ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛАПИНИНА У БОЛЬНЫХ ИБС С РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА

Мрочек А.Г.[1*], *Губарь Е.Н.*[2]
Республиканский научно-практический центр "Кардиология"[1]; Республиканская клиническая больница[2] Управления делами Президента РБ

Резюме

В статье приводится обзор научных результатов по лечению нарушений ритма сердца у пациентов. Обсуждается возможность использования российского препарата аллапинин для лечения данной категории пациентов. Приводятся собственные данные об эффективности аллапинина, полученные на материале 24 больных, страдающих различными аритмиями.

Ключевые слова: мерцательная аритмия, желудочковая экстрасистолия, аллапинин, лаппаконитин.

Несмотря на значительные успехи теоретической кардиологии последних десятилетий в области исследования механизмов развития сердечных аритмий и действия антиаритмических препаратов, понимания смысла врачебных действий для их устранения, в клинической практике в подавляющем большинстве случаев при назначении антиаритмических лекарств продолжает главенствовать эмпирика.

Тем не менее, сегодня уже определены основные стратегические линии в лечении внезапной аритмической смерти и фибрилляции предсердий.

Согласно классификации Vaughan Williams (1984) все антиаритмические препараты (ААП) подразделяются на 4 класса:

1 класс – блокаторы натриевых каналов;

2 класс – блокаторы бета-адренергических рецепторов;

3-класс – блокаторы калиевых каналов;

4-класс – блокаторы кальциевых каналов.

Предложенная классификация основана на различиях механизмов действия препаратов и изменениях электрофизиологических свойств изолирован-

ЗАО«Фармцентр ВИЛАР»

АЛЛАПИНИН®

АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

- пароксизмальная и персистирующая формы мерцательной аритмии;
- желудочковая экстрасистолия;
- мономорфные желудочковые тахикардии непрерывно-рецидивирующие и пароксизмальные;
- монофокусные предсердные тахикардии, пароксизмальная реципрокная АВ-узловая тахикардия, реципрокные ортодромные тахикардии.

АЛЛАПИНИН принимают до еды, не измельчая.
Таблетки не рекомендуется запивать теплой водой.

АЛЛАПИНИН® – ритм жизни!

ЗАО «Фармцентр ВИЛАР»,
тел.: (495) 388-47-00 www.vilar-plant.ru, allapinin@mail.ru

ных клеток миокарда под влиянием ААП в эксперименте [9]. Подавляющее большинство ААП относятся к 1 классу. В зависимости от силы влияния на деполяризацию, препараты 1 класса дополнительно подразделяют на три подкласса: 1А, 1В, 1С. Эти препараты замедляют скорость деполяризации (а значит, и скорость проведения импульсов) в рабочем миокарде желудочков. Необходимо отметить, что наиболее выраженное замедление скорости деполяризации вызывают препараты класса 1С.

Несмотря на то, что сегодня уже предложены новые классификации ААП, основанные на современных представлениях о механизмах действия препаратов с антиаритмической направленностью действия, все-таки классификация Vaughan Williams позволяет проводить целенаправленный выбор ААП для лечения аритмий в клинических условиях. Действие препаратов в организме нередко отличается от гипотетического или показанного в эксперименте. Изменения электрофизиологических свойств миокарда при различных патологических состояниях может значительно модифицировать характер действия ААП. Кроме того, некоторые ААП проявляют свойства нескольких (или даже всех) классов.

Несмотря на неоднократные попытки усовершенствовать классификацию ААП, система Vaughan Williams все же остается наиболее полезным средством классификации ААП.

Многочисленные многоцентровые клинические исследования показали, что антиаритмическая терапия далеко не безобидна и способна стимулировать появление других, более опасных видов нарушения ритма. Так, в исследовании CAST и CAST1 было убедительно доказано, что антиаритмические препараты 1С класса способны увеличивать смертность в группе пациентов, перенесших инфаркт миокарда и страдающих сердечной недостаточностью. Изучалось действие трех ААП – флекаинида, энкаинида, морицизина (этмозин). Через 22 месяца было выявлено резкое увеличение общей смертности и частоты внезапной смерти (в 2.5 и 3.6 раза соответственно) среди больных, принимавших флекаинид и энкаинид, несмотря на эффективное устранение желудочковых экстрасистол [9]. Эта информация, безусловно, не могла не вызвать чувство настороженности у врачей при использовании в практике любого из препаратов группы 1С.

