

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОПАФЕНОНА У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Азизов Ш.К.

Республиканский специализированный центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан

Как известно, различают пароксизмальную, персистирующую и постоянную формы фибрилляции предсердий (ФП). Первые две клинические формы отличаются от постоянной формы ФП возможностью восстановления синусового ритма самостоятельно, либо с помощью медикаментозной или электрической кардиоверсии, а также склонностью к повторным приступам — рецидивам ФП [1,2].

При отсутствии профилактической антиаритмической терапии в течение 12 месяцев после восстановления синусового ритма рецидив ФП наблюдается в 44-85 % случаев [3]. Результаты электрофизиологических методов лечения рецидивирующих форм ФП отличаются неоднозначностью послеоперационной эффективности и отсутствием данных по отдаленному прогнозу [4]. Немаловажным сдерживающим фактором широкого их использования является и экономическая сторона вопроса. Поэтому проблема фармакологической профилактики рецидивов ФП остается весьма актуальной. При рецидивирующих формах ФП профилактическую терапию целесообразно назначать как при наличии частых, так и при редких, но субъективно тяжело протекающих или угрожающих жизни приступах ФП [1,5]. При редких, хорошо переносимых рецидивах, длительный профилактический прием антиаритмического препарата (ААП) не требуется, а приступ купируется разовым приемом нагрузочных доз ААП — стратегия “таблетка в кармане” [1].

Общеизвестна высокая эффективность антиаритмических препаратов IС класса в лечении ФП. ААП IС класса — пропafenон — сочетает в себе некоторые свойства антиаритмических препаратов 2-го, 4-го и даже 3-го класса, отличающих его от типичных представителей 1-го класса. В связи с высокой эффективностью и безопасностью пропafenон является препаратом первого выбора для купирования и профилактики пароксизмов ФП у больных без выраженных органических заболеваний сердца [1].

Вышеописанный профиль безопасности, высокая купирующая и противорецидивная эффективность пропafenона, подтвержденная также и при лечении других видов наджелудочковых тахикардий [6], стали для нас еще более привлекательными при появлении пропafenона на фармацевтическом рынке Узбекистана под торговым названием “Пропанорм”, (PRO. MED. CS Praha a.s. Республика Чехия).

Целью данной работы явилось изучение профи-

лактической эффективности и безопасности антиаритмического препарата I С класса — пропafenона у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий.

Материал и методы

В исследование включено 52 больных (38 мужчин и 14 женщин в возрасте от 32 до 74 лет (средний возраст — $54,21 \pm 12,2$ лет) с рецидивирующими формами ФП и восстановленным синусовым ритмом на фоне купирующих доз пропafenона [7]. В зависимости от продолжительности последнего эпизода ФП у 45 (86,5 %) из них диагностирована пароксизмальная и у 7 (13,5 %) — персистирующая форма ФП.

Критериями включения пациентов в исследование были: гемодинамически стабильные эпизоды ФП продолжительностью последнего эпизода не менее 6 часов и восстановленный синусовый ритм; возраст от 18 до 70 лет; согласие больного, сохраненная систолическая функция левого желудочка (ФВ ≥ 50 %), толщина стенок левого желудочка (ЛЖ) менее 14 мм (по данным трансторакальной эхокардиографии).

Этиологическими причинами ФП явились: ИБС — у 7 больных (13,4 %), гипертоническая болезнь (ГБ) — у 9 (17,3 %), ИБС в сочетании с ГБ — у 22 (42,3 %), постмиокардитический кардиосклероз — у 9 (17,3 %) и идиопатическая форма ФП — у 5 (9,7 %) больных. Продолжительность последнего приступа при пароксизмальной форме составила $1,14 \pm 1,07$ дня, при этом частота пароксизмов колебалась от нескольких раз в день до 2 раз в 3 месяца. При персистирующей форме последний приступ продолжался, в среднем, $42,5 \pm 44,5$ дня. Установленный анамнез (длительность) ФП составили $4,5 \pm 5,0$ лет при пароксизмальной и $2,0 \pm 2,1$ года — при персистирующей форме.

Критерии исключения из исследования: нестабильная стенокардия; ОИМ или коронарная ангиопластика в течение последних 3 месяцев, недостаточность кровообращения III -IV степени по NYHA, перенесенные операции на сердце, клапанные дефекты, требующие хирургической коррекции, искусственный водитель ритма, QT > 420 мс, предшествующий СССРУ, предшествовавшие эпизоды стойкой желудочковой аритмии, остановки сердца, артериальная гипотония (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.), брадикардия (ЧСС ниже 60 уд. в мин.),

увеличение размеров левого предсердия более 45 мм, выраженная дисфункция печени и почек, тяжелая легочная недостаточность, АВ блокада II-III ст., тромб левого предсердия, гормонально подтвержденная дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет в стадии декомпенсации, предшествующая неэффективность или непереносимость пропанорона.

Исходное обследование включало: общеклинические исследования, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, трансторакальную ЭхоКГ, ХМЭКГ, при необходимости определялось содержание гормонов щитовидной железы (ТЗ, Т4, ТТГ).

ЭхоКГ проводили в М и В режимах на аппарате En Visor C (фирма "PHILIPS", Голландия) по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества (Henry W.L. et al., 1980). При этом определялись переднезадний размер левого предсердия (ЛП), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), фракция выброса (ФВ) левого желудочка. Конечно-диастолические (КДО) и конечно-систолические (КСО) объемы вычислялись по формуле "площадь — длина". Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли по формуле R. Devereux и согласно конвенции Penn (Devereux R.B. et al., 1986; Devereux R.B. et al 1993).

После восстановления синусового ритма на фоне базисной терапии основного заболевания с профилактической целью назначался пропанорм в дозе 450-600 мг/сут. (в зависимости от массы тела) в течение 6 месяцев. Эффективность противорецидивной терапии оценивалась по субъективным ощущениям и данным ЭКГ и ХМ ЭКГ через 1, 3 и 6 месяцев приема пропанорма.

Согласно протоколу исследования, при появлении характерных симптомов ФП больные вызывали "скорую помощь" или обращались к врачу, где им электрокардиографически документировали пароксизм ФП. При продолжительности ФП более 10 минут больные купировали пароксизм дополнительным приемом пропанорма в дозе 300-600 мг.

При полном (100 %) предупреждении рецидивов ФП за наблюдаемый период профилактический эффект пропанорма расценивался как абсолютный, при уменьшении частоты рецидивов на 70 % и более — как относительный положительный эффект. В случаях снижения частоты рецидивов менее 70% противорецидивная эффективность препарата расценивалась как отрицательная, и пациенту подбирался другой ААП.

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$. Различия считали достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

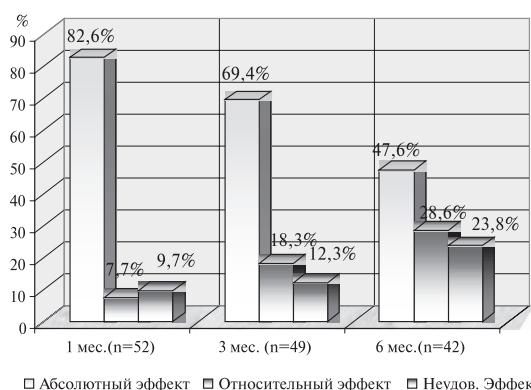


Рис. 1. Результаты профилактической терапии пропанормом за 6 месяцев наблюдения

Результаты и обсуждение

По различным причинам, информация о противорецидивной эффективности препарата через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения имела соответственно по 52, 49 и 42 пациентам.

В зависимости от результатов оценки противорецидивной эффективности на каждом этапе больные были распределены на 2 группы. В I группу вошли пациенты с положительным противорецидивным эффектом препарата (сумма случаев абсолютных и относительных ААЭ), составившие соответственно 47, 43, и 32 больных к 1, 3 и 6 месяцам наблюдения. II группу образовали больные с отрицательным противорецидивным эффектом пропанорма на различных этапах. Количество больных в этой группе составило 5 (из них 4 — с пароксизмальной ФП), 6 (из них 4 — с пароксизмальной ФП) и 10 (из них 8 — с пароксизмальной ФП) соответственно к 1, 3 и 6 месяцам наблюдения.

