

## Аллапинин® и современные подходы к лечению нарушений ритма сердца

(методические рекомендации по применению препарата)

С.Ф.Соколов, ФГУ РКНПК Росмедтехнологий

### Введение

Аллапинин – антиаритмический препарат, разрешенный к клиническому применению с 1989 году. За прошедшие два десятилетия в России он прочно удерживал позиции одного из важнейших лекарственных средств лечения нарушений ритма сердца, неизменно оставаясь в списке «жизненно важных» лекарственных препаратов. Он производится и широко используется в России и странах СНГ. В то же время за указанный период произошло резкое снижение числа публикаций с результатами его клинического изучения (рис 1), что начинает отрицательным образом сказываться на репутации препарата, открывая путь к распространению искаженной, ничем не обоснованной информации вплоть до нелепых домыслов, безответственно распространяемых в Интернете.

С одной стороны, это может иметь простое объяснение, сводящееся к тому, что лекарственный препарат, ставший инструментом рутинной клинической практики, часто теряет себя как предмет научно-исследовательской деятельности. Но в отношении Аллапинина эта ситуация кажется парадоксальной, поскольку многие аспекты его фармакологического действия и областей его медицинского применения изучены явно недостаточно.

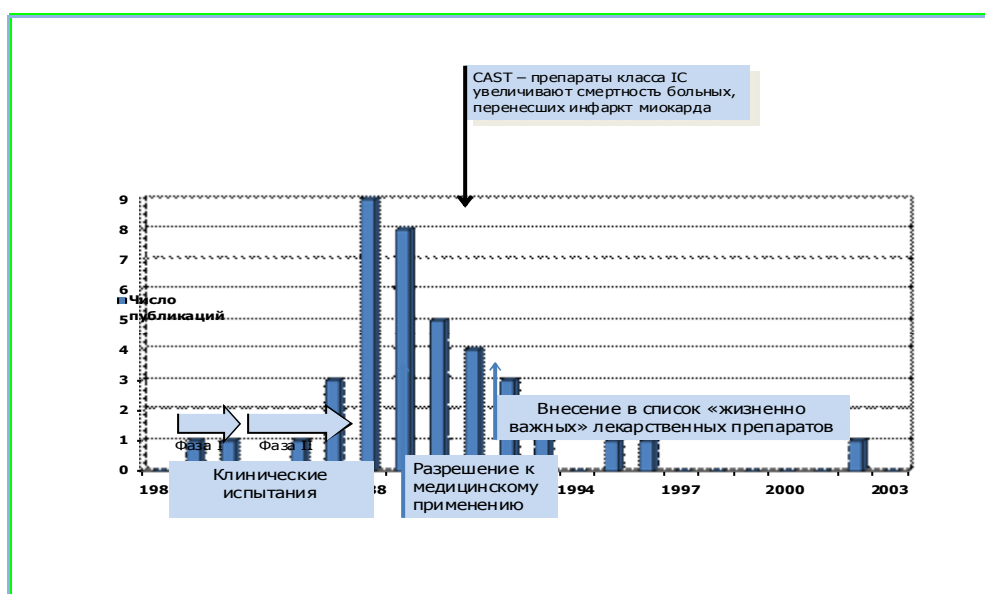


Рис. 1. Этапы изучения и число публикаций по клиническим испытаниям Аллапинина

С другой стороны, снижение числа научных публикаций по Аллапинину имеет более глубокую причину, относящуюся к кардинальной переоценке роли и места

всей группы антиаритмических препаратов класса I в лечении больных с нарушениями ритма сердца, которая происходила с начала 90-х годов прошлого столетия. Поводом к тому стала публикация результатов исследования CAST, которое впервые убедительно продемонстрировало, что успешное устранение желудочковой эктопической активности с помощью антиаритмических препаратов класса IC у больных, перенесших инфаркт миокарда, не только не снижает частоту развития внезапной сердечной смерти, но, напротив, значительно увеличивает ее. В дальнейшем это привело к революционным изменениям взглядов на антиаритмическую лекарственную терапию больных с нарушениями ритма сердца, прежде всего, в отношении возможностей предупреждения внезапной сердечной смерти, что является одной из главных задач антиаритмической терапии. Возникшая неопределенность и даже замешательство в отношении новых антиаритмиков класса I существенно повлияли не только на число научных публикаций, но и затормозило и даже остановило дальнейшее изучение некоторых препаратов. Эти события имели прямое отношение к исследованию Аллапинина, разворачиваясь практически на пике интереса к нему (рис.1). В этой связи вполне объяснимо снижение числа публикаций по результатам уже выполненных исследований (они во многом базировались на идеях «докастовской» эпохи) и резкое уменьшение новых исследований по изучению Аллапинина (их планирование наталкивалось на очевидные этические проблемы). За два десятилетия, однако, накопилось достаточное количество аргументов «за» и «против» препаратов класса I и в настоящее время отношение к этой группе лекарственных средств можно считать в основном сформировавшимся. В этой связи требуется переоценка результатов клинического изучения Аллапинина с тем, чтобы, прежде всего, сформулировать на современном уровне рекомендации по его клиническому применению.

Эту цель преследует настоящий обзор, основанный на результатах клинических исследований Аллапинина, проводившихся в 1982 - 1991 г. в Институте кардиологии им. А.Л.Мясникова ВКНЦ АМН СССР (ныне ФГУ РКНПК Росмедтехнологий), и использующий материалы более поздних исследований.

### **Открытие Аллапинина и основные результаты его доклинического изучения**

Открытие Аллапинина непосредственно связано с исследованиями фармакологической активности дитерпеноидных алкалоидов. В результате изучения этого класса природных соединений было показано, что они обладают выраженной фармакологической активностью в отношении возбудимых тканей, в большей степени нервной ткани, но некоторые из них благодаря кардиоселективности

приобретают антиаритмические свойства. Среди них в качестве наиболее перспективного для создания антиаритмического лекарственного препарата был выделен лаптаконитин - алкалоид, содержащийся в корнях и наземной части растений Аконита белоустого (*Aconitum leucostomum*) и Аконита северного (*Aconitum septentrionale*) (рис. 2). Бромистоводородная соль этого алкалоида и явилась действующим началом Аллапинина, химическое строение которого представлено на рисунке 2.

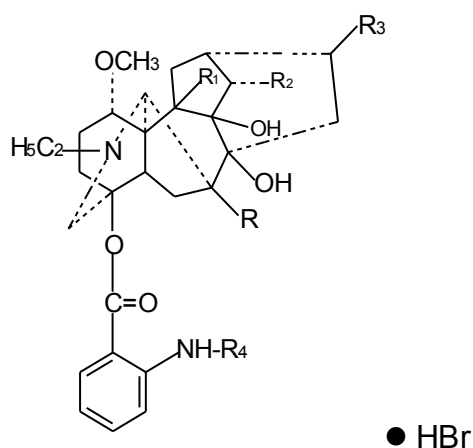


Рис. 2. Аконит северный и структурная формула Лаптаконитина гидробромида

Указанные растения, а также их близкий родственник Дельфиний, давно известны как лекарственные растения с одной стороны и как сильно ядовитые растения с другой. Смертельные отравления, обусловленные ими, связаны с высоким содержанием в них алкалоида аконитина – сильного нейротропного яда. Интересно, что и лечебное действие этих трав основано главным образом на эффектах того же аконитина, примененного в малых дозах и концентрациях. Известно болеутоляющее, противовоспалительное, жаропонижающее и даже противоопухолевое действие различных лекарственных форм, полученных как из наземной части растений, так и из их корней.

Имеются отдельные работы судебно-медицинской направленности, в которых лаптаконитин рассматривается в качестве самостоятельного токсического агента. При этом долгое время полагали, что он аналогичен по механизму действия аконитину, но менее токсичен. Более детальное изучение этого алкалоида (М.С.Юнусов, Ф.Н.Джахангиров) привело, однако, к неожиданному результату: будучи близким по химическому строению к аконитину, лаптаконитин обладает иным, во многом противоположным механизмом действия. Оно сводится к блокаде быстрого входящего натриевого тока через мембрану кардиомиоцита, что делает

его в определенном диапазоне концентраций типичным антиаритмическим средством, в то время как аконитин усиливает этот ток, приводя к исключительно проаритмическим эффектам. **В результате лапаконитин можно рассматривать как природный антагонист аконитина.**

Доклинические исследования специфической фармакологической активности Аллапинина проводили на 6 видах животных с использованием экспериментальных моделей аритмий, вызванных аконитином, хлоридом бария, строфантин, электрическим раздражением предсердий и желудочков и окклюзией коронарных артерий. Во всех случаях Аллапинин проявил выраженную антиаритмическую активность с терапевтическим индексом (ЛД50/ЕД50), почти на порядок превышающим таковой у стандартных антиаритмических препаратов. Токсикологические исследования, проведенные на 3 видах животных с использованием доз препарата от 1 до 5 мг/кг, не обнаружили гистоморфологических изменений внутренних органов, его влияния на кроветворную систему, свертывающую систему крови, изменений биохимических показателей крови и анализов мочи. Не было выявлено алергизирующего действия и токсического влияния на иммунную систему, а также тератогенного, эмбриотоксического, гонадотоксического, мутагенного и канцерогенного действия.

Изучение влияния Аллапинина на центральную нервную систему показало, что препарат обладает центральным седативным и анальгезирующим действием, оказывает слабый серотонин-негативный и ГАМК-позитивный эффекты, не влияя на М и Н-холино и опиоидные рецепторы. Кроме того, показано дофамин-позитивное и антиэпилептическое действие препарата.

Аллапинин обладает выраженным местно-анестезирующим действием равным по интенсивности дикаину, но превосходящим его по продолжительности. При инфильтрационной анестезии он на порядок превосходит новокаин.

Специальные исследования на животных не выявили у Аллапинина ганглиоблокирующего, курареподобного, М-холинолитического и адренолитического действия. С другой стороны продемонстрировано отчетливое противоотечное действие на моделях асептического воспаления и миотропное спазмолитическое действие.

Результаты доклинических исследований Аллапинина подробно освещены в многочисленных публикациях Ф.Н Джахангирова.

Противоаритмическое действие Аллапинина, как было указано, обусловлено его угнетающим влиянием на быстрый входящий натриевый ток. Препарат имеет целый ряд особенностей взаимодействия с натриевыми каналами, важнейшим среди которых является длительное связывание с ними, что сближает его с

препаратами, относящимися к классу IC по классификации Vaughan – Williams.

## Клиническая фармакология Аллапинина

### Фармакодинамика

#### Влияние Аллапинина на функцию проводящей системы сердца

В условиях внутрисердечного электрофизиологического исследования внутривенно введенный Аллапинин (0,4 мг/кг) постепенно замедляет скорость проведения импульсов в различных отделах проводящей системы сердца у пациентов с исходно нормальной её функцией (рис. 3).

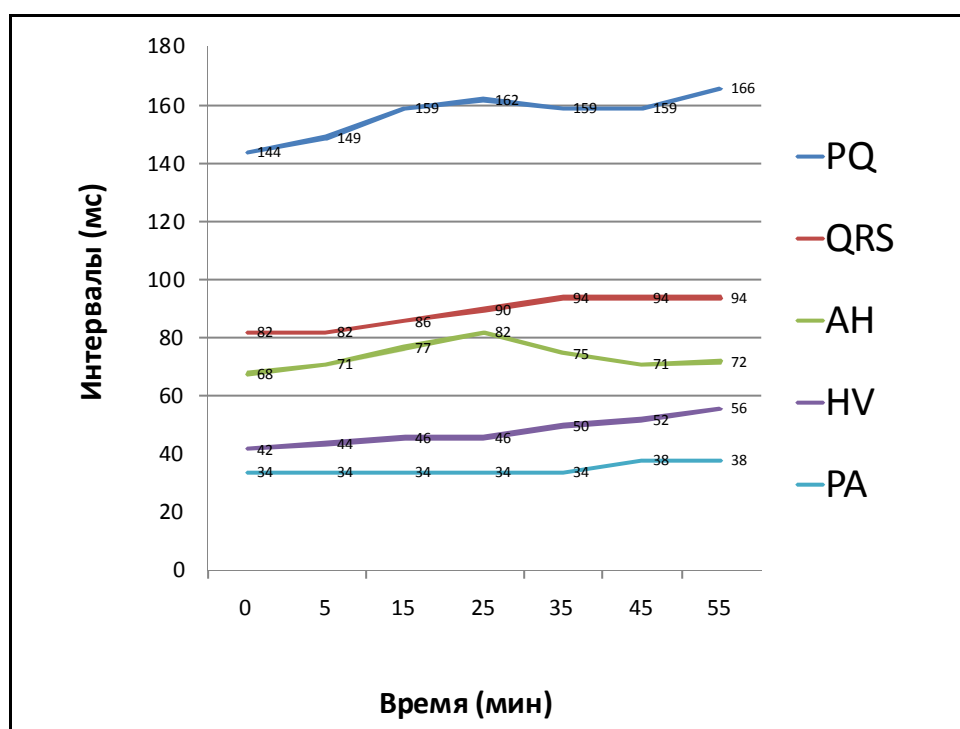


Рис. 3. Изменение интервалов ЭКГ и внутрисердечных электрограмм после однократного внутривенного введения Аллапинина

Скорость проведения импульсов по предсердиям (интервал PA) изменяется незначительно. Проведение по АВ узлу (интервал AH) сначала удлиняется, а затем возвращается к исходному состоянию. Существенно замедляется скорость проведения в системе Гиса-Пуркинье (интервал HV). В результате интервал PQ удлиняется волнообразно, отражая раннее непродолжительное влияние на ткань с «медленным ответом» (АВ узел), предполагая  $Ca^{2+}$ -блокирующее действие, при прогрессивно нарастающем действии на ткани с «быстрым ответом» (система Гиса-Пуркинье), отражая блокаду быстрых натриевых токов. Соответственно, длительность комплекса QRS прогрессивно увеличивается. Длительность интервала QTc при этом практически не изменяется.

При оценке через 60 минут после введения Аллапинин укорачивает эффективный рефрактерный период миокарда в верхнем отделе правого

предсердия, но удлиняет его в области латеральной стенки предсердия, так что разность рефрактерных периодов в этих двух отделах предсердий снижается вдвое (рис.4). Это указывает на способность препарата повышать однородность миокарда предсердий по длительности рефрактерного периода, что имеет большое значение для предупреждения запуска предсердных аритмий.

Длительность эффективного рефрактерного периода АВ узла незначимо снижается при оценке в anterogradном направлении, но в retrogradном направлении в большинстве случаев наблюдается полная блокада проведения. Препарат значительно снижает длительность рефрактерного периода системы Гиса-Пуркинье, практически не изменяя эффективный рефрактерный период миокарда правого желудочка (рис. 4).

В целом эффекты Аллапинина совпадают с эффектами антиаритмических препаратов класса IC по классификации Vaughan-Williams. Для них характерно выраженное отрицательное влияние на скорость проведения импульсов по миокарду предсердий и желудочков, а также по специализированной внутрижелудочковой проводящей системе сердца. При этом длительность рефрактерных периодов изменяется мало. Эти эффекты обусловлены способностью препаратов связываться с натриевыми каналами мембраны кардиомиоцита, вызывая выраженную и стойкую блокаду быстрого натриевого тока. Этим же обусловлены их антиаритмические эффекты, среди которых первым был выявлен эффект подавления желудочковой эктопической активности. Степень его выраженности позволила именовать этот класс препаратов «убийцами экстрасистол». Все это делает понятным, почему для клинических фармакодинамических исследований этих препаратов важнейшее значение имеют такие показатели как длительность комплекса QRS и частота желудочковой эктопической активности.

