

НОВЫЙ АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ. ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ, КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Ю.В. Лукина^{1,2*}

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д.10

² Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Новый антиаритмический препарат для лечения фибрилляции предсердий. Данные исследований, клинических рекомендаций, контролирующих организаций
С.Ю. Марцевич^{1,2}, Ю.В. Лукина^{1,2*}

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д.10

² Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Рассматривают основные цели и стратегии терапии фибрилляции предсердий (ФП) — одного из самых частых нарушений сердечного ритма. Согласно современным рекомендациям, в настоящее время предпочтительней сочетание стратегий контроля частоты сердечных сокращений у пациентов с ФП, получающих ритм-удерживающую терапию. Один из наиболее эффективных антиаритмических препаратов с обширной доказательной базой, амиодарон, остается препаратом резерва из-за наличия серьезных побочных эффектов. Новый препарат дронедазон обладает электрофизиологическими свойствами, характерными для всех четырех классов антиаритмических препаратов. По результатам мета-анализа рандомизированных клинических исследований, дронедазон уступает амиодарону в эффективности предупреждать рецидивы ФП, однако превосходит классический антиаритмик по безопасности. Однако в 2011 г. дронедазон был внесен Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в список препаратов, нуждающихся в дополнительном анализе в связи с появлением новой информации по безопасности данного антиаритмика.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антиаритмические препараты, амиодарон, дронедазон, безопасность, эффективность, рандомизированные клинические исследования, мета-анализ.

РФК 2011;7(6):770-774

New antiarrhythmic drug for the treatment of atrial fibrillation. Study data, clinical guidelines, regulatory agency recommendations

S.Yu. Martsevich^{1,2}, Yu.V. Lukina^{1,2*}

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The main objectives and strategies for treatment of atrial fibrillation (AF), one of the most common cardiac arrhythmia, are seen. A combination of strategies for heart rate control in patients with atrial fibrillation receiving rhythm-controlling therapy is preferred at present, according to current guidelines. Amiodarone, one of the most effective anti-arrhythmic drugs with an extensive evidence base, remains the drug of reserve because of serious side effects. A new drug, dronedarone, has electrophysiological properties attributable to all four classes of antiarrhythmic drugs. According to meta-analysis of randomized clinical trials dronedarone is inferior to amiodarone in prevention of AF recurrences, but it is superior to amiodarone in safety. However, in 2011 dronedarone was included in the Food and Drug Administration (FDA) list of drugs that require further analysis in connection with appearance of the new information about its safety.

Key words: atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, amiodarone, dronedarone, safety, efficacy, randomized clinical trials, meta-analysis.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(6):770-774

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yuvlu@mail.ru

Фибрилляция предсердий: эпидемиология, факторы риска, течение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых частых нарушений сердечного ритма. Средняя частота данного вида аритмии в общей популяции, принимая во внимание наличие большого числа случаев бессимптомно протекающей и поздно диагностированной ФП, приближается к 2% [1].

В своем развитии и течении заболевание проходит несколько стадий: от редких непродолжительных бессимптомных эпизодов, из которых удается диагностировать лишь 50-70%, через стадии пароксизмальной (ФП продолжительностью до 7 дн), персистирующей (более 7 дн), длительно персистирующей ФП (более 1 г.) до постоянной формы. Развитию и прогрессированию ФП способствует целый ряд факторов: возраст (риск ФП повышается с возрастом); наличие артериальной гипертензии, сердечной недостаточности; врожденные и приобретенные пороки сердца; тахикардиомиопатии и другие кардиомиопатии; ишемическая болезнь сердца; дисфункция щитовидной железы (гипер- и гипотиреозы); сахарный диабет; ожирение; хроническая obstructивная болезнь легких; апноэ во время сна и, вероятно, хроническая почечная недостаточность [2-4].

