



## ТИОДАРОН В КАРДИОЛОГИИ

УДК: 616.12 -008 -313.2 -06:616.12 -008.318.4] -085.22.036.6 -053.88/89

*О.В. Крайдашенко<sup>1</sup>, Н.П. Красько<sup>1</sup>, О.А. Воробьева<sup>1</sup>, Н.И. Малецкая<sup>2</sup>*

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТИОДАРОНА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ

<sup>1</sup>*Запорожский государственный медицинский университет,*<sup>2</sup>*Больница с поликлиникой ГУМВД Украины в Запорожской области***Ключові слова:** *Тіодарон, фібриляція передсердь, екстрасистоля, пацієнти похилого й старечого віку, дослідження.***Ключевые слова:** *Тиодарон, фибрилляция предсердий, экстрасистолия, пациенты пожилого и старческого возраста, исследование.***Key words:** *Thiodaron, atrial fibrillation, extrasystole, elderly and senile patients, researches.*

Дослідження присвячене вивченню ефективності й безпечності препарату «Тіодарон» для пацієнтів похилого віку з фібриляцією передсердь і екстрасистолією на фоні ішемічної хвороби серця й хронічної серцевої недостатності. Препарат є ефективним антиаритмічним засобом, сприяє достовірному зменшенню кількості й інтенсивності ангінозних нападів, має антиішемічну дію, не викликає серйозних побічних реакцій.

Исследование посвящено изучению эффективности и безопасности препарата «Тиодарон» для пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий и экстрасистолией на фоне ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточностью. Препарат является эффективным антиаритмическим средством, способствует достоверному уменьшению количества и интенсивности ангинозных приступов, оказывает антиишемическое воздействие, не вызывает серьезных побочных реакций.

The research was studying the efficiency and the tolerance of «Thiodaron» drug in patients of old age with atrial fibrillation and extrasystole, IHD associated with chronic heart failure. Preparation occurred to be the effective antiarrhythmic one, which rapidly reduces the heart contractions rate, promotes real decreasing the number and the intensity of anginous attacks, has marked antiischemic action.

Проблемы нарушений сердечного ритма являются постоянно актуальными. Одним из основных факторов, повышающих риск возникновения аритмий, является возраст [1,4,5]. Так, например, наиболее частым нарушением сердечного ритма – мерцательную и экстрасистолические аритмии – выявляют у 0,4% людей старше 60 лет [3,5], что объясняется изменениями, возникающими в миокарде и проводящей системе сердца в процессе старения, а также с возрастом повышается частота сердечно-сосудистых и экстракардиальных заболеваний, которые увеличивают вероятность возникновения аритмий [4]. Распространенность фибрилляции предсердий в популяции составляет примерно 2,2% у мужчин и 1,7% у женщин. В возрасте до 60 лет – около 1%, 60–70 лет – у 4%, 70–80 лет – у 9%, старше 80 лет – у 14% (Greene H.L., 1996; Безюк Н.Н., 2000). В кардиологических отделениях стационаров частота мерцательной аритмии достигает 25%, а в отделениях нарушений ритма сердца около 30% больных поступают по поводу мерцательной аритмии [6,8]. У 70–90% больных с мерцательной аритмией основным заболеванием является ишемическая болезнь сердца (ИБС) и/или артериальная гипертензия [7,9]. Аритмии вызывают неприятные ощущения в грудной клетке, нарушения гемодинамики, снижение работоспособности и повышают риск возникновения тром-

боэмболий, прежде всего в сосудах мозга [6]. Некоторые из этих осложнений могут представлять опасность для жизни. Мерцательная аритмия вызывает выраженные нарушения гемодинамики – уменьшение ударного объема и сердечного выброса примерно на 25% [7,9,10]. У больных с органическим поражением сердца, особенно с митральным стенозом или выраженной гипертрофией миокарда, возникновение мерцательной аритмии может привести к появлению или усилению признаков недостаточности кровообращения [8]. Одним из наиболее серьезных осложнений, связанных с мерцательной аритмией, являются тромбоемболии [3,4,6].