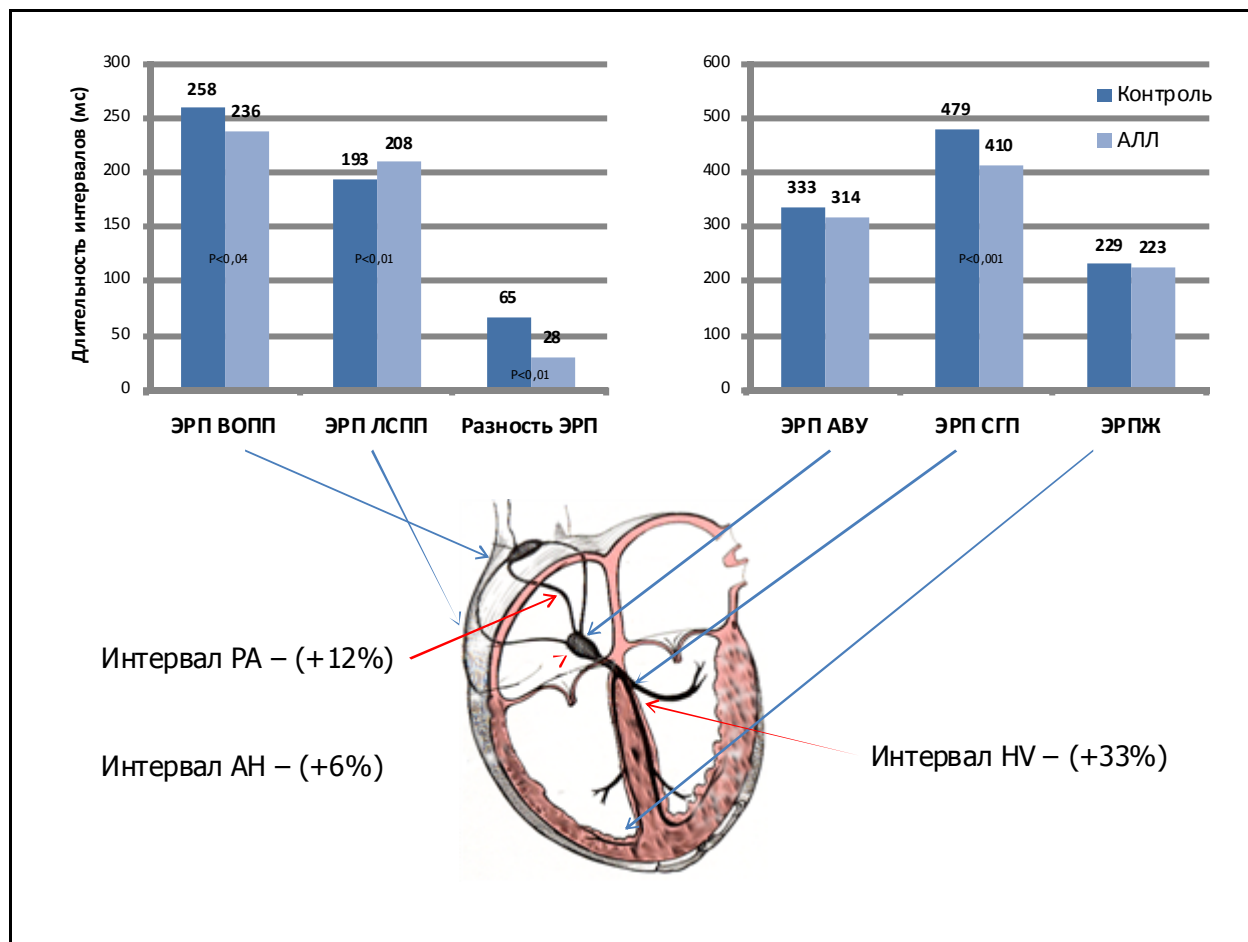


Рис. 4. Влияние Аллапинина на показатели проводимости и длительность рефрактерных периодов различных отделов сердца

ЭРП – эффективный рефрактерный период; ВОПП – верхний отдел правого предсердия; ЛСПП – латеральная стенка правого предсердия; АВУ – АВ узел; СГП – система Гиса-Пуркинье; ЭРПЖ – эффективный рефрактерный период правого желудочка

#### *Эффекты однократных и повторных назначений Аллапинина*

При однократном внутривенном введении Аллапинина больным с частой желудочковой экстрасистолией отмечается снижение числа желудочковых эктопических сокращений (ЖЭС), расширение комплекса QRS. Эти эффекты усиливаются и удлиняются по времени при увеличении дозы препарата, но при этом нарастает число побочных эффектов и их выраженность. Оптимальные терапевтические дозы определяются в диапазоне от 0,32 до 0,42 мг/кг. При дозе в среднем 0,39 мг/кг снижение числа ЖЭС отмечается уже через несколько минут и продолжается вплоть до 120 мин. Достигнутый антиаритмический эффект сохраняется в дальнейшем в среднем до 7 часов. Длительность комплекса QRS нарастает с максимумом на 60 мин. Побочные эффекты, возникающие у 20% больных, проявляются головокружением, сохраняющимся на протяжении около 20 мин после введения препарата.

При однократном назначении внутрь Аллапинин также проявляет зависимый от дозы эффект как в отношении степени подавления ЖЭС и числа больных с достигнутым антиаритмическим действием, так и в отношении степени удлинения интервалов ЭКГ и числа побочных эффектов. При дозе 50 мг однократно

максимальное снижение числа ЖЭС, составляющее в среднем 67% от исходного, наблюдается на 3-4 часу после приема препарата. В 44% случаев это соответствует критериям антиаритмического эффекта, который сохраняется на протяжении в среднем 8 часов. Побочные эффекты в виде непродолжительного головокружения, тяжести в голове, общей слабости возникают на втором часу после приема препарата у 18% больных. При дозе 75 мг однократно максимальное снижение числа ЖЭС составляет 89% и наблюдается также на 3-4 часу после приема препарата. Критерии антиаритмического эффекта достигаются у 79% больных, и это состояние сохраняется у них в среднем на протяжении 6 часов. Побочные эффекты в виде выраженного головокружения, нарушения фиксации взора, нарушения координации при ходьбе проявляются у 79% больных и сохраняются на протяжении 1-2 часов.

Характер изменений интервалов ЭКГ, как видно из рисунка 5, при однократном приеме Аллапинина внутрь не отличается от такового при внутривенном введении.

При повторных назначениях Аллапинина внутрь в дозах 100 мг/сутки (по 25 мг через 6 часов) и 150 мг/сутки ( по 50 мг через 8 часов) отмечается подавление желудочковой эктопической активности (ЖЭА) более выраженное, чем после однократного приема препарата, а влияние на интервалы ЭКГ подвержено колебаниям, зависящим от времени очередных приемов препарата (рис. 6). В момент непосредственно перед очередным приемом (фаза «корыто») эффект менее выражен по сравнению с максимальным эффектом однократного назначения, но через 1-2 часа после очередного приема, т.е. на максимуме действия (фаза «пик»), эти эффекты более выражены (рис.5, 6). В целом результаты однократного назначения Аллапинина (острый лекарственный тест) с использованием  $\frac{1}{2}$  предполагаемой суточной дозы надежно предсказывает достижение антиаритмического эффекта и возможные неблагоприятные действия препарата при повторных его приемах.

**NB!** Контроль адекватности дозировки Аллапинина при его длительном назначении следует проводить через 1-2 часа после очередного приема разовой дозы путем регистрации ЭКГ. Удлинение комплекса QRS на величину более 50% от исходного недопустимо!



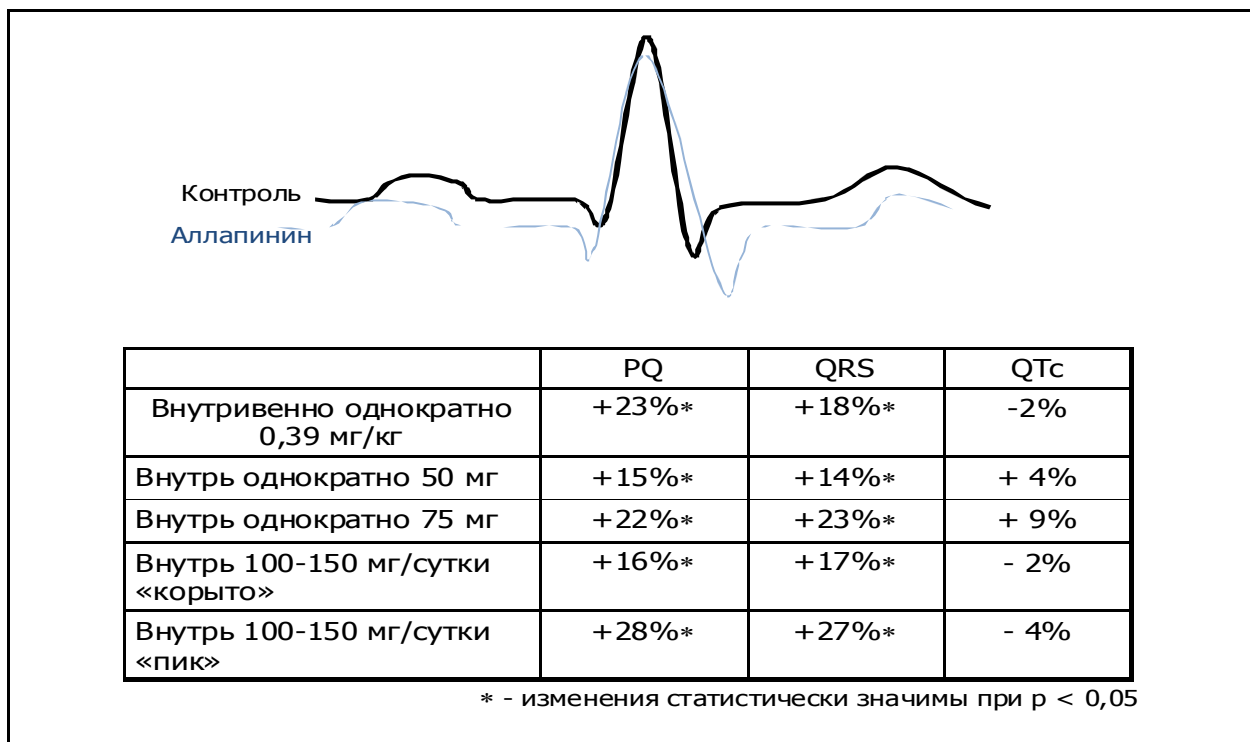
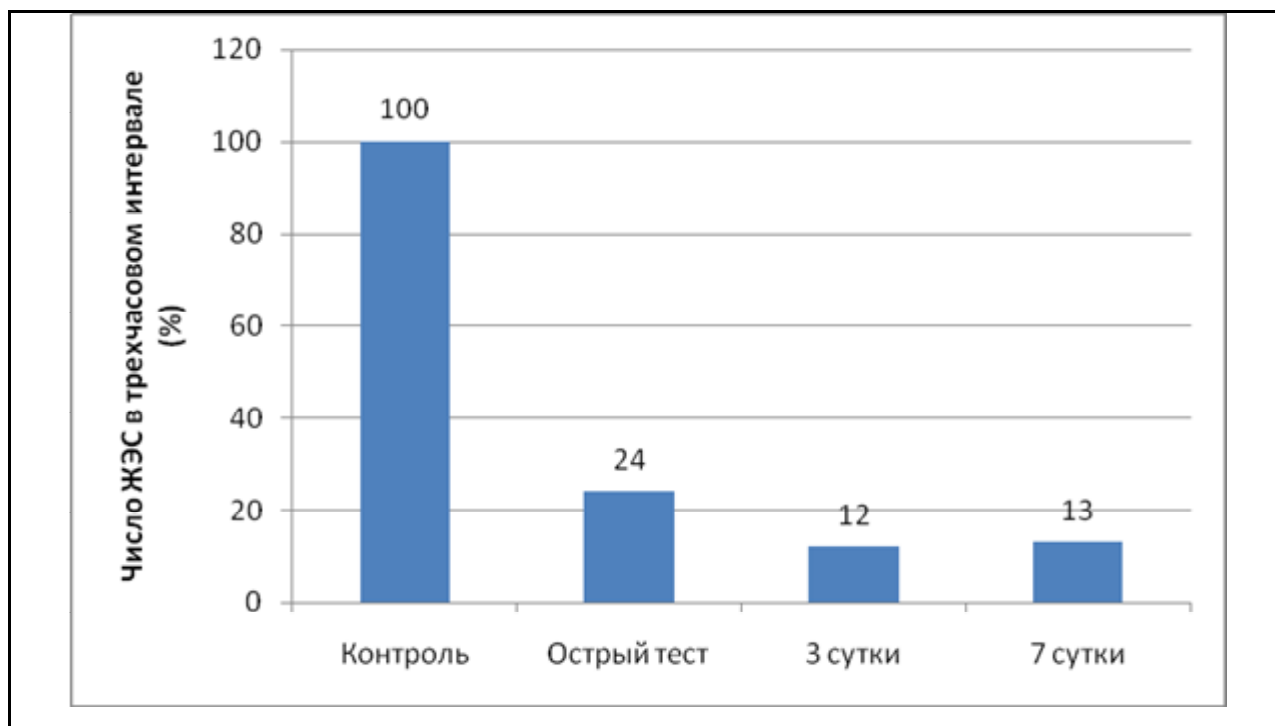


Рис. 5. Влияние Аллапинина на длительность интервалов ЭКГ при однократных и повторных приемах

При повторных назначениях Аллапинина эффекты, достигнутые после 6-го очередного приема с интервалами 6-8 часов (3-и сутки), не отличаются существенно от эффектов, которые наблюдаются при последующем лечении (7 сутки) при неизменности режима дозирования (рис. 6).



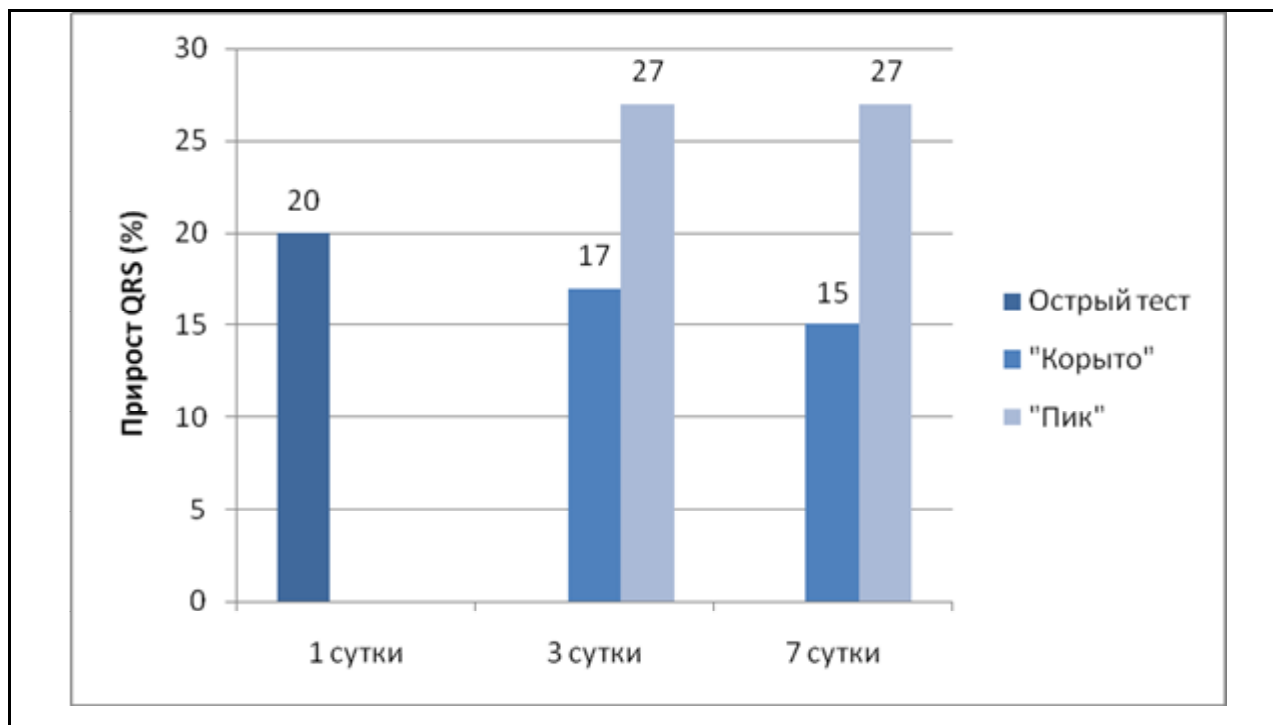


Рис. 6. Соотношение эффектов однократного и повторных приемов Аллапинина

Поиск оптимальных дозировок Аллапинина при повторном назначении внутрь показывает, что уже в дозе 75 мг/сутки (по 25 мг через 8 часов) у большого числа больных может быть получен антиаритмический эффект при относительно небольшом числе легких побочных действий. Дальнейшее повышение дозы препарата у тех больных, у которых эффект не достигнут, обосновано, но сопряжено с большей частотой переносимых побочных действий (ППД) и развитием непереносимых побочных действий (НППД), в том числе связанных с влиянием на функцию проводящей системы сердца (рис. 7).