Результаты исследования CAST заставили пересмотреть тактику лечения пациентов не только с нарушениями ритма, но и кардиологических больных вообще. Исследование CAST является одним из основных в становлении “медицины основанной на доказательствах”. При этом, результаты исследований CAST и CAST1 позволили четко сформулировать основное противопоказание к назначению препаратов класса 1С – наличие органического поражения сердца. Только бета-адреноблокаторы и амиодарон названы препаратами выбора при лечении аритмий у больных, имеющих органическое поражение сердца [9].

Однако, клиническая практика последнего десятилетия наглядно продемонстрировала, что не всегда подобного рода заключения являются незыблемыми. Так, российский препарат аллапинин, разработанный в конце 70–х годов и разрешенный решением Фармкомитета Минздрава СССР еще в 1983 г. для клинического применения, до настоящего времени по достоинству не оценен клиницистами, сведения о результатах его использования порой противоречивы [1, 2, 3, 5, 15, 29]. В то же время уникальные свойства препарата позволяют ему претендовать на роль препарата первого ряда при лечении определенных форм нарушений ритма сердца [6, 10, 22, 23].

Действующим началом аллапинина является бромистоводородная соль алкалоида лаппаконитина, получаемого из аконита белоустого (aconitum leucostnum). Лаппаконитин – алкалоид, получаемый из дикорастущего многолетнего растения аконита белоустого семейства лютиковых. Его антиаритмическое действие обусловлено угнетающим влиянием на быстрый входящий натриевый ток. Аллапинин (лаппаконитин) оказывает мембраностабилизирующее действие, блокируя “быстрые” натриевые каналы мембран кардиомиоцитов. Аллапинин замедляет проведение импульсов по предсердиям и системе Гиса-Пуркинье, вызывает замедление предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости, укорачивает эффективный и функциональный рефрактерные периоды предсердий, AV – узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье. Аллапинин не влияет на проведение возбуждения по атриовентрикулярному узлу (в антероградном направлении). Действие аллапинина на функцию синусового узла выражено незначительно. Кроме того, аллапинин не влияет на продолжительность интервала QT и не оказывает отрицательного инотропного действия (при отсутствии явлений сердечной недостаточности).

Аллапинин не вызывает артериальной гипотензии, но оказывает умеренное спазмолитическое, коронарорасширяющее, м-холиноблокирующее, местноанестезирующее и седативное действие. Препарат имеет ряд особенностей, сближающих его с эффектами антиаритмических средств класса I С по классификации Vaughan–Williams [24, 25]. При ЭФИ у 11 больных С.Ф.Соколов наблюдал под воздействием аллапинина укорочение ЭРП предсердий, АВ узла, системы Гиса– Пуркинье. По мнению цитируемых исследователей, это необычно и затрудняет точное определение места аллапинина среди препаратов класса I. В эксперименте аллапинин устранял желудочковые аритмии, вызванные аконитином, в том числе ФЖ. Он предотвращал развитие желудоч-

Таблица 1

Применение различных ААП при сердечных аритмиях

Характер аритмии		Эффективные препараты
Синусовая тахикардия		β-Адреноблокаторы, соталол, верапамил
Суправентрикулярная экстрасистолия		Амиодарон, соталол, β-адреноблокаторы, верапамил, пропафенон, этацизин, аллапинин, дизопирамид
Желудочковая экстрасистолия		Амиодарон, соталол, пропафенон, этацизин, аллапинин, дизопирамид
Суправентрикулярная тахикардия:	купирование	Верапамил, АТФ, аймалин, пропафенон, дизопирамид, новокаинамид, этацизин
	предупреждение	Амиодарон, соталол, пропафенон, дизопирамид, аллапинин, β-адреноблокаторы
Желудочковая тахикардия:	купирование	Лидокаин, мексилетин, аймалин, новокаинамид, дизопирамид, пропафенон, этацизин
	предупреждение	Амиодарон, соталол, мексилетин, пропафенон, этацизин, аллапинин, дизопирамид, β-адреноблокаторы
Мерцание предсердий пароксизмальное	купирование	Аймалин, пропафенон, новокаинамид, дизопирамид, амиодарон, верапамил, хинидин
	предупреждение	Амиодарон, соталол, пропафенон, дизопирамид, этацизин, аллапинин
Трепетание предсердий пароксизмальное:	купирование	Амиодарон, верапамил, β-адреноблокаторы
	предупреждение	Те же, что и при мерцании предсердий
Стойкая мерцательная аритмия (урежение ритма желудочков)		β-Адреноблокаторы, верапамил, дигоксин

ковых аритмий, связанных с воздействием бария хлорида, а также понижал на 70–100% число ЖЭ у собак в поздней аритмической стадии инфаркта миокарда (по Харрису). В клинических исследованиях С.Ф.Соколов тоже отметил высокую эффективность этого препарата при желудочковых аритмиях [23]. А.С.Сметнев сообщил о выраженном лечебном и профилактическом действии аллапинина у некоторых больных с пароксизмами ФП [26]. При приеме внутрь аллапинина (по 25 – 50 мг 2-3 раза в день) начало его действия проявляется через 1-2 ч, максимальный эффект–через 4-6 ч, продолжительность действия– до 8 ч (без угнетения сократительности миокарда). Одновременное применение других противоаритмических препаратов не влияет на фармакокинетику аллапинина. Биодоступность аллапинина– около 39 %. Препарат может вызывать побочные реакции: головокружение, головную боль, диплопию, атаксию, удлинение интервала P–R и расширение комплекса QRS. Противопоказания к назначению: СССУ, АВ и внутрижелудочковые блокады.

Биодоступность аллапинина составляет примерно 40%, препарат имеет эффект “первого прохождения” через печень. Аллапинин проникает через ГЭБ. Один из трех основных метаболитов аллапинина может несколько снизить уровень АД; T1/2 – 1-1.2 ч. Аллапинин выводится почками. При приеме препарата внутрь эффект развивается через 40–60 мин, достигает максимума через 4–5 ч и продолжается 8 ч и более. Удлинение T1/2 отмечено при длительном применении аллапинина, почечной недостаточности (в 2–3 раза), циррозе печени (в 3–10 раз).

Препарат показан при желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии; желудочковой и наджелудочковой пароксизмальной тахикардии; профилактике тахикардий при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW-синдром); пароксизмах мерцания и трепетания предсердий. Использование известных ААП при различных аритмиях представлено в табл. 1.

Аллапинин принимают внутрь. Лечение аллапинином начинают с дозы 25 мг 3 раза в сутки. Курс лечения аллапинином зависит от состояния больного и характера нарушения ритма, может продолжаться до нескольких месяцев. При тяжелой почечной недостаточности требуется снижение дозы аллапинина.

Противопоказания к назначению препарата:

– индивидуальная непереносимость (в т.ч. гиперчувствительность в анамнезе) лаппаконитина или других компонентов препарата аллапинин;

– атриовентрикулярная блокада (AV блокада) II и III степени (без кардиостимулятора);

– синоатриальная блокада (SA блокада) II ст.;

– блокада правой ножки пучка Гиса, сочетающаяся с блокадой одной из ветвей левой ножки;

– блокада внутрижелудочковой проводимости;

– хроническая сердечная недостаточность II-III ст.;

– тяжелая артериальная гипотензия и кардиогенный шок;

– тяжелая печеночная недостаточность;

– терминальная почечная недостаточность.

С осторожностью назначается аллапинин при хронической сердечной недостаточности, синдроме слабости синусового узла (СССУ), брадикардии, закрытоугольной глаукоме, гипертрофии предстательной железы, AV блокаде I ст., нарушении проводимости по волокнам Пуркинье, блокаде одной из ножек пучка Гиса, нарушении электролитного баланса (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия), проведении электрокардиостимуляции (увеличение риска развития аритмии), печеночной и/или почечной недостаточности, кардиомегалии, возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не изучалась), беременности, периоде лактации. С осторожностью (в основ-

ном по жизненным показаниям) назначают в первые 3 мес. беременности.

Побочные действия со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, диплопия, атаксия. Со стороны сердечно-сосудистой системы: замедление внутрижелудочковой проводимости, аритмогенное действие, синусовая тахикардия (при длительном применении аллапинина), электрокардиографические изменения (удлинение интервала P-Q, расширение комплекса QRS). Возможны аллергические реакции, гиперемия кожи лица.

При появлении головной боли, головокружения, диплопии рекомендуется уменьшить дозу аллапинина, при появлении синусовой тахикардии на фоне длительного приема аллапинина показаны бета-адреноблокаторы (малые дозы). При атриовентрикулярной блокаде первой степени, нарушениях внутрижелудочковой проводимости, синдроме слабости синусового узла, а также тяжелой недостаточности кровообращения аллапинин назначают к применению под особенно тщательным врачебным контролем, начиная лечение в условиях стационара, чаще осуществляя ЭКГ-контроль.

Необходимо отметить, что аллапинин (лаппаконитин) усиливает эффект недеполяризующих миорелаксантов. Ингибиторы микросомального окисления повышают риск развития токсических эффектов. Индукторы микросомальных ферментов печени уменьшают эффективность аллапинина. Однако, несмотря на то, что антиаритмические лекарственные средства других классов повышают риск аритмогенного действия аллапинина, некоторые авторы рекомендуют использовать его в комбинации с другими антиаритмическими препаратами для лечения резистентных аритмий [16].

