

Пропафенон в лечении нарушений ритма сердца

В.И. ПОДЗОЛКОВ, А.И. ТАРЗИМАНОВА

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ, 119992 Москва, ул. Трубетская, 8, стр. 2

Propafenone in the Treatment of Cardiac Arrhythmias

V.I. PODZOLKOV, A.I. TARZIMANOVA

I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, ul. Trubetskay , 8, str. 2, 119992 Moscow, Russia

Нарушения ритма сердца относятся к числу наиболее распространенных синдромов, которые осложняют течение сердечно-сосудистых заболеваний. Аритмии сопровождаются выраженными субъективными расстройствами, ухудшением качества жизни больных, увеличением числа госпитализаций и ростом смертности.

Несмотря на широкий арсенал современных методов лечения нарушений ритма сердца, выбор антиаритмического препарата вызывает трудности из-за низкой эффективности лекарственных средств, проявления их проаритмогенного действия или нежелательных побочных явлений.

Среди множества современных антиаритмических препаратов особого внимания заслуживает пропафенон.

Пропафенон — один из наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов, который используется для лечения наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца. Антиаритмическое действие пропафенона обусловлено блокадой не только натриевых каналов, но и медленных кальциевых каналов и β -адренорецепторов, что позволяет широко использовать препарат для лечения различных нарушений ритма сердца [1].

Пропафенон в лечении фибрилляции предсердий. Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение ритма сердца среди взрослого населения экономически развитых стран мира. Наличие у пациентов ФП ассоциируется с приблизительно двукратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием инсульта и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН). ФП отнесена мировым медицинским сообществом к числу 3 сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века» наряду с ХСН и сахарным диабетом [2].

Персистирующая форма ФП встречается более чем у 40% больных с ФП. При определении тактики лечения пациентов с персистирующей формой ФП существует дилемма: контролировать частоту желудочковых сокращений (ЧЖС) или максимально долго стремиться удерживать синусовый ритм [3]. Несмотря на то, что в многочисленных крупных проспективных исследованиях при ФП выявлена сопоставимая в отношении заболеваемости и смертности эффективность стратегии контроля ЧЖС по сравнению со стратегией контроля синусового ритма [4–10], длительное сохранение синусового ритма сопровождается благоприятными функциональным состоянием миокарда и прогнозом заболевания и более высоким качеством жизни больных.

Стратегия удержания синусового ритма имеет ряд ограничений, из которых основным следует считать необходимость внутривенного введения антиаритмических препаратов, что в большинстве случаев возможно только в условиях блока интенсивной терапии.

Альтернативой этой тактике лечения при продолжительности пароксизма ФП менее 48 ч может быть назначение нагрузочной дозы пероральных (в виде таблеток) антиаритмических препаратов, что позволяет добиться восстановления синусового ритма не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях (стратегия «таблетка в кармане»). Данная стратегия наиболее эффективна у пациентов с редкими пароксизмами ФП, когда тактика лечения может сводиться лишь к назначению купирующей антиаритмической терапии.

Пропафенон относится к препаратам выбора для купирования пароксизмов ФП у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка — ЛЖ, когда фракция выброса (ФВ) ЛЖ превышает 40% (класс рекомендаций I, уровень доказательности А) [3]. Среди всех представителей препаратов IC класса пропафенон является наиболее изученным, поскольку достаточное научное обоснование и доказательная база в отношении лечения пациентов с ФП аллапинином и этацизином отсутствуют.

Фармакодинамика пропафенона позволяет назначать препарат в таблетках в виде нагрузочной дозы 450–600 мг и использовать его в амбулаторных условиях пациентом самостоятельно. Эффективность однократного приема внутрь 450–600 мг пропафенона по данным многих плацебо-контролируемых исследований составляет от 56 до 83% [11–16].

Время восстановления синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП при купировании различными антиаритмическими препаратами было оценено в исследовании A. Conti и соавт. в 2010 г. [13]. Авторы представили результаты наблюдения за 378 пациентами с пароксизмами ФП, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии в течение первых суток от начала приступа аритмии. У всех пациентов имелись минимальные структурные изменения миокарда, сохраненная ФВ ЛЖ (более 40%). Для купирования пароксизма ФП применялись флекаинид, пропафенон и амиодарон. В течение первых 6 ч синусовый ритм восстановился у 72% пациентов в группе флекаинида, у 55% больных, использовавших пропафенон, и только 30% пациентов, получавших амиодарон. Среднее время восстановления синусового ритма составило 178 ± 227 , 472 ± 269 и 292 ± 285 мин для флекаинида, пропафенона и амиодарона соответственно ($p < 0,001$) [14].

