коновалов, П.А. Агапов**

Атлас посвящен макроскопии мозга человека на МРТ-изображениях в сагиттальных, коронарных и аксиальных направлениях, содержит оригинальные рисунки и фотоснимки. 216 с., ил.

Для нейрорентгенологов, неврологов, нейрохирургов, нейроанатомов, нейрофизиологов и других специалистов, интересующихся проблемой прижизненной нейроанатомии мозга.



Руководство по экспериментальной хирургии.

Авторы Б.К. Шуркалин, В.А. Горский, А.П. Фаллер

Руководство включает в себя наиболее важные и необходимые разделы экспериментальной хирургии. Оно состоит из 8 глав. В первой главе излагаются основные сведения по сравнительной анатомии экспериментальных животных; во второй – общие принципы проведения экспериментов на животных; в третьей – общая хирургическая техника; в четвертой – основные операции на различных системах и органах, способы воспроизведения экспериментальных моделей важнейших заболеваний человека; пятая глава посвящена минимально инвазивной хирургии; шестая – основам трансплантации органов; седьмая – применению клеевых субстанций, а восьмая – физическим методам в экспериментальной хирургии. 176 с., ил.

Для студентов лечебного и медико-биологического факультетов, хирургов-экспериментаторов.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru