

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

С.Ф.Соколов, ФГУ РКНПК Росмедтехнологий

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. За это время 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.

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, преследует цель переоценить результаты клинического изучения Аллапинина и сформулировать на современном уровне рекомендации по его клиническому применению.

Действующим началом Аллапинина является лаппаконитина гидробромид - соль алкалоида, содержащегося в корнях и наземной части растений Аконита белоустого. Лаппаконитин блокирует быстрый входящий натриевый ток через мембрану кардиомиоцита,

В доклинических исследованиях Аллапинин проявил выраженную антиаритмическую активность с терапевтическим индексом (ЛД50/ЕД50), почти на порядок превышающим таковой у стандартных антиаритмических препаратов.

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.

### **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.

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. 1). В отличие от больных с ЖА на фоне органических поражений сердца при доброкачественных ЖА длительное лечение Аллапинином не сопряжено с развитием важных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и смерть от сердечно-сосудистых причин (рис. 1).

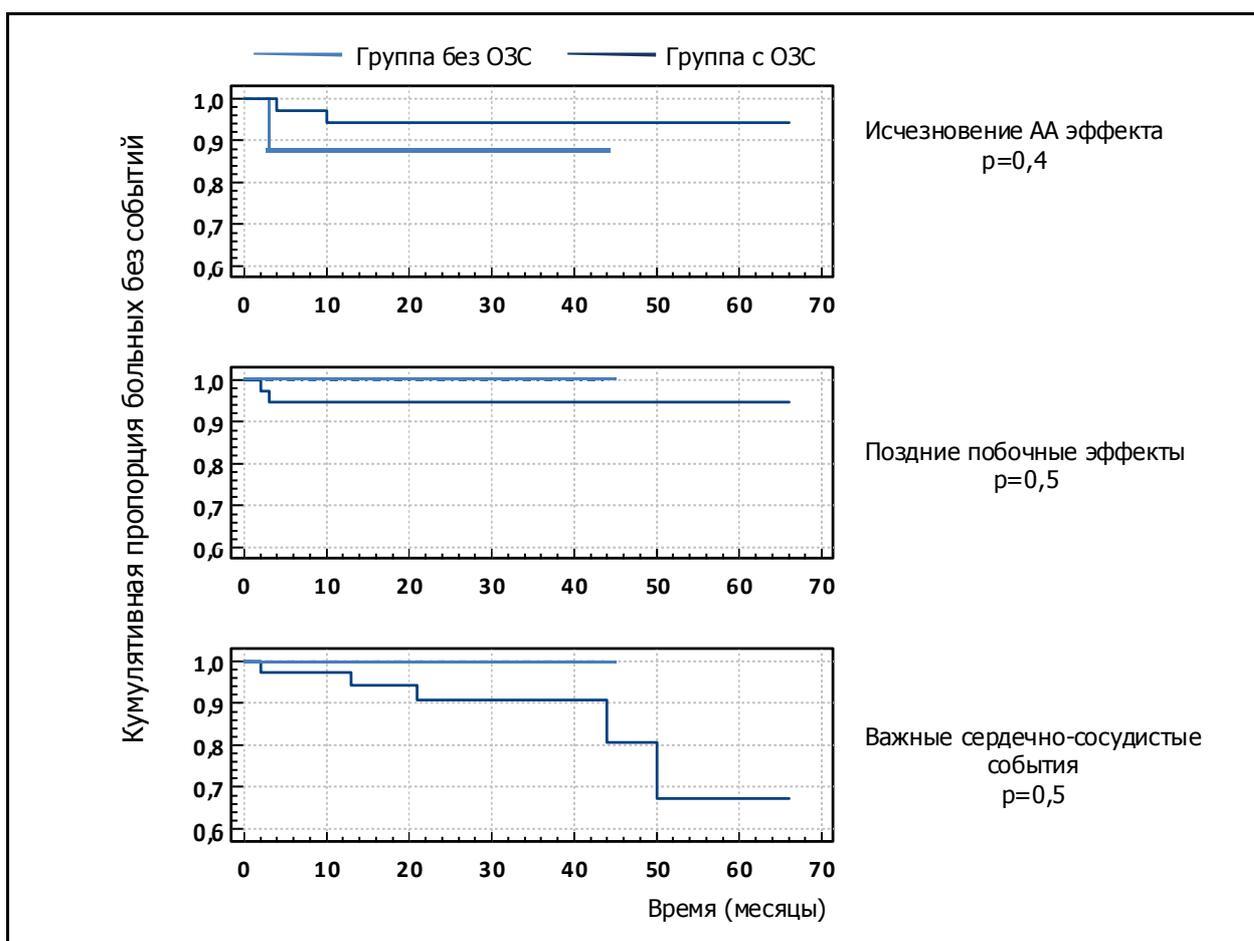


Рис. 1. Результаты длительного лечения Аллапинином больных с ЖА без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и на фоне органических заболеваний сердца (ОЗС)

**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.

**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.

Опыт применения Аллапинина у данной категории больных полностью подтверждает это положение.

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. 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.

<p><b>Показание к назначению Аллапинина:</b> мономорфные желудочковые тахикардии непрерывно-рецидивирующие и пароксизмальные у больных с отсутствием органических поражений сердца.</p>
---

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 аблации 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.

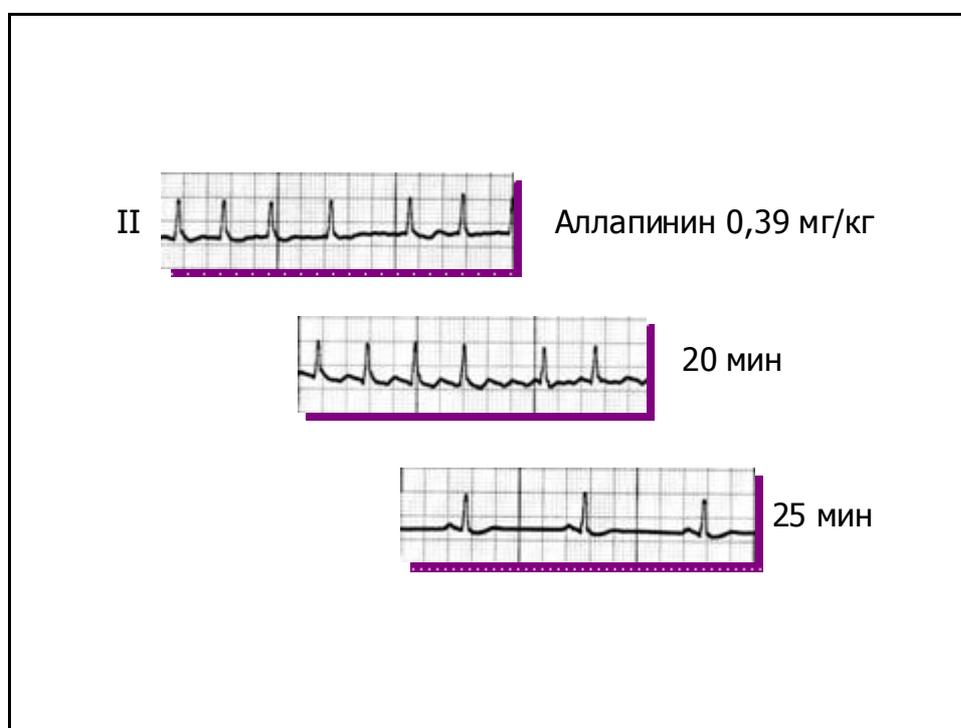


Рис. 2. Характерный пример купирования мерцательной аритмии Аллапинином

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. 2). 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.3). 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.