Одним из наиболее крупных исследований по оценке эффективности пероральной нагрузочной дозы пропафенона при купировании пароксизмов ФП является мета-анализ V.N. Deneeg и соавт. (2004). При приеме 600 мг пропафенона синусовый ритм в течение первых 4 ч восстановился у 41% больных, что было достоверно выше, чем при приеме амиодарона или соталола [14]. В мета-анализе I.A. Khan (2001) эффективность однократного приема пропафенона в дозе 600 мг варьировала от 56 до 83% в зависимости от длительности пароксизма ФП и продолжительности наблюдения.

© В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, 2012

© Кардиология, 2012

Kardiologiya 2012; 5: 70—73

При этом среднее время восстановления синусового ритма составило от 110 ± 59 до 287 ± 352 мин [15].

Исследование D. Antonelli и соавт. (1999) было посвящено поиску оптимального режима перорального назначения пропafenона для восстановления синусового ритма. Все больные были рандомизированы на 3 группы по приему нагрузочной дозы пропafenона: 600, 300 и 150 мг соответственно. Наилучшие результаты были получены при приеме пропafenона однократно 600 мг. Через 8 ч в этой группе синусовый ритм восстановился у 77% больных [16].

Безопасность антиаритмической терапии — один из наиболее важных показателей успешного лечения рецидивирующей формы ФП. В приведенных исследованиях по оценке эффективности пероральной нагрузочной дозы пропafenона не выявлено опасных побочных эффектов. Тем не менее, являясь препаратом IC класса, пропafenон замедляет скорость деполяризации в результате влияния на фазу 0 потенциала действия, что приводит к нарушению внутрижелудочковой проводимости и расширению комплекса QRS. К наиболее частым побочным эффектам пропafenона при приеме нагрузочной дозы 600 мг относят трансформацию ФП в трепетание предсердий с высокой ЧЖС, брадикардию и артериальную гипотонию [3].

Оценке безопасности нагрузочной дозы пропafenона было посвящено многоцентровое исследование SATE (Safety Antiarrhythmic Therapy Evaluation). При применении пероральной нагрузочной дозы пропafenона 600 мг у 21% больных было отмечено бессимптомное трепетание предсердий с атриовентрикулярным проведением 2:1 продолжительностью не более 30 с. Однако тяжелые побочные явления при приеме нагрузочной дозы пропafenона не наблюдались. Авторы сделали вывод, что у пациентов с персистирующей формой ФП применение пропafenона является безопасным методом восстановления синусового ритма [13].

Исследование ПРОМЕТЕЙ, проводимое в России в 2004—2007 гг., можно считать одним из наиболее крупных по оценке эффективности и безопасности приема пропafenона в купировании и профилактике пароксизмов ФП [17]. В исследование были включены 486 больных в возрасте от 31 до 62 лет (средний возраст $57,6 \pm 2,8$ года), которым для купирования пароксизма ФП назначали пропafenон (пропанорм) в дозе 600 мг внутрь.

При приеме нагрузочной дозы 600 мг пропafenона (пропанорма) синусовый ритм был восстановлен у 389 (80,2%) пациентов. Время восстановления синусового ритма составило в среднем 210 ± 50 мин. Тяжелых побочных эффектов при приеме нагрузочной дозы пропafenона 600 мг не было: у 24 (4,9%) пациентов наблюдалась артериальная гипотония до 100/70 мм рт.ст., у 6 (1,2%) — появление атриовентрикулярной блокады I степени [17].

После успешного восстановления синусового ритма при приеме нагрузочной дозы пропafenона 296 пациентов продолжили использование препарата для профилактики рецидивов ФП. Длительность наблюдения составила 12 мес. Синусовый ритм через 1 мес лечения пропafenоном (пропанормом) в суточной дозе 450 мг сохранился у 245 (83%) больных, через 3 мес — у 210 (71%), через 12 мес — у 162 (55%). Частота развития побочных эффектов при длительном приеме пропafenона была очень низкой: у 7 (2,3%) пациентов наблюдалось увеличение интервала PQ, не превышающее нормальных значений, у 8 (2,7%) отмечено расширение комплекса QRS до 0,12 с.