Основными средствами для лечения аритмий у пожилых людей остаются антиаритмические препараты (ААП). В пожилом и старческом возрасте вероятность побочного и аритмогенного действия антиаритмических препаратов существенно выше, чем у молодых людей [4,11,12]. К этому предрасполагают возрастные изменения электролитного обмена (снижение уровня калия и магния в миокардиоцитах), изменения нейроэндокринной регуляции (повышение симпатической активности на фоне снижения парасимпатических и барорефлекторных влияний, снижение устойчивости миокарда к катехоламинам и др.), ухудшение коронарного кровотока и замедление проведения импульса, создающие почву для формирования электрической неоднородности миокарда.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Изучение эффективности и переносимости препарата Тиодарон, таблетки производства АО «Галичфарм» у больных ИБС, стенокардией напряжения II ФК, осложненной желудочковой экстрасистолией (II–III класс по Лауну) в сочетании с постоянной формой фибрилляции предсердий (ПФФП) или с постоянной формой фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) не выше I–II стадии.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследовании приняли участие 100 пациентов обоего пола (70 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 64 до 89 лет. Они случайным образом были распределены на 2 группы: в основную вошли 36 мужчин (72%) и 14 женщин (28%), возраст в среднем составил  $74,7 \pm 9,6$  лет, в контрольную – 34 мужчины (68%) и 16 женщин (32%), средний возраст –  $76,1 \pm 10,1$  лет, т. е. группы сопоставимы по полу и возрасту. Пациенты основной группы получали исследуемый препарат Тиодарон, таблетки производства АО «Галичфарм», внутрь в дозах из расчета на амиодарона гидрохлорид по следующей схеме: 1-я неделя – по 600 мг в сутки; 2-я – по 400 мг в сутки; 3-я и 4-я – по 200 мг в сутки. Пациенты контрольной группы получали референтный препарат Кордарон®, таблетки по 0,2 г производства компании «Sanofi Winthrop» (Франция) по аналогичной схеме. Все включенные в исследование пациенты завершили 28-дневный курс терапии.

Во время проведения исследования больные продолжали принимать базисную терапию (представлена нитратами пролонгированного действия или антагонистами кальция дигидропиридинового ряда), постоянно используемую для лечения основного заболевания. Для купирования приступов стенокардии пациенты использовали таблетки Нитроглицерина для сублингвального применения по 0,0005 г.

При проведении исследования не допускалось назначение следующих лекарственных средств: бета-адреноблокаторов, любых других антиаритмических препаратов (верапамила, дилтиазема и др.), средств, которые вызывают гипокалиемию (диуретиков, кортикостероидов, амфотерицина В для в/в введения), холестирамина.

Для обследования больных использованы следующие методы: физикальное исследование, измерение ЧСС и АД, ЭКГ в покое, суточное мониторирование ЭКГ, общий анализ крови, СОЭ; общий анализ мочи, биохимический анализ крови и др.

Результаты клинических и инструментальных исследований заносились в историю болезни и индивидуальную регистрационную форму больного, обрабатывались статистически с использованием *p* и *t* критериев Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В ходе проведения исследования субъективная оценка самочувствия пациентом проводилась по количеству приступов стенокардии в сутки, интенсивности болевых ощущений во время приступов. Анализировалось также количество таблеток нитроглицерина, принятых для купирования приступов стенокардии в сутки.

На момент включения в исследование среднее количество приступов стенокардии за сутки в обеих группах достоверно не различалось и составляло в основной группе  $2,74 \pm 0,3$  приступа в день, в контрольной группе –  $2,68 \pm 0,2$ . К концу лечения среднее количество приступов стенокардии в сутки составляло в основной группе  $0,44 \pm 0,06$ , в контрольной группе –  $0,5 \pm 0,07$ . Соответствующие данные представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

**Динамика количества приступов стенокардии, их продолжительности и количества принятых таблеток нитроглицерина в процессе исследования у всех пациентов основной и контрольной групп**

