

DOI: 10.15825/1995-1191-2017-2-133-138

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АМИОДАРОНА У РЕЦИПИЕНТОВ В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

*Н.Н. Колоскова, В.Н. Попцов, Г.М. Салихова*

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Единственным радикальным методом лечения хронической сердечной недостаточности остается трансплантация сердца. В качестве профилактики внезапной сердечной смерти и лечения желудочковых нарушений ритма у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности широко используется антиаритмическая терапия амиодароном. Учитывая длительный период полувыведения препарата из организма, его влияние на течение послеоперационного периода, функцию трансплантата и показатели выживаемости остается дискуссионным. Цель настоящего обзора – проанализировать данные литературы, касающиеся влияния предтрансплантационного применения амиодарона на течение послеоперационного периода, функцию трансплантата и летальность в ранние сроки после трансплантации сердца.

*Ключевые слова:* амиодарон, выживаемость реципиентов, лекарственное взаимодействие, трансплантация сердца, иммуносупрессивная терапия.

## AMIODARONE IN CARDIAC TRANSPLANT WAITING LIST PATIENTS WITH SEVERE HEART FAILURE

*N.N. Koloskova, V.N. Poptsov, G.M. Salikhova*

V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Heart transplantation is the «gold standard» of severe heart failure treatment. Sudden arrhythmic death is the leading cause of death among these patients. Amiodarone is the only antiarrhythmic drug with beneficial effect on survival of patients with end-stage heart failure. Given its long half-life, pre-transplant use of amiodarone has been extensively discussed focusing on divergent results regarding morbidity and mortality after heart transplantation. Its adverse clinical events after transplantation remain debatable. This review is aimed at evaluation of the impact of amiodarone pretransplant use on mortality and complications after heart transplantation.

*Key words:* amiodarone, cardiac recipient survival, drug interaction, heart transplantation, immunosuppressive therapy.

Впервые амиодарон был использован в 60-х годах XX столетия для лечения приступов стенокардии у больных ишемической болезнью сердца. Начиная с 70-х годов этот препарат нашел широкое применение в клинической практике как антиаритмическое средство для профилактики и лечения различных видов аритмий [1–3]. Сегодня амиодарон широко используется в качестве средства профилактики внезапной сердечной смерти, в том числе у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности, ожидающих трансплантацию сердца [4–6].

С внедрением амиодарона в клиническую практику был проведен ряд крупных многоцентровых

исследований, которые показали, что применение амиодарона у пациентов с желудочковой тахикардией и/или фибрилляцией желудочков снижает показатель летальности в течение 2 лет примерно на 60% [7–9], а использование амиодарона более эффективно в сравнении с применением антиаритмических препаратов 1-го класса, к которым относятся такие препараты, как новокаиномид, лидокаин, этацизин, этмозин, пропafenон (ритмонорм) и др. [8].

С началом эры имплантируемых кардиовертеров – дефибрилляторов (ИКД) дальнейшие исследования были направлены на оценку эффективности амиодарона в сравнении с ИКД в качестве вторич-

**Для корреспонденции:** Попцов Виталий Николаевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (963) 644-96-39. E-mail: poptsov\_vit@mail.ru.

**For correspondence:** Poptsov Vitaly Nicolaevich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russia. Tel. (963) 644-96-39. E-mail: poptsov\_vit@mail.ru

ной профилактики внезапной сердечной смерти. Исследования включали в себя пациентов с эпизодами сердечно-легочной реанимации в анамнезе и/или зарегистрированными желудочковыми нарушениями сердечного ритма. Было показано, что эффективность ИКД в качестве вторичной профилактики внезапной сердечной смерти имеет достоверное преимущество в сравнении с амиодароном [10–12].

Исследование Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) стало первым, оценившим ИКД в качестве первичной профилактики внезапной сердечной смерти у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и снижением фракции выброса левого желудочка менее 35% [13]. В исследовании было включено 196 пациентов, которых разделили на две группы: 1-я группа пациентов в качестве профилактики ВСС получала терапию амиодароном, во 2-й группе была выполнена имплантация ИКД. Длительность наблюдения составила 27 месяцев. Исследование показало снижение летальности на 54% в группе пациентов с ИКД в сравнении с первой группой, где проводилась терапия амиодароном.

