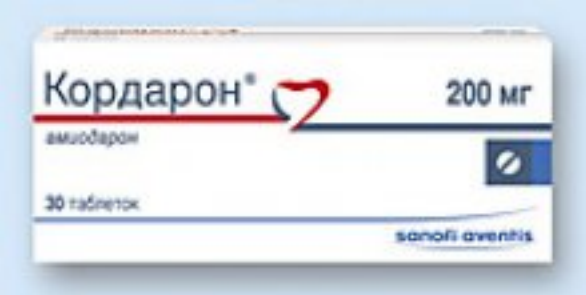
# Кордарон




## Код АТХ:

- C01BD01

## Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Амиодарон

## Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

## Форма выпуска:

***Таблетки*** от белого до белого с кремоватым оттенком цвета, круглые, с линией разлома с одной стороны, скосом от краев к линии разлома и с фаской с двух сторон, с гравировкой символа в виде сердца над линией разлома и цифры "200" под линией разлома.

| | **1 таб.** |
|---|---|
| амиодарона гидрохлорид | 200 мг |

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, магния стеарат, повидон K90F, кремния диоксид коллоидный безводный.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

## Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства

## Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика***

Антиаритмический препарат. Амиодарон относится к классу III (класс ингибиторов реполяризации) и обладает уникальным механизмом антиаритмического действия, т.к. помимо свойств антиаритмиков класса III (блокада калиевых каналов) он обладает эффектами антиаритмиков класса I (блокада натриевых каналов), антиаритмиков класса IV (блокада кальциевых каналов) и неконкурентным бета-адреноблокирующим действием.

Кроме антиаритмического действия у препарата имеются антиангинальный, коронарорасширяющий, альфа- и бета-адреноблокирующий эффекты.

*Антиаритмическое действие:*

— увеличение продолжительности 3 фазы потенциала действия кардиомиоцитов, в основном за счет блокирования

ионного тока в калиевых каналах (эффект антиаритмиков класса III по классификации Вильямса);

— уменьшение автоматизма синусового узла, приводящее к уменьшению ЧСС;

— неконкурентная блокада α- и β-адренорецепторов;

— замедление синоатриальной, предсердной и AV-проводимости, более выраженным при тахикардии;

— отсутствие изменений проводимости желудочков;

— увеличение рефрактерных периодов и уменьшение возбудимости миокарда предсердий и желудочков, а также увеличение рефрактерного периода AV-узла;

— замедление проведения и увеличение продолжительности рефрактерного периода в дополнительных пучках AV-проведения.

*Другие эффекты:*

— отсутствие отрицательного инотропного действия при приеме внутрь;

— снижение потребления кислорода миокардом за счет умеренного снижения ОПСС и ЧСС;

— увеличение коронарного кровотока за счет прямого воздействия на гладкую мускулатуру коронарных артерий;

— поддержание сердечного выброса за счет снижения давления в аорте и снижения ОПСС;

— влияние на обмен тиреоидных гормонов: ингибирование превращения Т3 в Т4 (блокада тироксин-5-дейодиназы) и блокирование захвата этих гормонов кардиоцитами и гепатоцитами, приводящее к ослаблению стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на миокард.

После начала приема препарата внутрь терапевтические эффекты развиваются в среднем через неделю (от нескольких дней до 2 недель). После прекращения его приема амиодарон определяется в плазме крови в течение 9 месяцев. Следует принимать во внимание возможность сохранения фармакодинамического действия амиодарона в течение 10-30 дней после его отмены.

***Фармакокинетика***

*Всасывание*

Биодоступность после приема внутрь у разных пациентов колеблется от 30% до 80% (среднее значение около 50%). После однократного приема амиодарона внутрь $C_{max}$ в плазме крови достигается через 3-7 ч. Однако терапевтическое действие обычно развивается через неделю после начала приема препарата (от нескольких дней до 2 недель).

*Распределение*

Связывание с белками плазмы крови составляет 95% (62% - с альбумином, 33.5% - с бета-липопротеинами). Амиодарон имеет большой $V_d$. Амиодарон характеризуется медленным поступлением в ткани и высокой аффинностью к ним. В течение первых дней лечения препарат накапливается почти во всех тканях, в особенности в жировой ткани и кроме нее в печени, легких, селезенке и роговице.

*Метаболизм*

Амиодарон метаболизируется в печени с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP2C8. Его главный метаболит - дезэтиламиодарон - фармакологически активен и может усиливать антиаритмический эффект основного соединения. Амиодарон и его активный метаболит дезэтиламиодарон in vitro обладают способностью ингибировать изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 и CYP2C8. Амиодарон и дезэтиламиодарон также продемонстрировали способность ингибирования некоторых транспортеров, таких как P-гликопротеин (P-gp) и переносчик органических катионов (ПОК2). In vivo наблюдалось взаимодействие амиодарона с субстратами изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gp.

*Выведение*

Выведение амиодарона начинается через несколько дней, а достижение равновесия между поступлением и выведением препарата (достижение $C_{ss}$) наступает спустя от одного до нескольких месяцев, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Основным путем выведения амиодарона является кишечник. Амиодарон и его метаболиты не выводятся при помощи гемодиализа. Амиодарон обладает длительным $T_{1/2}$ с большой индивидуальной вариабельностью (поэтому при подборе дозы, например, ее увеличении или уменьшении, следует помнить, что необходим, по крайней мере, 1 месяц для стабилизации новой плазменной концентрации амиодарона).

Выведение при приеме внутрь протекает в 2 фазы: начальный $T_{1/2}$ (первая фаза) - 4-21 ч, $T_{1/2}$ во 2-й фазе - 25-110 дней. После продолжительного приема внутрь средний $T_{1/2}$ - 40 дней. После отмены препарата полное выведение амиодарона из организма может продолжаться в течение нескольких месяцев.

Каждая доза амиодарона (200 мг) содержит 75 мг йода. Часть йода высвобождается из препарата и обнаруживается в моче в виде йодида (6 мг за 24 ч при суточной дозе амиодарона 200 мг). Большая часть йода, остающаяся в составе препарата, выводится через кишечник после прохождения через печень, однако при продолжительном приеме амиодарона, концентрации йода в крови могут достигать 60-80% от концентраций амиодарона в крови.

Особенностями фармакокинетики препарата объясняется применение нагрузочных доз, которое направлено на быстрое накапливание амиодарона в тканях, при котором проявляется его терапевтическое действие.

*Фармакокинетика в особых клинических случаях*

В связи с незначительностью выведения препарата почками у пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции дозы амиодарона.

## Показания к применению:

*Профилактика рецидивов*

Угрожающих жизни желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков (лечение должно быть начато в стационаре при тщательном кардиомониторном контроле).

Наджелудочковых пароксизмальных тахикардии:

— документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у пациентов с органическими заболеваниями сердца;

— документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у пациентов без органических заболеваний сердца, когда антиаритмические препараты других классов не эффективны или имеются противопоказания к их применению;

— документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Мерцательной аритмии (фибрилляции предсердий) и трепетания предсердий

*Профилактика внезапной аритмической смерти у пациентов группы высокого риска*

Пациенты после недавно перенесенного инфаркта миокарда, имеющие более 10 желудочковых экстрасистол в 1 ч, клинические проявления хронической сердечной недостаточности и сниженную фракцию выброса левого желудочка (менее 40%).

*Кордарон может применяться при лечении нарушений ритма у пациентов с ИБС и/или нарушениями функции левого желудочка.*

## Относится к болезням:

- Аритмия
- Желудочковая тахикардия
- Желудочковая экстрасистолия
- Кардит
- Миокардит
- Пароксизм
- Сердечная недостаточность
- Тахикардия
- Фибрилляция предсердий
- Фиброз
- Экстрасистолия

## Противопоказания:

— СССУ (синусовая брадикардия, синоатриальная блокада), за исключением случаев их коррекции искусственным водителем ритма (опасность "остановки" синусового узла);

— AV-блокада II и III степени при отсутствии искусственного водителя ритма (кардиостимулятора);

— гипокалиемия, гипомагниемия;

— интерстициальная болезнь легких;

— дисфункция щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз);

— врожденное или приобретенное удлинение интервала QT;

— сочетание с препаратами, способными удлинять интервал QT и вызывать развитие пароксизмальных тахикардий, включая желудочковую тахикардию типа "пируэт" (torsade de pointes): антиаритмические препараты класса I A (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид); антиаритмические препараты класса III (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат); соталол; другие (не антиаритмические) препараты, такие как бепридил; винкамин; некоторые нейролептики фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд, вералиприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пимозид; цизаприд; трициклические антидепрессанты; антибиотики группы макролидов (в частности эритромицин при в/в введении, спирамицин); азолы; противомалярийные препараты (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин); пентамидин при парентеральном введении; дифеманила метилсульфат; мизоластин; астемизол, терфенадин; фторхинолоны;

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— беременность;

— период лактации;

— непереносимость лактозы (дефицит лактазы), синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу);

— повышенная чувствительность к йоду, амиодарону или вспомогательным веществам препарата.