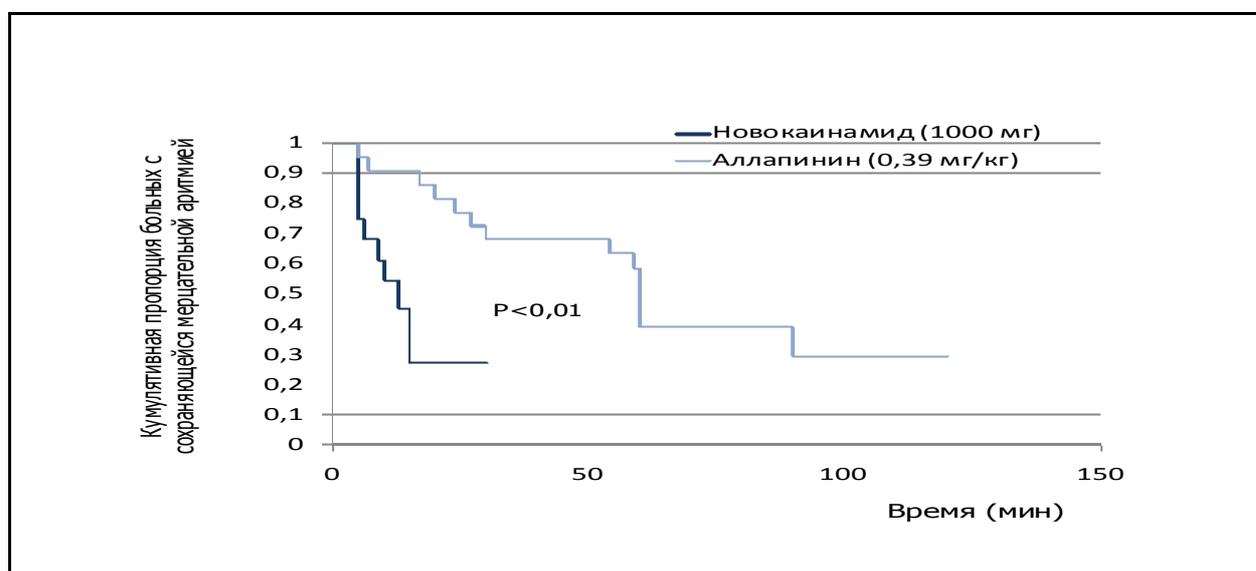


Рис. 3. Динамика восстановления синусового ритма во времени после внутривенного введения Аллапинина и Новокаинамида больным с фибрилляцией предсердий

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 (этацизин, 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. 4), а также полностью устранять аритмию (71% против 18 и 46% соответственно).

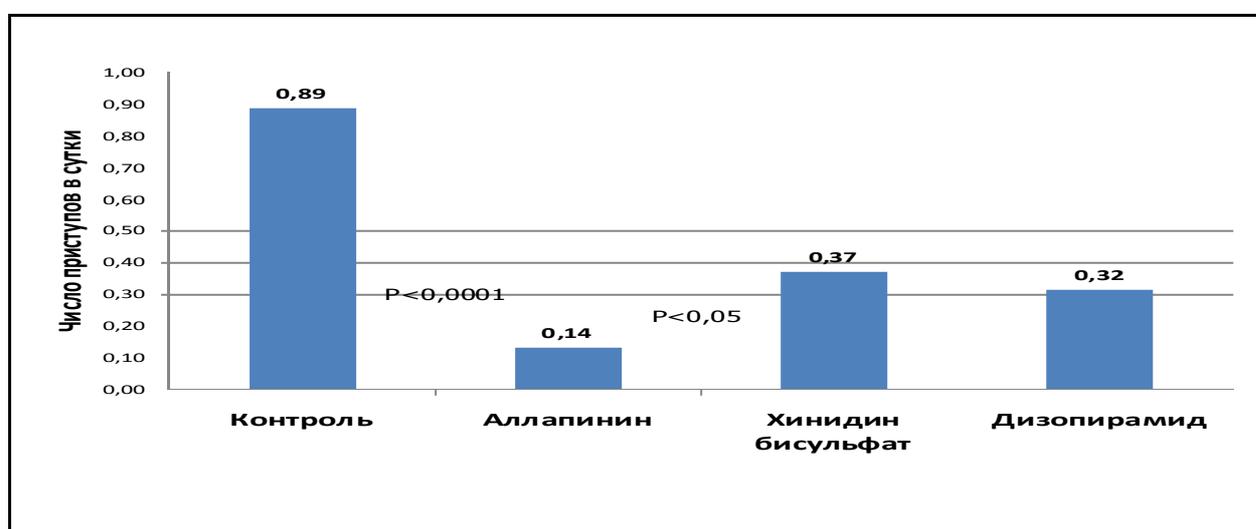


Рис. 4. Сравнительная эффективность Аллапинина, Хинидина и Дизопирамида у больных с пароксизмальной МА в условиях короткого курса лечения

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.5.). При этом тенденция в данном сравнении была не в пользу последнего.