Полученные данные были подтверждены в исследованиях Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) и Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT II), что послужило поводом для включения ИКД в рекомендации в качестве первичной профилактики внезапной сердечной смерти у больных ишемической кардиомиопатией [14, 15].

Исследование Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC), проведенное в 2006 году, показало, что применение амиодарона в сочетании с бета-блокаторами достоверно снижало частоту срабатывания ИКД у пациентов с желудочковыми нарушениями сердечного ритма [16].

На сегодняшний день имплантация ИКД является высокотехнологичным методом лечения, недостатком которого является высокая стоимость ИКД, что ограничивает их широкое использование в клинической практике в качестве профилактики ВСС [17].

**Амиодарон** обладает широким спектром действия, направленного на блокаду натрий-калиевого насоса и кальциевых каналов клетки изменяющего ее мембранный потенциал действия, вследствие чего увеличивается рефрактерный период, уменьшается автоматизм синусового узла и снижается возбудимость миокарда желудочков и предсердий. Амиодарон медленно выводится из организма в связи с накоплением препарата в тканях организма. Период его полувыведения при однократном приеме в среднем составляет 58 дней (от 15 до 142 дней). При длительном приеме время полувыведения уве-

личивается и в среднем составляет 265 дней (от 26 до 107 дней) [18].

Амиодарон, с одной стороны, является одним из наиболее широко и эффективно используемых препаратов антиаритмического действия у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма, а с другой – обладает рядом серьезных побочных эффектов со стороны различных органов и систем. По данным литературы, развитие побочных эффектов приблизительно составляет 15% случаев в течение первого года приема препарата и увеличивается до 50% при его долгосрочном использовании [19]. К наиболее тяжелым побочным эффектам, связанным с приемом амиодарона, относят:

- нарушение функции щитовидной железы;
- развитие интерстициального или альвеолярного пневмонита;
- фотосенсибилизацию;
- лекарственный гепатит, редко – цирроз печени.

Регулярное применение амиодарона требует проведения контроля за жизненно важными функциями органов-мишеней. По данным рандомизированных исследований, у 10% пациентов в сравнении с группой, принимавшей плацебо, развивались побочные эффекты, что требовало отказа от приема препарата.

Помимо антиаритмического эффекта амиодарон обладает вазодилатирующим эффектом, и хотя нет убедительных данных о влиянии амиодарона на посттрансплантационную вазоплегию, которая характеризуется рефрактерной гипотензией, низким общим периферическим сопротивлением, ацидозом и сопряжена с повышенным риском летальности в раннем послеоперационном периоде [20, 21], можно предположить, что длительный период приема амиодарона перед операцией может вносить свой вклад в это жизнеугрожающее состояние.

## **ВЛИЯНИЕ АМИОДАРОНА НА ПРОВОДЯЩУЮ СИСТЕМУ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА**

Механизмы синусовой брадикардии в пересаженном сердце включают дисфункцию синусового узла, а также реперфузионного повреждения проводящей системы сердца и миокарда. Эти изменения могут носить как бессимптомный характер, так и требовать временной электрокардиостимуляции, а при необходимости имплантации постоянного водителя сердечного ритма [22]. Ингибируя кальциевые каналы и бета-адренорецепторы, амиодарон обладает отрицательным хронотропным эффектом, вызывая дисфункцию синусового узла и снижая АВ-проводимость, что увеличивает риск развития брадикардии в раннем послеоперационном периоде [23].

В своей работе J.A. Montero с соавт. [24] исследовали связь брадиаритмии в раннем послеоперационном периоде у 52 реципиентов, регулярно

принимавших амиодарон перед трансплантацией сердца. Авторы не обнаружили достоверной разницы в частоте развития брадиаритмии в послеоперационном периоде (57 и 46% соответственно).

Схожие результаты были получены Bertolet и соавт. [25], которые также не нашли достоверной связи среди 47 реципиентов, получавших терапию амиодароном, с частотой развития брадиаритмий в послеоперационном периоде в сравнении с пациентами, которым не проводилась антиаритмическая терапия этим препаратом (38 и 28% соответственно;  $p = 0,26$ ).

