

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «ТИОДАРОН» В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.А. Визур, Н.А. Волошин, И.А. Мазур, И.Н. Волошина

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: нарушения сердечного ритма, фибрилляция предсердий, экстрасистолия, лечение, «Тиодарон».

Нарушения сердечного ритма занимают одно из ведущих мест среди причин кардиальной смерти, в том числе и внезапной, как в нашей стране, так и за рубежом [14, 21, 25]. Актуальность проблемы обусловлена различными формами нарушений ритма сердца, влиянием аритмий на качество жизни и прогноз. Наиболее частыми нарушениями ритма в кардиологической практике являются фибрилляция предсердий и экстрасистолия.

Несмотря на то, что жизненная необходимость своевременного лечения при аритмии четко обоснована, зачастую возникают проблемы, которые врачу следует знать и учитывать при назначении антиаритмических препаратов. Прежде всего, это низкая эффективность большинства антиаритмических средств, возникновение и необходимость купирования новых пароксизмов фибрилляции предсердий; плохая переносимость антиаритмических препаратов; их проаритмогенные эффекты, наиболее выраженные после восстановления синусового ритма; высокая стоимость лечения [20, 27, 30].

Основные алгоритмы тактики ведения больных с различными вариантами фибрилляции предсердий изложены в официальных отечественных и международных рекомендациях [20, 30].

Одним из наиболее распространенных и эффективных на сегодняшний день антиаритмических препаратов является амиодарон [1, 11, 19, 30, 33, 34]. Этот препарат продемонстрировал способность восстанавливать и сохранять синусовый ритм у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий. Амиодарон применяют также для контроля ЧСС в случае постоянной формы фибрилляции предсердий.

Главной проблемой терапии амиодароном является его высокая токсичность [6, 24, 38]. У пациентов наблюдается высокая частота побочных эффектов, что вызывает необходимость отмены препарата, не достигнув желаемого антиаритмического эффекта. Так, в исследовании АТМАІ были проанализированы основные побочные эффекты ами-

одарона, о которых сообщалось в шести двойных слепых плацебоконтролируемых испытаниях [31]. В независимых исследованиях показано, что амиодарон повышал риск развития: гипотиреоза — отношение шансов (ОШ) составило 7,3; гипертиреоза (ОШ = 2,5); легочных инфильтратов (ОШ = 3,1); брадикардии (ОШ = 2,6) и нарушения функции печени (ОШ = 2,7). Через 2 года в группе пациентов, принимавших амиодарон, отказались от лечения, главным образом, из-за побочных эффектов, больше больных, чем в группе плацебо (41 и 27% соответственно). В мета-анализе АТМАІ были использованы данные по каждому больному, но многофакторный регрессионный анализ не был проведен.

В исследовании САМІАТ (1997) также из-за высокой частоты осложнений при лечении амиодароном до полного окончания испытания были исключены 42,3% больных, получавших препарат, и 28,5% — получавших плацебо. Большая часть разности между этими показателями — 14% была обусловлена побочными эффектами амиодарона [32].

В многоцентровом исследовании КОРСАР-СН, проведенном в Украине в 2005 году, частота побочных эффектов амиодарона, вызвавших его отмену, составила 4,9%. Однако исследование проводили в течение трех недель, чего явно недостаточно для достоверной оценки безопасности длительного применения препарата, как в клинике, так и в эксперименте [10, 11, 26]. Наиболее тяжелые побочные эффекты амиодарона (нейропатии, фульминантные гепатиты, циррозы печени) отмечались у лиц, принимавших амиодарон постоянно в средней терапевтической дозе 200—600 мг на протяжении 6 мес и более [38, 40].

Одним из наиболее частых побочных эффектов, регистрируемых при приеме лекарственных средств, являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности печени [10, 29, 36, 38, 39, 40]. С одной стороны, это обусловлено тем, что пациенты с сердечно-сосудистой патологией, как правило, принимают одновременно три-

четыре препарата. Это вынужденная полипрагмазия, так как больные с сердечно-сосудистой патологией имеют сочетанные заболевания и требуют комплексного лечения. С другой стороны, биохимическое исследование крови (печеночные пробы) является рутинным анализом, и поэтому любые отклонения со стороны функции печени можно выявить на ранних этапах. Асимптомное повышение уровня печеночных ферментов при приеме амиодарона выявляется у 15—55% пациентов [37].