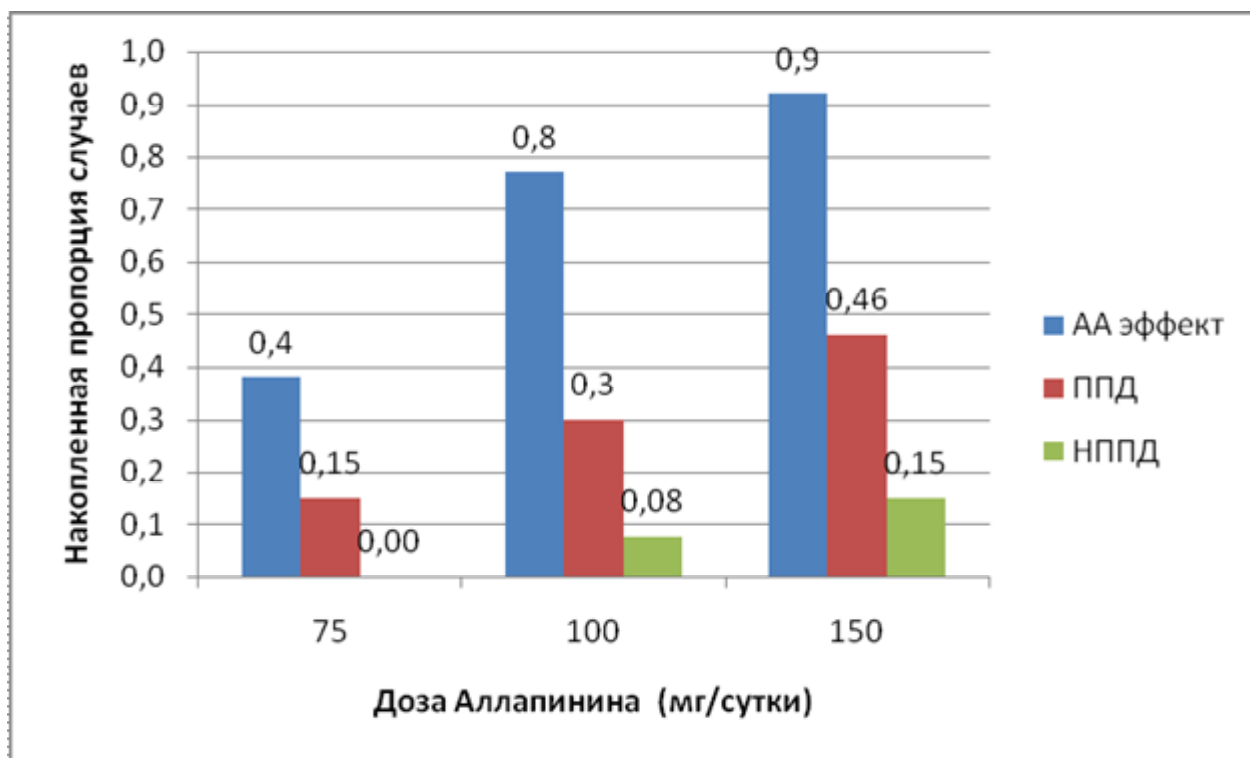


Рис. 7. Зависимость антиаритмических и побочных эффектов Аллапинина от дозы

#### *Убывание фармакодинамических эффектов аллапинина после прекращения длительного лечения*

После прекращения длительного лечения Аллапином его эффекты сохраняются на протяжении определенного интервала времени, индивидуального для каждого больного и зависящего от применявшейся дозы препарата. При дозах 75-100 мг/сутки следовой эффект Аллапинина может сохраняться в среднем 12-14 часов после последнего приема и должен отслеживаться при необходимости электрокардиографически, ориентируясь, прежде всего, на длительность комплекса QRS.

#### *Гемодинамические эффекты Аллапинина*

Аллапинин при внутривенном введении (30 мг) у больных без нарушений сократительной функции левого желудочка вызывает незначимые повышение ЧСС и снижение среднего АД, не изменяя при этом фракции выброса и ударного индекса левого желудочка, но достоверно снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), проявляя, таким образом, умеренное вазодилатирующее действие.

У больных с острым инфарктом миокарда в 1-3 сутки заболевания Аллапинин при внутривенном введении (30 мг) вызывает увеличение ЧСС, снижение среднего АД и достоверное снижение на 6-10% ОПСС. При этом ударный индекс не меняется.

У больных с застойной сердечной недостаточностью при внутривенном введении Аллапинина отмечаются кардиодепрессивные эффекты, проявляющиеся

снижением ударного и минутного выброса и понижением среднего АД.

При приеме Аллапинина внутрь (1,2 мг/кг/сутки) у больных без признаков сердечной недостаточности обнаруживается умеренное вазодилатирующее действие при отсутствии кардиодепрессивных эффектов. У больных с сердечной недостаточностью I –II А ст. Аллапинин (75 мг в сутки) вызывает уменьшение конечнодиастолического и конечносистолического размеров левого желудочка и даже несколько увеличивает фракцию выброса. У больных же с сердечной недостаточностью II В - III ст. влияние препарата на размеры левого желудочка менее выражены, а фракция выброса незначительно снижается.

### *Влияние Аллапинина на функцию синусового узла*

При изучении в условиях внутрисердечного электрофизиологического исследования внутривенно введенный Аллапинин (0,4 мг/кг) у пациентов с нормальной функцией синусового узла достоверно укорачивает длительность сердечного цикла (СЦ) ( $p < 0,001$ ), практически не изменяет скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ), но удлиняет время сино-атриального проведения (ВСАП) ( $p < 0,006$ ) (рис.8).

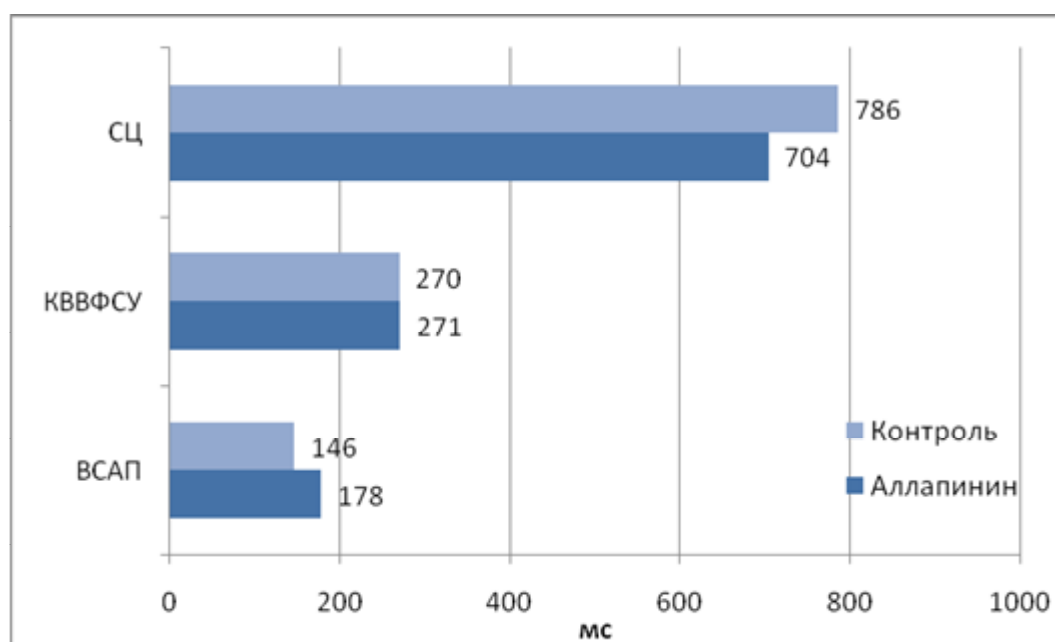


Рис. 8. Влияние Аллапинина на показатели функции синусового узла при внутрисердечном электрофизиологическом исследовании

При назначении препарата внутрь в дозе 100-150 мг/сутки и оценке с помощью чреспищеводной электростимуляции левого предсердия Аллапинин незначительно (+5%) увеличивает КВВФСУ у пациентов с нормальной функцией синусового узла. При оценке с помощью 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ у них отмечается увеличение частоты синусового ритма, отчетливо выраженное в ночные и послеполуденные часы (рис.9А). У больных с дисфункцией синусового узла, проявляющейся синусовой брадикардией, также под

влиянием Аллапинина наблюдается акселерация ритма, но только в ночное время суток (рис.9Б).

У части больных увеличение частоты синусового ритма под влиянием Аллапинина вызывает болезненные ощущения в виде учащенного сердцебиения. Дополнительное назначение бета-адреноблокаторов легко устраняет указанные явления.

#### Влияние Аллапинина на автономную регуляцию сердца

Способность Аллапинина увеличивать частоту синусового ритма не находит своего объяснения вазодилатирующими свойствами препарата, поскольку АД в большинстве случаев практически не меняется. Напротив, в редких случаях, особенно у больных с артериальной гипертонией, препарат может вызывать *гипертензивные реакции(!)*. Холинолитические свойства не подтверждаются в экспериментальных исследованиях. Природа указанных явлений носит иной характер.

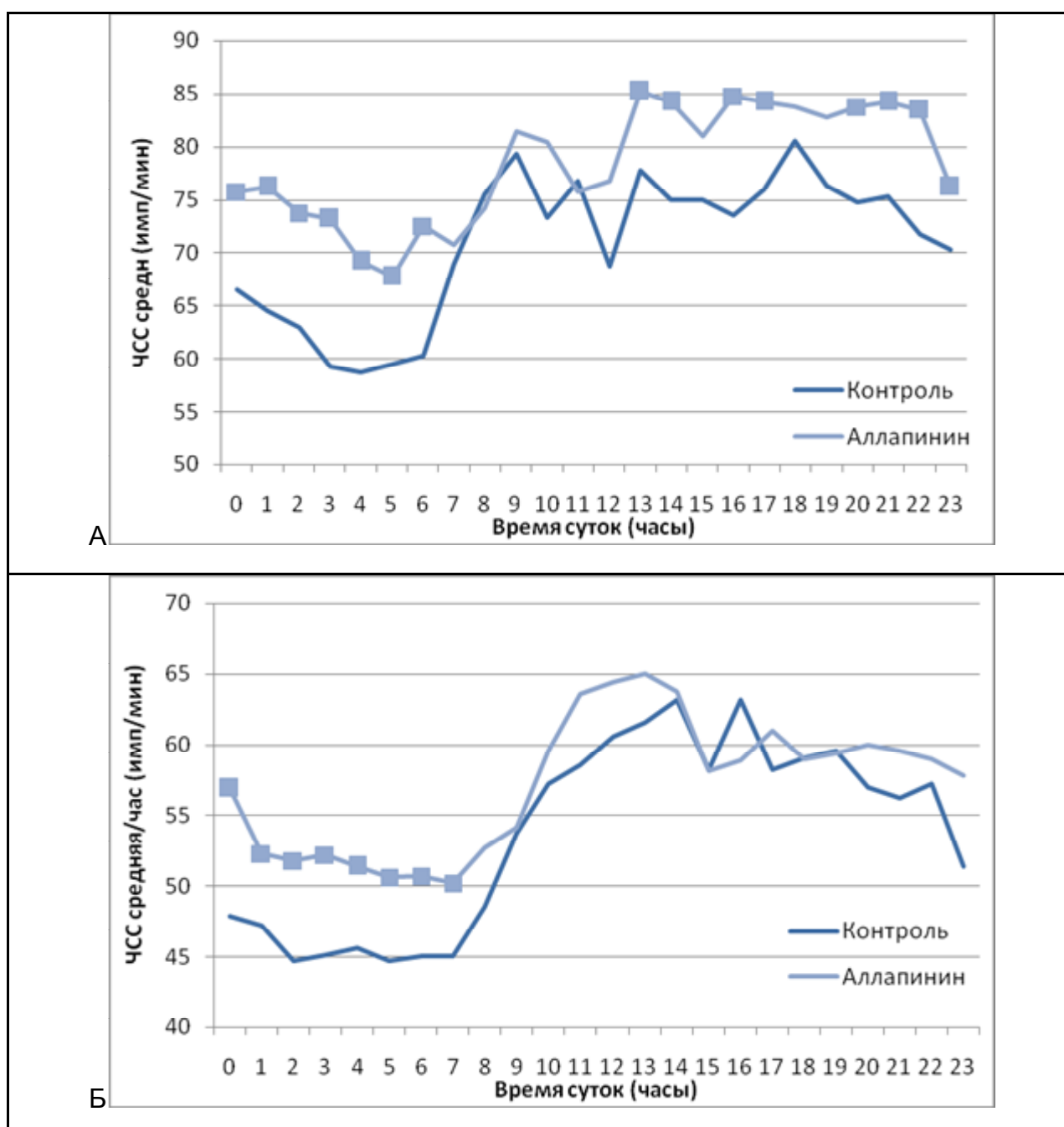


Рис. 9. Влияние Аллапинина на среднюю частоту синусового ритма на протяжении суток у лиц с нормальной (А) и исходно нарушенной (Б) функцией синусового узла

В исследованиях *in vitro* (Т.Л.Красникова) было показано, что Аллапинин снижает плотность бета2-адренорецепторов лимфоцитов и их сродство к изопротеренолу, но при этом вызывает увеличение базальной и гормон-стимулированной активности аденилатциклазы. В присутствии пропранолола активация аденилатциклазы Аллапинином снижается в 3 раза. Все это указывает на проявления бета-адреностимулирующего действия препарата.