Влияние амиодарона на необходимость электрокардиостимуляции у больных после трансплантации сердца было впервые описано F. Basal и соавт. в 2000 году [26]. Авторы проанализировали 114 реципиентов и сообщили, что у каждого 10-го из 14 пациентов, принимавших амиодарон перед трансплантацией сердца, в раннем послеоперационном периоде отмечалась стойкая брадиаритмия, что требовало временной электрокардиостимуляции.

В работе S. Zieroth с соавт. [27] показано, что из 88 реципиентов, которым была выполнена трансплантация сердца по бикавальной методике, 18 пациентам до операции проводилась терапия амиодароном. В послеоперационном периоде 12 (66,6%) из этих 18 пациентов была выполнена имплантация постоянного водителя ритма, 33 пациента (47%) нуждались во временной электрокардиостимуляции.

G.W. Woo и соавт. не нашли достоверной связи между предоперационным использованием амиодарона и необходимостью имплантации постоянного кардиостимулятора в послеоперационном периоде [28].

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ С АМИОДАРОНОМ

Для профилактики отторжения сердечного трансплантата в настоящее время используются различные комбинации иммуносупрессивной терапии, которую условно можно разделить на две фазы: индукция и базовое лечение. Поддерживающая иммуносупрессия, как правило, включает комбинацию

таких препаратов, как ингибиторы кальциневрина (циклоспорин или такролимус), антипролиферативный агент (азатиоприн или микофенолата мофетил [ММФ]) и кортикостероиды. Эти лекарственные средства обладают узким терапевтическим диапазоном и высоким риском развития нежелательных лекарственных взаимодействий. Циклоспорин и такролимус метаболизируются в печени с использованием системы цитохрома P450 (CYP 450 – подгруппа CYP3A4), а также АТФ-зависимого мембранного транспортера Р-гликопротеина (Р-рр). Фармакокинетические взаимодействия различных препаратов в организме включают изменения в абсорбции, распределении, биодоступности и элиминации препарата из организма [29]. Фармакодинамические взаимодействия происходят, когда один из препаратов потенцирует или уменьшает эффективность другого лекарственного средства. Амиодарон, циклоспорин и такролимус – препараты, конкурентно ингибирующие Р-рр и метаболизирующиеся через цитохром CYP3A4, – вступают в лекарственное взаимодействие при сочетанном приеме. Характер взаимосвязи между амиодароном и ингибиторами кальциневрина представлен в табл. 1.

J.G. Preuner и соавт. [30] показали, что у реципиентов, прекративших прием амиодарона непосредственно в день операции, накопление активных метаболитов циклоспорина и амиодарона в сыворотке крови выявлялось через 40 дней после оперативного вмешательства.

Одновременное назначение такролимуса и амиодарона требует снижения дозы ингибитора кальциневрина в связи с нарушением фармакокинетики препарата, что приводит к увеличению концентрации такролимуса в сыворотке крови [31, 32].

В ряде работ показано, что у пациентов, принимавших или продолжающих прием амиодарона в послеоперационном периоде в сочетании с такролимусом, отмечалось увеличение скорректированного интервала QT, а также развитие желудочковых нарушений сердечного ритма, механизм которого до конца не ясен [33, 34].

Быстрое перераспределение амиодарона из организма реципиента в миокард донорского сердца в сочетании с длительным периодом полувыведения

Таблица 1

### Лекарственное взаимодействие амиодарона с ингибиторами кальциневрина Pharmacokinetic drug-drug interaction between amiodarone and inhibiteur calcineurine

Взаимодействие	Результат	Механизм	Результат
Циклоспорин + амиодарон	Увеличение активности амиодарона	Блокада Р-рр-рецепторов	Повышение риска токсических эффектов амиодарона
Такролимус + амиодарон	Увеличение активности амиодарона и скорректированного интервала QT	Синергетическое торможение калиевых каналов миокарда	Повышение риска развития желудочковых нарушений ритма

лекарственного препарата приводит к риску развития побочных эффектов, связанных с лекарственным взаимодействием амиодарона с ингибиторами кальциневрина, которые могут сохраняться в течение нескольких месяцев после трансплантации.