С *осторожностью* следует применять при декомпенсированной или тяжелой хронической (III-IV функционального класса по классификации NYHA) сердечной недостаточности, печеночной недостаточности, бронхиальной астме, тяжелой дыхательной недостаточности, у пациентов пожилого возраста (высокий риск развития выраженной брадикардии), при AV-блокаде I степени.

## Способ применения и дозы:

Препарат следует принимать только по назначению врача.

Таблетки Кордарон принимаются внутрь до приема пищи и запиваются достаточным количеством воды.

***Нагрузочная ("насыщающая") доза:*** могут быть применены различные схемы насыщения.

*В стационаре:* начальная доза, разделенная на несколько приемов, составляет от 600-800 мг (до максимальной 1200 мг)/сут до достижения суммарной дозы 10 г (обычно в течение 5-8 дней).

*Амбулаторно:* начальная доза, разделенная на несколько приемов, составляет от 600 до 800 мг в сутки до достижения суммарной дозы 10 г (обычно в течение 10-14 дней).

***Поддерживающая доза:*** может варьировать у разных пациентов от 100 до 400 мг/сут. Следует применять минимальную эффективную дозу в соответствии с индивидуальным терапевтическим эффектом.

Т.к. Кордарон имеет очень большой $T_{1/2}$, его можно принимать через день или делать перерывы в его приеме 2 дня в неделю.

Средняя терапевтическая разовая доза - 200 мг.

Средняя терапевтическая суточная доза - 400 мг.

Максимальная разовая доза - 400 мг.

Максимальная суточная доза - 1200 мг.

## Побочное действие:

Частота побочных эффектов была определена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (≥10%); часто (≥1%, <10); нечасто (≥0.1%, <1%); редко (≥0.01%, <0.1%); очень редко, включая отдельные сообщения (<0.01%); частота неизвестна (по имеющимся данным частоту определить нельзя).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто – брадикардия, обычно умеренная, выраженность которой зависит от дозы препарата; нечасто - нарушение проводимости (синоатриальная блокада, AV-блокада различных степеней), аритмогенное действие (имеются сообщения о возникновении новых аритмий или усугублении существующих, в некоторых случаях - с последующей остановкой сердца); на основании имеющихся данных невозможно определить, вызвано ли возникновение этих нарушений ритма действием препарата Кордарон, тяжестью сердечно-сосудистой

патологии или является следствием неэффективности лечения. Эти эффекты наблюдаются в основном в случаях применения препарата Кордарон совместно с лекарственными препаратами, удлиняющими период реполяризации желудочков сердца (интервал $QT_c$) или при нарушениях содержания электролитов в крови.

Очень редко - выраженная брадикардия или, в исключительных случаях, остановка синусового узла, которые отмечались у некоторых пациентов (пациенты с дисфункцией синусового узла и пациенты пожилого возраста), васкулит; частота неизвестна - прогрессирование хронической сердечной недостаточности (при длительном применении), желудочковая тахикардия типа "пируэт".

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто - тошнота, рвота, дисгевзия (притупление или потеря вкусовых ощущений), обычно возникающие при приме нагрузочной дозы и проходящие после ее уменьшения.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень часто - изолированное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови, обычно умеренное (превышение нормальных значений в 1.5-3 раза; снижается при уменьшении дозы или спонтанно); часто - острое поражение печени с повышением активности трансаминаз и/или желтухой, включая развитие печеночной недостаточности, иногда фатальной; очень редко - хронические заболевания печени (псевдоалкогольный гепатит, цирроз), иногда фатальные. Даже при умеренном повышении активности трансаминаз в крови, наблюдающемся после лечения, продолжавшегося свыше 6 месяцев, следует подозревать хроническое поражение печени.

*Со стороны дыхательной системы:* часто - легочная токсичность, иногда фатальная (альвеолярный/интерстициальный пневмонит или фиброз, плеврит, облитерирующий бронхиолит с пневмонией). Хотя эти изменения могут привести к развитию легочного фиброза, они в основном, обратимы при ранней отмене амиодарона и при применении ГКС или без их применения. Клинические проявления обычно исчезают в течение 3-4 недель. Восстановление рентгенологической картины и функции легких происходит более медленно (несколько месяцев). Появление у пациента, принимающего амиодарон, выраженной одышки или сухого кашля, как сопровождающихся, так и не сопровождающихся ухудшением общего состояния (повышенной утомляемостью, снижением массы тела, повышением температуры тела) требует проведения рентгенографии грудной клетки и, при необходимости, отмены препарата.