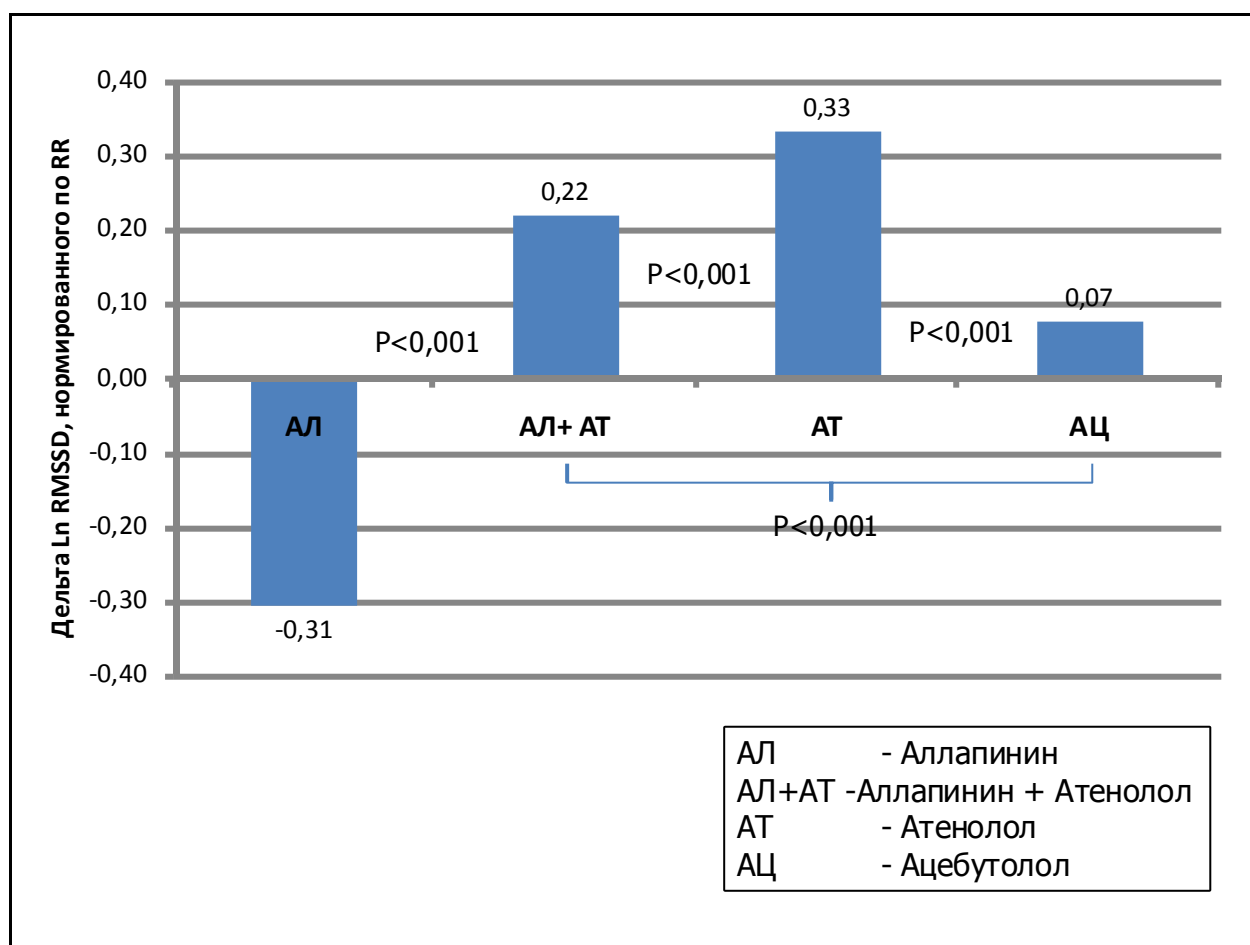


Рис. 10. Влияние Аллапинина, его комбинации с бета-адреноблокатором и бета-адреноблокаторов с наличием и отсутствием собственной симпатомиметической активности на высокочастотный показатель вариабельности ритма сердца LnRMSSD

При изучении вариабельности ритма сердца в 24-часовом временном интервале в условиях холтеровского мониторинга ЭКГ Аллапинин (100 мг/сутки) значительно снижает высокочастотный показатель LnRMSSD, отражающий выраженность парасимпатических влияний на сердце, представленный в нормированной форме, исключая влияние частоты ритма (рис. 10). Этот эффект, однако, обращается на противоположный при комбинированном назначении Аллапинина и Атенолола, - селективного бета-адреноблокатора без внутренней симпатомиметической активности. Такой сдвиг невозможен при наличии М-холинолитических свойств Аллапинина. Сам Атенолол повышает LnRMSSD в

большей степени, чем в комбинации с Аллапином. В то же время Ацебутолол, - селективный бета-адреноблокатор с собственной симпатомиметической активностью, повышает LnRMSSD в меньшей степени, чем комбинация Аллапинина и Атенолола. Все это указывает на то, что Аллапинин обладает умеренно выраженными стимулирующими эффектами в отношении бета-адренорецепторов.

**NB!** Следует принять за правило назначение Аллапинина совместно с бета-адреноблокаторами, не имеющими внутренней симпатомиметической активности. При противопоказаниях к бета-адреноблокаторам (обструктивные легочные заболевания) неприкрытый бета-стимулирующий эффект Аллапинина окажется только полезным.

## **Фармакокинетика**

### *Фармакокинетические свойства Аллапинина*

После внутривенного введения Аллапинин быстро распределяется в органах и тканях и подвергается относительно быстрому выведению (рис.11). Период полувыведения ( $t_{1/2\beta}$ ) составляет 1,17-2,4 часа. Почками за сутки экскретируется лишь около 10% введенного препарата, а высокий общий клиренс (1,8 л/мин), близкий к величине печеночного кровотока, указывает на то, что основным путем элиминации служит печеночный метаболизм.

При приеме внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается в среднем через 80 мин. Биодоступность Аллапинина составляет около 56%, что связано с метаболическими превращениями при первом прохождении через печень.

При сердечной недостаточности всасывание Аллапинина из желудочно-кишечного тракта замедлено (максимум концентрации на 120 минуте). В то же время уровень его концентрации выше, что, вероятно, обусловлено снижением метаболической активности печени. Большую роль в выведении препарата у таких больных начинает играть почечная экскреция, на долю которой приходится до 28% введенного за сутки препарата.

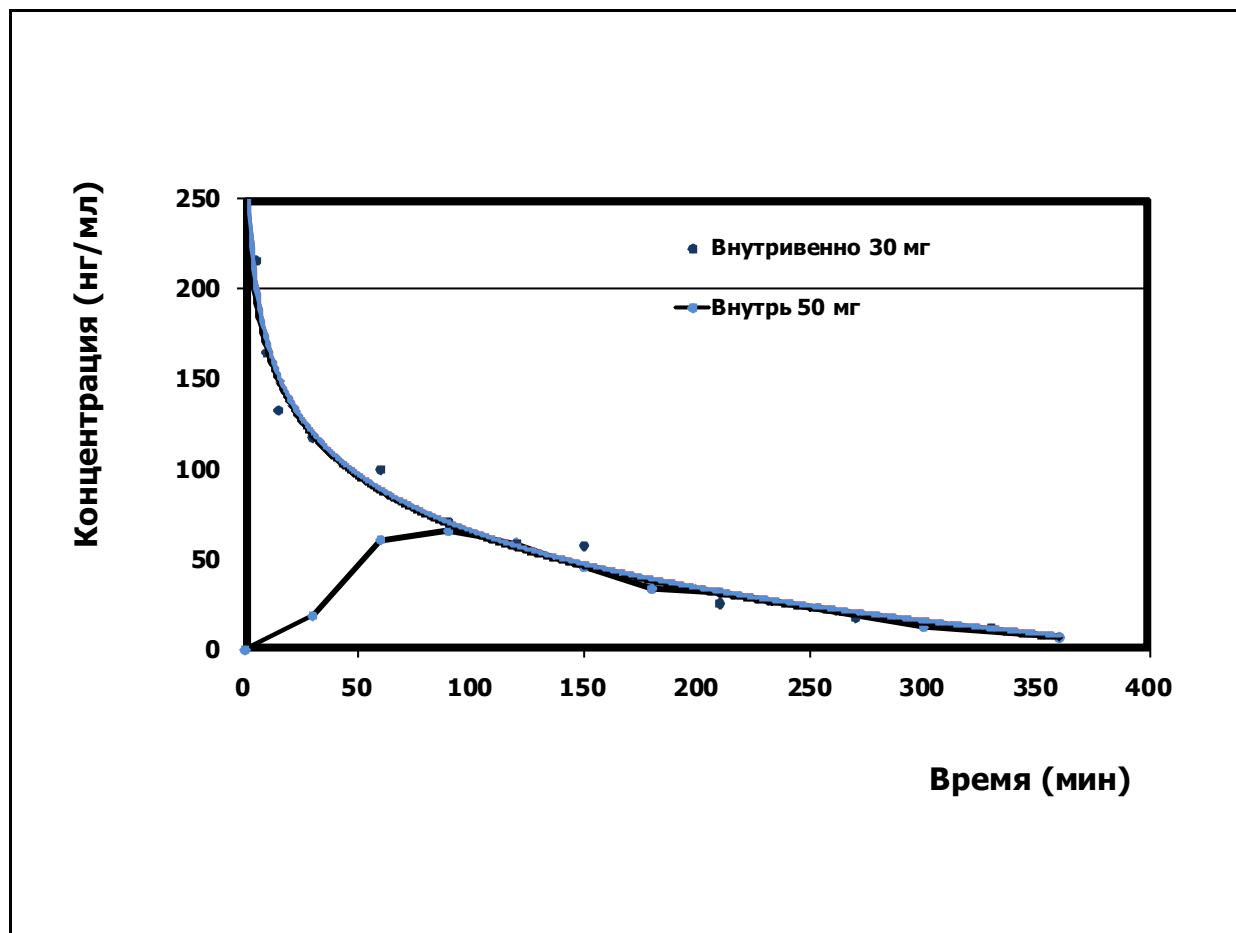


Рис. 11. Средние концентрации Аллапинина в плазме крови после однократного внутривенного введения и приема внутрь

#### *Зависимость концентрация-эффект*

При сопоставлении фармакодинамических эффектов Аллапинина (подавление ЖЭА, удлинение QRS) с его концентрациями в плазме крови после однократного назначения внутривенно и внутрь выявляется их систематическое несоответствие. Развитие эффекта отстает от динамики концентрации так, что кривая «концентрация-эффект» образует петлю, называемую петлей гистерезиса, которая раскрывается влево (рис.12). При этом площадь под отрезком нарастания концентрации достоверно ниже площади под отрезком её убывания. Данное явление характерно для тех случаев, когда фармакологическое действие помимо основного действующего вещества лекарственного препарата оказывают его активные метаболиты.



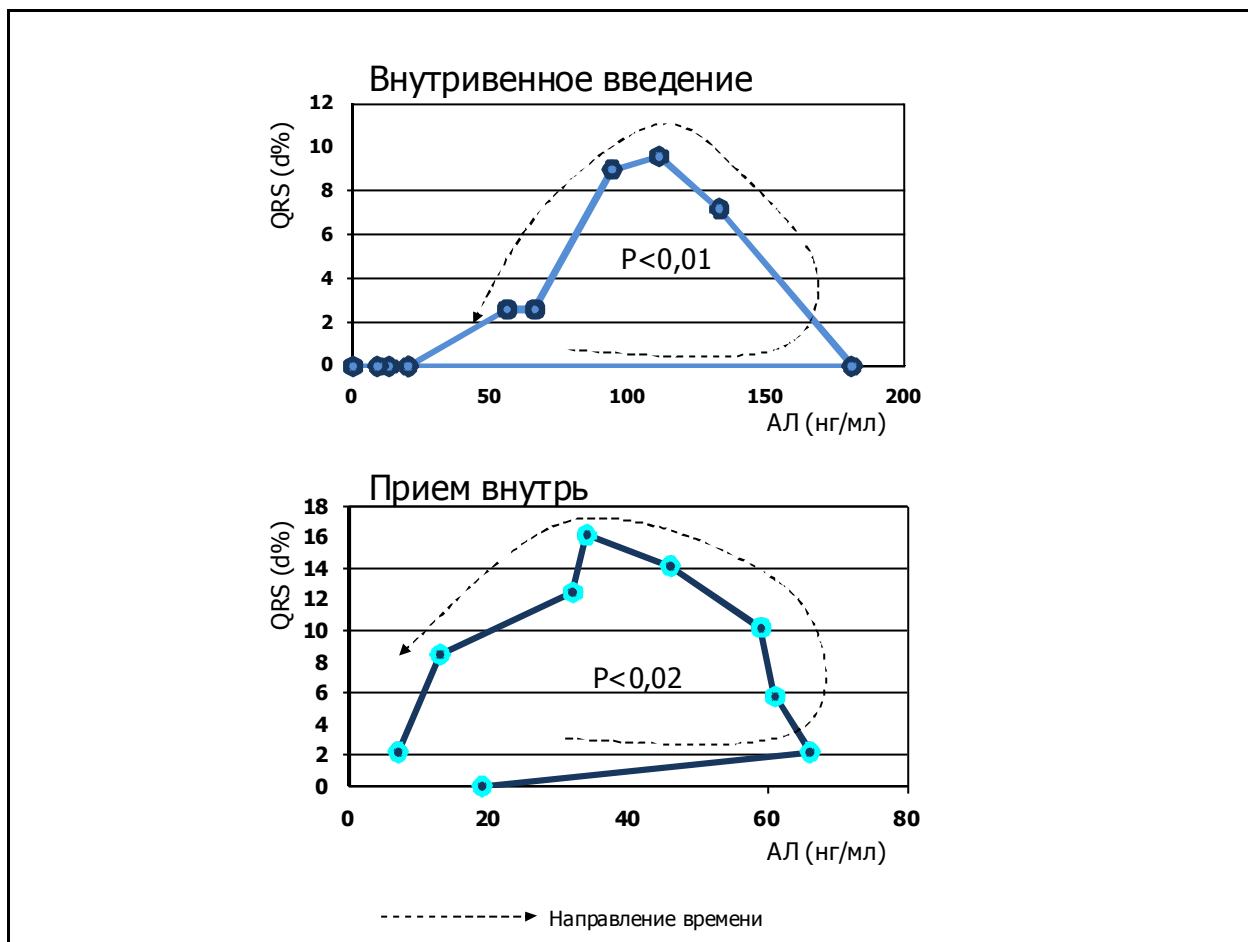


Рис. 12. Задержка развития фармакодинамического эффекта Аллапинина от изменений его концентрации в плазме крови

### Метаболиты лаппаконитина

Действительно, в результате метаболизма лаппаконитина – «материнской субстанции» Аллапинина, образуется несколько близких по химическому строению веществ, 8 из которых идентифицированы и фармакологически изучены. Все они обладают антиаритмической активностью близкой по характеру к самому лаппаконитину. Наибольшее значение имеет метаболит дезацетиллаппаконитин (ДЛА), обладающий высокой антиаритмической активностью, малой токсичностью и высокой скоростью наработки и элиминации. С практической точки зрения важно, что в условиях длительного применения имеется тесная взаимосвязь *линейного характера* между дозой Аллапинина, его концентрацией в плазме крови и уровнем ДЛА (рис. 13). Это свойство препарата предохраняет Аллапинин от тех отрицательных моментов, связанных с непредсказуемостью эффекта в зависимости от дозы, которые обычно несут в себе фармакологически активные метаболиты.

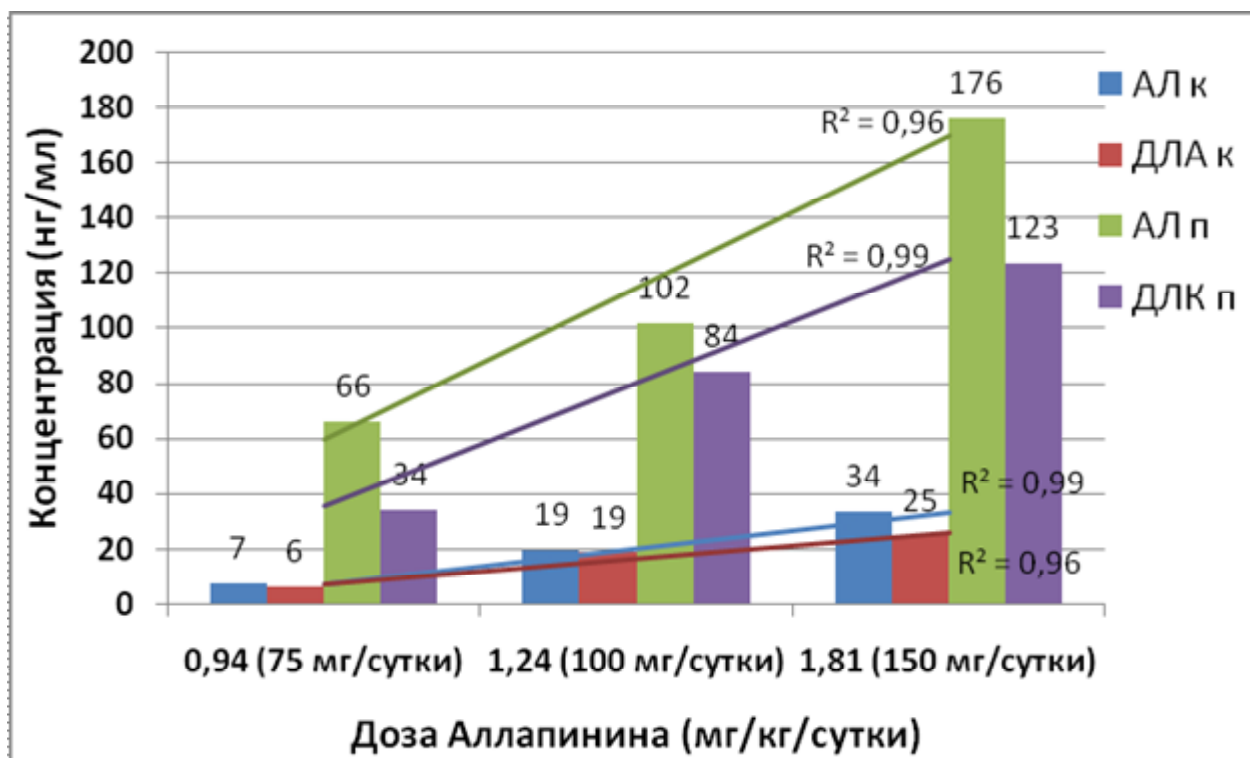


Рис. 13. Взаимосвязь доз Аллапинина, его концентраций в плазме крови и концентраций дезацетиллаппаконитина.