Благоприятными факторами при длительном приеме пропafenона можно считать его безопасность и низкую органотоксичность

по сравнению с другими антиаритмическими препаратами. Период полувыведения пропafenона составляет в среднем 10 ч, препарат не кумулируется в тканях и хорошо переносится больными. Продолжительность приема пропafenона не имеет ограничений; в ходе проспективного наблюдения за больными, получавшими терапию пропafenоном, тяжелые побочные эффекты не выявлены [3]. Учитывая короткий период полувыведения и отсутствие кумулятивных свойств, препарат можно назначать длительно, без перерывов.

Таким образом, длительное применение пропafenона в суточной дозе 450 мг является эффективным и безопасным методом сохранения синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

Применение пропafenона у больных ХСН. Одним из наиболее актуальных вопросов современной кардиологии остается изучение параметров сократительной функции миокарда при профилактическом приеме антиаритмических препаратов. До настоящего времени неизвестно, предотвращает ли поддерживающая антиаритмическая терапия развитие и прогрессирование инотропной дисфункции миокарда.

Существует мнение, что препараты IC класса не должны использоваться для терапии ФП у больных с любой стадией ХСН. При этом большинство авторов часто неправомерно ссылаются на результаты исследования CAST (1991) [18], в котором оценивалась эффективность энкаинида, флекаинида и морицизина (этмозина) в отношении подавления желудочковых аритмий у больных, перенесших инфаркт миокарда, с низкой ФВ ЛЖ. Результаты исследования показали, что, несмотря на эффективное устранение желудочковых экстрасистол, энкаинид, флекаинид и морицин увеличивали общую смертность и частоту внезапной смерти за счет их проаритмогенного действия [18]. Следует подчеркнуть, что в исследовании CAST были включены больные только с низкой ФВ ЛЖ, не оценивалась эффективность лечения наджелудочковых тахикардий (НЖТ), в том числе ФП.

Одним из крупных исследований по изучению влияния терапии пропafenоном на показатели инотропной функции миокарда стало Российское исследование ПРОСТОП [19]. Цель исследования — оценить эффективность и безопасность пропafenона (пропанорма) и амиодарона (кордарона) в предупреждении рецидивов ФП у больных артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и пациентов с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. В исследование были включены 110 больных с персистирующей формой ФП, длительность наблюдения составила 12 мес. Пациенты 1-й группы для удержания синусового ритма получали пропafenон 450 мг/сут, больные 2-й группы принимали амиодарон в суточной дозе 200 мг. Всем больным выполняли эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру до лечения, через 6 и 12 мес терапии антиаритмическими препаратами.

Через 6 мес лечения пропafenоном синусовый ритм удерживали 67,4%, а через 12 мес — 54,2% больных, что было сопоставимо с эффективностью амиодарона (62,7 и 52,9% соответственно). У 33,9% пациентов при приеме пропafenона отмечалось уменьшение количества эпизодов тахикардии на 86,6% [19].

В ходе исследования не обнаружили достоверно значимых ухудшений показателей инотропной функции миокарда при лечении пропafenоном и амиодароном. Применение пропafenона у больных АГ, ИБС и пациентов с ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ не ухудшало показатели гемодинамики. Сохранение синусового ритма в течение 12 мес оказывало кардиопротективное

действие и способствовало обратному ремоделированию камер сердца, что позволило замедлять прогрессирование ХСН.

Через 12 мес лечения пропafenоном отмечалось достоверное уменьшение показателей конечного диастолического и конечного систолического размеров ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ ($p < 0,05$). ФВ ЛЖ практически не изменялась. При сохранении синусового ритма на фоне приема пропafenона (пропанорма) было отмечено улучшение показателей диастолической функции ЛЖ. Проводимая терапия также способствовала достоверному уменьшению полости левого предсердия ($p < 0,05$), исходный размер которого был увеличен у большинства обследованных больных [19].

Пропafenон (пропанорм) продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности по сравнению с амиодароном. Частота побочных эффектов составила 31,6% при приеме амиодарона и 0,75% в группе пропанорма [19].

Таким образом, терапия пропafenоном в суточной дозе 450 мг не ухудшает показатели инотропной функции миокарда, а сохранение синусового ритма у пациентов с рецидивирующей формой ФП позволяет предотвратить становление и прогрессирование ХСН.

Пропafenон в лечении пароксизмальных наджелудочковых тахикардий. Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии (ПНЖТ) составляют $\frac{4}{5}$ от общего числа тахикардий, они занимают промежуточное место между потенциально летальными аритмиями и доброкачественными нарушениями ритма сердца. ПНЖТ развиваются при наличии или в отсутствие органического поражения сердца, в большинстве случаев прогноз у больных с ПНЖТ благоприятный.