Очень редко - бронхоспазм (у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, особенно у пациентов с бронхиальной астмой), острый респираторный дистресс-синдром (иногда с летальным исходом и иногда непосредственно после хирургических вмешательств; предполагается возможность взаимодействия с высокой концентрации кислорода). Частота неизвестна - легочное кровотечение.

*Со стороны органа зрения:* очень часто - микроотложения в эпителии роговицы, состоящие из сложных липидов, включая липофусцин, они обычно ограничены областью зрачка и не требуют прекращения лечения и исчезают после отмены препарата, иногда они могут вызывать нарушения зрения в виде появления цветного ореола или нечеткости контуров при ярком освещении; очень редко - неврит зрительного нерва/зрительной невропатии (связь с амиодароном к настоящему времени не установлена; однако, поскольку неврит зрительного нерва может приводить к слепоте, при появлении нечеткости зрения или снижения остроты зрения на фоне приема препарата Кордарон рекомендуется провести полное офтальмологическое обследование, включая фундоскопию, и в случае выявления неврита зрительного нерва прекратить прием препарата).

*Со стороны эндокринной системы:* часто - гипотиреоз (увеличение массы тела, зябкость, апатия, сниженная активность, сонливость, чрезмерная, по сравнению с ожидаемым действием амиодарона, брадикардия). Диагноз подтверждается выявлением повышенного уровня ТТГ сыворотки крови (с помощью сверхчувствительного анализа на ТТГ); нормализация функции щитовидной железы обычно наблюдается в течение 1-3 месяцев после прекращения лечения; в ситуациях, связанных с опасностью для жизни, лечение амиодароном может быть продолжено с одновременным дополнительным назначением L-тироксина под контролем уровня ТТГ в сыворотки крови.

Также часто возникает гипертиреоз, иногда фатальный, появление которого возможно во время лечения и после него (были описаны случаи гипертиреоза, развившегося через несколько месяцев после отмены амиодарона). Гипертиреоз протекает более скрытно с небольшим количеством симптомов: незначительная необъяснимая потеря массы тела, уменьшение антиаритмической и/или антиангинальной эффективности; психические расстройства у пациентов пожилого возраста или даже явления тиреотоксикоза. Диагноз подтверждается выявлением сниженного уровня ТТГ сыворотки крови (с помощью сверхчувствительного анализа на ТТГ). При выявлении гипертиреоза амиодарон должен быть отменен. Нормализация функции щитовидной железы обычно происходит в течение нескольких месяцев после отмены препарата. При этом клиническая симптоматика нормализуется раньше (через 3-4 недели), чем происходит нормализация уровня гормонов щитовидной железы. Тяжелые случаи могут приводить к летальному исходу, поэтому в таких случаях требуется неотложное врачебное вмешательство. Лечение в каждом отдельном случае подбирается индивидуально. Если состояние пациента ухудшается как из-за самого тиреотоксикоза, так и в связи с опасным дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, рекомендуется незамедлительно начать лечение: применение антитиреоидных препаратов (которые не всегда могут быть эффективными в этом случае), лечение ГКС (1 мг/кг), которое продолжается достаточно долго (3 месяца), бета-адреноблокаторы.

Очень редко - синдром нарушения секреции АДГ.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто - фотосенсибилизация; часто (в случае продолжительного применения препарата в высоких суточных дозах) - сероватая или голубоватая пигментация кожи (после прекращения лечения эта пигментация медленно исчезает); очень редко - эритема (в ходе лучевой терапии), кожная сыпь (обычно малоспецифичная), алопеция, эксфолиативный дерматит, алопеция; частота неизвестна - крапивница.

*Со стороны нервной системы:* часто - тремор или другие экстрапирамидные симптомы, нарушения сна, кошмарные сновидения; нечасто - сенсомоторные периферические невропатии и/или миопатия (обычно обратимы в течение нескольких месяцев после отмены препарата, но иногда не полностью); очень редко - мозжечковая атаксия, доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга), головная боль.

*Со стороны половых органов и молочной железы:* очень редко - эпидидимит, импотенция.