**ВЛИЯНИЕ АМИОДАРОНА НА ФУНКЦИЮ СЕРДЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА И ПРОГНОЗ**

Влияние на выживаемость и функцию трансплантата в послеоперационном периоде в группе пациентов, принимавших амиодарон в период ожидания трансплантации сердца, остается дискуссионным. Нарушение проводимости трансплантированного сердца, а также потребность в коррекции иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде может значительно ухудшать клинические показатели. Начиная с 1991 года рядом авторов были проведены сравнительные исследования выживаемости в группах пациентов, принимавших и не принимавших амиодарон в дооперационном периоде (табл. 2). Однако эти исследования не дали однозначного ответа на этот вопрос.

Так, например, P. Macdonald с соавт. [35] провели сравнительный анализ 19 реципиентов сердца, принимавших амиодарон в предтрансплантационном периоде, с 31 пациентом контрольной группы. Авторы не нашли достоверных различий в потребности в инотропной поддержке в раннем послеоперационном периоде, длительностью пребывания в стационаре и выживаемостью в течение месяца после трансплантации.

Напротив, в исследовании, проведенном P.J. Blomberg и соавт. [36] и сравнившим 20 пациентов, получавших терапию амиодароном не менее 3 месяцев до трансплантации сердца, с 65 реципиентами, не принимавшими амиодарон, выживаемость среди пациентов, принимавших амиодарон, была достоверно ниже ( $p < 0,001$ ); эти пациенты нуждались в пролонгированной вентиляции легких в послеоперационном периоде (в среднем  $18 \pm 33$  против  $5 \pm 11$  дней;  $p < 0,029$ ) и отличались по частоте развития послеоперационных кровотечений (35% против 11%;  $p < 0,01$ ).

На международной конференции International Society for Heart and Lung Transplantation в 2014 году Yerebakan и соавт. сообщили о своем наблюдении,

сравнившем 86 реципиентов, принимавших амиодарон (1-я группа) перед трансплантацией, с 86 реципиентами контрольной группы (2-я группа). В первой группе острая дисфункция трансплантата развилась в 14% случаев в сравнении с 4,7% реципиентов из второй группы ( $p = 0,04$ ); госпитальная летальность была достоверно ниже в контрольной группе и составила 0% в сравнении с 7% летальностью среди пациентов 1-й группы ( $p = 0,01$ ). Однако не было выявлено достоверных различий выживаемости в отдаленном послеоперационном периоде [37].

В ретроспективном когортном исследовании, проведенном B. Laugen и соавт. [38], проанализировано 14 944 пациента, которым была выполнена ортотопическая трансплантация сердца за период с 2005-го по 2013 год; из них 4752 пациента в дооперационном периоде находились на терапии амиодароном. В исследовании были оценены послеоперационные осложнения и выживаемость в течение первого года после трансплантации среди реципиентов, принимавших и не принимавших амиодарон в период ожидания. Основные структурные и функциональные параметры донорских сердец и время ишемии трансплантата значимо не отличались в обеих группах. Также не было достоверных отличий в количестве ретрансплантаций сердца по причине ранней дисфункции трансплантата (15 и 13%) и необходимости временной кардиостимуляции в раннем послеоперационном периоде (5 и 3%). Однако показатель летальности в течение первого года жизни достоверно отличался в группе пациентов, принимавших амиодарон в дооперационном периоде ( $p < 0,01$ ). Авторы сделали вывод, что применение амиодарона отрицательно влияет на показатель выживаемости реципиентов с трансплантированным сердцем в течение первого года жизни после операции.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В настоящее время амиодарон, помимо бета-адреноблокаторов, является препаратом выбора для профилактики жизнеугрожающих нарушений ритма у больных с застойной сердечной недостаточностью. Однако результаты немногочисленных исследова-

Таблица 2

**Сравнительные исследования влияния амиодарона на выживаемость реципиентов после трансплантации сердца**

**Comparative researches of influence amidaron on survival recipients after heart transplantation**

Исследования	Суточная доза	Длительность приема	Результат
Macdonald et al. [35]	247 ± 31 мг	9,0 ± 2,2 мес.	Различия недостоверны
Chelimsky-Fallick et al. [39]	360 ± 230 мг	11 ± 22 мес.	Различия недостоверны
Chin et al. [6]	327 ± 130 мг	>4 нед.	Увеличение летальности
Blomberg et al. [36]	169 ± 276 мг	18,4 ± 27,4 мес.	Увеличение летальности

дований свидетельствуют о возможном негативном влиянии назначения амиодарона в группе реципиентов, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца на течение и прогноз послеоперационного периода. Так, например, нет единого мнения о зависимости между предтрансплантационным приемом амиодарона и необходимостью имплантации кардиостимулятора в послеоперационном периоде. Также имеются противоречивые данные, касающиеся влияния дооперационного приема амиодарона на выживаемость реципиентов после трансплантации сердца.