Амиодарон медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте и связывается с белками плазмы. Максимальная концентрация амиодарона в плазме достигается в течение нескольких часов после приема. Препарат депонируется в жировой ткани, скелетных мышцах, печени и других органах. Период полувыведения амиодарона может колебаться от нескольких недель до трех месяцев. Это свойство обуславливает медленное начало и большую длительность действия амиодарона. Накапливаясь в митохондриях гепатоцитов, амиодарон подавляет метаболизм жирных кислот и вызывает стеатоз печени (теория «первичного толчка») [29].

Амиодарон также нарушает перенос электронов в дыхательной цепи, что способствует выработке супероксиданионов, инициирующих каскад оксидативного стресса, приводящего к повреждению печени и развитию стеатогепатита (теория «вторичного толчка»). Этот препарат значительно повышает продукцию митохондриями активных форм кислорода и в 5—10 раз интенсифицирует активность оксидативного стресса. Активные формы кислорода вызывают оксидантный стресс, высвобождаются свободные радикалы, повреждающие мембраны гепатоцитов и других клеток печени. В дальнейшем активные формы кислорода и его производные повреждают дыхательную цепь и митохондриальный геном, возникает энергетический дисбаланс, что приводит к апоптозу и некрозу. Активные формы кислорода оказывают также стимулирующее влияние на звездчатые клетки, что в итоге вызывает фиброз.

Учитывая тот факт, что основным патофизиологическим компонентом стеатогепатита является оксидативный стресс, при котором значительно снижен уровень супероксиддисмутазы, эффективная антиоксидантная и антиапоптотическая терапия при назначении амиодарона представляется актуальной и рациональной [13]. Это послужило основой к созданию нового комбинированного препарата — «Тиодарона». Он содержит в качестве действующих веществ амиодарона гидрохлорида — 0,2 г и тиотриазолина — 0,1 г, которые оказывают антиаритмическое и антиангинальное действие, благодаря способности блокировать ионные (главным образом, калиевые, в меньшей мере — кальциевые и натриевые) каналы мембран кардиомиоцитов, а также тормозить медиаторные процессы возбуждения альфа- и бета-адренорецепторов [16—18].

Входящий в состав «Тиодарона» тиотриазолин обладает одновременно антиоксидантным, мембраностабилизирующим, антиоксидантным, репара-

тивным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием на печень, что значительно снижает гепатотоксичность амиодарона [15, 28].

В настоящее время «Тиодарон» прошел первую и вторую фазы клинических испытаний, согласно требованиям Фармакологического центра МЗ Украины [4, 9, 22]. Было обследовано и успешно пролечено 164 пациента в возрасте 44—75 лет с различной кардиальной патологией и нарушениями сердечного ритма. Во всех исследованиях препаратом сравнения был оригинальный амиодарон — 0,2 г.

Применение «Тиодарона» у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения II—III функционального класса и желудочковыми нарушениями ритма (II—III класс по Лауну) было изучено на клинической базе кафедры терапии стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца под руководством д. мед. н., проф. И.И. Сахарчука.

В рамках первой и второй фазы клинических исследований 80 пациентов получали «Тиодарон» в течение 28 дней внутрь в дозах из расчета на амиодарона гидрохлорид по следующей схеме: 1-я неделя — по 600 мг/сут; 2-я неделя — по 400 мг/сут; 3-я и 4-я недели — по 200 мг/сут. 50 пациентов контрольной группы получали референтный препарат «Кордарон», таблетки по 0,2 г производства компании «Sanofi Winthrop» (Франция) по аналогичной схеме. Базисная терапия была представлена нитратами пролонгированного действия, антагонистами кальция дигидропиридинового ряда, статинами, иАПФ.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что «Тиодарон» оказывал достоверное антиангинальное, антиишемическое и антиаритмическое действие, что проявилось в достоверном уменьшении частоты и выраженности ангинозных приступов, снижении потребности в нитратах, уменьшении количества желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол, подтвержденных проведенным холтеровским мониторингом ЭКГ до и через 28 дней лечения. Полученные результаты совпадают с данными, представленными в работах [2, 3, 9, 17]. Так, ЧСС в группе приема «Тиодарона» снизилась с $89,8 \pm 6,9$ до $72,6 \pm 5,5$ ($P < 0,05$), количество желудочковых экстрасистол за сутки — с $702,1 \pm 17,5$ до $247,1 \pm 11,3$ ($P < 0,05$), количество эпизодов ишемии за сутки — с $3,2 \pm 0,32$ до $1,6 \pm 0,36$, ($P < 0,05$). Переносимость «Тиодарона» у большинства больных оценена как хорошая, изменения лабораторных показателей крови и мочи были недостоверны, что позволило исследователям сделать вывод о высокой клинической эффективности и безопасности препарата и рекомендовать его для применения у пациентов с ИБС, осложненной желудочковой экстрасистолией.