*Со стороны системы кроветворения:* очень редко - тромбоцитопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия.

*Аллергические реакции:* частота неизвестна - ангионевротический отек (отек Квинке).

*Лабораторные и инструментальные данные:* очень редко - повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

*Общие расстройства:* частота неизвестна - образование гранулем, включая гранулему костного мозга.

## Передозировка:

*Симптомы:* при приеме внутрь очень больших доз описано несколько случаев синусовой брадикардии, остановки сердца, приступов желудочковой тахикардии, пароксизмальной желудочковой тахикардии типа "пируэт" и поражения печени. Возможно замедление AV-проводимости, усиление уже имевшейся сердечной недостаточности.

*Лечение:* промывание желудка, применение активированного угля, если препарат принят недавно, в остальных случаях проводят симптоматическую терапию: при брадикардии - бета-адреностимуляторы или установка кардиостимулятора, при желудочковой тахикардии типа "пируэт" - в/в введение солей магния или кардиостимуляция.

Ни амиодарон, ни его метаболиты не удаляются при гемодиализе. Специфического антидота нет.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

*Беременность*

Доступная в настоящее время клиническая информация недостаточна для определения возможности или невозможности возникновения пороков развития у эмбриона при применении амиодарона в I триместре беременности.

Поскольку щитовидная железа плода начинает связывать йод только с 14-й недели беременности (аменореи), то не ожидается влияния на нее амиодарона в случае его более раннего применения. Избыток йода при применении препарата после этого периода может привести к появлению лабораторных симптомов гипотиреоза у новорожденного или даже к формированию у него клинически значимого зоба.

Ввиду воздействия препарата на щитовидную железу плода, амиодарон противопоказан в период беременности, за исключением особых случаев, когда ожидаемая польза превышает риски (при жизнеугрожающих желудочковых нарушениях ритма сердца).

*Период кормления грудью*

Амиодарон выделяется в грудное молоко в значительных количествах, поэтому он противопоказан в период кормления грудью (в этот период препарат следует отменить или прекратить грудное вскармливание).

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

***Препараты, способные вызывать двунаправленную желудочковую тахикардию типа "пируэт" или увеличивать продолжительность интервала QT***

*Препараты, способные вызывать желудочковую тахикардию типа "пируэт"*

Комбинированная терапия препаратами, которые могут вызывать желудочковую тахикардию типа "пируэт", противопоказана, т.к. увеличивается риск развития потенциально летальной желудочковой тахикардии типа "пируэт". К ним относятся:

— антиаритмические препараты: класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид), соталол, бепридил;

— другие (не антиаритмические) препараты, такие как винкамин; некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд, вералиприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пимозид; трициклические антидепрессанты; цизаприд; макролидные антибиотики (эритромицин при в/в введении,

спирамицин); азолы; противомалярийные препараты (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин); пентамидин при парентеральном введении; дифеманила метилсульфат; мизоластин; астемизол; терфенадин.

***Препараты, способные увеличивать продолжительность интервала QT***

Совместный прием амиодарона с препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должен основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможность возрастания риска развития желудочковой тахикардии типа "пируэт"), при применении таких комбинаций необходимо постоянно контролировать ЭКГ пациентов (для выявления удлинения интервала QT), содержание калия и магния в крови.

У пациентов, принимающих амиодарон, следует избегать применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин.

***Препараты, урежающие сердечный ритм или вызывающие нарушения автоматизма или проводимости***

Комбинированная терапия с этими препаратами не рекомендуется.

Бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, уменьшающие ЧСС (верапамил, дилтиазем), могут вызывать нарушения автоматизма (развитие чрезмерной брадикардии) и проводимости.

***Препараты, способные вызывать гипокалиемию***

*Нерекомендованные комбинации*

— со слабительными, стимулирующими перистальтику кишечника, которые могут вызывать гипокалиемию, которая увеличивает риск развития желудочковой тахикардии типа "пируэт". При сочетании с амиодароном следует применять слабительные других групп.

*Комбинации, требующие осторожности при применении*

— с диуретиками, вызывающими гипокалиемию (в монотерапии или в комбинациях с другими препаратами);

— с системными кортикостероидами (глюкокортикоидами, минералокортикоидами), тетракозактидом;

— с амфотерицином В (в/в введение).