АЛ – аллапинин, ДЛА – дезацетиллаппаконитин, «к» - «фаза корыто», «п» - «фаза пик»

#### *Зависимость побочных эффектов Аллапинина от концентрации*

Оценка концентраций лаппаконитина и дезацетиллаппаконитина после внутривенного введения Аллапинина показывает, что в момент исчезновения внекардиальных побочных действий (головокружение) концентрация ДЛА еще находится в стадии нарастания, в то время как концентрация лаппаконитина стремительно убывает (рис. 14). Это свидетельствует об ответственности именно лаппаконитина за развитие этих побочных эффектов. Уровни концентраций АЛ, при которых побочные действия еще наблюдаются, крайне переменчивы в зависимости от пациентов, но в каждом случае они выше, чем максимальные концентрации, при которых побочные действия отсутствуют.

Дополнительным свидетельством определяющей роли лаппаконитина в развитии таких эффектов, как головокружение, нарушение фиксации зрения, нарушение координации движений служит опыт применения препарата Аклезин, который проходил клинические испытания в Российской Федерации. Препарат представляет собой сумму алкалоидов, основными из которых являются лаппаконитин и дезацетиллаппаконитин. Содержание последнего составляет порядка 40%, так что при эквивалентных с Аллапином дозировках поступление в организм лаппаконитина снижается почти вдвое. Внекардиальных побочных эффектов, характерных для Аллапинина, при применении этого препарата не наблюдали.

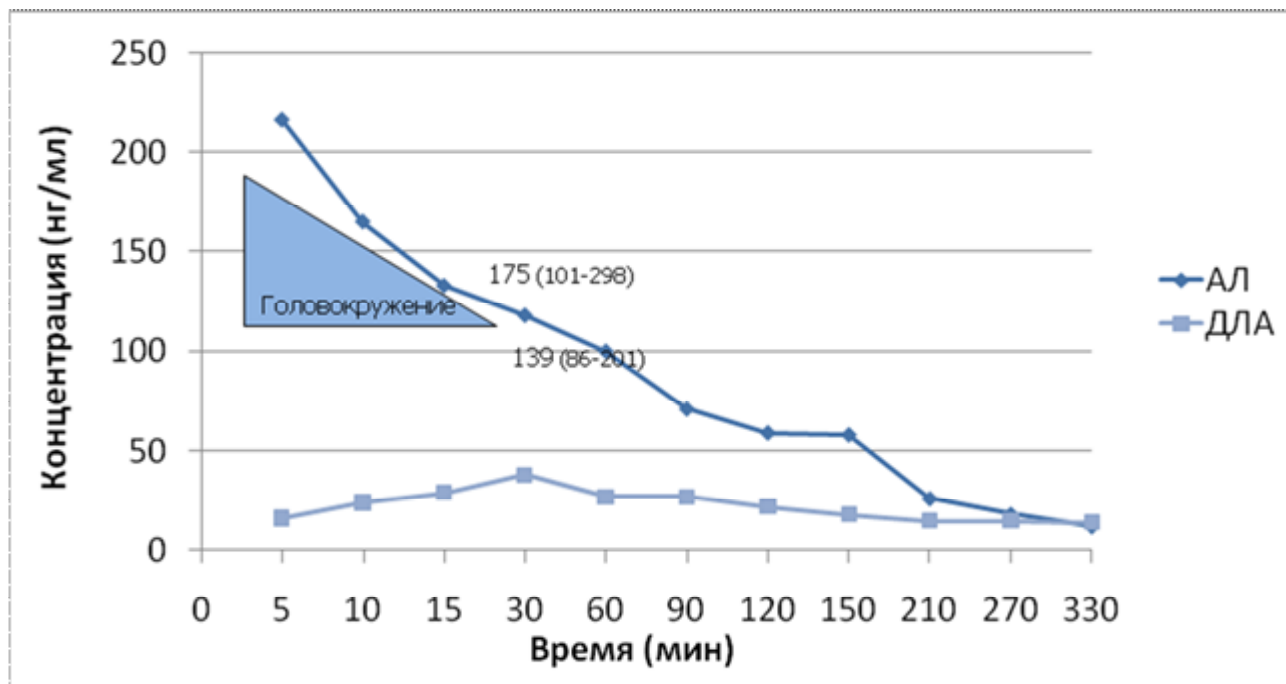


Рис. 14. Связь внекардиальных побочных эффектов Аллапинина с концентрацией лаптаконитина

**ВВ!** Для уменьшения выраженности внекардиальных побочных эффектов Аллапинина следует уменьшать разовую дозу препарата, соответственно сокращая интервалы между приемами, принимать препарат после еды и не пользоваться приемами, улучшающими всасывание из желудочно-кишечного тракта (запивание теплой водой).

## Клиническое применение Аллапинина

### Желудочковые аритмии

Желудочковые аритмии (ЖА) включают в себя обширную группу нарушений ритма сердца, объединяемую на основе источника патологической импульсации, расположенного в миокарде и специализированной проводящей системе желудочков. Их проявления варьируют от одиночных желудочковых импульсов с различной частотой до групповой импульсации в виде неустойчивой или устойчивой желудочковой тахикардии и вплоть до фатальных фибрилляции и трепетания желудочков. Именно эта взаимосвязь фатальных аритмий с предшествующими ЖА сформировала устойчивое мнение о неблагоприятном прогностическом значении любых видов этих нарушений ритма. Накопленный опыт, однако, показывает, что прогностическое значение различных форм ЖА неодинаково, и в связи с этим обоснованной и в практическом отношении полезной является классификация этих аритмий в зависимости от определяемого ими прогноза. Выделяют доброкачественные ЖА, которые не имеют собственного прогностического значения, потенциально опасные ЖА, чье неблагоприятное прогностическое значение

подтверждено в обширных проспективных исследованиях, и злокачественные ЖА, которые несут в себе непосредственную угрозу развития фатальных аритмий.

**Доброкачественные ЖА** включают в себя одиночную и групповую желудочковую эктопическую активность (ЖЭА), которая возникает у лиц с отсутствием каких-либо признаков органического поражения сердца. Такие аритмии часто называют идиопатическими.

**NB!** Для исключения органического поражения сердца требуется тщательное обследование пациента на предмет выявления ранних стадий ИБС, гипертрофии миокарда и других, скрыто протекающих заболеваний, особенно аритмогенной правожелудочковой дисплазии (кардиомиопатии), а так же специфических электрофизиологических феноменов, как синдром Бругада, синдром удлиненного и укороченного интервала QT.

Данная форма ЖА часто протекает бессимптомно, но может сопровождаться тягостными болезненными ощущениями. В настоящее время общепризнано, что она не требует специального антиаритмического лечения. Прежде всего, рекомендуется рациональная психотерапия. Если этого оказывается недостаточно, целесообразно назначение бета-адреноблокаторов. Только после этого возможна постановка вопроса о назначении других антиаритмических препаратов. Цель этого назначения – снизить частоту ЖЭА для устранения болезненных симптомов. При этом риск любых неблагоприятных побочных действий недопустим. Оптимальным выбором являются препараты класса IC.

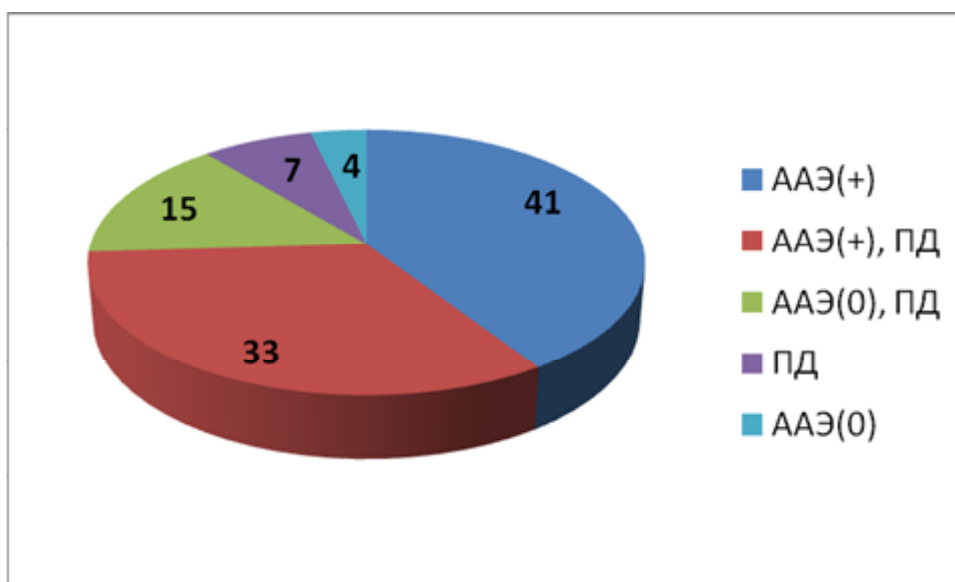


Рис. 15. Процентное соотношение эффектов Аллапинина при лечении больных с желудочковой экстрасистолией при отсутствии органических поражений сердца.

AAЭ – антиаритмический эффект; ПД – побочные действия (внекардиальные)

Аллапинин (75-150 мг/сутки) при доброкачественных ЖА проявляет эффективность в 74% случаев, но почти у половины этих больных отмечается легкое головокружение, позволяющее, тем не менее, продолжать проводимое лечение. При продолжении лечения Аллапинин на протяжении длительного времени сохраняет свою антиаритмическую эффективность, не проявляя при этом поздних побочных эффектов (рис. 16). В отличие от больных с ЖА на фоне органических поражений сердца при доброкачественных ЖА длительное лечение Аллапонином не сопряжено с развитием важных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и смерть от сердечно-сосудистых причин (рис. 16).

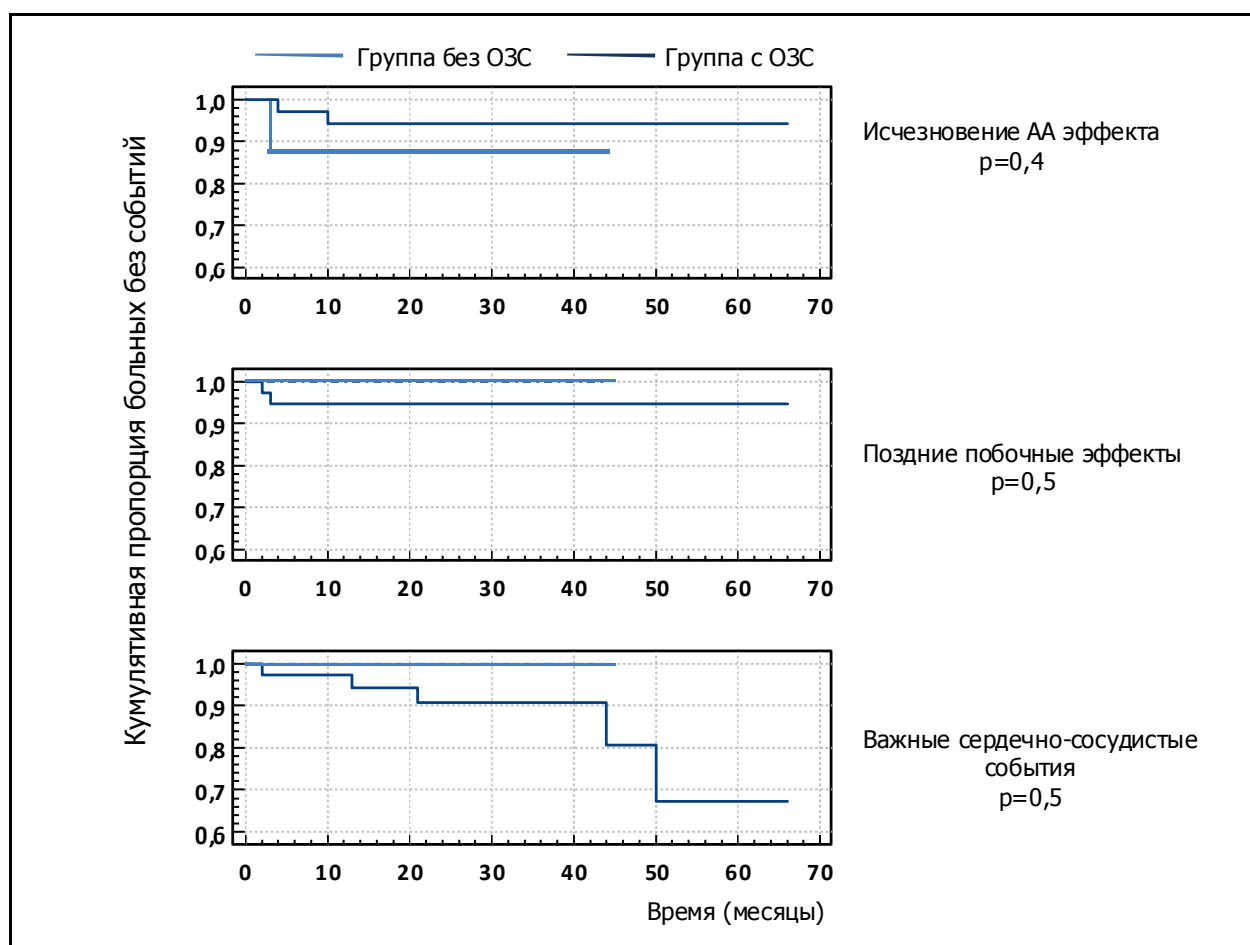


Рис. 16. Результаты длительного лечения Аллапонином больных с ЖА без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и на фоне органических заболеваний сердца (ОЗС)

**Показание к назначению Аллапинина:** желудочковая экстрасистолия у больных без органических заболеваний сердца как резервное средство при недостаточной эффективности рациональной психотерапии и бета-адреноблокаторов.