Эффективность и переносимость «Тиодарона» у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий, возникшей преимущественно (85,3% случаев) на фоне ИБС, были изучены на клинической базе кафедры терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования под руко-

водством д. мед. н., проф. И.Г. Березняка. Основную группу наблюдения составили 34 пациента (19 мужчин и 15 женщин, средний возраст $66,2 \pm 12,6$ года) с документированной фибрилляцией предсердий.

В течение 28 дней пациенты получали «Тиодарон» внутрь в дозах из расчета на амиодарона гидрохлорид, по следующей схеме: 1-я неделя — по 600 мг/сут; 2-я неделя — по 400 мг/сут; 3-я и 4-я недели — по 200 мг/сут. Контрольную группу составили 34 пациента с фибрилляцией предсердий, сопоставимые по полу и возрасту с больными основной группы, получавшие в качестве антиаритмической терапии, оригинальный амиодарон по аналогичной схеме.

Анализ полученных результатов показал высокую клиническую эффективность «Тиодарона», проявляющуюся в способности восстанавливать и удерживать синусовый ритм у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий (рисунок).

Так, в обеих группах к исходу 3-го дня лечения удалось добиться восстановления синусового ритма у 79,4% пациентов. Спустя неделю от начала терапии фибрилляция предсердий сохранялась только в 5,9% случаев в каждой из групп. В то же время еще через неделю доля таких пациентов в каждой из групп возросла до 8,8%. В последующем в группе пациентов, получавших «Тиодарон», не было отмечено дальнейших «срывов» ритма, в то время как в контрольной группе доля пациентов, у которых не удалось восстановить синусовый ритм, возросла до 14,7%. Стабильность сердечного ритма — важный показатель эффективности антиаритмических препаратов, что является одним из главных критериев качественного лечения больных с аритмией [20, 27].

Соответственно, эффективность «Тиодарона» в восстановлении синусового ритма составила 91,2%, а референтного препарата — 85,3%. Переносимость «Тиодарона» в большинстве случаев (94,1%) была хорошей и удовлетворительной (5,9%). За время исследования не наблюдалось ни одного случая серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемого препарата и препарата сравнения. Не зарегистрировано также ни одного случая декомпенсации сердечной недостаточности, что позволило исследователям рекомендовать применение «Тиодарона» для купирования персистирующих фибрилляций предсердий

при сопутствующей сердечной недостаточности I–II стадий, а также в случаях неэффективности других лекарственных средств.

Способность «Тиодарона» контролировать частоту сокращения желудочков в пределах 60—80 уд./мин в состоянии покоя и 90—115 уд./мин при умеренной нагрузке или восстанавливать синусовый ритм у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий на фоне ИБС изучена на клинической базе кафедры госпитальной терапии № 1 Запорожского государственного медицинского университета под руководством д. мед. н., проф. В.А. Визира. В исследовании приняли участие 100 больных в возрасте 46—75 лет с диагнозом: «ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения II—III ФК, постоянная форма фибрилляции предсердий». Все пациенты случайным образом были распределены по 50 человек на основную (получавшие «Тиодарон») и контрольную (получавшие «Кордарон») группы. По возрасту, полу и длительности течения заболевания больные были сопоставимы.