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Лукина Юлия Владимировна — к.м.н., с.н.с. лаборатории клинических испытаний профилактических лекарственных препаратов того же отдела; ассистент той же кафедры

Наличие ФП повышает риск смерти, различных тромбоэмболических осложнений, в том числе мозговых инсультов; может способствовать развитию дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности, увеличению числа госпитализаций, ухудшению переносимости физической нагрузки и снижению качества жизни. Причем риск осложнений ФП не зависит от ее формы и одинаков при коротких эпизодах аритмии и при стойких ее формах [3-5].

Стратегии терапии фибрилляции предсердий

Основными целями терапии пациентов с ФП является профилактика осложнений (главным образом тромбоэмболических и в первую очередь ишемического инсульта, риск которого при ФП возрастает в 4-5 раз) и улучшение качества жизни [6,7].

Современные Клинические Рекомендации настаивают на обязательном назначении не прямых антикоагулянтов или антиагрегантов у больных как с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП (класс рекомендаций I, уровень доказательства A). Назначение не прямых антикоагулянтов в эффективных дозах при ФП существенно снижает общую смертность, не увеличивая при этом существенно риска внутрисердечных кровоизлияний [8].

Долгое время считалось, что восстановление синусового ритма и его стойкое поддержание являются одной из главных задач при лечении больных ФП. Современные лечебные подходы к достижению основных целей терапии ФП претерпели серьезные изменения: если ранее признавалось преимущество стратегии восстановления и сохранения синусового ритма (ритм-контроль), то теперь равноправной признается стратегия контроля ЧСС, причем достаточно «мягкого» контроля (согласно результатам крупного рандомизированного исследования RACE IIA [9]) с поддержанием ЧСС менее 110 уд/мин в покое (частота-контроль). По числу зарегистрированных в рандомизированных сравнительных исследованиях конечных точек (обычно комбинированных, которые включали общую и сердечно-сосудистую смертность, сердечно-сосудистые и другие осложнения, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности и снижение качества жизни) различий между двумя стратегиями выявлено не было [10-12].

Сдача позиций стратегии «ритм-контроль» произошла, вероятней всего, из-за того, что для поддержания синусового ритма требуется прием антиаритмических препаратов (ААП), оказывающих неблагоприятное влияние на прогноз жизни. Любое действие ААП может вызывать как антиаритмический, так и аритмогенный эффекты. Аритмогенные эффекты ААП встречаются в 10-20% случаев и могут проявляться в возникновении жизнеопасных аритмий. Высказывалось мнение, что от-

сутствие положительного эффекта на выживаемость при контроле синусового ритма объясняется наложением друг на друга двух противоположных тенденций: положительного влияния за счет поддержания синусового ритма и отрицательного влияния за счет неблагоприятного действия на выживаемость конкретных антиаритмических препаратов [13]. Наиболее известными исследованиями, в ходе которых было выявлено несоответствие клинической (антиаритмической) эффективности препаратов и их влияния на прогноз, являются исследования CAST и CAST II, выявившие значительное увеличение смертности при приеме ААП флекаинида, этмоцидина и морицизина (этмоцин) [14,15].

Кроме того, все современные антиаритмические препараты лишь урежают частоту рецидивов ФП, а не полностью предупреждают их возникновение. Поэтому, согласно современным рекомендациям, при выборе антиаритмического препарата следует прежде всего ориентироваться на безопасность выбранного средства, а не на его эффективность [6,7].

Стратегия «ритм-контроль»

Самым весомым доводом в пользу выбора стратегии контроля ритма является наличие (несмотря на адекватное урежение ЧСС при аритмии) и значительная выраженность симптомов ФП (сердцебиение, одышка, повышенная утомляемость, плохая переносимость физических нагрузок, головокружение, другие симптомы нарушения гемодинамики), которые существенно ухудшают качество жизни пациентов с ФП.

В последнее время от выбора между двумя стратегиями происходит постепенный переход к их сочетанию, при котором рекомендуется продолжение контроля ЧСС у пациентов, получающих ритм-удерживающую терапию [6].