Как видно из рис.1, положительный профилактический эффект пропанорма отмечен у 90,3 %, 87,7 % и 76,2 % больных через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения соответственно.

При этом, несмотря на высокий противорецидивный эффект Пропанорма в целом, установлено, что по мере увеличения продолжительности наблюдения уменьшается доля больных с полным противорецидивным эффектом (с 82,6 % до 47,6 %) на фоне увеличения доли больных с относительным противорецидивным эффектом (с 7,7 % до 28,6 %).

Всего за весь период наблюдения отрицательный профилактический эффект отмечен у 2 (28,5 %) больных с персистирующей и у 8 (17,7 %) — с пароксизмальной формой ФП.

В результате анализа случаев относительного положительного противорецидивного эффекта препарата было установлено, что чаще всего рецидивы развивались на фоне значительного улучшения клинических проявлений ФП, приведших к несоблюдению больными предписанных рекомендаций по физической и психоэмоциональной активности.

Таблица 1

Сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик больных в группах с положительным и отрицательным противорецидивным эффектом пропанорма

Показа-тели	1 мес. (n=52)			3 мес. (n=49)			6 мес. (n=42)		
	Полож. эффект	Отриц. эффект	p	Полож. эффект	Отриц. эффект	p	Полож. эффект	Отриц. эффект	p
n	47 (90,3%)	5 (9,7%)		43 (87,7%)	6 (12,3%)		32 (76,2%)	10 (23,8%)	
ЛП (мм)	34,4±5,3	39,4±2,8	0,04	33,7±5,3	39,3±2,5	0,01	34,1±5,6	37,5±4,5	0,08
КДО ЛП (мл)	48,9±19,8	76,32±2,4	0,03	44,8±18,9	69,6±13,4	0,03	45,5±19,3	69,3±11,6	0,01
ФВ (%)	65,5±8,8	64,4±15,17	0,8	65,5±8,4	65,0±13,7	0,9	65,1±8,8	66,1±11,3	0,76
МЖП (мм)	10,7±2,3	12,3±1,5	0,13	10,4±2,4	12,3±1,3	0,06	10,3±2,2	11,9±2,6	0,06
ЗСЛЖ (мм)	10,6±1,6	11,0±1,8	0,6	10,5±1,6	11,2±1,7	0,32	10,6±1,4	11,2±2,1	0,3
КСР (мм)	32,4±4,5	32,0±5,1	0,85	32,3±4,6	32,3±4,6	0,98	32,5±4,5	32,0±5,2	0,76
КДР (мм)	51,1±5,0	50,7±7,8	0,87	51,0±4,9	51,4±7,2	0,86	51,1±4,7	51,3±7,0	0,91
КДО (мл)	125,0±29,1	125,1±45,2	0,99	125,6±27,2	128,9±41,4	0,8	125,8±26,7	128,6±39,7	0,79
КСО (мл)	41,6±14,3	42,2±15,5	0,93	43,3±14,1	43,1±14,0	0,97	43,9±14,0	42,6±15,7	0,80
ММЛЖ (гр)	208,3±54,3	236,3±87,8	0,3	202,7±49,9	243,9±80,7	0,08	201,2±47,1	237,1±79,0	0,08

Так, чрезмерные физические и/или психоэмоциональные нагрузки как причина рецидива ФП установлена у 25 %, 33,3 %, 33,3 % из числа лиц с относительным антиаритмическим эффектом пропанорма к 1, 3, и 6 месяцам соответственно. Наиболее частой причиной рецидивов у лиц с относительной ААЭ оказались случаи обострения основного заболевания, составившие соответственно 50 %, 44,5 %, 41,7 % случаев к 1, 3 и 6 месяцам наблюдения. У 25 %, 22,2 %, 25 % больных установлены другие причины рецидивов ФП.