В соответствии с протоколом исследования, пациенты основной группы получали «Тиодарон» внутрь в дозах из расчета на амиодарона гидрохлорид по следующей схеме: 1-я неделя — по 800 мг/сут; 2-я неделя — по 600 мг/сут; 3-я неделя — по 400 мг/сут; 4-я неделя — по 200 мг/сут. Пациенты контрольной группы принимали референтный препарат «Кордарон», таблетки по 0,2 г производства компании «Sanofi Winthrop» (Франция) по аналогичной схеме. Курс лечения составил 28 дней.

Полученные результаты исследования свидетельствовали о том, что «Тиодарон» проявлял отчетливый антиангинальный эффект при стабильной стенокардии напряжения (табл. 1). Из данных таблицы видно, что количество приступов стенокардии в обеих группах наблюдения до начала лечения достоверно не отличалось. Под влиянием «Тиодарона» к 28-му дню лечения достоверно уменьшалось количество приступов стенокардии в сутки в сравнении с аналогичным показателем в группе приема «Кордарона».

Интенсивность болевых ощущений во время ангинозных приступов, выраженная в баллах, достоверно уменьшалась в обеих группах наблюдения. При этом «Тиодарон» продемонстрировал большую эффективность. Аналогичная динамика показателей отмечена относительно количества приня-

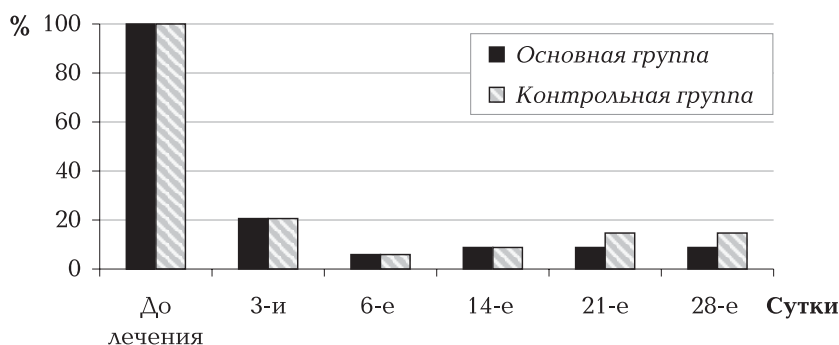


Рисунок. Количество больных с фибрилляцией предсердий в группах наблюдения во время исследования

Таблиця 1. Динаміка суб'єктивних жалоб под впливом 4-недельної терапії препаратами «Тіодарон» і «Кордарон»

| Препарат | Начало терапії | | 28-й день дослідження | |
|--|----------------|-------------|---------------------------|--------------|
| | «Тіодарон» | «Кордарон» | «Тіодарон» | «Кордарон» |
| Кількість приступів стенокардії в сутки | 3,2 ± 0,45 | 3,1 ± 0,32 | 0,21 ± 0,06* ¹ | 0,65 ± 0,04* |
| Інтенсивність болевих відчуттів во время приступу стенокардії, балли | 2,65 ± 0,15 | 2,57 ± 0,14 | 0,35 ± 0,05* ¹ | 0,58 ± 0,06* |
| Кількість прийнятих таблеток нітроглицерина в сутки | 2,33 ± 0,13 | 2,41 ± 0,12 | 0,42 ± 0,05* | 0,54 ± 0,05* |
| Відчуття перебоїв в серцевій діяльності в стані спокою, балли | 1,55 ± 0,09 | 1,46 ± 0,10 | 0,19 ± 0,04* | 0,20 ± 0,04* |
| Відчуття перебоїв в серцевій діяльності при умеренних навантаженнях, балли | 2,68 ± 0,15 | 2,56 ± 0,14 | 0,41 ± 0,06* | 0,38 ± 0,07* |
| Відчуття серцебиття в стані спокою, балли | 1,77 ± 0,09 | 1,69 ± 0,10 | 0,29 ± 0,05* | 0,27 ± 0,04* |
| Відчуття серцебиття при умеренних навантаженнях, балли | 2,79 ± 0,17 | 2,82 ± 0,18 | 0,51 ± 0,06* | 0,45 ± 0,05* |

Примечание. * $P < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения в аналогичной группе;

¹ $P < 0,05$ в сравнении с показателем в группе приема «Кордарона» в аналогичный временной промежуток.

тых таблеток нітроглицерина. Виражений антиангінальний ефект обусловлен потенціованим дією аміодарона і тіотриазоліна, що відмічено також во многих работах при ліченні стенокардії різних функціональних класів і стенокардії в поєднанні з серцевою недостатністю, гіпертензією і кардіосклерозом [12, 15, 23].