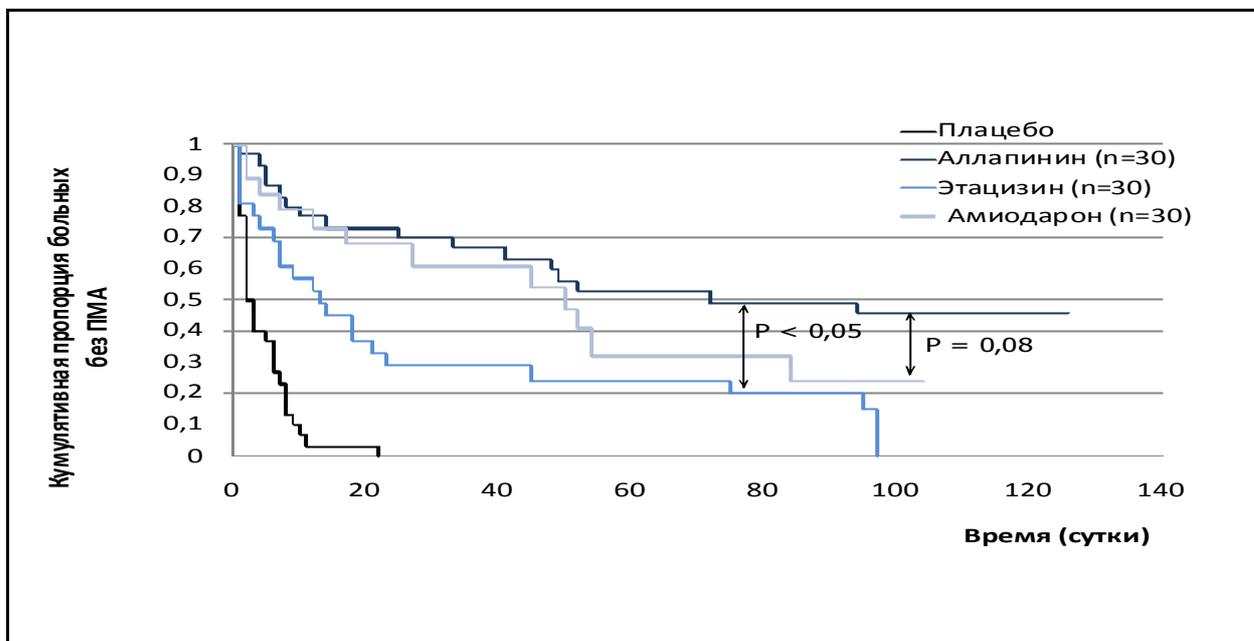


Рис. 5. Сравнительная эффективность Аллапинина, Этацизина и Амиодарона у больных с пароксизмальной МА при длительном назначении

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.

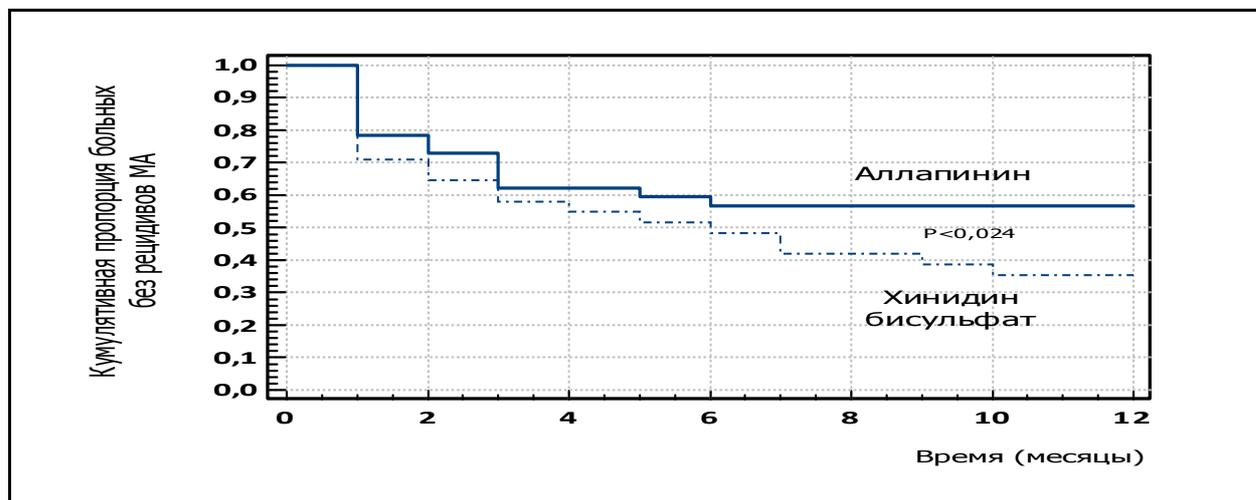


Рис. 6. Сравнительная эффективность Аллапинина и Хинидина бисульфата в предупреждении рецидива персистирующей МА после успешной кардиоверсии

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. 6). 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.