**Потенциально опасные ЖА** включают в себя одиночную и групповую желудочковую эктопическую активность (ЖЭА), которая возникает у лиц с органическими заболеваниями сердца. Показано, что желудочковая экстрасистолия, особенно выявляемая при физической нагрузке, даже у бессимптомных пациентов с

диагностированным атеросклеротическим поражением коронарных артерий указывает на менее благоприятное течение заболевания. Особое значение ЖЭА имеет у больных, перенесших инфаркт миокарда, а также у больных с хронической сердечной недостаточностью, указывая на повышенный риск развития внезапной сердечной (аритмической) смерти (ВСС). Именно этот факт обосновывал и поддерживал на протяжении длительного времени гипотезу, согласно которой устранение ЖЭА с помощью лекарственной антиаритмической терапии должно предупреждать ВСС. На этом во многом основывался поиск новых антиаритмических препаратов, к числу которых относится и Аллапинин, при клинических испытаниях которого большое внимание уделялось оценке эффективности и преимуществ перед другими препаратами в лечении ЖЭА у больных с органическими заболеваниями сердца. Однако исследования IMPACT, CAST и CAST II опровергли указанную гипотезу, продемонстрировав, что антиаритмические препараты класса I, эффективно устраняя ЖЭА, не только не снижают, но и значительно повышают смертность больных после инфаркта миокарда. С этого момента применение данной группы препаратов у указанной категории больных, а также у больных с хронической сердечной недостаточностью, признано противопоказанным. Попытки переоценить, пересмотреть результаты упомянутых исследований имели свои основания, но не повлияли на общее согласованное мнение. Поэтому, пока крупными исследованиями не будет продемонстрировано обратное, **назначение Аллапинина больным, перенесшим инфаркт миокарда и имеющим хроническую сердечную недостаточность любого происхождения, следует считать противопоказанным.**

**Злокачественные ЖА** объединяют различные формы желудочковых тахикардий (ЖТ). Эти аритмии всегда способны приводить к серьезным последствиям, вызывая различной выраженности гемодинамические нарушения вплоть до остановки кровообращения или непосредственно переходя в фатальную желудочковую аритмию. Прогноз больных с этими аритмиями на фоне органического поражения сердца, а также при синдроме удлиненного интервала QT, при синдроме Бругада и при других полиморфных ЖТ даже при отсутствии ОЗС, крайне неблагоприятен, характеризуясь высокой, прежде всего внезапной, смертностью.

В крупных контролируемых исследованиях (ESVEM, CASCADE, CASH) было показано, что эффективность антиаритмических препаратов класса I в предупреждении развития этих аритмий весьма невелика. Уже в коротком курсе лечения эффективность составляет в среднем около 30%, но при этом с высокой частотой выявляются проаритмические эффекты препаратов. При длительном наблюдении даже у больных с изначально достигнутым антиаритмическим эффектом наблюдается высокая частота рецидивирования ЖТ и высокие показатели смертности. Был сделан вывод о неприемлемости использования этой группы препаратов для лечения больных с ЖТ на фоне ОЗС.

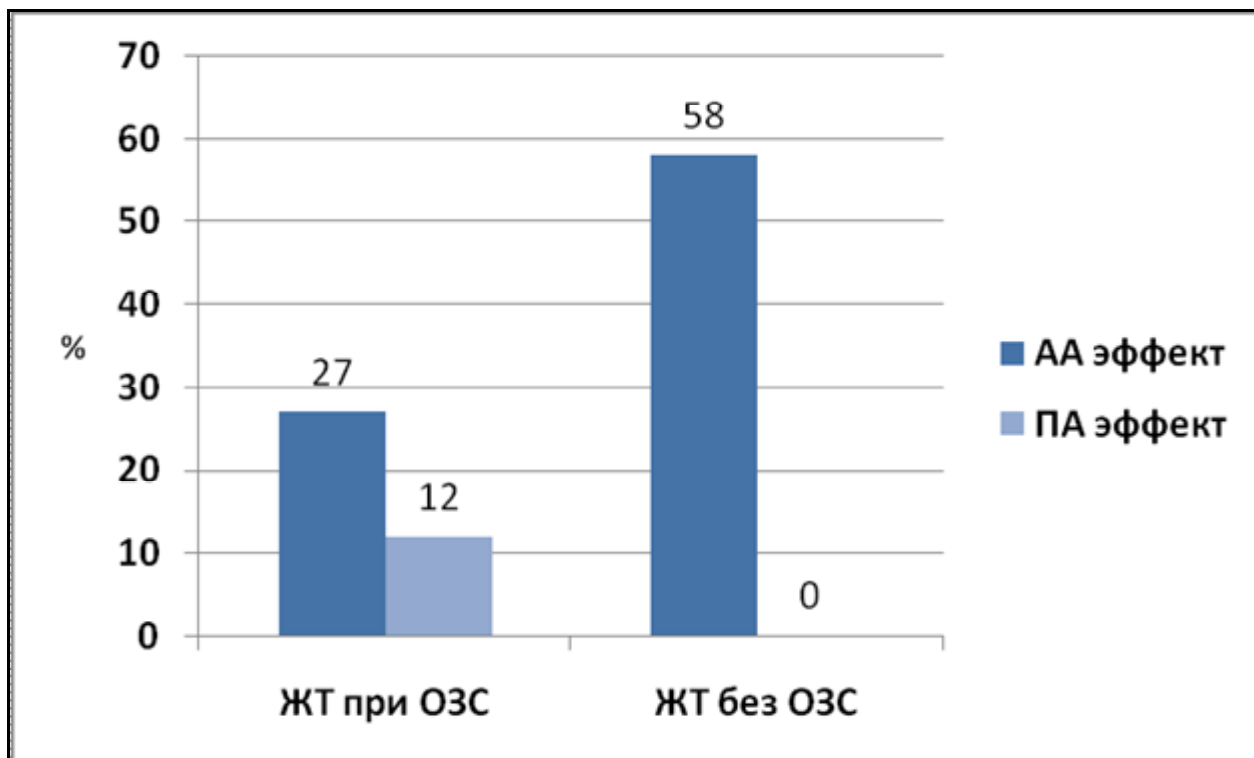


Рис. 17. Результаты первичной оценки эффективности Аллапинина при желудочковых тахикардиях в зависимости от наличия или отсутствия органического заболевания сердца

AA – антиаритмический; ПА - проаритмический

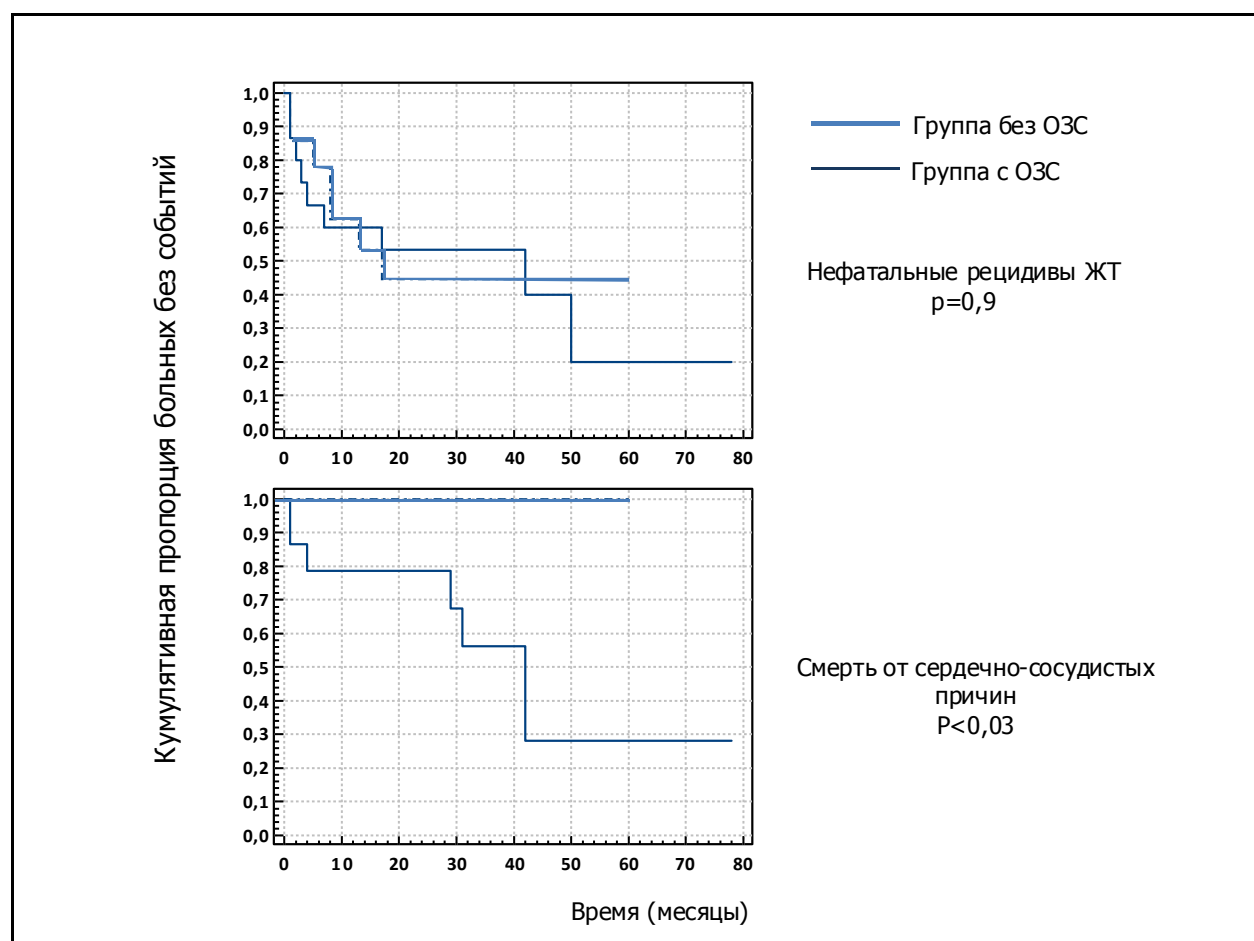


Рис. 18. Результаты длительного лечения Аллапинином больных с желудочковыми тахикардиями без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и на фоне органических заболеваний сердца (ОЗС)

Опыт применения Аллапинина у данной категории больных полностью подтверждает это положение. При изначальной оценке антиаритмический эффект достигается лишь в 27% случаев при 12% проаритмическом действии (рис. 17). При длительном лечении вероятность рецидива ЖТ с выраженными клиническими проявлениями достигает к концу 3 года 50%, а смертность за этот период – 27% (рис. 18). Таким образом, на основании собственного опыта и общих рекомендаций ***Аллапинин не следует использовать для лечения больных с желудочковыми тахикардиями при наличии органических заболеваний сердца и при сердечной недостаточности.***

Рекомендации по применению антиаритмических препаратов класса I при лечении больных с синдромом удлиненного QT (LQT3) и с синдромом Бругада не находят убедительного обоснования. Достаточный опыт использования Аллапинина при этих состояниях отсутствует.

Среди желудочковых тахикардий могут быть выделены такие формы, которые имеют относительно благоприятный прогноз. Эти аритмии представлены в виде *мономорфной* желудочковой тахикардии, развивающейся у больных с отсутствием каких-либо органических поражений сердца (т.н. идиопатические мономорфные ЖТ; требования к диагностике идиопатической аритмии см. в разделе «Доброкачественные аритмии»). Эффективность антиаритмиков класса I при этих аритмиях достаточно высока и имеется согласованное мнение о целесообразности их использования в лечении этого вида ЖА. Опыт с Аллапинином показывает, что при данных формах аритмии эффективность при первичной оценке достигает 58% при отсутствии проаритмических эффектов (рис. 17). При длительном лечении рецидивирование ЖТ характеризуется очень близкими показателями к таковым у больных с ЖТ на фоне ОЗС, но только в половине случаев рецидивы свидетельствуют о неэффективности Аллапинина, а в остальных коррекция дозы позволяет продолжить успешное лечение препаратом. При наблюдении до 5 лет случаев смерти больных не зарегистрировано.

**Показание к назначению Аллапинина:** мономорфные желудочковые тахикардии непрерывно-рецидивирующие и пароксизмальные у больных с отсутствием органических поражений сердца.

Крупные контролируемые исследования, в которых была показана низкая эффективность препаратов класса I при ЖТ на фоне ОЗС, одновременно продемонстрировали значительно более высокую эффективность препаратов класса III (d,l-Соталол и амиодарон). Но и они существенно уступают имплантируемым кардиовертерам-дефибрилляторам (ИКВД) в предупреждении аритмической смерти у данной категории больных (исследования AVID, CIDS,



CASH). Общепризнанной становится первостепенная роль ИКВД во вторичной профилактике аритмической смерти, а также в её первичной профилактике (исследования MADIT, MUSTT, SCD-HeFT). При этом, однако, антиаритмическая лекарственная терапия не теряет полностью своего значения, а, напротив, становится весьма актуальной, находя свое применение в форме меры, направленной на снижение частоты срабатываний ИКВД. Препараты класса III позволяют снизить частоту рецидивов ЖТ и фибрилляции желудочков (ФЖ), требующих кардиоверсии, или снижают частоту сердечных сокращений при ЖТ, способствуя нормализации ритма с помощью электростимуляции желудочков без нанесения электрического разряда. Эти же препараты рекомендуются для лечения т.н. «электрического шторма», когда ЖТ и/или ФЖ возникают с частотой более 3 раз в сутки. Наконец, третьим поводом к назначению антиаритмических препаратов и вновь класса III является предупреждение необоснованных срабатываний ИКВД в результате возникновения наджелудочковых аритмий. Во всех перечисленных случаях опыт использования Аллапинина отсутствует, но теоретически он может найти свое место в последнем из них за счет высокой эффективности в лечении наджелудочковых тахикардий и мерцательной аритмии.

### **Наджелудочковые тахикардии**

При лечении больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями внутривенное введение Аллапинина для купирования приступов не находит своего применения из-за относительно медленного развития эффекта препарата.

Прием Аллапинина внутрь оказывает выраженное действие, предупреждая развитие приступов у 72% больных. Его эффективность неодинакова при различных формах тахикардии: при реципрокной атрио-вентрикулярной узловой тахикардии она составляет 69%, при наджелудочковой тахикардии, связанной со скрытыми аномальными путями проведения – 89% и при ортодромной тахикардии у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта – 60%. В последнем случае у 50% больных наблюдается блокада антероградного проведения по аномальному пути. Это важное свойство определяет целесообразность использования Аллапинина при лечении больных с синдромом WPW и мерцательной аритмией. При длительном лечении эффект устойчиво сохраняется.

Электрофизиологическим механизмом действия Аллапинина при пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях служит увеличение эффективного рефракторного периода и блокада импульса в ретроградных звеньях цепи циркуляции волны возбуждения ("быстрый" путь АВ узла или аномальный путь проведения).

Аллапинин обладает выраженным действием в отношении подавления предсердной эктопической активности и это особенно ярко проявляется при лечении хронических монофокусных предсердных тахикардий, при которых назначение препарата внутрь приводит к установлению синусового ритма у 85% больных.

При определении места Аллапинина в лечении наджелудочковых тахикардий необходимо учитывать, что первостепенную роль здесь в подавляющем большинстве случаев играют радикальные вмешательства в виде катетерной абляции аритмогенных зон и путей проведения, лежащих в основе данного вида

аритмий.

**Показание к назначению Аллапинина:** монофокусные предсердные тахикардии, пароксизмальная реципрокная АВ-узловая тахикардия, реципрокные ортодромные тахикардии при наличии дополнительных путей проведения (манифестирующих и скрытых), как средство второго ряда по отношению к катетерной аблации с учетом противопоказаний при ИБС и хронической сердечной недостаточности

### **Мерцательная аритмия**

Мерцательная аритмия (МА) - термин, предложенный Г.Ф.Лангом, объединяет две важнейшие формы предсердных аритмий: трепетание и фибрилляцию предсердий. Такое объединение обосновано, во-первых, частым одновременным существованием этих аритмий, во-вторых, общими подходами к их лечению. В последнем случае могут быть выделены две основных стратегии, одна из которых (стратегия контроля частоты) предполагает нормализацию частоты сердечных сокращений во время МА без попыток её устранения, а вторая (стратегия контроля ритма) предусматривает устранение аритмии и последующее предупреждение развития её повторных эпизодов. Аллапинин, не обладая способностью снижать дромotropную функцию АВ узла в антероградном направлении, не может быть инструментом реализации стратегии контроля частоты. Исключение составляют случаи с МА при синдроме WPW, когда способность Аллапинина блокировать проведение по дополнительному пути проведения оказывается полезной в снижении частоты возбуждения желудочков. В остальном использование Аллапинина при лечении МА целиком относится к реализации стратегии контроля ритма.