Восстановление синусового ритма было достигнуто у 4 (8%) пацієнтів основної групи і у 3 (6%) хворих контрольної групи в середньому на (3 ± 1) день лічення. При цьому до закінчення дослідження у цих пацієнтів зберігався синусовий ритм, що спостерігали і в двох попередніх дослідженнях [4, 22].

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що застосування препаратів «Тіодарон» і «Кордарон» у пацієнтів з фібриляцією передсердь сприяло достовірному зменшенню

ЧСС уже к 7-му дню лічення. При цьому значуща різниця в ЧСС у пацієнтів, які приймають «Кордарон» і у хворих, які приймають «Тіодарон», не відмічена. Досліджуваний препарат «Тіодарон», як і референтний «Кордарон», не мав впливу на рівень системного артеріального тиску. Однак була відмічена тенденція до його зниження в обох групах спостереження.

Найбільш адекватно вплив «Тіодарона» і «Кордарона» на серцевий ритм оцінено при суточному моніторингу ЕКГ, який проводили пацієнтам з постійною формою фібриляції передсердь до прийому препаратів і через 28 днів лічення (табл. 2). Прийом «Тіодарона» при постійній формі фібриляції передсердь на фоні ІБС асоціювався з чітким зниженням середньодобової і максимальної частоти скорочень серця, зареєстрованої в течение сутки.

Таблиця 2. Динаміка показателів холтеровського моніторингу ЕКГ при постійній формі фібриляції передсердь на фоні ІБС в ході порівняльного клінічного дослідження препаратів «Тіодарон» і «Кордарон»

| Показатель | «Тіодарон» (n = 50) | | «Кордарон» (n = 50) | |
|--|---------------------|---------------------------|---------------------|---------------|
| | До лічення | Після лічення | До лічення | Після лічення |
| ЧСС ср. сут, мин^{-1} | 97,4 ± 9,2 | 72,2 ± 8,6* | 98,1 ± 8,7 | 73,4 ± 7,4* |
| ЧСС мин., мин^{-1} | 76,2 ± 6,1 | 61,2 ± 4,4* | 75,6 ± 4,8 | 62,5 ± 3,9* |
| ЧСС макс., мин^{-1} | 122,4 ± 10,5 | 83,7 ± 6,6* | 123,8 ± 11,2 | 89,8 ± 5,6* |
| Кількість ЖЭС в сутки | 895 ± 37,6 | 115 ± 24,6* | 866 ± 35,7 | 123 ± 22,7* |
| Суммарне кількість епізодів ішемії в сутки | 8,24 ± 1,25 | 2,11 ± 0,73* ¹ | 7,74 ± 1,55 | 4,45 ± 0,85* |
| Суммарна тривалість ішемії в сутки, мин | 42,36 ± 3,12 | 7,65 ± 1,47* ¹ | 37,82 ± 3,36 | 16,27 ± 1,25 |

Примечание. * $P < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения в аналогичной группе;

¹ $P < 0,05$ в сравнении с показателем в группе приема «Кордарона» в аналогичный временной промежуток.

Таблиця 3. Оцінка ефективності 28-денної терапії препаратом «Тіодарон», %

| Вид аритмії | Ефективність | | |
|------------------------------------|--------------|----------|-------|
| | Висока | Умеренна | Низка |
| Желудочкові порушення ритма | 18 | 70 | 12 |
| Персистируюча фібриляція предсердь | 91,2 | — | 8,8 |
| Постійна фібриляція предсердь | 42,0 | 56,0 | 2,0 |

Таблиця 4. Оцінка переносимості 28-денної терапії препаратом «Тіодарон», %

| Вид аритмії | Ефективність | | |
|------------------------------------|--------------|----------|-------|
| | Висока | Умеренна | Низка |
| Желудочкові порушення ритма | 88,7 | 5,7 | 5,7 |
| Персистируюча фібриляція предсердь | 94,1 | 5,9 | — |
| Постійна фібриляція предсердь | 88 | 12 | — |