Показатель		Группы больных	
		основная n=50	контрольная n=50
Количество приступов стенокардии за сутки	до исследования	$2,74 \pm 0,3$	$2,68 \pm 0,2$
	28 день	$0,44 \pm 0,06^*$	$0,50 \pm 0,07^*$
Количество принятых таблеток нитроглицерина за сутки	до исследования	$3,6 \pm 0,27$	$3,8 \pm 0,26$
	28 день	$0,38 \pm 0,05^*$	$0,40 \pm 0,06^*$
Средняя продолжительность приступа стенокардии (мин)	до исследования	$4,88 \pm 0,28$	$4,97 \pm 0,24$
	28 день	$1,61 \pm 0,18^*$	$1,58 \pm 0,14^*$
Субъективное количество эпизодов нарушений ритма у больных за сутки	до исследования	$18,6 \pm 1,8$	$19,3 \pm 1,6$
	28 день	$4,5 \pm 0,7^*$	$5,1 \pm 0,8^*$

*Примечание:* \* –  $p < 0,05$ , в сравнении с показателем до исследования.

Аналогичная динамика отмечалась и в количестве принятых таблеток нитроглицерина. Так, перед включением в исследование в основной группе потребление нитроглицерина в среднем составляло  $3,6 \pm 0,27$  табл. в сутки, а в контрольной группе –  $3,8 \pm 0,26$ , что достоверно не отличалось. В конце лечения (28-й день) наблюдалось уменьшение суточного потребления нитроглицерина в основной группе до  $0,38 \pm 0,05$  табл. в сутки, в контрольной группе – до  $0,4 \pm 0,06$ . Значительно снизилось в процессе лечения и субъективное количество эпизодов нарушений ритма у больных за сутки. Так, в основной группе количество их снизилось с  $18,6 \pm 1,8$  до  $4,5 \pm 0,7$ , а в контрольной группе – с  $19,3 \pm 1,6$  до  $5,1 \pm 0,8$ . Благоприятно препарат влиял и на субъективные симптомы – ощущение перебоев в сердечной деятельности, сердцебиение, боль и дискомфорт в области сердца снижались или отсутствовали.

При анализе данных суточного мониторирования ЭКГ (*табл. 2*) в основной группе (подгруппа 1а) у 7 (28%) пациентов наблюдалось уменьшение количества экстрасистол на 68% и более от исходного количества, а также достижение контроля над частотой сокращения желудочков в пределах 60–80 ударов в минуту в покое; у 16 (64%) – больных наблюдалось уменьшение количества экстрасистол на 50–74% от исходного количества, а также достижение контроля над частотой сокра-



Таблица 2

**Показатели гемодинамики и суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с ИБС, стенокардией напряжения II ФК, постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с экстрасистолической аритмией и ХСН основной (подгруппа 1а) и контрольной (подгруппа 2а) групп до и после исследования**

Исследуемые параметры		Группы больных			
		основная (подгруппа 1а, n=25)		контрольная (подгруппа 2а, n=25)	
		До исследования	28 день	До исследования	28 день
АД, мм рт. ст.	систолическое	148,5±7,3	136,2±5 - 8%	149,2±6,3	137,4±6,1- 8%
	диастолическое	87,2±3,6	78,1±2,7- 10%	88,2±3,9	79,2±4,2- 10%
ЧСС, уд. в 1 мин		104,3±5,5	74,6±5,7* - 29%	103,9±6,7	76,0±5,9* - 27%
Количество желудочковых экстрасистол за сутки		772,1±21,5	245,1±13,3* - 68%	769,0±15,8	254,7±15,1* - 67%
Суммарное количество эпизодов ишемии (в сутки)		8,54±0,85	2,31±0,63* <sup>а</sup> -73%	8,74±0,95	4,28±0,75* - 51%
Суммарная длительность ишемии (в сутки)		46,38±3,12	6,85±1,17* <sup>а</sup> - 85%	47,82±3,36	12,37±1,25* - 74%

шения желудочков в пределах 60–80 ударов в минуту в покое; у 2 (8%) пациентов наблюдалось уменьшение количества экстрасистол менее чем на 50% от исходного количества и достижение контроля над частотой сокращения желудочков в пределах 60–80 ударов в минуту в покое. В группе сравнения (подгруппа 2а), по данным суточного мониторирования ЭКГ, у 6 (24%) наблюдалось уменьшение количества экстрасистол на 75% и более и достижение контроля над частотой сокращения желудочков в пределах 60–80 ударов в минуту в покое; у 16 (64%) на 50–74% и достижение контроля над частотой сокращения желудочков в пределах 60–80 ударов в минуту в покое, у 3 (12%) – менее чем на 50% от исходного количества и достижение контроля над частотой сокращения желудочков в пределах 60–80 ударов в минуту в покое. Таким образом, испытуемый препарат существенно не отличался по показателям антиаритмической эффективности от референтного.