Вместе с тем, у 9,7 %, 12,3 % и 23,8 % наблюдавшихся пропанорм был заменен другими ААП из-за неудовлетворенности профилактическим эффектом препарата соответственно к 1, 3 и 6 месяцам наблюдения.

Сравнительный анализ исходных клинико-анамнестических характеристик больных в группах с положительным и отрицательным противорецидивным эффектом пропанорма в различные сроки наблюдения показал, что для больных с отрицательным противорецидивным эффектом пропанорма характерны более старший возраст (62,0±6,8 против 54,2±12,2 лет на 1 этапе (p=0,1); 62,6±6,3 против 54,1±12,1 лет на 2 этапе (p=0,1); 61,8±8,0 против 54,7±10,8 лет на 3 этапе (p=0,06)) и большая продолжительность последнего эпизода ФП (p>0,05). Не выявлены какие-либо межгрупповые различия также по половому признаку и характеру основного заболевания во все сроки наблюдения.

В то же время в группе больных с отрицательным противорецидивным эффектом пропанорма на 1, 3 и 6 месяцах наблюдения выявлены более высокие исходные значения ЛП (39,4±2,8 против 34,4±5,3 мм (p=0,04); 39,3±2,55 против 33,7±5,3 мм (p=0,01); 37,5±4,5 против 34,1±5,6 мм (p=0,08) соответственно). Группа больных с отрицательным профилактическим эффектом препарата к 1, 3 и 6 месяцу наблю-

дения отличалась также достоверно большими исходными значениями объема ЛП: 76,3±2,4 против 48,9±19,8 мл (p=0,03); 69,6±13,4 против 44,8±18,9 мл (p=0,03); 69,3±11,6 против 45,5±19,3 мл (p=0,001) соответственно.

В тоже время сравнительный анализ исходных ЭхоКГ показателей не выявил существенных межгрупповых различий по таким параметрам, как КДР, КСР, КДО, КСО и ФВ (табл. 1).

У больных с отрицательным профилактическим эффектом пропанорма к 1, 3 и 6 месяцам наблюдения выявлены более высокие исходные значения ММЛЖ, превышающие соответствующие показатели в 1-й группе на 13,4 %, (p=0,3), 20, 2 % (p=0,08) и 17,8 % (p=0,08) соответственно. Следует отметить, что значение исходной гипертрофии миокарда, как предиктора неудовлетворительной профилактической эффективности пропанорма, становится более выраженным после 1 месяца наблюдения. При этом исходные межгрупповые различия по ММЛЖ, близкие к достоверным, к 1, 3 и 6 месяцу наблюдения обеспечены преимущественно исходной гипертрофией МЖП в группе больных с отрицательным профилактическим эффектом пропанорма, существенно превышающим аналогичные показатели в группе сравнения в эти сроки (p=0,06).

Следует отметить, что выявленные межгрупповые различия ввиду немногочисленности сравниваемых групп требуют дальнейшего продолжения исследования.

Наряду с оценкой противорецидивной эффективности 6-месячной терапии пропанормом анализировалась и частота развития побочных эффектов препарата. На фоне длительного приема пропанорма в дозах 450–600 мг/сут. за период наблюдения в 4 (7,6 %) случаях выявлены кардиальные побочные эффекты в виде снижения систолического артериального давления до 90 мм рт.ст. у 2 (3,8 %) больных, еще в 2

(3,8 %) случаях отмечено урежение ЧСС до 54-56 уд. в мин. Транзиторные некардиальные побочные эффекты препарата наблюдались у 3 (5,7 %) пациентов: в двух случаях (3,8 %) они проявлялись в виде тошноты, еще в одном (1,9 %) случае имело место легкое головокружение.

При этом как кардиальные, так и некардиальные побочные эффекты не сопровождались существенным ухудшением самочувствия больных и не требовали отмены препарата.