Принимая во внимание то обстоятельство, что максимальные значения ЧСС, как правило, сопутствуют периодам наибольшей физической активности пациентов, можно (с некоторой долей допущения) говорить о синергистическом влиянии амиодарона и тиотриазолина на ограничение прироста ЧСС во время нагрузки, что является клинически полезным эффектом [8]. Этот эффект, обусловленный отрицательным хронотропным действием амиодарона и, возможно, его неконкурентным антагонизмом к β -адренорецепторам, носит потенциально кардиопротекторный характер. У пациентов данной группы в среднем снижалась минимальная ЧСС за сутки, однако не ниже границы брадикардии. В группе приема «Кордарона» также отмечалось достоверное снижение среднесуточной и максимальной частоты сокращений сердца, зарегистрированной в течение суток.

«Тіодарон» способствовал значимому уменьшению количества желудочковых экстрасистол (ЖЭС) в течение суток у пациентов с фибрилляцией предсердий. По степени редукции желудочковых экстрасистол, «Тіодарон» сопоставим с «Кордароном».

«Тіодарон» обеспечивал достоверное уменьшение суммарного количества эпизодов ишемии и суммарной длительности ишемии в сутки у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий на фоне ИБС. При этом, в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе, «Тіодарон» проявлял достоверно более выраженный антиишемический эффект, что также подтверждается более быстрым регрессом клинической симптоматики.

Таким образом, препарат «Тіодарон» продемонстрировал достаточную эффективность в лечении наиболее распространенных в клинической практике аритмий (табл. 3). При этом в проведенных исследованиях отмечена тенденция к более высо-

кой эффективности «Тіодарона» в сравнении с оригинальным амиодароном по способности восстанавливать и удерживать синусовый ритм, а также контролировать частоту сокращений желудочков у больных с фибрилляцией предсердий.

Безопасность применения «Тіодарона» была изучена и подтверждена во всех вышеперечисленных исследованиях (табл. 4). В начале и через 28 дней лечения «Тіодароном» и референтным препаратом оценивали общие анализы крови, мочи, уровни общего билирубина, АЛАТ, АсАТ, креатинина и глюкозы крови, уровни общего холестерина, сывороточного натрия и калия. При этом достоверные изменения данных показателей в ходе исследований не выявлены. Отмечена общая тенденция к снижению СОЭ, гликемии. Необходимо отметить, что уровни трансаминаз на фоне применения «Тіодарона» в течение 28 дней достоверно не изменялись. У пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий уровень АЛАТ после лечения в основной группе был достоверно ниже, чем у больных, принимавших референтный препарат [9]. Серьезных побочных реакций при приеме «Тіодарона» не наблюдалось.

Препарат «Тіодарон» зарегистрирован МЗ Украины и разрешен к клиническому применению. Корпорация «Артериум» организовала промышленный выпуск первой партии «Тіодарона».