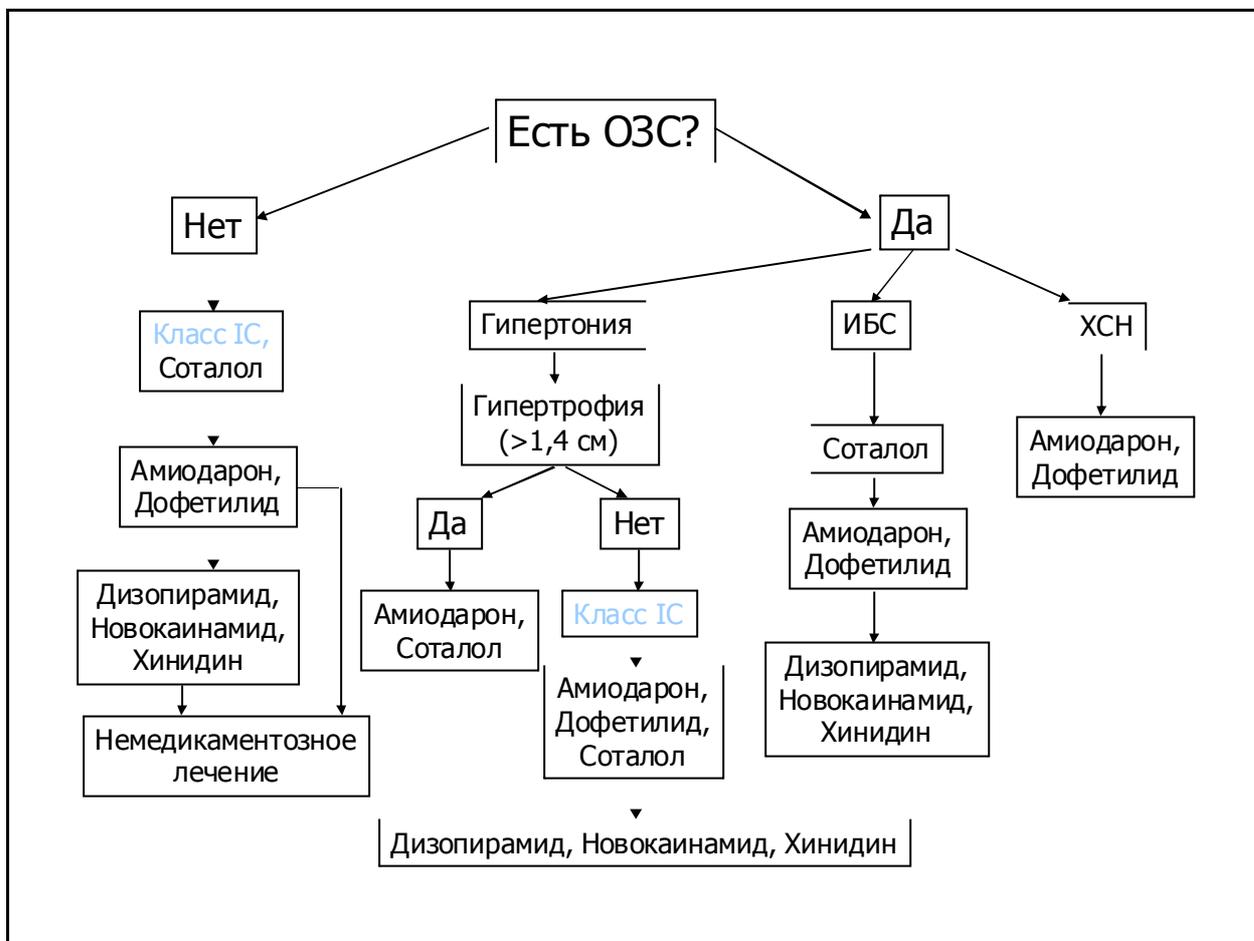


Рис. 7. Выбор антиаритмической лекарственной терапии МА для предупреждения её рецидивов (AHA/ACC/ESC Guidelines 2006)

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 Аллапиномом 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. 7).

**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 гипертензии 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. Легкое головокружение, возникающее после очередного приема препарата, обычно хорошо переносится больными.

Более выраженные головокружения, часто сочетающиеся с головной болью и нарушением фиксации взгляда, 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. 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.

### **Резюме**

Аллапинин (лапаконитина 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 клинических условиях проявляет выраженное отрицательное дромотропное 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.