Вместе с тем оценка аллапинина с позиций дифференцированного подхода, учитывающего его максимальную пользу, безопасность и переносимость при конкретных нарушениях ритма сердца, особенно у больных в постинфарктном периоде**,** до настоящего времени в полной мере не исследованы. В этом контексте изучение его результатов по–прежнему является актуальным.

В наше исследование было включено 24 больных – мужчины в возрасте от 49 до 65 лет, страдающие ишемической болезнью сердца (ИБС) I–III ФК, которая протекала с различными нарушениями сердечного ритма. У 18 выполнена операция аорто–коронарного шунтирования (АКШ) в сроки от 2 до 12 мес. В прошлом все пациенты перенесли инфаркт миокарда. У 16 больных диагностирована артериальная гипертония, у 4 – недостаточность кровообращения I стадии; 8 больных имели сахарный диабет второго типа. Среди нарушений сердечного ритма у 8 была желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) различной степени градации по B. Lown et al., у 6 – пароксизмальная форма мерцания предсердий, у 2 – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, у 6 – частая предсердная экстрасистолия. Длительность аритмии – от 6 до 8 лет.

Таблица 2

Эффективность антиаритмических препаратов при экстрасистолии

Препарат	Наджелудочковая экстрасистолия	Желудочковая экстрасистолия
Пропранолол	65% [8]	50-62,5% [8]
Верапамил	62% [8]	
Финлепсин	60% [8]	66,7% [8]
Хинидин	32% [16]	21% [16]
Дизопирамид	32% [16]	38-70% [16, 17]
Этмозин	19% [16]	30-64% [16, 17]
Этацизин	53% [16]	54-90% [16, 17, 19]
Аллапинин	58% [16]	51-80% [16, 17, 19]
Пропафенон	54% [16]	52-70% [16, 17]
Мексилетин		24-50% [16, 17]
Соталол		50-60%
Аймалин		81,8% [19]
Амиодарон		70-90% [16, 17]
Боннекор		68,7-76% [19, 21]

Примечание: [16] – оценка в остром лекарственном тесте у пациентов с неэффективностью финоптина и обзидана.

Таблица 3

Эффективность антиаритмических препаратов и их комбинаций в профилактике пароксизмов мерцательной аритмии

Препарат	
Хинидин	48-75% [14, 16, 26]
Ритмилен	44,4% [16]
Аллапинин	53,3-77,7% [8, 16]
Этацизин	77,7-79% [16]
Пропафенон	64,6-78% [26]
Пропранолол	42%
Талинолол	45% [4]
Флекаинид	60-65% [26]
Соталол	37-55% [26]
Дофетилид	33-60% [14, 26]
Амиодарон	75-90% [14, 17, 31]
Хинидин+пропранолол	57,9-81% [16, 19]
Ритмилен+пропранолол	35,7-81% [16, 19]
Аллапинин+финоптин	72% [16]
Аллапинин+пропранолол	65,2% [19]
Хинидин+финоптин	76% [16]
Амиодарон+дизопирамид	66,7-95,3% [19]
Амиодарон+пропафенон	93% [19]
Амиодарон+аллапинин	78,3% [19]
Амиодарон+этацизин	62,9% [19]

Диагностика проводилась на основе клинического осмотра, ЭКГ, ХМ ЭКГ.

Проводился подбор антиаритмического препарата аллапинина в дозе 75-100 мг/сут. Эффект считался положительным при условии:

- уменьшения числа экстрасистол более, чем на 75%;
- уменьшения числа парных экстрасистол более, чем на 90%;
- полного исчезновения эпизодов желудочковой тахикардии.

Для определения эффекта проводилось суточное мониторирование ЭКГ (до и на 4-5 день лечения).

Таблица 4

Частота развития побочных эффектов, требующих отмены антиаритмических препаратов

Препарат	Побочные эффекты	Проаритмический эффект
Дизопирамид	10-40% [13, 18]	1-7,7% [13]
Мексилетин	19-75% [11, 13, 17, 18]	7% [13]
Флекаинид	До 30% [18]	9-15% [16, 18]
Кордарон	5-27% [11, 17, 18]	4-7% [16, 18]
Энкаинид		5-12% [16, 18]
Этмозин		7,7-28% [18]
Верапамил		18% [18]
Хинидин	13,1-30% [16, 17, 18]	5-20% [18]
Новокаинамид		8-21% [18]
Пропафенон	8,0-24,9% [17, 18]	2-19% [13, 18]
Этацизин	4-31,8% [22, 27]	7-28% [16]
Обзидан	10-16% [19]	11-16% [19]
Аллапинин	6-11,4% [11, 27]	
Соталол	8-28%	1,9-5,1%

Действие препарата считали негативным в случаях: увеличения общего числа желудочковых экстрасистол более чем в 2 раза, парных желудочковых экстрасистол – более чем в 4 раза; увеличения числа эпизодов тахикардии более чем в 10 раз; появления новых морфологических вариантов тахикардии [12, 20].