Таким образом, комбинированный препарат «Тіодарон» является новым перспективным лекарственным антиаритмическим средством, позволяющим более эффективно восстанавливать и контролировать синусовый ритм у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий, безопасно применять препарат продолжительное время при желудочковых нарушениях ритма, а также контролировать частоту сокращений желудочков у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Безюк Н.Н. Практические подходы к лечению больных с фибрилляцией предсердий. Значение кордарона // Укр. мед. часопис.— 2000.— № 5 (19), IX/X.— С. 49—55.
2. Безбородько Б.Н., Величко О.В., Косовский В.Г., Мазур И.А. Применение тиотриазолина в комплексном лечении больных ИБС с постинфарктным и атеросклеротическим кардиосклерозом, осложненным мерцательной аритмией / Матер. науч.-практ. конф. «Актуальні питання фармацевтичної науки та практики».— Запорожье, 1995.— С. 43—44.
3. Безбородько Б.Н., Косовский В.Г., Мазур А.И., Петрик В.В. Тиотриазолин и наджелудочковая экстрасистолия / Матер. науч.-практ. конф. «Актуальні питання фармацевтичної науки та практики».— Запорожье, 1995.— С. 44—45.
4. Березняк И.Г. Отчет о проведении II фазы открытого сравнительного клинического исследования с формированием параллельных групп «Открытое исследование по изучению эффективности и переносимости препарата Тиодарон, таблетки производства АО «Галичфарм», в сравнении с препаратом Кордарон, таблетки по 0,2 г производства компании «Sanofi Winthrop» (Франция) у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне сердечной недостаточности».— Харьков, 2006.— 25 с.
5. Береговая Е.Г., Дунаев В.В., Мазур И.А. и др. Антиаритмическая активность производных триазола и хиначина.— Запорожье: Запорож. мед. ин-т, 1991.— С. 312—314.
6. Бобров В.А. Клиническая фармакодинамика и фармакокинетика амиодарона и тактика его применения // Ліки.— 2003.— № 2.— С. 44—48.
7. Визир А.Д. Отчет о клиническом испытании препарата «Тиотриазолин».— Запорожье, 1993.— 8 с.
8. Визир А.Д., Евтушенко В.А. Толерантность к физической нагрузке у больных стабильной стенокардией напряжения III ФК при применении тиотриазолина / Сб. науч. статей «Современные аспекты создания, исследования и апробации лекарственных средств».— Харьков, 1995.— С. 74—77.
9. Визир В.А. Отчет о проведении открытого исследования по изучению эффективности и переносимости препарата Тиодарон, таблетки производства АО «Галичфарм» в сравнении с препаратом Кордарон, таблетки по 0,2 г производства компании «Sanofi Winthrop» (Франция) у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне хронической ишемической болезни сердца.— Запорожье, 2006.— 38 с.
10. Вікторов О.П., Порожняк Л.А. Побічний вплив ліків на печінку // Ліки.— 1996.— № 1.— С. 3—13.
11. Воронков Л.Г., Дзяк Г.В., Целуйко В.И. и др. Организация и результаты многоцентрового исследования КОРСАР-СН // Укр. кардіол. журн.— 2005.— № 1.— С. 62—67.
12. Гагарина А.А. Кардіопротектори метаболічного ряду тиотриазолін, цитохром, мідронат в комплексній терапії аритмій серця при некоронарогенних захворюваннях міокарда: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Сімферополь, 2001.— 20 с.
13. Горчакова Н.А., Олейник С.А., Гаркавая Е.Г. Антиоксидантные средства, необходимая компонента комплексной фармакотерапии // Фитотерапия в Украине.— 2000.— № 1.— С. 7—12.
14. Дзяк Г.В. Антитромболітична терапія при пароксизмальних порушеннях серцевого ритму. Доказова медицина та огляд консенсусів в лікуванні хвороб органів кровообігу: Вибрані лекції Української кардіологічної школи ім. М.Д. Стражеска.— К.: Максимов, 2003.— С. 76—92.
15. Крайдашенко О.В. Применение тиотриазолина в комплексной терапии ишемической болезни сердца // Вестн. биол. и медицины.— 1996.— № 5.— С. 67—70.
16. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и др. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение.— Запорожье, 2005.— 146 с.
17. Мазур І.А., Мохорт М.А., Ярош О.К. та ін. Вивчення антиаритмічної активності комбінованого препарату аміодарону з тиотриазоліном / Матер. науч.-практ. конф. з міжнародною участю.— Тернопіль: Укрмедкнига, 2004.— С. 380.
18. Патент 74982. МПК А61К31/343. Антиаритмічний лікарський засіб / Мазур І.А., Ярош О.К., Мохорт М.А. та ін.
19. Преображенский Д.В., Сигоренко Б.А., Лебегава О.В. и др. Амиодарон (Кордарон): место в современной антиаритмической терапии // Клинич. фармакол. и терап.— 1999.— № 8 (4).— С. 71—77.
20. Принципи ведення хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь: Рекомендації Робочої групи з порушень серцевого ритму Українського наукового товариства кардіологів.— Київ, 2002.— 43 с.
21. Ритмы сердца / Л.Т. Малая, И.К. Латогуз, И.Ю. Микляев, А.Д. Визир.— Харьков: Основа, 1993.— 656 с.
22. Сахарчук И.И. Отчет о клиническом исследовании «Открытое исследование по изучению эффективности и переносимости препарата Тиодарон, таблетки производства АО «Галичфарм» в сравнении с препаратом Кордарон, таблетки по 0,2 г производства компании «Sanofi Winthrop» (Франция) у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца».— К., 2006.— 25 с.
23. Сиволоп В.Д. Оптимізація терапії післяінфарктної стенокардії тиотриазоліном // Журн. практичного лікаря.— 2003.— № 5.— С. 57—59.
24. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России.— М.: АстраФармСервис, 2004.— 1488 с.
25. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання. Аналітично-статистичний посібник для лікарів-кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики / За ред. В.М. Коваленка.— К., 2004.— 124 с.
26. Стефанов А.В. Доклиническое исследование лекарственных средств.— К., 2002.— 568 с.
27. Сычев О.С. Руководство Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий // Укр. мед. вісн.— 2007.— № 3.— С. 5—11.
28. Хворостинка В.Н. Эффективность применения тиотриазолина при хронических гепатитах и циррозах печени (Клинический отчет представлен в Фармакологический комитет Украины).— Харьковский медицинский институт, 1992.
29. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практич. руководство: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, М.А. Мухина.— М.: Гэотар Медицина, 1999.— 864 с.
30. ACC/AHA/ESC guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) // Eur. Heart J.— 2001.— Vol. 22.— P. 1852—1923.
31. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. // Lancet.— 1997.— Vol. 350.— P. 1417—1424.
32. Cairns J.A., Connolly S.J., Roberts R., Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT: Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. // Lancet.— 1997.— Vol. 349.— P. 675—682.