Необходимо предотвращать развитие гипогликемии, а в случае ее возникновения восстанавливать до нормального уровня содержание калия в крови, контролировать концентрацию электролитов в крови и ЭКГ (на предмет возможного удлинения интервала QT), а в случае возникновения желудочковой тахикардии типа "пируэт" не следует применять антиаритмические препараты (должна быть начата желудочковая кардиостимуляция; возможно в/в введение солей магния).

***Препараты для ингаляционной анестезии***

Сообщалось о возможности развития следующих тяжелых осложнений у пациентов, принимающих амиодарон, при проведении им общей анестезии: брадикардии (резистентной к введению атропина), снижения АД, нарушений проводимости, снижения сердечного выброса.

Наблюдались очень редкие случаи тяжелых осложнений со стороны дыхательной системы, иногда фатальных (острый дыхательный дистресс-синдром взрослых, который развивался непосредственно после хирургического вмешательства, и возникновение которого связывается с высокими концентрациями кислорода).

***Препараты, урежающие сердечный ритм (клонидин, гуанфацин, ингибиторы холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин, такрин, амбенония хлорид, пиридостигмина бромид, неостигмина бромид), пилокарпин***

Риск развития чрезмерной брадикардии (кумулятивные эффекты).

**Влияние амиодарона на другие лекарственные препараты**

Амиодарон и/или его метаболит дезэтиламиодарон ингибируют изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gp и могут увеличивать системную экспозицию лекарственных препаратов, являющихся их субстратами. В связи с продолжительным $T_{1/2}$ амиодарона данное взаимодействие может наблюдаться даже через несколько месяцев после прекращения его приема.

***Лекарственные препараты, являющиеся субстратами P-gp***

Амиодарон является ингибитором P-gp. Ожидается, что его совместный прием с препаратами, являющимися субстратами P-gp, приведет к увеличению системной экспозиции последних.

*Сердечные гликозиды (препараты наперстянки)*

Возможность возникновения нарушений автоматизма (выраженная брадикардия) и предсердно-желудочковой проводимости. Кроме того, при комбинации дигоксина с амиодароном возможно увеличение концентрации дигоксина

в плазме крови (из-за снижения его клиренса). Поэтому при сочетании дигоксина с амиодароном необходимо определять концентрацию дигоксина в крови и контролировать возможные клинические и электрокардиографические проявления дигиталисной интоксикации. Может потребоваться снижение доз дигоксина.

*Дабигатран*

Необходимо проявлять осторожность при одновременном применении амиодарона с дабигатраном из-за риска возникновения кровотечения. Может потребоваться коррекция дозы дабигатрана в соответствии с указаниями в его инструкции по применению.

***Лекарственные препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP2C9***

Амиодарон повышает концентрацию в крови препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2C9, таких как варфарин или фенитоин за счет ингибирования цитохрома P450 2C9.

*Варфарин*

При комбинации варфарина с амиодароном возможно усиление эффектов непрямого антикоагулянта, что увеличивает риск развития кровотечения. Следует чаще контролировать протромбиновое время (путем определения МНО) и проводить коррекцию доз антикоагулянта, как во время лечения амиодароном, так и после прекращения его приема.

*Фенитоин*

При сочетании фенитоина с амиодароном возможно развитие передозировки фенитоина, что может приводить к появлению неврологических симптомов; необходим клинический мониторинг и снижение дозы фенитоина при первых же признаках передозировки, желательно определение концентрации фенитоина в плазме крови.

***Лекарственные препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP2D6***

*Флекаинид*

Амиодарон повышает плазменную концентрацию флекаинида за счет ингибирования изофермента CYP2D6, в связи с чем требуется коррекция доз флекаинида.

***Лекарственные препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP3A4***

При сочетании амиодарона, ингибитора изофермента CYP3A4, с этими лекарственными препаратами возможно повышение их плазменных концентраций, что может приводить к увеличению их токсичности и/или усилению фармакодинамических эффектов и может потребовать снижения их доз. Ниже перечислены такие лекарственные средства.

*Циклоспорин*

Сочетание циклоспорина с амиодароном может увеличить концентрации циклоспорина в плазме крови, необходима коррекция дозы.

*Фентанил*

Комбинация с амиодароном может увеличить фармакодинамические эффекты фентанила и увеличивать риск развития его токсических эффектов.

*Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) (симвастатин, аторвастатин и ловастатин)*

Увеличение риска мышечной токсичности статинов при их одновременном применении с амиодароном. Рекомендуется применение статинов, не метаболизирующихся с помощью изофермента CYP3A4.