Больные с бессимптомными или малосимптомными, редкими, непродолжительными приступами НЖТ не нуждаются в лечении. Профилактическая антиаритмическая фармакотерапия проводится у больных с частыми клинически проявляющимися или редкими, но гемодинамически значимыми эпизодами аритмии.

В последних рекомендациях по лечению НЖТ (ACC/ANA/ESC, 2003) пропafenон отнесен к препаратам выбора, используемых для купирования ПНЖТ (класс рекомендаций IA, уровень доказательности C) [20]. Хорошая переносимость пропafenона и удобство применения пероральной нагрузочной дозы 600 мг позволяют рекомендовать его использование для купирования пароксизмов НЖТ. Эффективность купирования ПНЖТ с помощью пропafenона зависит от вида тахиаритмии, характера основного заболевания и наличия дополнительных путей предсердно-желудочкового проведения. Наибольшая эффективность применения нагрузочной дозы пропafenона отмечена при купировании ПНЖТ из атриовентрикулярного соединения. Пропafenон может быть рекомендован для купирования и профилактики рецидивов НЖТ у больных с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта, препарат тормозит антеградное проведение по дополнительным путям. Высокая эффективность препарата обнаружена при лечении тахикардий с коротким рефрактерным периодом антеградного проведения.

Одним из наиболее крупных исследований по оценке эффективности пропafenона в купировании и профилактике пароксизмов ПНЖТ был мета-анализ S. Reimold и соавт. При обследовании 1843 больных с ПНЖТ было показано, что профилактический прием пропafenона в суточной дозе 450 мг позволяет сохранять синусовый ритм более чем у 60% пациентов в течение 1 года, побочные эффекты при приеме препарата встречались крайне редко [21].

Высокая эффективность пропafenона для купирования пароксизмов НЖТ была продемонстрирована в работе Ю.А. Бунина и соавт (2010) [22]. В исследование были включены 45 больных с клинически значимыми пароксизмами НЖТ: пароксизмальной формой ФП, очаговой предсердной тахикардией, атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией (АВУРТ) с дополнительным проводящим путем. Это были больные с тяжелым течением аритмии: у всех наблюдались очень частые клинически проявлявшиеся рецидивы — в среднем $11,43 \pm 21,05$, максимально до 84 раз в неделю. Средняя продолжительность аритмии в сутки составляла $135 \pm 243,04$ мин/сут. Показатель вычислялся в виде отношения суммарной продолжительности всех пароксизмов аритмии (как субъективно отмеченных больным, так и зарегистрированных при суточном мониторинге ЭКГ), разбившихся за период наблюдения, к продолжительности периода наблюдения.

Эффективность приема нагрузочной дозы пропafenона для купирования пароксизмов аритмии оценивалась по сравнению с плацебо. У больных с частыми пароксизмами ФП пропafenон был эффективен в 57,1% случаев, у пациентов с очаговой предсердной тахикардией — в 75%, у больных с АВУРТ эффективность препарата составила также 75%, у больных с АВРТ при наличии дополнительных проводящих путей пропafenон купировал приступы аритмии в 81,8% случаев, что значительно превышало эффективность плацебо ($p < 0,005$). Побочные эффекты при приеме нагрузочной дозы препарата не наблюдались. Авторы сделали вывод, что у больных без тяжелого органического поражения сердца пропafenон является эффективным и безопасным препаратом для купирования пароксизмов НЖТ [22].

Пропafenон в лечении желудочковой экстрасистолии. Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) относится к числу наиболее распространенных аритмий. Неблагоприятное прогностическое значение ЖЭ возрастает с увеличением возраста и при тяжелых заболеваниях сердца, когда она рассматривается в качестве предвестника желудочковых тахиаритмий и возможной смерти. Важным отличием потенциально злокачественных ЖЭ от доброкачественных является наличие органического заболевания сердца, в первую очередь с признаками систолической дисфункции ЛЖ [23].