33. Channer K., Birchall A., Steeds R. et al. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. // *Eur. Heart J.*— 2004.— Vol. 25.— P. 144—150.
34. Chevalier Ph., Durand-Dubief A., Burri H., Cucherat M. Amiodarone versus placebo and class ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2003.— Vol. 41.— P. 255—262.
35. de Denus S., Sanoski C., Carlsson J. et al. Rate vs Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation. A Meta-analysis // *Arch. Intern. Med.*— 2005.— 165 (3).— P. 258—262.
36. DeLeve L.D., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease // *Gastroenterol. Clin. N. Am.*— 1995.— Vol. 24.— P. 787—810.
37. Flaharty K.K., Chase S.L., Yaghsezian H.M., Rubin R. Hepatotoxicity associated with amiodarone therapy // *Pharmacotherapy.*— 1989.— Vol. 9 (1).— P. 39—44.
38. Greene H.L., Graham E.L., Werner J.A. et al. Toxic and therapeutic effects of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1983.— Vol. 2 (6).— P. 1114—1128.
39. Madan K., Batra Y., Panda S.K. et al. Role of polymerase chain reaction and liver biopsy in the evaluation of patient with asymptomatic transaminitis: implication in diagnostic approach // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2004.— Vol. 19, N 11.— P. 1291—1299.
40. Rene J.M., Buenestado J., Pais B., Pinol M.C. Cirrhosis caused by amiodarone // *Rev. Esp. Enferm. Dig.*— 1995.— Vol. 87 (5).— P. 399—402.
41. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. // *N. Engl. J. Med.*— 2000.— Vol. 342.— P. 913—920.
42. Safety of antiarrhythmic agents: the final frontiers in treating atrial fibrillation. Satellite symposium: XXI Congress of ECC.— Barcelona, 1999.— 11 p.
43. Vardas P.E., Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E. et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation a randomized, controlled study // *Chest.*— 2000.— Vol. 117.— P. 1538—1545.

ПЕРШИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО АНТИАРИТМІЧНОГО ПРЕПАРАТУ «ТІОДАРОН» У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

В.А. Візир, М.А. Волошин, І.А. Мазур, І.М. Волошина

У статті розглянуто проблему порушень серцевого ритму, зокрема фібриляцію передсердь і екстрасистолію. Проаналізовано терапевтичну дію сучасних антиаритмічних лікарських засобів. За даними клінічних досліджень підтверджено ефективність комбінованого препарату вітчизняного виробництва «Тіодарон».

THE FIRST EXPERIENCE OF THE USE OF A COMPLEX ANTI-ARRHYTHMIC DRUG THIODARON IN THE CLINICAL PRACTICE

V.A. Vizir, N.A. Voloshin, I.A. Mazur, I.N. Voloshina

The article concerns the problem of cardiac rhythm disturbances including atrial fibrillation and extrasystole. Therapeutic actions of modern anti-arrhythmic medical products have been analyzed. On the basis of the clinical trials results the efficacy of the combined domestic preparation Thiodaron has been confirmed.