*Другие препараты, метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP3A4: лидокаин* (риск развития синусовой брадикардии и неврологических симптомов), *такролимус* (риск нефротоксичности), *силденафил* (риск увеличения его побочных эффектов), *мидазолам* (риск развития психомоторных эффектов), *триазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин.*

*Лекарственный препарат, являющийся субстратом изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 - декстрометорфан*

Амиодарон ингибирует изоферменты CYP2D6 и CYP3A4 и может теоретически повысить плазменную концентрацию декстрометорфана.

***Клопидогрел***

Клопидогрел является неактивным тиенопиримидиновым препаратом, метаболизирующимся в печени с образованием активных метаболитов. Возможно взаимодействие между клопидогрелом и амиодароном, которое может привести к снижению эффективности клопидогрела.

**Влияние других лекарственных препаратов на амиодарон**

***Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2C8*** могут иметь потенциал ингибирования метаболизма амиодарона и увеличения его концентрации в крови и, соответственно, его фармакодинамических и побочных эффектов.

Рекомендовано избегать приема ингибиторов CYP3A4 (например, грейпфрутового сока и некоторых лекарственных препаратов, таких как циметидин, и ингибиторы ВИЧ-протеазы (в т.ч. индинавир) во время терапии амиодароном. Ингибиторы ВИЧ-протеазы при одновременном применении с амиодароном могут повышать концентрацию амиодарона в крови.

***Индукторы изофермента CYP3A4***

*Рифампицин*

Рифампицин является мощным индуктором изофермента CYP3A4, при совместном применении с амиодароном он может снижать плазменные концентрации амиодарона и дезэтиламиодарона.

*Препараты зверобоя продырявленного*

Зверобой продырявленный является мощным индуктором изофермента CYP3A4. В связи с этим теоретически возможно снижение плазменной концентрации амиодарона и уменьшение его эффекта (клинические данные отсутствуют).

## Особые указания и меры предосторожности:

Т.к. побочные эффекты амиодарона являются дозозависимыми, следует проводить лечение пациентов минимальными эффективными дозами, чтобы минимизировать возможность их возникновения.

Пациентов следует предупредить о том, чтобы они во время лечения избегали воздействия прямых солнечных лучей или принимали защитные меры (например, применение солнцезащитного крема, ношение соответствующей одежды).

*Мониторинг лечения*

Перед началом приема амиодарона рекомендуется провести исследование ЭКГ и определение содержания калия в крови. Гипокалиемия должна быть скорректирована до начала применения амиодарона. Во время лечения необходимо регулярно контролировать ЭКГ (каждые 3 месяца) и активность трансаминаз и другие показатели функции печени.

Кроме этого в связи с тем, что амиодарон может вызывать гипотиреоз или гипертиреоз, особенно у пациентов с заболеваниями щитовидной железы в анамнезе, перед приемом амиодарона следует провести клиническое и лабораторное (концентрация ТТГ в сыворотке крови, определенная с помощью ультрачувствительного анализа на ТТГ) обследование на предмет выявления нарушений функции и заболеваний щитовидной железы. Во время лечения амиодароном и в течение нескольких месяцев после его прекращения следует регулярно обследовать пациента на предмет выявления клинических или лабораторных признаков изменения функции щитовидной железы. При подозрении на нарушение функции щитовидной железы необходимо провести определение концентрации ТТГ в сыворотке крови (с помощью ультрачувствительного анализа на ТТГ).

У пациентов, длительно получающих лечение по поводу нарушений ритма, сообщалось о случаях увеличения частоты дефибрилляции желудочков и/или увеличения порога срабатывания кардиостимулятора или имплантированного дефибриллятора, что может снижать эффективность этих устройств. Поэтому перед началом или во время лечения амиодароном следует регулярно проверять правильность их функционирования.

Вне зависимости от наличия или отсутствия во время лечения амиодароном легочной симптоматики рекомендуется каждые 6 месяцев проводить рентгенологическое исследование легких и легочные функциональные пробы.

Появление одышки или сухого кашля, как изолированных, так и в сопровождении ухудшения общего состояния (утомляемость, снижение массы тела, лихорадка), может указывать на легочную токсичность, такую как интерстициальный пневмонит, подозрение на развитие которого требует проведения рентгенологического исследования легких и проведения легочных функциональных проб.