Применение Тиодарона у пациентов с ИБС, стенокардией напряжения II ФК, имевших ПФФП в сочетании с экстрасистолической аритмией на фоне ХСН способствовало достоверному уменьшению суммарного количества эпизодов ишемии и суммарной длительности ишемии в сутки. При этом, в сравнении с аналогичными показателями в группе приема Кордарона, Тиодарон демонстрировал достоверно более выраженный антиишемический эффект, что также подтверждается более быстрым регрессом клинической симптоматики. Так, у лиц 1а подгруппы суммарное количество эпизодов ишемии в сутки уменьшилось на 73%, а суммарная длительность ишемии в сутки – на 85%; у пациентов 2а подгруппы эти показатели изменились в меньшей степени (на 51% и 74% соответственно). Соответствующие данные представлены в *табл. 2*.

Влияние Тиодарона и Кордарона на сердечный ритм оценено при суточном мониторировании ЭКГ, которое проводилось пациентам с ПФФП до приема препаратов и через 28 дней лечения (*табл. 3*). Прием Тиодарона пациентами с ПФФП на фоне ИБС и ХСН сопровождался отчетливым снижением среднесуточной и максимальной частоты сокращений сердца, зарегистрированной в течение суток. Принимая во внимание то обстоятельство, что максимальные значения ЧСС, как правило, сопутствуют

периодам наибольшей физической активности пациентов, можно говорить о синергистическом влиянии амиодарона и тиотриазолина на ограничение прироста ЧСС во время нагрузки, что является клинически полезным эффектом, который обусловлен отрицательным хронотропным действием амиодарона и, возможно, его неконкурентным антагонизмом к β-адренорецепторам, потенциально носящем кардиопротекторный характер, что представляется важным в ситуации, когда на фоне нескоррегированных гемодинамических нарушений назначение β-адреноблокаторов еще не показано. Минимальная ЧСС в среднем за сутки у пациентов данной группы снижалась, однако не ниже границы брадикардии. В группе приема Кордарона также отмечалось достоверное снижение среднесуточной и максимальной частоты сокращений сердца, зарегистрированной в течение суток.

При анализе данных суточного мониторирования ЭКГ в основной группе (подгруппа 1б) у 10 (40%) пациентов наблюдалось достижение контроля над частотой сокращения желудочков в пределах 60–80 ударов в минуту в покое и 90–115 ударов в минуту при умеренной нагрузке; у 13 (52%) больных наблюдалось достижение контроля над частотой сокращения желудочков в пределах 60–80 ударов в минуту в покое и отсутствие контроля над частотой сокращения желудочков при умеренной нагрузке и у 2 (8%) пациентов наблюдалось отсутствие контроля над частотой сокращения желудочков. В группе сравнения (подгруппа 2б), по данным суточного мониторирования ЭКГ, у 8 (32%) наблюдалось достижение контроля над частотой сокращения желудочков в пределах 60–80 ударов в минуту в покое и 90–115 ударов в минуту при умеренной нагрузке, у 14 (56%) наблюдалось достижение контроля над частотой сокращения желудочков в пределах 60–80 ударов в минуту в покое и отсутствие контроля над частотой сокращения желудочков при умеренной нагрузке, у 3 (12%) – отсутствие контроля над частотой сокращения желудочков. Таким образом, испытуемый препарат существенно не отличался по показателям антиаритмической эффективности от референтного.