Таким образом, литература, оценивающая воздействие дооперационного приема амиодарона у реципиентов, ожидающих трансплантацию сердца, и клиническое течение послеоперационного периода, не дает однозначных ответов относительно безопасности и целесообразности приема этого антиаритмика в предоперационном периоде.

Проанализировав имеющиеся данные, можно сделать следующие выводы:

- дооперационное применение амиодарона является фактором риска развития брадикардии в раннем послеоперационном периоде, что может потребовать временной электрокардиостимуляции;
- длительное дооперационное применение амиодарона приводит к лекарственному взаимодействию этого препарата с ингибиторами кальциневрина, потенцируя к увеличению токсичности последних;
- длительное дооперационное применение амиодарона является фактором риска к удлинению скорректированного интервала QT в посттрансплантационном периоде и развитию желудочковых нарушений ритма;
- возможно, длительное применение амиодарона является независимым фактором риска увеличения летальности в первый год после трансплантации сердца, однако этот вопрос требует проведения дальнейших исследований;
- перед назначением амиодарона пациентам, находящимся в листе ожидания трансплантации сердца, врачи должны предварительно оценить возможные риски развития осложнений в послеоперационном периоде с пользой применения антиаритмика до операции;
- учитывая длительный период полувыведения амиодарона в организме, следует быть особенно внимательным при титровании дозы ингибиторов кальциневрина, учитывая перекрестное лекарственное взаимодействие между этими группами препаратов.

В качестве альтернативного лечения можно рассматривать имплантацию ИКД, однако этот метод имеет свои ограничения, связанные как с высокой

стоимостью имплантируемых устройств, так и с риском развития осложнений в послеоперационном периоде.

Несмотря на полученные данные, необходимо проведение дополнительных исследований, касающихся влияния приема амиодарона в предтрансплантационном периоде на функцию сердечного трансплантата и выживаемость реципиентов после операции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Hyoungh-Seob Park, Yoon-Nyun Kim*. Adverse effects of long-term amiodarone therapy. *Korean J. Intern. Med.* 2014; 29 (5): 571–573.
2. *Pedersen CT, Kay GN, Kalman J*. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2014; 11 (10): 166–196.
3. *January CT, Wann LS, Alpert JS*. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (21): 1–76.
4. *Saravanan P, Davidson NC*. Risk assessment for sudden cardiac death in dialysis patients. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2010; 3 (5): 553–559.
5. *Jennings DL, Martinez B, Montalvo S, Lanfear DE*. Impact of pre-implant amiodarone exposure on outcomes in cardiac transplant recipients. *Heart Fail. Rev.* 2015; 20 (5): 573–578.
6. *Chin C, Feindel C, Cheng D*. Duration of preoperative amiodarone treatment may be associated with postoperative hospital mortality in patients undergoing heart transplantation. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 1999; 13 (5): 562–566.
7. *Heger JJ, Prystowsky EN, Jackman WM*. Amiodarone: clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 539–545.
8. The CASCADE Investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE study). *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 280–287.
9. *Sim I, McDonald KM, Lavori PW*. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation.* 1997; 96: 2823–2829.
10. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1576–1583.
11. *Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS*. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation.* 2000; 101: 1297–1302.
12. *Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R*. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation.* 2000; 102: 748–754.

13. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1933–1940.
14. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 1999; 16; 341 (25): 1882–1890.
15. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (12): 877–883.
16. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K et al. Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *J. Am. Med. Assn.* 2006; 295: 165–171.
17. Boriani G, Cimaglia P, Biffi M, Martignani C, Ziacchi M, Valzania C, Diemberger I. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillator in today's world. *Indian Heart J.* 2014; 66 (Suppl 1): S101–S104.
18. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *The Lancet.* 1997; 350: 1417–1424.
19. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm.* 2007; 4: 1250–1259.
20. Byrne JG, Leacche M, Paul S et al. Risk factors and outcomes for «vasoplegia syndrome» following cardiac transplantation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004; 25: 327–332.
21. Chemmalakuzhy J, Costanzo MR, Meyer P. Hypotension, acidosis, and vasodilatation syndrome post-heart transplant: prognostic variables and outcomes. *J. Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 1075–1083.
22. Bertolet BD, Eagle DA, Conti JB. Bradycardia after heart transplantation: reversal with theophylline. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 396–399.
23. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 935–941.
24. Montero JA, Anguita M, Concha M et al. Pacing requirements after orthotopic heart transplantation: incidence and related factors. *J. Heart Lung Transplant.* 1992; 11 (4 Pt 1): 799–802.
25. Bertolet BD, Eagle DA, Conti JB, Mills RM, Belardinelli L. Bradycardia after heart transplantation: Reversal with theophylline. *Journal of the American College of Cardiology.* 1996; (28): 396–399.
26. Bacal F, Bocchi EA., Vieira ML. Permanent and temporary pacemaker implantation after orthotopic heart transplantation. *Arq. Bras. Cardiol.* 2000; 74: 9–12.
27. Zieroth S, Ross H, Rao V. Permanent pacing after cardiac transplantation in the era of extended donors. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (9): 1142–1147.
28. Woo GW, Schofield RS, Paul DF. Incidence, predictors, and outcomes of cardiac pacing after cardiac transplantation: an 11-year retrospective analysis. *Transplantation.* 2008; 85: 1216–1218.
29. Готье СВ. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. М., 2011: 28–33. Gautier SV. Immunosuppressiya pri transplantacii solidnyh organov. М., 2011: 28–33.
30. Preuner JG, Lehle K, Keyser A, Merk J. Development of severe adverse effects after discontinuing amiodarone therapy in human heart transplant recipients. *Transplant. Proc.* 1998; 30: 3943–3944.
31. Nalli N, Stewart-Teixeira L, Dipchand AI. Amiodarone–sirolimus/tacrolimus interaction in a pediatric heart transplant patient. *Pediatr. Transplant.* 2006; 10: 736–739.
32. Kisters K, Cziborra M, Funke C. Amiodarone-tacrolimus interaction in kidney transplantation. *Clin. Nephrol.* 2008; 70: 563–567.
33. Schwarz ER, Czer LS, Simsir SA, Kass RM, Trento A. Amiodarone-induced QT prolongation in a newly transplanted heart associated with recurrent ventricular fibrillation. *Cardiovasc. J. Afr.* 2010; 21–2: 109–112.
34. Burger CI, Clase CM, Gangji AS. Case report: drug interaction between tacrolimus and amiodarone with QT prolongation. *Transplantation.* 2010; 15 (89): 1166–1167.
35. Macdonald P, Hackworthy R, Keogh A. The effect of chronic amiodarone therapy before transplantation on early cardiac allograft function. *J. Heart Lung Transplant.* 1999; 10 (5pt1): 743–749.
36. Blomberg PJ, Feingold D, Denofrio D, Rand W, Konstam MA, Estes M, Link MS. Comparison of survival and other complications after heart transplantation in patients taking amiodarone before surgery versus those not taking amiodarone. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 379–381.
37. Yerebakan H, Naka Y, Sorabella R. Amiodarone treatment prior to heart transplantation is associated with acute graft dysfunction and early mortality: a propensity-matched comparison. *J. Heart Lung Transplant.* 2014; 33: S105.
38. Cooper LB, Mentz RJ, Edwards LB, Wilk AR, Rogers JG, Patel CB et al. Amiodarone use in patients listed for heart transplant is associated with increased 1-year post-transplant mortality. *J. Heart Lung Transplant.* 2017; 36: 202–210.
39. Chelimsky-Fallick C, Middlekauff HR, Stevenson WG. Amiodarone therapy does not compromise subsequent heart transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20 (7): 1556–1561.

Статья поступила в редакцию 27.02.2017 г.  
The article was submitted to the journal on 27.02.2017