Вследствие удлинения периода реполяризации желудочков сердца, фармакологическое действие препарата Кордарон вызывает определенные изменения ЭКГ: удлинение интервала QT, $QT_c$ (коррегированного), возможно появление волн U. Допустимо увеличение интервала $QT_c$ не более 450 мс или не более чем на 25% от первоначальной величины. Эти изменения не являются проявлением токсического действия препарата, однако требуют контроля для коррекции дозы и оценки возможного проаритмогенного действия препарата Кордарон.

При развитии AV-блокады II и III степени, синоатриальной блокады или двухпучковой внутрижелудочковой блокады, лечение должно быть прекращено. При возникновении AV-блокады I степени следует усилить наблюдение.

Хотя отмечалось возникновение аритмии или утяжеление имеющихся нарушений ритма, иногда фатальных, проаритмогенный эффект амиодарона является слабо выраженным (менее выраженным, чем у большинства

антиаритмических препаратов) и обычно проявляется в контексте факторов увеличивающих продолжительность интервала QT, таких как взаимодействие с другими лекарственными препаратами и/или при нарушениях содержания электролитов в крови. Несмотря на способность амиодарона увеличивать продолжительность интервала QT, он показал низкую активность в отношении провоцирования желудочковой тахикардии типа "пируэт".

При расплывчатом зрении или при снижении остроты зрения необходимо срочно провести офтальмологическое обследование, включая осмотр глазного дна. При развитии невропатии или неврита зрительного нерва, вызванных амиодароном, препарат необходимо отменить из-за опасности развития слепоты.

Поскольку Кордарон содержит йод, его прием может нарушать поглощение радиоактивного йода и искажать результаты радиоизотопного исследования щитовидной железы, однако прием препарата не влияет на достоверность определения содержание Т3, Т4 и ТТГ в плазме крови. Амиодарон ингибирует периферическое превращение тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) и может вызвать изолированные биохимические изменения (увеличение концентрации свободного Т4 в сыворотке крови, при незначительно сниженной или даже нормальной концентрации свободного Т3 в сыворотке крови) у клинически эутиреоидных пациентов, что не является причиной для отмены амиодарона.

Развитие гипотиреоза можно заподозрить при появлении следующих клинических признаков, обычно слабо выраженных: увеличение массы тела, непереносимость холода, снижение активности, чрезмерная брадикардия.

Перед хирургическим вмешательством следует поставить в известность врача-анестезиолога о том, что пациент принимает Кордарон.

Продолжительное лечение препаратом Кордарон может усилить гемодинамический риск, присущий местной или общей анестезии. В особенности это относится к его брадикардическим и гипотензивным эффектам, снижению сердечного выброса и нарушениям проводимости.

Кроме того, у пациентов, принимавших Кордарон, в редких случаях непосредственно после хирургического вмешательства отмечали острый респираторный дистресс-синдром. При искусственной вентиляции легких таким пациентам требуется тщательный контроль.

Рекомендуется тщательный мониторинг функциональных печеночных тестов (определение активности трансаминаз) перед началом приема препарата Кордарон и регулярно во время лечения препаратом. При приеме препарата Кордарон возможны острые нарушения функции печени (включая гепатоцеллюлярную недостаточность или печеночную недостаточность, иногда фатальные) и хроническое поражение печени. Поэтому лечение амиодароном должно быть прекращено при повышении активности трансаминаз, в 3 раза превышающей ВГН.

Клинические и лабораторные признаки хронической печеночной недостаточности при приеме амиодарона внутрь могут быть минимально выраженными (гепатомегалия, повышение активности трансаминаз, в 5 раз превышающее ВГН) и обратимыми после отмены препарата, однако сообщалось о случаях смертельного исхода при поражении печени.

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Исходя из данных по безопасности, отсутствуют доказательства того, что амиодарон нарушает способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. Однако в качестве меры предосторожности пациентам с пароксизмами тяжелых нарушении ритма в период лечения препаратом Кордарон желательно воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

***При нарушениях функции почек***

Незначительное выведение препарата с мочой позволяет назначать препарат при почечной недостаточности в средних дозах. Амиодарон и его метаболиты не подвергаются диализу.

***При нарушениях функции печени***

С осторожностью применяют при печеночной недостаточности.

***Применение в пожилом возрасте***

С *осторожностью* следует применять у пациентов пожилого возраста (высокий риск развития выраженной брадикардии).

***Применение в детском возрасте***

Противопоказание: детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

## Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

## Срок годности:

3 года.

## Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

**Источник:** http://drugs.thead.ru/Kordaron