Применение Тиодарона у пациентов с ИБС, стенокардией напряжения II ФК и постоянной формой фибрилляции предсердий без сочетания с экстрасистолической аритмией

**Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ у больных с ИБС, стенокардией напряжения II ФК и постоянной формой фибрилляции предсердий без сопутствующей экстрасистолической аритмии на фоне ХСН в ходе сравнительного клинического исследования препаратов Тиодарон и Кордарон**

Показатель	Группы больных			
	основная (подгруппа 16, n=25) Тиодарон		контрольная (подгруппа 26, n=25) Кордарон	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЧСС ср. сут. (в 1 мин)	100,5±8,2	70,7±7,6* - 30%	101,2±8,8	71,6±7,2* - 29%
ЧСС миним.	79,2±7,2	62,3±5,2* - 21%	80,1±5,4	63,5±4,9* - 21%
ЧСС макс.	125,6±9,7	87,6±7,4* - 30%	126,3±10,4	88,3±6,3* - 30%
Суммарное количество эпизодов ишемии (в сутки)	8,55±0,98	2,24±0,53* <sup>а</sup> - 74%	8,74±0,89	4,65±0,82* - 47%
Суммарная длительность ишемии (в сутки)	44,57±4,25	8,78±0,78* <sup>а</sup> - 80%	45,12±5,56	16,56±1,34* - 63%

Примечания: \* – p<0,05, в сравнении с показателем до лечения в аналогичной группе;

<sup>а</sup> – p<0,05, в сравнении с показателем после лечения основной группы.

на фоне ХСН способствовало достоверному уменьшению суммарного количества эпизодов ишемии и суммарной длительности ишемии в сутки. При этом, в сравнении с аналогичными показателями в группе приема Кордарона, Тиодарон демонстрировал достоверно более выраженный антиишемический эффект. Так, у лиц 16 подгруппы суммарное количество эпизодов ишемии в сутки уменьшилось на 74%, а суммарная длительность ишемии в сутки – на 80%; у пациентов 26 подгруппы эти показатели изменились в меньшей степени (на 47% и 63% соответственно).

Обобщенные данные по оценке эффективности представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Оценка клинической эффективности препаратов Тиодарон и Кордарон у больных с ИБС, стенокардией напряжения II ФК и постоянной формой фибрилляции предсердий без сопутствующей экстрасистолической аритмии на фоне ХСН**

Эффективность	Группы больных	
	основная (подгруппа 16, n=25) Тиодарон	контрольная (подгруппа 26, n=25) Кордарон
Высокая эффективность	10 (40%)	8 (32%)
Умеренная эффективность	13 (52%)	14 (56%)
Низкая эффективность	2 (8%)	3 (12%)

По результатам проведенных исследований, клиническая эффективность Тиодарона была значимой и умеренной (52%), не уступала эффективности Кордарону, что согласуется с данными, приведенными в табл. 4.

Результаты объективного обследования и лабораторные показатели в динамике свидетельствуют о хорошей переносимости исследуемого препарата и препарата сравнения. Каких-либо побочных реакций у пациентов основной группы отмечено не было. У 3-х пациентов контрольной группы регистрировались умеренно выраженные диспепсические явления (тошнота, отрыжка воздухом и боль в эпигастрии). После дополнительно

проведенного обследования (фиброгастроскопии) у всех больных диагностирован гастрит с эрозиями слизистой желудка, что потребовало дополнительное назначение препарата-ингибитора протонной помпы (омепразол по 0,02 г 2 раза в сутки). Явления прекратились через 3–4 дня приема этого лекарственного средства. В дальнейшем на протяжении исследования жалоб на тошноту и боль в эпигастрии не поступало.

### ВЫВОДЫ

1. Препарат Тиодарон, таблетки производства АО «Галичфарм», является эффективным антиаритмическим препаратом. При лечении больных пожилого и старческого возраста с ИБС, стенокардией напряжения II ФК, постоянной формой фибрилляции предсердий в сочетании с экстрасистолической аритмией (II–III класс по Лауну) на фоне ХСН Тиодарон позволяет достаточно быстро достичь снижения частоты сердечных сокращений до 60–80 в покое и 90–115 ударов в минуту при умеренной нагрузке, при этом исследуемый препарат существенно уменьшает количество желудочковых экстрасистол в течение суток.