Среди классификаций ААП наиболее употребительной является классификация E.M. Vaughan Williams, разделяющая антиаритмики на 4 класса:

I класс — мембрано-стабилизирующие средства (блокаторы натриевых каналов, хинидиноподобные): хинидин, дизопирамид, лидокаин, флекаинид, пропафенон, аллапинин;

II класс — бета-адреноблокаторы;

III класс — блокаторы калиевых каналов (амиодарон, бета-адреноблокатор соталол);

IV класс — блокаторы «медленных» кальциевых каналов (антагонисты кальция).

Некоторые антиаритмические препараты (амиодарон, соталол) обладают в той или иной степени свойствами разных классов [13].

К антиаритмическим препаратам, которые применяют для поддержания синусового ритма (ритм-контроля), относятся дизопирамид, пропафенон, соталол, амиодарон, флекаинид и дронедазон. Последние два препарата в Рос-

сии не зарегистрированы, хотя препарат дронедарона «Мультак» подготовлен к регистрации в Российской Федерации. По данным мета-анализа McNamara R.L. и соавт., включившего результаты 44 рандомизированных исследований, использование перечисленных ритм-контролирующих антиаритмиков повышает вероятность удержания синусового ритма приблизительно в 2 раза по сравнению с плацебо [16]. По профилактике рецидивов ФП амиодарон превосходит все остальные антиаритмики, кроме того, амиодарон наряду с бета-адреноблокаторами разрешен к использованию у пациентов с органическими заболеваниями сердца, в том числе у больных сердечной недостаточностью, в терапии которых амиодарон удерживает лидерские позиции. По результатам Канадского исследования СТАФ (Canadian Trial of Atrial Fibrillation), ФП амиодарон позволил предотвратить рецидивы ФП у 65% пациентов, имевших в анамнезе как минимум 1 рецидив ФП, в то время как соталол и пропafenон — лишь у 37% [17].

Несомненные преимущества и лидерские ритм-контролирующие позиции амиодарона у больных с ФП нивелируются его многочисленными побочными эффектами со стороны щитовидной железы, дыхательной системы, центральной нервной системы, кожи, системы кроветворения, глаз, в связи с чем в современных клинических рекомендациях амиодарон рассматривается как препарат резерва. Многие из побочных эффектов амиодарона обусловлены содержанием йода в препарате. Это послужило основанием для разработки нового антиаритмического препарата.

Дронедарон — новый препарат для контроля синусового ритма

Дронедарон — дейодированное производное бензофурана, сходное по структуре с амиодароном (антиаритмик III класса). Дронедарон обладает электрофизиологическими свойствами, характерными для всех четырех классов антиаритмических препаратов: ингибирует калиевый и натриевые токи (эффект препаратов I класса) и кальциевые токи (действие антиаритмиков IV класса), оказывает непрямо антиадренергическое действие (эффект препаратов II класса).

В мета-анализ, проведенный Piccini J.P. и соавт. в 2009 г., были включены результаты 8 рандомизированных клинических исследований (РКИ): 4 сравнительных РКИ дронедарона с плацебо и 4 — РКИ с амиодароном. Однако в отличие от РКИ с дронедароном, в которых постоянная форма ФП была критерием исключения, в двух из четырех РКИ с амиодароном, наоборот, критерием исключения являлась пароксизмальная ФП. Исследование DIONYSOS (Efficacy & Safety of Dronedaron Versus Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation), в котором проводилось сравнение дронедаро-