Обсуждение

В нашем исследовании через 1, 3 и 6 месяцев профилактического приема пропанорма полное предупреждение рецидивов ФП отмечено у 82,6 %, 69,4 % и 47,6 % больных. Полученные нами данные по противорецидивному эффекту пропанорма в целом сопоставимы с данными российского многоцентрового исследования “Прометей”, в котором противорецидивная эффективность пропанорма составляла 74 %, 60 % и 45 % соответственно, через 1, 3 и 9 месяцев наблюдения [5]. При этом российские авторы расценили противорецидивный эффект в первые 3 месяца как хороший, а через 9 месяцев — как удовлетворительный. Вместе с тем, А. Dogan et al. сообщали о большом профилактическом эффекте пропанорма, составившем 61 % в течение 15 месяцев [8].

Согласно литературным данным, полное исчезновение или значительное урежение числа эпизодов ФП при лечении пропafenоном за период от 8 до 30 месяцев наблюдалось в 38-80 % случаев [9,10]. Такой разброс профилактической эффективности препарата, по-видимому, объясняется различиями не только в критериях отбора больных и продолжительности наблюдения, но также и в методах оценки эффекта ААП. При этом ряд авторов предлагает расценивать развитие любого рецидива ФП на фоне курсового приема ААП как отсутствие профилактического эффекта [5]. Так, согласно протоколу исследования “ПРОМЕТЕЙ” от 2006 г., при возникновении любого эпизода ФП лечение пропafenоном отменялось, и больные исключались из дальнейшего исследования вследствие констатации, так называемой “конечной точки”. Естественно, что при таком подходе речь идет о “полном” или “абсолютном” противорецидивном эффекте препарата.

На наш взгляд, подобная тактика оценки противорецидивного эффекта является несколько формальной и не позволяет представить все клинические преимущества изучаемого препарата. Более практичной и реальной представляется оценка профилактической эффективности ААП, использованная в ряде исследований (Канорский и соавт., 1997; Giuseppe B. et al., 1997). Согласно этим авторам, не только полное предупреждение, но и случаи значительного урежения количества (на 50-70 % и более) и продолжитель-

ности пароксизмов могут быть квалифицированы как “частичный” или “относительный” профилактический эффект препарата. При этом авторы подчеркивают значительное улучшение качества жизни больных, несмотря на отсутствие абсолютного противорецидивного эффекта. Именно это обстоятельство (значительное уменьшение количества и продолжительности рецидивов ФП, сопровождающееся их лучшей переносимостью) обеспечивало хорошую приверженность больных в приеме ААП.

В нашем исследовании в целом рецидивы различной выраженности развивались у 9 (17,3 %), 15 (30,6 %), 22 (52,3 %) больных к 1, 3 и 6 месяцу наблюдения, однако лишь в 5 (9,7 %), 6 (12,2 %) и 10 (23,8 %) случаях соответственно, пропанорм не оказал значимого профилактического влияния на частоту рецидивов ФП, и требовалась замена ААП.

Согласно действующим рекомендациям, пропанорм может быть назначен больным без выраженных органических заболеваний сердца. При этом в числе основных противопоказаний фигурируют гипертрофия ЛЖ > 14 мм и снижение сократительной способности ЛЖ < 50 %. Как показали наши результаты, противорецидивная эффективность пропанорма оказалась меньшей в группе больных, имевших исходно большие значения переднезаднего размера и объема ЛП. По нашим результатам, исходная гипертрофия ЛЖ (даже если она < 14 мм) и, прежде всего, МЖП может служить предиктором недостаточной профилактической эффективности пропанорма в течение 6 месяцев. При этом значимость данного показателя усиливается по мере увеличения срока наблюдения. Нами также установлена возможная прогностически неблагоприятная роль более старшего возраста больных и продолжительности последнего эпизода пароксизма в рецидивировании ФП. Полученные нами результаты по такой прогностически неблагоприятной роли, как гипертрофия левого желудочка и увеличение объема ЛП, согласуются с данными Фрамингхамского исследования, определившего их самостоятельную роль в формировании ФП (Kannel W.B. et al., 1983).

Выявленная в нашем исследовании тенденция по снижению профилактической эффективности пропанорма, по мере увеличения срока наблюдения, в целом согласуется с имеющимися данными [5,8,11,12,13]. На наш взгляд, это обстоятельство может быть объяснено сочетанием нескольких факторов, основными среди которых, по нашим данным, являются чрезмерные для данного пациента физические и/или психоэмоциональные нагрузки, а также дестабилизация основного заболевания (подъем АД или прогрессирование стенокардии), что согласуется с результатами других исследователей (Giuseppe B. et al., 1997). Таким образом, можно предположить, что эффективная профилактика

рецидивов ФП обеспечивается не только назначением специфических ААП, но и адекватным лечением основной патологии и соблюдением адекватного режима физических и психоэмоциональных нагрузок.

Помимо высокой профилактической эффективности пропанорма, нами выявлено практическое отсутствие побочных эффектов, не требовавших прекращения приема препарата, что согласуется с результатами других авторов [10,14,15].

Выводы

1. Пероральный прием пропанорма в дозе 450-600 мг/сут. обеспечивает положительный противорецидивный эффект у 90,3 %, 87,7 % и 76,2 % больных с рецидивирующими формами ФП через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения соответственно.

Литература

1. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary// Eur. Heart. J. 2006;27:1979-2030.
2. Курбанов Р.Д. Фибрилляция предсердий: диагностика и лечение. Ташкент, 2006, С.7-8.
3. Терешенко С.Н., Н.Г. Чуич, П.С. Галактионов. Новые возможности профилактики рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2006; 5(8).
4. Etienne A., Jeremy N. Ruskin. Controversies in ablation of atrial fibrillation// Eur Heart J 2008; 10: 32-54.
5. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. "ПРОМЕТЕЙ" — открытое мультицентровое исследование в РФ // Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2006; №1, С. 37-40.
6. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Киктев В.Г. и др. Пропафенон: основы, клиническая фармакология и эффективность при суправентрикулярных тахикардиях// Российский кардиологический журнал. 2001, №6 (32), С. 81-86.
7. Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Азизов Ш.К. и др. Опыт применения пропафенона в купировании пароксизмальной и персистирующих форм фибрилляции предсердий // Кардиология Узбекистана 2006; №2; С.16-17.
8. Dogan A., Ergene O., Nazli S. Efficacy of propafenone for maintaining sinus rhythm in patients with recent onset of persistent

2. Вероятность отрицательного профилактического эффекта пропанорма выше у пациентов с большими значениями переднезаднего размера ЛП, объема ЛП, МЖП, ММЛЖ, а также по мере увеличения возраста больных и продолжительности последнего эпизода ФП.

3. У больных с рецидивирующими формами ФП эффективность 6-месячного профилактического приема пропафенона увеличивается при строгом выполнении пациентами рекомендаций по приему ААП, адекватном лечении основной патологии и соблюдении режима физической и психоэмоциональной активности.

4. Длительный прием антиаритмического препарата I С класса — пропанорма — является эффективным и безопасным способом поддержания синусового ритма у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий.

- atrial fibrillation after conversion: a randomized, placebo-controlled study// Acta Cardiol. 2004;59(3): 255-61.
9. Wyse D.G. The AFFIRM trial; main trial and substudies — what can we expect? //J. Interv. Cardiac. Electrophys. 2000; 4: 171-6.
10. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика) // СПб: ИКФ "Фолиант", 1999 г. С.176.
11. Татарский Б.А. Альтернативные подходы к лечению пароксизмальной формы фибрилляции предсердий // Вестник Российской АМН, 2007; №4, С. 3-24.
12. Миллер О.Н., Бондарева З.Г., Пирогова Л.А. Пропафенон в профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда// Российский кардиологический журнал, №3 (35)/ 2002, С. 41-45.
13. Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E., Hamilos M.I et al. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: amiodarone vs propafenone, both in low doses// Chest., 2004 Feb, vol 125(2), p.377-383.
14. 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 multisited study //Int. J. Cardiol., 1999; 68: 187-196.
15. Кошумбаева К.М., Белокопит И.Н., Маханов Д.И. и др. Профилактическая эффективность Пропафенона, его влияние на сердце при длительном лечении больных с пароксизмальными атриовентрикулярными тахикардиями// Кардиология (KARDIOLOGIA). 2006, №11: С.63-65.

Поступила 06/08 — 2009