Лечение ЖЭ преследуют 2 цели: устранить клиническую симптоматику аритмии и улучшить прогноз. При этом учитывают наличие органического заболевания сердца, его характер и выраженность дисфункции миокарда, определяющие степень риска потенциально фатальных желудочковых аритмий и внезапной смерти. У лиц без органической патологии бессимптомная ЖЭ, даже высоких градаций по В. Lowp, не нуждается в специальном лечении. Пациентам необходимо объяснить, что аритмия носит доброкачественный характер, рекомендовать исключение таких провоцирующих факторов, как курение, употребление крепкого кофе и алкоголя. Препаратами первого ряда при лечении таких больных относят β -адреноблокаторы. При неэффективности β -адреноблокаторов и выраженном нарушении самочувствия больных возможно назначение антиаритмических препаратов IC класса (флекаинид, пропafenон) [23].

Пропafenон эффективен при доброкачественной ЖЭ, вызываемой физической нагрузкой, на фоне синусовой тахикардии или высокой активности симпатико-адреналовой системы у больных без органической патологии сердца.

Высокая эффективность пропafenона (пропанорма) при лечении ЖЭ была показана в работе В.Л. Дошицина и соавт. (2008) [24].

В исследование были включены 152 больных с наджелудочковыми экстрасистолами и ЖЭ. Для лечения аритмии применялись пропafenон в дозе 300–450 мг/сут, амиодарон в дозе 600 мг в сутки с постепенным снижением дозы до поддерживающей — 200 мг/сут и метопролол в дозе 50–100 мг/сут. Длительность наблюдения составила в среднем 18 мес. В группе пропafenона отмечалось достоверно значимое уменьшение числа ЖЭ у 65% больных, в группе амиодарона — у 62%, в группе метопрола — у 38,2%. При

лечении пропafenоном и амиодароном наблюдались значимые улучшения показателей качества жизни, уменьшение проявлений реактивной и личностной тревожности, а также признаков депрессии [24].

Таким образом, пропafenон — один из наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов, который используется для лечения наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета

Подзолков В.И. - д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Тарзиманова А.И. - к.м.н., доцент кафедры.

E-mail: tarzimanova@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Braunwald's Heart Disease, 8th Edition A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume. Elsevier Science 2007:593–639.
- Crijns H.J.G.M., Allessie M.A., Lip G.Y.H. Atrial fibrillation: epidemiology, pathogenesis and diagnosis. A.J. Camm (ed) Cardiovascular medicine 2006:873.
- Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J 2010;31:2369–2429.
- AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1825–1833.
- Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1834–1840.
- Carlsson J., Miketic S., Windeler J. and the STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2003;41:1690–1696.
- Opolski G., Torbicki A., Kosior D.A. et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. Chest 2004;126:476–486.
- Roy D., Talajic M., Nattel S. et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. N Engl J Med 2008;358:2667–2677.
- Ogawa S., Yamashita T., Yamazaki T. et al. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. Circ J 2009;73:242–248.
- Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. Lancet 2000;356:1789–1794.
- Boriani G., Biffi M., Capucci A. et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 1997;126:621–624.
- Capucci A., Villiani G., Aschieri D. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo — controlled multicentred study. Int J Cardiol 1999;68:187–196.
- Conti A., Del Taglia B., Marianini Y. et al. Management of patients with acute atrial fibrillation in the ED Am J Emerg Med 2010;28:903–910.
- Deneer V.H., Borgh M.B., Kingma J.H. et al. Oral antiarrhythmic drugs in converting recent onset atrial fibrillation. Pharm World Sci 2004;26:66–78.
- Khan I.A. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2001; 37:542–547.
- Antonelli D., Darawsha A., Rimbrot S. et al. Propafenone dose for emergency room conversion of paroxysmal atrial fibrillation. Harefuah 1999 1;136:857–915.
- Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» — открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваск тер и проф 2005;4:65–69.
- CAST II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. New Engl J Med 1992;327:227.
- Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М. и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (пропанорма) и амиодарона (кордарона) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Рос кардиол журн 2010;4:56–72.
- ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias — executive summary Eur Heart J 2003;24:1857–1897.
- Reimold S.C., Maisel W.H., Antman E.M. Propafenone for the treatment of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation: a meta-analysis. Am J Cardiol 1998;82:66N–71N.
- Бунин Ю.А., Денисов О.Н., Федакина Л.Ф. Профилактическая антиаритмическая фармакотерапия частых пароксизмов фибрилляции предсердий и некоторых видов наджелудочковых тахикардий пропafenоном в сравнении с плацебо. Рос кардиол журн 2010;5:42–47.
- ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J 2006;27:2099–2140.
- Дощицин В.Л. Влияние терапии антиаритмическими препаратами на качество жизни больных с экстрасистолиями. Рос кардиол журн 2008;5:48–52.

Поступила 10.02.12