на и амиодарона между собой, было исключено из данного анализа как вошедшее в пресс-релиз компании-производителя. Наблюдение в выбранных исследованиях проводилось в среднем около 1 г., анализировались частота рецидивов ФП, нежелательных явлений, приводящих к отмене препарата, общая смертность [18]. Согласно выводам данного мета-анализа, дронедарон уступал амиодарону в эффективности предупреждать рецидивы ФП, однако превосходил классический антиаритмик по безопасности, реже вызывая нежелательные явления, приводящие к отмене препарата. Кроме того, была выявлена тенденция к снижению смертности, подтверждаемая результатами плацебо-контролируемого исследования ATHENA [19]. Первичными конечными точками в исследовании ATHENA были первая госпитализация по поводу сердечно-сосудистого события и смерть; вторичными конечными точками — общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, госпитализации по поводу сердечно-сосудистых событий. В группе дронедарона первичные конечные точки были зарегистрированы у 734 пациентов, в группе плацебо — у 917 ($p < 0,001$). В группе дронедарона умерли 116 пациентов, из принимавших плацебо — 134 ($p = 0,18$), однако в группе дронедарона зарегистрировано статистически значимо меньшее число случаев сердечно-сосудистой смерти по сравнению с группой плацебо: 63 случая против 90 ($p = 0,03$) в результате снижения аритмической смерти на фоне приема дронедарона. Таким образом, результаты исследования ATHENA продемонстрировали снижение госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий и смерти в группе дронедарона у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой ФП [19]. В исследованиях EURIDIS и ADONIS дронедарон также показал хорошую антиаритмическую активность в предупреждении рецидивов ФП, снижении риска повторных госпитализаций и смерти по сравнению с плацебо у пациентов с зарегистрированным в течение последних 3 мес перед включением в исследование пароксизмом ФП [20].

Однако результаты исследования ANDROMEDA (Antiarrhythmic Trial with Dronedaron in Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease) удивительным образом напоминают результаты исследований CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) и CAST II. Эти исследования были досрочно прекращены в связи с увеличением смертности в группе активного вмешательства. Таким образом, дронедарон в исследовании ANDROMEDA повторил судьбу антиаритмических препаратов флекаинида, энкаинида, морицизина в исследованиях CAST и CAST II: Исследование ANDROMEDA было досрочно прекращено в связи с большим числом случаев смерти в группе пациентов, принимавших дронедарон (25 против 12 в группе пла-

цебо; $p=0,027$) [14, 15, 21]. Следует отметить, что в исследование ANDROMEDA включались пациенты, страдающие сердечной недостаточностью (II-IV ФК по NYHA), с выраженной дисфункцией левого желудочка, у которых был зарегистрирован по крайней мере 1 случай одышки при минимальной нагрузке или в состоянии покоя или приступ ночной одышки в течение месяца перед госпитализацией [19, 21]. Кроме того, результаты досрочно приостановленного в 2011 г. исследования PALLAS (Permanent Atrial fibrillation outcome Study using Dronedaron on top of standard therapy), в котором изучалась эффективность дронедарона у пациентов с постоянной формой ФП, выявили увеличение риска смерти и серьезных сердечно-сосудистых событий в группе дронедарона [22].

Таким образом, однозначного ответа на вопрос, превзошел ли новый антиаритмик дронедарон своего предшественника амиодарон, нет. Согласно клиническим рекомендациям по лечению больных фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов и Американской Ассоциации Сердца, дронедарон внесен в списки препаратов, рекомендованных для терапии таких пациентов [6, 7]. Однако (основываясь на результатах исследования ANDROMEDA) дронедарон не рекомендован пациентам с тяжелой или нестабильной сердечной недостаточностью (пациентам, перенесшим эпизод декомпенсации сердечной недостаточности в течение последних 4 нед). Наоборот, у пациентов без органического заболевания сердца или со стабильным заболеванием сердца при выборе антиаритмического препарата следует отдать предпочтение дронедарону как препарату с относительно высокой безопасностью и слабым аритмогенным эффектом (по результатам исследования ATHENA). В случае недостаточной эффективности дронедарона «страховочным» препаратом, назначение которого может потребоваться согласно европейским и американским рекомендациям, является амиодарон (основываясь на результатах исследования DIONYSOS, подтвердивших более низкую эффективность и более высокую безопасность дронедарона по сравнению с амиодароном) [6, 7].