В процессе курсового лечения каждые 3-4 суток определяли по данным ЭКГ продолжительность интервала PQ и комплекса QRS, считая важнейшим показателем безопасности дозировки длительность комплекса QRS, увеличение которого свыше 50% считается недопустимым.

Клиническая эффективность аллапинина исследована нами в зависимости от вида аритмии. Желудочковая эктопическая активность диагностирована у 8 пациентов. После проведенного лечения с применением 50 мг аллапинина у 6 (75%) больных отмечено уменьшение количества ЖЭ более, чем на 50%, по сравнению с исходными данными, у 2 (50%) – снижение степени градации ЖЭ по B. Lown, что указывает на положительный характер пробы у значительного числа пациентов.

В ходе исследования установлено, что максимальное подавление эктопической активности наблюдалось на 4-5 сутки. Оценка курсового применения препарата, проведенная через 1,5 недели, выявила статистически достоверное снижение среднего количества ЖЭ по группе с 81±18 в час до 18±8 в час, а среднего общего количества ЖЭ – с 2836±142 до 563±81 за сутки. При этом у 4 пациентов с 4–й Б градацией ЖЭ под влиянием аллапинина в одном случае ее уровень снизился до 1 градации, в 2-х случаях – до 2 градации.

Переносимость больными аллапинина в течение 2-недельного курса в целом была хорошей. Кардиальные побочные эффекты при приеме аллапинина не наблюдались. Внекардиальные побочные действия выявлены у 3 пациентов, из них у 2-х в первые дни приема препарата отмечались легкое головокружение и чувство жара. Указанные явления прошли самостоятельно спустя 3-5 дней после начала лечения. Следует отметить, что повышение дозы до 100 мг/сут приводит иногда к кратковременному развитию головокружения и головной боли, а на больших дозах может наблюдаться диплопия, что требует снижения дозы до 75 мг/сут без потери эффекта. Таким образом, у большинства больных с желудочковой экстрасистолией (80%) при курсовом лечении аллапинином достигнута достаточно высокая эффективность при хорошей переносимости препарата в терапевтических дозах 75–100 мг/сут. Минимальные побочные действия не требовали отмены препарата.

Не менее важной задачей является профилактика приступов тахиаритмий, которая обеспечивается длительным (в большинстве случаев постоянным) приемом антиаритмических средств.

Исследование антиаритмической активности аллапинина в предупреждении развития пароксизмальных нарушений ритма проведено у 6 пациентов. Факт существования аритмий у всех больных подтвержден ранее на госпитальном этапе обследования, в ходе которого проводились электрофизиологические исследования, позволившие верифицировать нарушения ритма сердца без острых гемодинамических расстройств. Антиаритмический эффект препарата определялся отсутствием пароксизмов тахиаритмий в период 2-недельного курсового лечения.

Оценка результатов наблюдения позволила установить, что у всех больных с пароксизмами мерцания предсердий наблюдался купирующий эффект.

Таким образом, купирующий эффект аллапинина в предупреждении рецидивов наджелудочковых тахиаритмий в целом по данной группе оказался достаточно высоким (100,0%), а эффективная доза препарата составила 100 мг/сут.

Таким образом, полученные нами данные показывают высокую клиническую эффективность аллапинина у больных ИБС с различными видами аритмий, что подтверждают результаты исследований других авторов [7, 27, 28, 30]. Так, по данным литературы, у больных с прогностически благоприятными желудочковыми аритмиями в условиях непродолжительного курсового лечения данный препарат проявляет антиаритмический эффект более чем в 60% случаев, а при лечении больных с пароксизмальными наджелудочковыми аритмиями эффект составляет от 69% до 85%. По данным, эффективность аллапинина в подавлении желудочковой эктопической активности составила 80%, а в предупреждении пароксизмов наджелудочковых тахиаритмий – 100%. В табл. 2 и 3 приведены сводные литературные данные об эффективности аллапинина среди других ААП в лечении экстрасистолии и пароксизмов мерцания предсердий.

В целом по группе из 24 больных антиаритмический эффект составил 83,4%. Таким образом, аллапинин