Стратегия контроля ритма предполагает, прежде всего, устранение МА (восстановление синусового ритма). Кардиоверсия может осуществляться с помощью лекарственных препаратов и немедикаментозными средствами (электроимпульсная терапия, электростимуляция предсердий при изолированном трепетании предсердий). Для медикаментозной кардиоверсии рекомендуются антиаритмические препараты класса I и III. Установлено, что эффективность медикаментозной кардиоверсии сильно зависит от длительности существования текущего эпизода МА. В особенности это относится к препаратам класса I, эффективность которых резко снижается через 7 суток от начала аритмии. Поэтому как средство купирования МА Аллапинин изучали только при пароксизмальной форме МА.

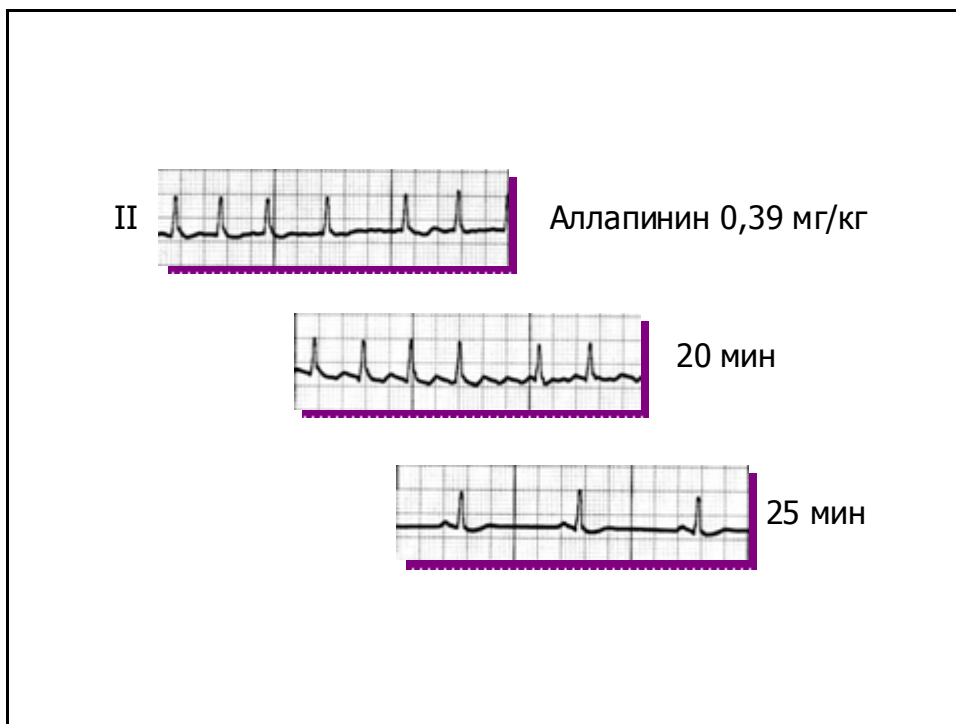


Рис. 19. Характерный пример купирования мерцательной аритмии Аллапином

После внутривенного введения Аллапинина (0,39 мг/кг) больным с ФП закономерно происходит снижение частоты предсердной импульсации вплоть до трансформации в ТП (в 14% случаев), после чего в 71% случаев происходит восстановление синусового ритма (рис. 19). Для сравнения эффективность Новокаинамида (1000 мг внутривенно) у тех же больных составляет 69%. Однако указанный эффект на Новокаинамиде развивается в пределах 15 мин после введения, а на Аллапинине – в течение 1,5 часов (рис.20). Очевидно, что уже по этой причине **Аллапинин не может претендовать на роль медикаментозного средства экстренной кардиоверсии ФП**. Хотя на фоне Аллапинина не отмечается артериальной гипотензии, как на фоне Новокаинамида, и не определяется тенденции к нарастанию частоты желудочковых сокращений при переходе ФП в ТП.

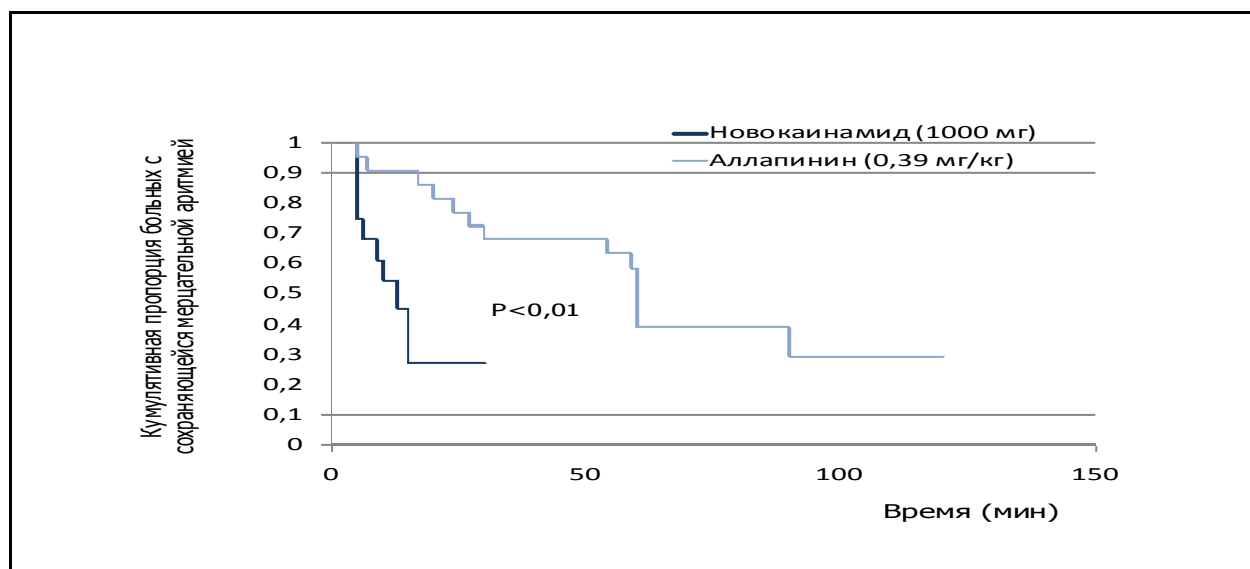


Рис. 20. Динамика восстановления синусового ритма во времени после внутривенного введения Аллапинина и Новокаинамида больным с фибрилляцией предсердий

При купировании изолированного трепетания предсердий эффективность кардиоверсии как Аллапинином (13%), так и Новокаинамидом (25%), слишком невелики.

При персистирующей форме МА кардиоверсию Аллапинином не проводили. Однако в качестве антиаритмического пособия для снижения риска раннего рецидивирования МА его назначали перед проведением электроимпульсной терапии (ЭИТ) (внутри в дозе 75-125 мг/сутки). Частота ранних рецидивов на фоне Аллапинина не отличалась от таковой на фоне Хинидина бисульфата, но через 7 суток после успешной кардиоверсии частота наджелудочковой эктопической активности, оцененная с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ, была значимо ниже при лечении Аллапинином. При сравнении с результатами ЭИТ на фоне бета-блокаторов и Соталола, а также на фоне других препаратов класса I (этацинин, пропафенон, хинидин), Аллапинин не влиял на величину порогового импульса кардиоверсии и на непосредственный результат ЭИТ. Однако отмечено, что при использовании несинхронизированного импульса на фоне приема Аллапинина частота развития фибрилляции желудочков, всегда успешно устраняемая повторным импульсом, была необычно высокой (9,3%). Для сравнения, эта величина, оцененная на обширном материале 70-80-х годов, составляет 2,4%. Дальнейший анализ показал, что столь же высокая частота ФЖ отмечается в группе больных, принимавших в качестве премедикации другие антиаритмические препараты класса I (9,3%), в то время как в группе бета-блокаторов и Соталола частота составила 3,3%. Таким образом, *следует предостеречь относительно повышенного риска развития ФЖ при проведении ЭИТ несинхронизированным импульсом с целью устранения МА на фоне приема антиаритмических препаратов класса I, в том числе Аллапинина.*

Вторым моментом реализации стратегии контроля ритма при лечении МА является предупреждение развития повторных эпизодов аритмии. Для этих целей, несмотря на все более активное внедрение методов немедикаментозного лечения, в частности, катетерной аблации, роль медикаментозной терапии остается главенствующей. Аллапинин в этом плане оказался важным дополнением к существующему арсеналу лекарственных средств.

При лечении больных с частыми пароксизмами МА Аллапинин оказался более эффективным в предупреждении приступов по сравнению с традиционными антиаритмическими препаратами. Изучение в условиях короткого курса лечения (7 суток) при перекрестном сравнении с Хинидином бисульфатом (750-1000 мг/сутки) и Дизопирамидом фосфатом (400-600 мг/сутки) выявило большую его способность снижать частоту приступов (рис. 21), а также полностью устранять аритмию (71% против 18 и 46% соответственно).

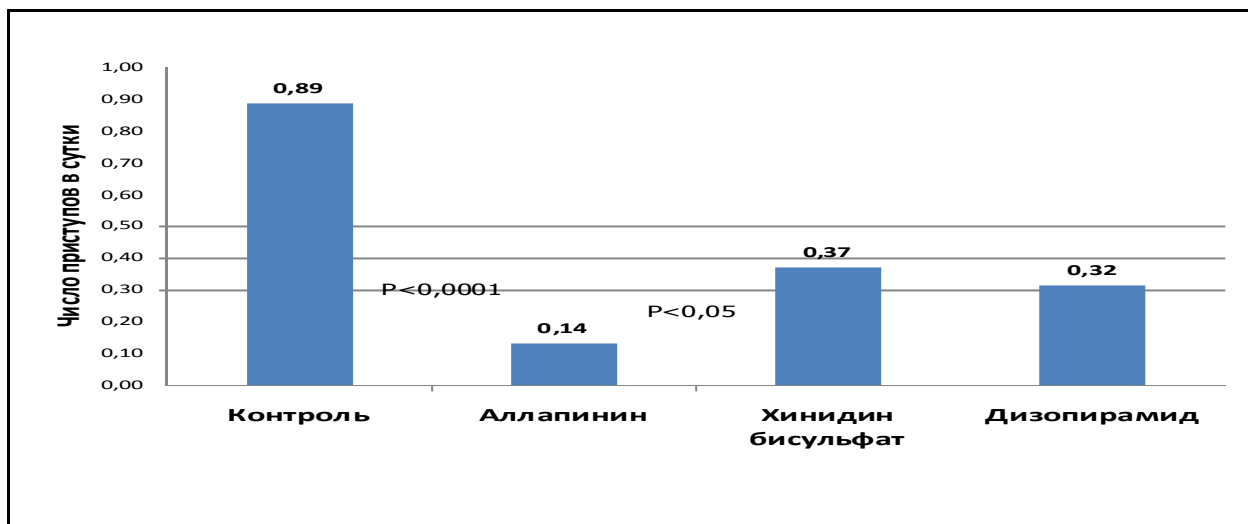


Рис. 21. Сравнительная эффективность Аллапинина, Хинидина и Дизопирамида у больных с пароксизмальной МА в условиях короткого курса лечения

В другом сравнительном исследовании у больных с пароксизмальной МА Аллапинин проявил большую способность удлинять интервал до первого рецидива МА по сравнению с Этацизином, не выявив значимых отличий от действия Амиодарона (рис. 22). При этом тенденция в данном сравнении была не в пользу последнего.

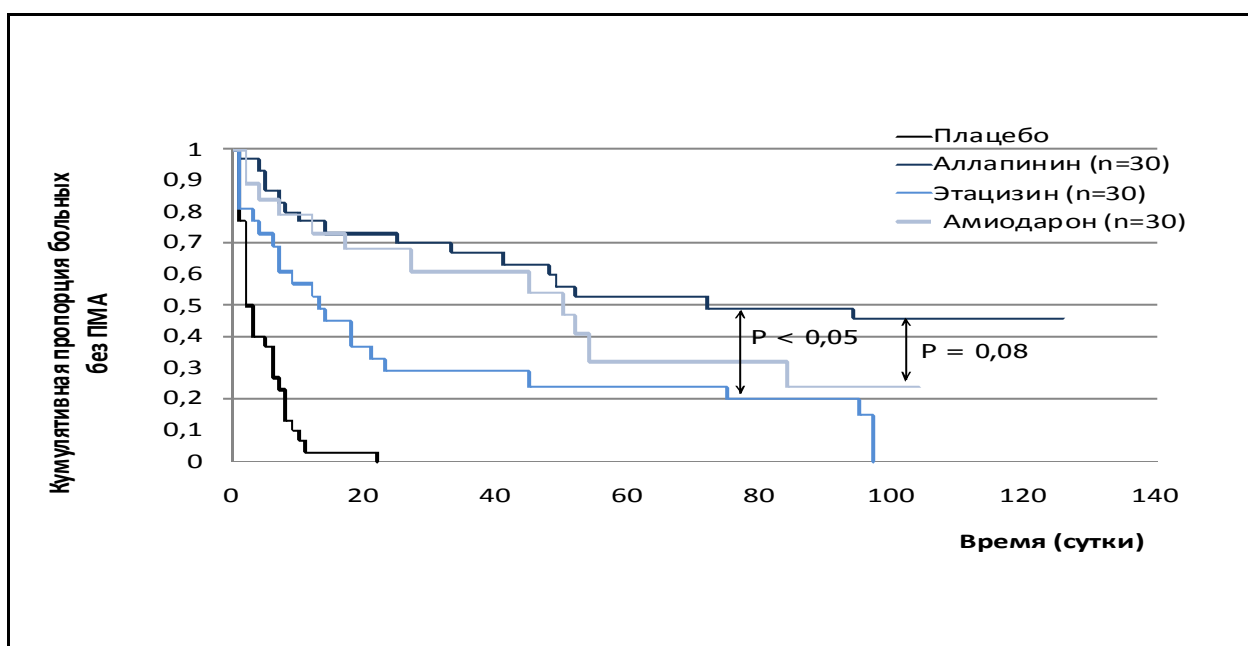


Рис. 22. Сравнительная эффективность Аллапинина, Этацизина и Амиодарона у больных с пароксизмальной МА при длительном назначении

При длительном непрерывном лечении Аллапинином больных с пароксизмами МА выявлена высокая устойчивость достигнутого в коротком курсе антиаритмического эффекта. Отмечено, что рецидивы аритмии в большинстве случаев связаны со снижением дозы препарата ниже подобранной индивидуально эффективной или с прекращением лечения в связи с длительным отсутствием приступов аритмии. Восстановление необходимой дозы препарата или возобновление прерванного лечения, как правило, приводит к положительному результату. Имеются наблюдения, не подвергнутые пока научному анализу, которые

указывают на возможность истинной ремиссии МА после продолжительного лечения Аллапинином, а также на снижение индивидуально эффективной дозы препарата по сравнению с изначальной.

Вопрос о способности Аллапинина при длительном лечении предупреждать переход пароксизмальной МА в её постоянную форму пока ожидает своего разрешения.