По сведениям EMA и FDA, дронедарон рекомендован для снижения риска персистирующей ФП или трепетания предсердий с недавним эпизодом ФП у пациентов с дополнительными факторами риска (возраст старше 70 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, недавние случаи цереброваскулярных событий в анамнезе, увеличение левого предсердия более 5 см, сниженной ФВ $\leq 40\%$) при синусовом ритме или перед кардиоверсией. Следует исключить терапию дронедароном пациентам с постоянной формой ФП, больным хронической сердечной недостаточностью (ХСН) IV ФК по NYHA, или с нестабильно протекающей ХСН II-III ФК по NYHA и эпизодом недавней декомпенсации и госпита-

лизацией по поводу утяжеления симптомов ХСН [23-25].

В 2011 г. дронедарон был внесен FDA в список препаратов, нуждающихся в дополнительном анализе: для этих лекарственных средств были определены потенциальные признаки серьезного риска или новая информация по их безопасности. FDA обнаружены возможность развития почечной и печеночной недостаточности, развития и ухудшения течения застойной сердечной недостаточности, усиление антикоагулянтного эффекта варфарина при приеме дронедарона [26]. Повышение уровня креатинина указывается производителем как одно из частых побочных действий дронедарона. Отмечается, что препарат не влияет на клубочковую фильтрацию и почечный кровоток, а данное побочное действие дронедарона связано с ингибированием секреции креатинина на уровне канальцев. Однако все перечисленные побочные эффекты нуждаются в дополнительном исследовании. В соответствии с правилами FDA, врачи не должны прекращать назначение дронедарона, а пациенты не должны прекращать его прием, однако необходимо дополнительное изучение препарата, чтобы определить, существует ли причинно-следственная связь между указанными событиями [25].

По заключению EMA от 21.09.2011 г., рекомендовано ограничить использование дронедарона. Согласно выводам данного документа, «Мультак» (дронедарон) – антиаритмический препарат, рекомендованный к назначению пациентам с пароксизмальной или персистирующей ФП (т.е. непостоянной формой ФП) с восстановленным синусовым ритмом, используемый для удержания синусового ритма.

Лечение дронедароном может проводиться только врачом-специалистом строго по показаниям после рассмотрения возможности назначения других антиаритмических препаратов. Запрещено назначать дронедарон пациентам с постоянной формой ФП, с хронической сердечной недостаточностью, систолической дисфункцией левого желудочка; больным, имевшим в анамнезе симптомы поражения печени, легких, возникших при приеме амиодарона или других антиаритмиков. При терапии дронедароном в течение нескольких первых недель необходимо контролировать не только ритм сердца, но и показатели функции печени, почек, легких. При рецидиве ФП на фоне терапии дронедароном следует рассмотреть вариант отмены препарата [27, 28].

Заключение

Таким образом, по результатам РКИ, согласно рекомендациям по лечению больных ФП Европейского общества кардиологов и Американской Ассоциации Сердца, новый антиаритмический препарат дронедарон может использоваться для терапии таких пациентов при непостоянной форме ФП, отсутствии дис-

функции левого желудочка, симптомов хронической сердечной недостаточности. Однако в результате выявленных серьезных нежелательных явлений при приеме дронедарона, согласно заключению контролиру-

ющих организаций (FDA и EMA), препарат нуждается в дополнительном изучении и должен назначаться строго по показаниям под обязательным контролем лечения врачом-специалистом.