2. Исследуемый препарат Тиодарон при лечении больных пожилого и старческого возраста с ИБС, стенокардией напряжения II ФК и постоянной формой фибрилляции предсердий без сопутствующей экстрасистолической аритмии на фоне ХСН обладает выраженным антиаритмическим действием: у 92% пациентов наблюдалось достижение контроля над частотой сокращения желудочков в пределах 60–80 ударов в минуту в покое. В результате лечения исследуемым препаратом отмечено достоверное уменьшение количества и интенсивности ангинозных приступов, что сопровождалось уменьшением количества принятых таблеток нитроглицерина. Препарат оказал благоприятное влияние на такие субъективные симптомы, как ощущение перебоев в сердечной деятельности, ощущение сердцебиения, боль и дискомфорт в области сердца.

3. У большинства пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца исследуемый препарат «Тиодарон», как и референтный ему «Кордарон», достоверно уменьшили выраженность субъективных симптомов. Оба препарата в равной мере



оказали благоприятное влияние на следующие симптомы: ощущение перебоев в сердечной деятельности и сердцебиение как в состоянии покоя, так и при умеренной нагрузке.

4. Комбинированный препарат Тиодарон у пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС, стенокардией напряжения II функционального класса, нарушениями ритма сердца на фоне ХСН оказывает, помимо антиаритмического эффекта, антиишемическое действие, достоверно уменьшая количество и интенсивность ангинозных приступов в сутки, что подтверждается уменьшением суммарного количества эпизодов ишемии и суммарной длительности ишемии в сутки при суточном мониторинге ЭКГ. Применение Тиодарона у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, также сопровождается достоверным уменьшением количества принятых таблеток нитроглицерина. По выраженности антиишемического эффекта Тиодарон значительно превосходит действие Кордарона.

5. Хорошая переносимость Тиодарона в дозе 3 таблетки в сутки в течение 7 дней, затем 2 таблетки в сутки в течение 7 дней, с последующим переходом на 1 таблетку в сутки в течение 14 дней установлена у 100% больных. За время исследования не выявлено ни одного случая нежелательных побочных явлений, связанных с приемом исследуемого препарата. При приеме Кордарона в контрольной группе у 12% больных выявлены нежелательные побочные эффекты.

6. Тиодарон может быть рекомендован для медицинского применения у пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС, стенокардией напряжения II ФК, осложненной постоянной формой фибрилляции предсердий и желудочковой экстрасистолией на фоне ХСН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров В.О. Шлуночкові аритмії / В.О. Бобров, О.Й. Жарінов – Кальварія, Львів, 1995. – 122 с.
2. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ф.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко – К., 2002. – 350 с.
3. Коркушко О.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения антиаритмических средств при лечении и профилактике пароксизмальной фибрилляции предсердий / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, В.Б. Шатило // Журн. практ. лікаря. – 2002. – №2. – С. 1–5.
4. Коркушко О.В. Антиаритмические препараты в терапии экстрасистолических аритмий у больных пожилого возраста / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило // Журн. практ. лікаря. – 2001. – №1. – С. 21–25.
5. Гуревич М.А. Практические вопросы лечения желудочковой экстрасистолии / М.А. Гуревич // Трудный пациент. – 2005. – Т. 3, №5.
6. Дзяк Г.В. Фибрилляція предсердий / Г.В. Дзяк // Здоров'я України. – 2009. – №9. – С. 15–16.
7. Amiodarone Trials. Meta-Analysis investigators (АТМА) // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1417–1424.
8. Ефективність аритмілу для ін'єкцій при фібриляції передсердь / В.К. Серкова, Ю.І. Монастирський, Н.Ю. Осовська, М.М. Корсунська // Укр. медичний часопис. – 2005. – №6 (50). – С. 74–77.
9. Falk R.H. Etiology and complications of atrial fibrillation: Insights from pathology studies / R.H. Falk // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82, № 10. – P. 176.
10. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone / N. Goldschlager, A.E. Epstein, G. Naccarelli [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 1741–1748.
11. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation / D. Roy, M. Talajic, P. Dorian [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – №342. – P. 913–920.
12. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation a randomized, controlled study / P. E. Vardas, G. E. Kochiadakis, N. E. Igomendis [et al.] // Chest. – 2000. – Vol. 117. – P. 1538–1545.