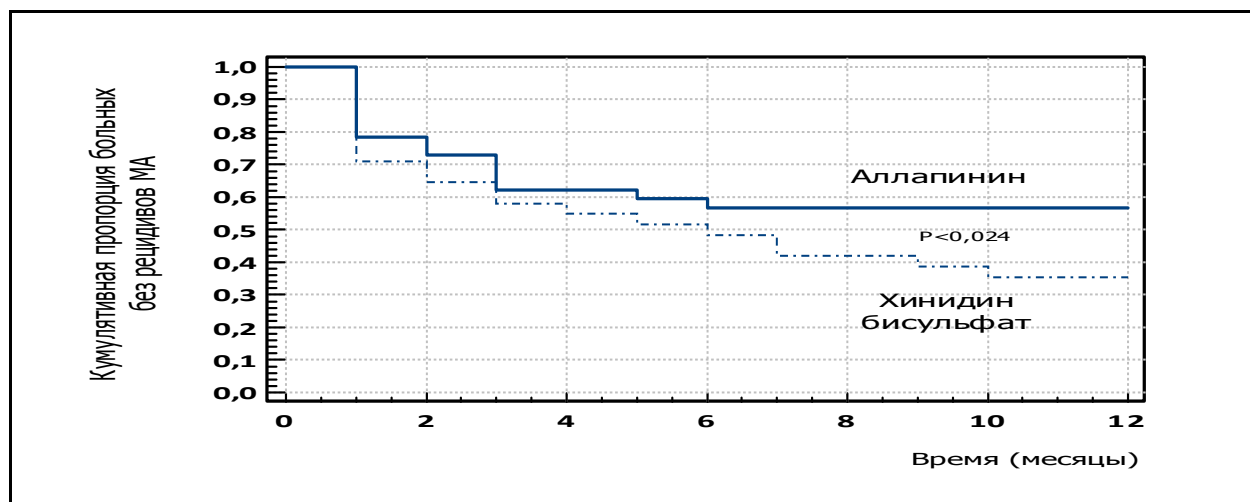


Рис. 23. Сравнительная эффективность Аллапинина и Хинидина бисульфата в предупреждении рецидива персистирующей МА после успешной кардиоверсии

При персистирующей форме МА после успешной кардиоверсии рекомендуется последующее назначение антиаритмических лекарственных препаратов для длительного приема, чтобы предотвратить повторное развитие аритмии. При этом показано, что разные препараты проявляют неодинаковую эффективность. Лечение Амиодароном к концу первого года позволяет сохранять синусовый ритм у 62-69% больных, в то время как Соталол у 38%, препараты класса I – у 23-50% больных. Для Аллапинина этот показатель составляет 57%, что выше, чем у препарата сравнения – Хинидина бисульфата (36%)(рис. 23). На рисунке видно, что кривые Каплана-Майера, отражающие динамику убывания числа пациентов с сохраняющимся синусовым ритмом, до конца 3 месяца практически совпадают, а затем статистически значимо расходятся, указывая на преимущества Аллапинина как средства длительного лечения МА.

Таким образом, видно, что Аллапинин является действенным и многосторонним средством лечения больных с МА. Но окончательная формулировка показаний к его назначению при этой аритмии требует рассмотрения определенных ограничений.

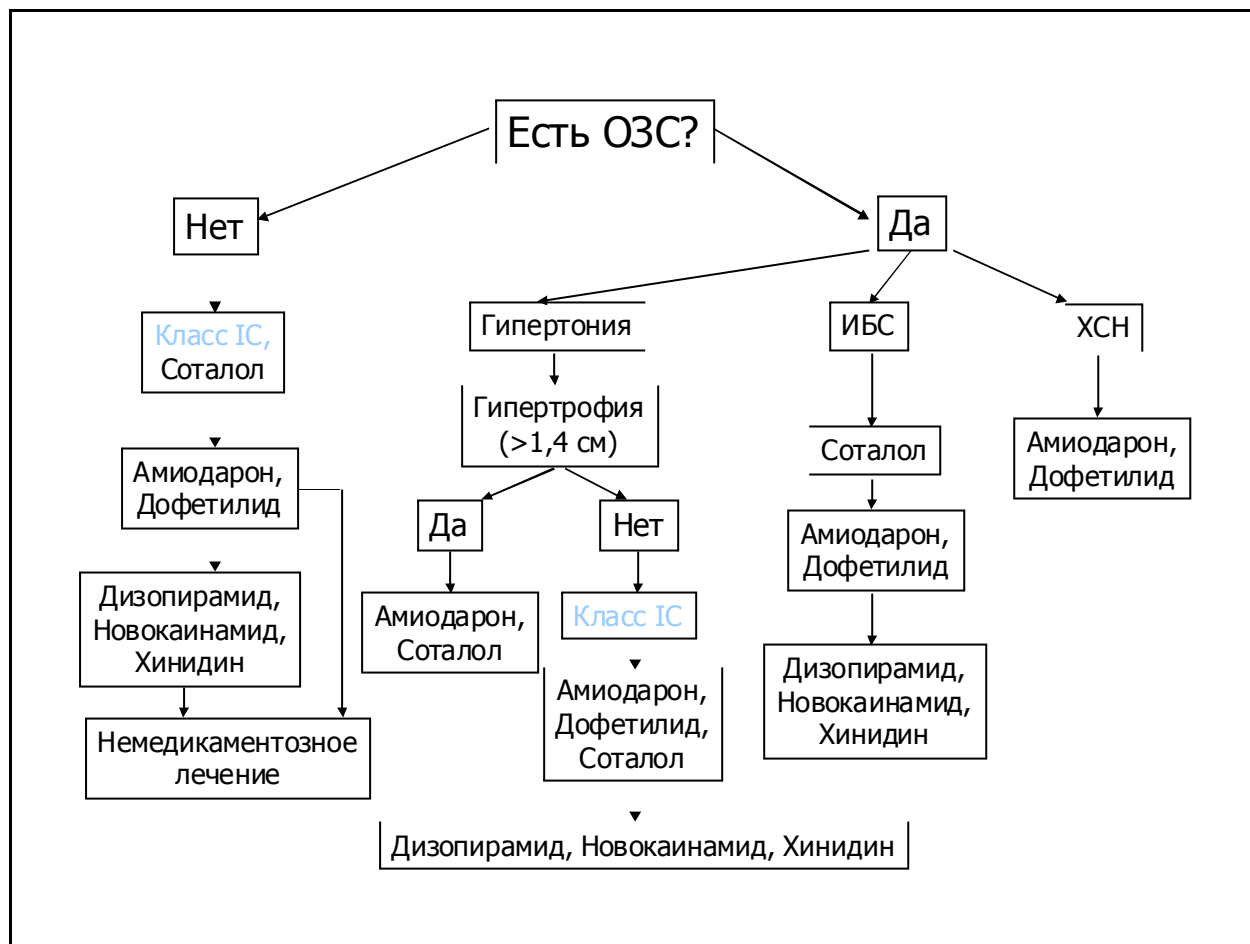


Рис. 24. Выбор антиаритмической лекарственной терапии МА для предупреждения её рецидивов (AHA/ACC/ESC Guidelines 2006)

Ограничения, связанные с неблагоприятным влиянием антиаритмических лекарственных препаратов класса I на прогноз больных с желудочковыми аритмиями при органических заболеваниях сердца и при сердечной недостаточности, сначала по аналогии, а затем и на основании прямых данных, распространяются и на лечение больных с предсердными аритмиями при перечисленных сопутствующих состояниях. Гипертрофия миокарда левого желудочка особо выделяется из этого ряда еще одним, помимо проаритмического влияния препаратов, важным обстоятельством. Нарушения диастолической функции левого желудочка при его гипертрофии могут резко усиливаться при учащении ритма сердца, приводя к острой левожелудочковой недостаточности. Такое нарастание частоты сердечных сокращений при назначении антиаритмиков класса I возможно благодаря трансформации ФП в ТП и улучшения за счет более редкой предсердной импульсации предсердно-желудочкового проведения вплоть до проведения 1:1. Единичные случаи таких событий зарегистрированы на фоне лечения Аллапинином больных с гипертрофической кардиомиопатией, что сопровождалось тяжелыми гемодинамическими нарушениями. Фатальных исходов удалось избежать благодаря своевременному оказанию экстренной помощи.

Предложен алгоритм выбора антиаритмических лекарственных препаратов для лечения больных с МА, учитывающий наличие и характер основного заболевания (рис. 24).

**Показание к назначению Аллапинина:** в качестве средства первого ряда для предупреждения повторных эпизодов МА у больных с пароксизмальной и персистирующей её формами при отсутствии органических заболеваний сердца, а также при артериальной гипертонии без гипертрофии левого желудочка.

### **Применение Аллапинина в комбинации с другими лекарственными препаратами**

Необходимость в комбинировании Аллапинина с другими антиаритмическими препаратами возникает при резистентных формах нарушений ритма. Комбинация с бета-адреноблокаторами приводит к усилению антиаритмического действия Аллапинина и устраняет вызванную им синусовую тахикардию. Выбор доз при данной комбинации осуществляется индивидуально для каждого больного и независимо для каждого препарата. Выбор бета-адреноблокаторов произволен, исключая те препараты, которые обладают внутренней симпатомиметической активностью. Особо следует выделить комбинацию Аллапинина с Соталолом, который наряду со свойствами неселективного бета-адреноблокатора обладает активностью антиаритмика класса III.

Аллапинин не изменяет концентрацию дигоксина в плазме крови, но дигоксин повышает концентрацию Аллапинина. Для практики это, однако, неактуально, поскольку перекрестные показания к назначению двух препаратов отсутствуют.

Внутривенный наркоз, проводимый на фоне приема Аллапинина (электроимпульсная терапия), протекает без особенностей.

Сообщений о неблагоприятных реакциях от комбинации Аллапинина с другими лекарственными препаратами различных групп отсутствуют.

### **Побочные эффекты Аллапинина**

В ранние сроки лечения Аллапинином наиболее часто встречаются внекардиальные побочные эффекты (рис. 25). Легкое головокружение, возникающее после очередного приема препарата, обычно хорошо переносится больными.

Более выраженные головокружения, часто сочетающиеся с головной болью и нарушением фиксации взора, могут потребовать снижения дозы препарата. Установлено, что эти симптомы, обусловлены высокими концентрациями Аллапинина в плазме крови и поэтому меры, направленные на понижение скорости его всасывания из желудочно-кишечного тракта, способствуют их устранению (препарат не следует принимать натощак и запивать теплой водой). Описаны другие редкие внекардиальные побочные эффекты, определенно связанные с приемом Аллапинина (почечная колика, кожный зуд). Кардиальные побочные эффекты Аллапинина возникают редко и не всегда требуют отмены препарата. Не описано случаев возникновения или усугубления сердечной недостаточности, связанной с лечением Аллапинином.

Побочные эффекты Аллапинина в 22,4% случаев не позволяют достичь



терапевтической дозы препарата. При достижении этой дозы они встречаются у 31,2% больных. При этом удовлетворительно переносятся в 73,6% случаев, требуют снижения дозы, но без потери эффекта - в 20,8% случаев и только в 5,6% случаев снижение дозы препарата приводит к потере антиаритмического эффекта.

При длительном лечении Аллапинином побочные эффекты редки (рис. 25). Наиболее часто прекращение лечения следует из-за непереносимости ранее существовавших побочных действий препарата (головокружение). Симптомы, связанные с учащением синусового ритма под действием Аллапинина., легко устраняются комбинацией с бета-адреноблокаторами. Редко при длительной терапии Аллапинином развиваются диспептические явления, вероятно связанные с действием препарата на моторику кишечника.

	Короткий курс (n = 356)	Длительное лечение (n = 169)
Всего:	122 (34%)	10 (5,9%)
Легкое головокружение	82 (23%)	–
Головокружение, головная боль, нарушения координации, нарушения фиксации зрения	24 (6,7%)	8 (4,7%)
Учащенное сердцебиение (синусовая тахикардия)	8 (2,2%)	1 (0,6%)
Артериальная гипертензия	1 (0,3%)	0
Почечная колика	1 (0,3%)	0
Кожные высыпания	1 (0,3%)	0
Диспепсия	0	1 (0,6%)
СА блокада	5 (1,4%)	0

ис. 25. Побочные действия Аллапинина

Р

### Резюме

Аллапинин (лаппаконитина гидробромид) – антиаритмический лекарственный препарат, относящийся по классификации Vaughan – Williams к классу IC. Его противоаритмические свойства обусловлены блокадой быстрых натриевых токов за счет активного связывания с натриевыми каналами с медленной диссоциацией. На основных экспериментальных моделях аритмий проявляет выраженную антиаритмическую активность при высокой терапевтической широте.

В экспериментах на животных проявляет седативное и центральное анальгезирующее действие, не влияя на М и Н-холино и опиоидные рецепторы.

Обладает выраженным местно-анестезирующим действием, противовоспалительным и спазмолитическим действием. Не проявляет ганглиоблокирующего, курареподобного, М-холинолитического и адренолитического действия. Токсикологические исследования не обнаружили гистоморфологических изменений внутренних органов, влияния на кроветворную систему, свертывающую систему крови, изменений биохимических показателей крови и анализов мочи. Не выявлено аллергизирующего действия и токсического влияния на иммунную систему, а также тератогенного, эмбриотоксического, гонадотоксического, мутагенного и канцерогенного действия.

В клинических условиях проявляет выраженное отрицательное дромotropное действие в отношении миокарда предсердий и желудочков, системы Гиса-Пуркинье. У больных без сердечной недостаточности не изменяет артериальное давление, не снижает инотропную функцию левого желудочка, вызывает умеренную периферическую вазодилатацию. Замедляет сино-атриальное проведение, но усиливает автоматическую функцию синусового узла. Это находит свое объяснение в наличии умеренно выраженной бета-адреностимулирующей активности. Она оказывается полезной при лечении больных с дисфункцией синусового узла и хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Поступая из желудочно-кишечного тракта, препарат при прохождении через печень подвергается биотрансформации с образованием метаболитов, 8 из которых идентифицированы и изучены фармакологически. Они обладают антиаритмической активностью, схожей с активностью лаппаконитина, низкой токсичностью и высокой скоростью выведения из организма. Наиболее значим метаболит дезацетиллаппаконитин, который имеет линейную взаимосвязь с концентрацией и дозой лаппаконитина. Основным путем выведения Аллапинина, таким образом, служит печеночный метаболизм.

Аллапинин применяют в таблетках внутрь. Внутривенная форма препарата не нашла своего применения из-за медленного развития эффекта. При первом назначении Аллапинина рекомендуется проведение теста на переносимость. После однократного приема 25 мг препарата повторно регистрируют ЭКГ, особенно на протяжении второго часа после приема, с тем, чтобы выявить возможные неблагоприятные эффекты в отношении предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости. Оценивают также внекардиальные побочные действия. В дальнейшем препарат назначают в суточной дозе 75 мг (по 25 мг через 8 часов). При отсутствии эффекта доза может быть повышена до 100 (по 25 мг каждые 6 часов) и 150 мг в сутки (по 50 мг каждые 8 часов). На каждой новой дозе необходим ЭКГ контроль, который оптимально проводить через 1-2 часа после 6-го очередного приема препарата. Удлинение комплекса QRS более, чем на 50% от исходного или более 160 мс недопустимо! При развитии внекардиальных побочных явлений можно прибегнуть к более частому приему меньших разовых доз препарата, оставляя суточную дозу неизменной, а также к приему препарата после еды. Измельчать таблетки и запивать их теплой водой, недопустимо ни в каких случаях!

*Показания к применению Аллапинина:*

- желудочковая экстрасистолия у больных без органических заболеваний сердца как резервное средство при недостаточной эффективности рациональной психотерапии и бета-адреноблокаторов
- мономорфные желудочковые тахикардии непрерывно-рецидивирующие и пароксизмальные у больных с отсутствием органических поражений сердца
- монофокусные предсердные тахикардии, пароксизмальная реципрокная АВ-узловая тахикардия, реципрокные ортодромные тахикардии при наличии дополнительных путей проведения (манифестирующих и скрытых), как средство второго ряда по отношению к катетерной аблации с учетом противопоказаний при ИБС и хронической сердечной недостаточности
- пароксизмальная и персистирующая формы мерцательной аритмии в качестве средства первого ряда для предупреждения повторных эпизодов аритмии у больных с отсутствием органических заболеваний сердца, а также при артериальной гипертензии без гипертрофии левого желудочка

*Противопоказания к применению Аллапинина:*

- органические заболевания сердца, прежде всего состояния после перенесенного инфаркта миокарда, и особо - хроническая сердечная недостаточность
- нарушения предсердно-желудочковой проводимости II и более высокой степени, сино-атриальная блокада в отсутствии имплантированного электрокардиостимулятора
- печеночная и почечная недостаточность

Естественной является комбинация Аллапинина с бета-адреноблокаторами, которые не только усиливают антиаритмическое действие, но и устраняют бета-адреностимулирующие эффекты Аллапинина. Существенное усиление антиаритмической активности достигается при комбинации Аллапинина с Соталолом. Данные о неблагоприятных реакциях комбинации Аллапинина с другими лекарственными препаратами различных групп отсутствуют.