Литература

- Stewart S., Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516-21
- Nieuwlaat R., Capucci A., Camm AJ et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC members countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26:2422-34
- Lip GH, Tse H.-F. Management of atrial fibrillation. *Review. Lancet* 2007; 370: 604-18
- Nabauer M., Gerth A., Limbourg T. et al. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patients characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11:423-34
- Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31:967-75
- 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123:104-123
- ESC guidelines 2010 on the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2369-2429
- Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-867
- Van Gelder I.C., Groeneweld H.F., Crijns H.J.G.M. et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362:1363-73
- Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33
- Hohnloser S.H., Kuck K.-H., Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789-94
- Carlsson J., Miketic S., Windeler J. et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690-6
- Мегелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2005. - 1528 с.
- Epstein A.E., Bigger J.T., Wyse D.G. Events in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST): mortality in the entire population enrolled. *Am Coll Cardiol* 1991;18:14-9
- The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:227-33
- McNamara R.L., Bass E.B., Miller M.R. et al. Management of new onset atrial fibrillation (evidence report/technology assessment). In: Agency for Healthcare Research and Quality. 2001, Publication No. AHRQ 01-E26.
- Canadian Trial of Atrial Fibrillation (CTAF) Roy D, Talajic M, Dorian P et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000;342:913-20
- Piccini J.P., Hasselblad V., Peterson E.D. et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(12):1089-95
- Hohnloser S.H., Crijns H.J.G.M., van Eickels M. for the ATHENA investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation *N Engl J Med* 2009; 360: 668-78
- Singh B.N., Connolly S.J., Crijns H.J.G.M. et al. for the EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation or Flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99
- Kober L., Torp-Pedersen C., McMurray J.J. et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure *N Engl J Med* 2008;358:2678-2687
- Lehner J.P., Connolly S. Sanofi provides Multaq® Phase IIIb PALLAS trial update. Available on: <http://www.europeanpharmaceuticalreview.com/8099/news/industry-news/sanofi-provides-multaq-%20ae-phase-iiib-pallas-trial-update>. Date of access 17.10.2011
- Lowes R. New FDA Watch List Has Drug Making Fifth Straight Appearance. Available on: <http://www.medscape.com/viewarticle/746530>. Date of access 17.10.2011
- Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the Adverse Event Reporting System (AERS) between January – March 2011. Available on: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/UCM082196>. Date of access: 17.10.2011
- FDA U.S. Food and drug administration. U.S. department for Health and Human Services. Available on: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm258366.htm>. Date of access 17.10.2011
- FDA Drug Safety Communication: Multaq (dronedarone) and increased risk of death and serious cardiovascular adverse events. Available on: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm264059.htm>. Date of access 17.10.2011
- Questions and answers on the review of Multaq (dronedarone). EMA/CHMP/706259/2011. Available on: [http://www.ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://www.ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports). Date of access 17.10.2011
- European Medicines Agency recommends restricting use of Multaq. EMA/CHMP/718819/2011. Available on: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000025.jsp&murl=menus/about_us/about_us.jsp&mid=WC0b01ac058002d98&jsenabled=true. Date of access 17.10.2011

Поступила 29.09. 2011
Принята в печать 04.10.2011

СООБЩЕНИЕ ОБ ОШИБКАХ

В тексте Рекомендаций ВНОК 2011 г. «Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний», опубликованных в РФК 2011; 7, Приложение к №5, на стр. 56 пропущена Таблица 14:

Таблица 14. Индекс риска кровотечений HAS-BLED

Буква из названия	Клинические характеристики (факторы риска кровотечения)	Баллы
H	Артериальная гипертония (САД >160 мм рт.ст.)	1
A	Нарушение функции почек (диализ, пересадка почки или ХПН с уровнем креатинина крови >200 мкмоль/л) или печени (цирроз или билирубин крови >2 раз от ВПЛН + повышение в крови АЛТ/АСТ/ЩФ более 3 раз от ВПЛН) - по 1 баллу	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение в анамнезе или заболевания с повышенным риском кровотечения (анемия, геморрагический диатез)	1
L	Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне менее 60% времени)	1
E	Возраст более 65 лет	1
D	Прием антитромбоцитарных препаратов или НПВП или алкоголя (по 1 баллу)	1 или 2
		Максимум 9 баллов

САД – систолическое артериальное давление; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ВПЛН – верхний предел лабораторной нормы; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; МНО – международное нормализованное отношение; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты