

# ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И СФЕРА КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА АЛЛАПИНИН

*ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им.В.А.Алмазова, Санкт-Петербург*

**Н.В.Свиридова, И.В.Самсонова- к.м.н.**

АЛЛАПИНИН - лаппаконитина гидробромид (lappaconitine hydrobromide).

Антиаритмический препарат, относящийся по ряду свойств к I C классу по классификации E.M.Vaughan-Williams. Был разработан в 1970-х годах в Институте химии растительных веществ Академии наук Узбекистана. В Российской Федерации был разрешён к применению в 1989 году после нескольких лет клинических испытаний. Более 20 лет препарат широко используется на территории России и стран СНГ в качестве антиаритмического средства.

Лаппаконитин – алкалоид, содержащийся в корнях и наземной части Аконита белоустого (*Aconitum leucostomum*) и Аконита северного (*Aconitum septentrionale*).



рис. 1 Аконит белоустый - *Aconitum leucostomum*

Аконит белоустый (Борец) - многолетнее травянистое растение высотой 70—200 см семейства лютиковых. Для получения аллапинина используют корневища и корни аконита. Алкалоид аконитин, содержащийся в Аконите белоустом и Аконите северном является сильным нейротропным ядом. Название "аконит" происходит от латинизации греческого 'akoniton' - дошедшее до нас название растения, применявшегося в древности для отравления волков и других хищников; происходит, вероятно, от древнегреческого города Аконе, в окрестностях которого эти цветы росли в изобилии.

Ядовитые свойства аконита были известны в глубокой древности: греки и китайцы делали из него яд для стрел, в Непале им отравляли приманку для крупных хищников и питьевую воду при нападении врага. Всё растение — от корней до пыльцы — чрезвычайно ядовито, ядовит

даже запах. Плутарх пишет, что отравленные аконитом воины Марка Антония теряли память. По преданию, именно от аконита умер знаменитый хан Тимур — ядовитым соком была пропитана его тибетейка. Токсичность растения вызвана содержанием в нем алкалоидов (в первую очередь, аконитина), воздействующих на центральную нервную систему и вызывающих судороги и паралич дыхательного центра. Ядовитость аконита зависит от географического положения (почва, климат), от возраста растения — в южных широтах он максимально ядовит, а в Норвегии, например, им кормят животных. Возделываясь в культуре, на плодородной садовой земле, аконит через несколько поколений утрачивает свои ядовитые свойства. Медицинское применение этого растения весьма разнообразно; в Тибете его называли “королем медицины”, им лечили сибирскую язву, воспаление легких; в русской народной медицине его использовали как наружное болеутоляющее средство.

Лечебное действие аконита основано на эффектах того же алкалоида, но применяемого в малых дозах и концентрациях. Известно об антисептических свойствах, противовоспалительном и болеутоляющем действиях алкалоидов аконита. Есть сведения об использовании аконита для лечения злокачественных новообразований; он упоминается в тибетском трактате «Чжуд-ши», датированном как письменное произведение XII веком, но сформировавшимся в виде устного знания ещё в VII веке. Борец ядовитый применялся тибетскими врачами при всех видах “скранов” (то есть, опухолей).

Антиаритмическими свойствами обладает алкалоид Аконита – лаппаконитин.

Препарат аллапинин (Allapininum) представляет собой бромистоводородную соль алкалоида аконита - лаппаконитина. Это белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок, мало растворимый в воде

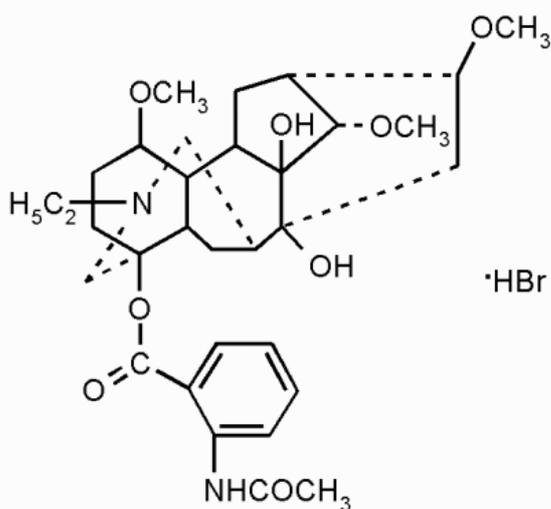


Рис. 2 – лаппаконитина гидробромид

Алкалоид аконита - аконитин является сильным нейротропным ядом. Лаппаконитин же является близким по химическому строению веществом, но обладает иным, даже противоположным механизмом действия. Действие лаппаконитина заключается в блокаде быстрого входящего натриевого тока через мембрану кардиомиоцита. В определённом диапазоне концентраций это делает его антиаритмическим средством. Аконитин, наоборот, усиливает этот ток, приводя к проаритмическим эффектам. Таким образом, лаппаконитин возможно рассматривать как естественный природный антагонист аконитина. В эксперименте аллапинин устранял желудочковые нарушения ритма сердца, вызванные аконитином, в том числе фибрилляцию желудочков.

## Механизм антиаритмического действия Аллапинина

В 1975 году американский электрофизиолог П. Крейнфилд предложил классифицировать кардиомиоциты по скорости развития фазы деполяризации потенциала действия на клетки с «медленным» электрическим ответом и клетки с «быстрым» ответом.

В сарколемме клеток с «медленным ответом» - представлены в основном «медленные» каналы входящего тока, который вызывает медленную деполяризацию мембраны. Эти каналы проницаемы для ионов  $Ca^{2+}$  и  $Na^+$  - в соотношении примерно 1000 : 1, и обозначаются чаще как Са – каналы.

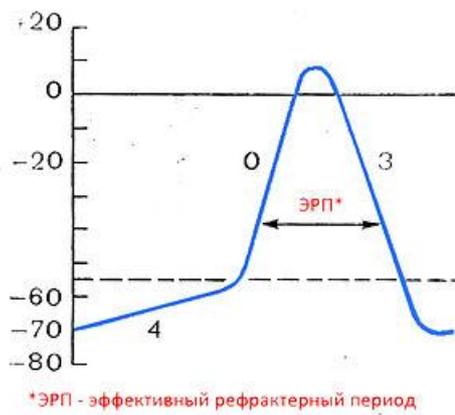
В поверхностной мембране кардиомиоцитов с «быстрым ответом» кроме таких каналов есть также «быстрые» Na-каналы, проницаемые исключительно для ионов  $Na^+$ . Свойства ионных каналов входящего тока определяют особенности формирования потенциала действия (ПД) и электрофизиологические параметры «медленных» и «быстрых» кардиомиоцитов.

Основные типы кардиомиоцитов и их свойства (Крейнфилд)

Морфофункциональные характеристики	Проводящие кардиомиоциты			Сократительные кардиомиоциты
	Пейсмерные клетки (Р-клетки)		Клетки Пуркинне	
Основная локализация	СА-узел	АВ-соединение	Система Гиса-Пуркинне	Остальной миокард
Электрофизиологическая характеристика	С «медленным» ответом		С «быстрым» ответом	
Максимальный диастолический потенциал (мВ)	-60...-50	-70...-60	-95...-90	-90...-80
Параметры потенциала действия:				
амплитуда (мВ)	60-70	70-80	100-120	100-120
овершут (мВ)	0-10	5-15	20-30	20-30
длительность (мс)	100-300	100-300	300-500	100-200-300
скорость нарастания фазы 0 (В/с)	1-10	5-20	500-1000	100-300
скорость проведения (м/с)	до 0,05	0,1	1-4	0,1-0,5 0,05 (в AN-зоне АВ-соединения)
Собственная частота импульсации у взрослых	60-80	40-60	20-40	отсутствует

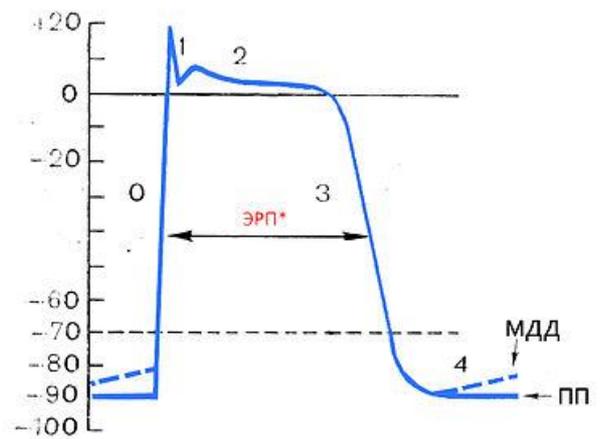
К клеткам с "быстрым" электрическим ответом относятся все сократительные кардиомиоциты предсердий и желудочков, а проводящей системы желудочков – системы Гиса – Пуркинне.

Клетки с "медленным" электрическим ответом (с низкой максимальной скоростью деполяризации  $\sim 2$  м/с) представлены, в основном, проводящими кардиомиоцитами синоатриального узла и атриовентрикулярного узла. Фазы деполяризации этих клеток протекают более плавно.



Потенциал действия синоатриального и атриовентрикулярного узлов

- Фаза 0 - быстрая деполяризация (входящий кальциевый ток в узлах, входящий натриевый ток в остальных отделах)
- Фаза 1 - начальная реполяризация (исходящий калиевый ток)
- Фаза 2 - плато (входящий кальциевый ток)
- Фаза 3 - конечная реполяризация (исходящий калиевый ток)
- Фаза 4 - потенциал покоя (отсутствие ионных токов в рабочем миокарде) или медленная диастрическая деполяризация (в проводящей системе: входящий кальциевый ток в узлах; входящий натриевый ток в стволе и ножках пучка Гиса, а также волокнах Пуркинью)



Потенциал действия рабочего волокна миокарда желудочков и волокон Пуркинью (фаза 4 выделена пунктиром)

Образование фазы 0 потенциала действия (ПД) в "быстрых" клетках (клетках с быстрым электрическим ответом) связано с переходом части ионов Na из внеклеточной среды внутрь клетки через быстрые каналы мембраны. Это приводит к тому, что внутренняя поверхность мембраны оказывается заряжена положительно (+25, +35 мВ), максимальная скорость регенеративной деполяризации достигает 1 000 В/с, таким образом волна возбуждения проводится со скоростью от 1 до 4-5 м/с. Быстрый входящий Na-ток имеет короткий период активности: он обычно инактивируется уже через несколько миллисекунд. Этот деполярирующий ток можно ингибировать тетрадоксином – специфическим ингибитором «быстрых» Na-каналов мембраны.

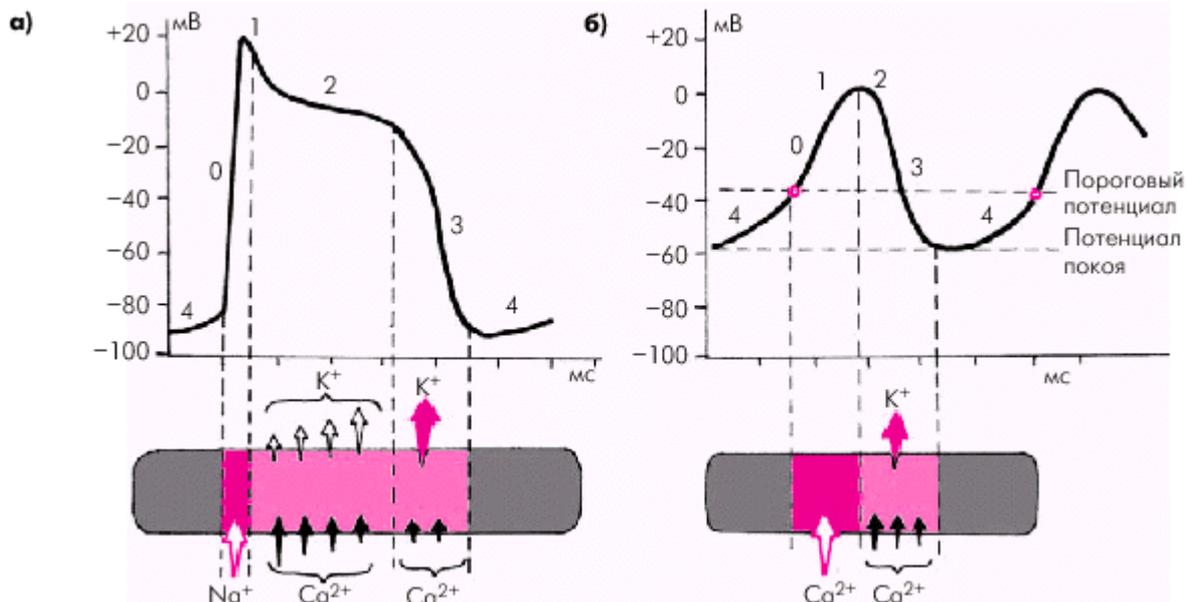


Рис.4. а) потенциал действия клеток с "быстрым" электрическим ответом

б) потенциал действия клеток с "медленным" электрическим ответом

- 0 – быстрая деполяризация. 1 – начальная (ранняя) быстрая реполяризация.
- 2 – медленная реполяризация 3 – конечная (поздняя) быстрая реполяризация.
- 4 – для клеток с "быстрым" электрическим ответом - покой., для клеток СА и АВ-узла – фаза медленной спонтанной деполяризации

Быстрый входящий Na-ток обеспечивает фазу быстрой деполяризации клеток с "быстрым" электрическим ответом: сократительных кардиомиоцитов, а также клеток проводящей системы Гиса - Пуркинье.

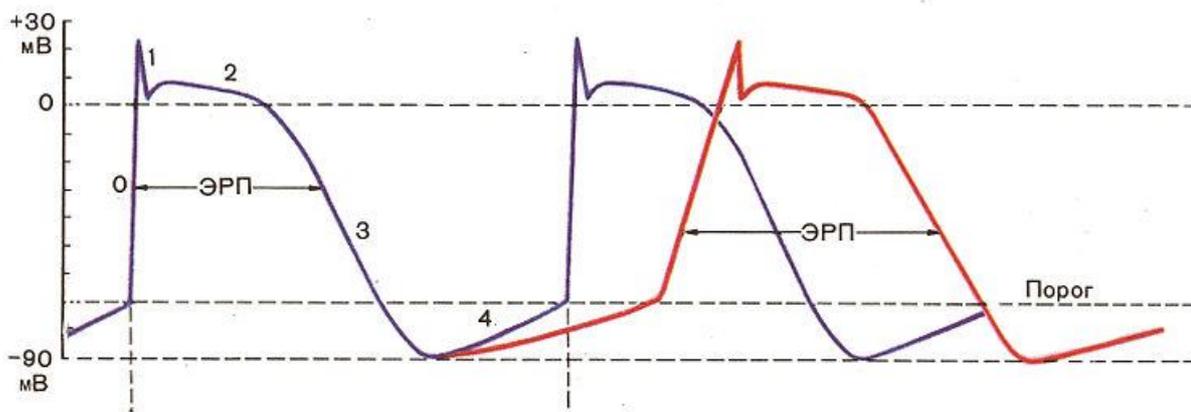
Среди клеток с "быстрым" электрическим ответом клетки волокон Пуркинье обладают способностью к диастолической деполяризации, то есть обладают свойствами автоматизма. В условиях повреждения сократительные кардиомиоциты также способны самовозбуждаться и генерировать электрические импульсы, что лежит в основе экстрасистолии и других нарушений ритма сердца.

Основным общим свойством антиаритмических препаратов I класса по классификации Vaughan Williams 1971 г. является способность блокировать быстрые Na-каналы, что приводит к торможению скорости 0 фазы - быстрой деполяризации клеток с "быстрым" электрическим ответом.

В 1979 г. D.Harrison предложил подразделять эту группу препаратов на три подкласса. Подкласс IA объединяет вещества, которые умеренно тормозят Na ток ( $V_{max}$  фазы 0 ПД) и отчётливо удлиняют потенциал действия (за счёт 3 фазы - выходящего тока ионов  $K^+$ ). Соответственно эти препараты замедляют проводимость в предсердиях и желудочках, расширяют QRS, увеличивают продолжительность рефрактерного периода (ЭРП) и интервала Q-T. Препараты IB подкласса слабее воздействуют на фазу 0 ПД, укорачивают период реполяризации и весь потенциал действия.

В подкласс IC объединены препараты резко угнетающие входящий Na-ток в фазу быстрой деполяризации, преимущественно клеток с "быстрым" электрическим ответом.

**Лапаконитина гидробромид (аллапинин)** имеет особенности взаимодействия с натриевыми каналами, главной из которых является длительное связывание с ними, что является общим свойством для подкласса в целом. Как и другие препараты IC подкласса Аллапинин оказывает на натриевые каналы воздействие максимальной продолжительности.



Препараты IC подкласса резко угнетают фазу 0 ПД, но почти не влияют на периоды реполяризации и длительность потенциала действия, так как не влияют на трансмембранные  $K^+$ -токи.

Действие лапаконитина направлено на клетки с «быстрым» электрическим ответом, богатые Na-каналами – это клетки миокарда предсердий и желудочков, пучок Гиса, волокна Пуркинье. В существенно меньшей степени Na-каналы представлены в клетках с «медленным» электрическим ответом – клетках синоатриального узла и атриовентрикулярного соединения, на которые аллапинин практически не влияет.

Как известно, существует несколько фаз рефрактерного периода, которые у клеток с "быстрым ответом" чётко соотносятся с фазами потенциала действия. Рефрактерный период кардиомиоцитов «закрывает» практически весь период сокращения сердечной мышцы, защищая тем самым миокард от действия раздражителей, которые могли бы вызвать повторное возбуждение и сокращение.

В заключительной стадии каждого цикла возбуждения сердца существует интервал времени, когда реполяризующиеся кардиомиоциты выходят из состояния рефрактерности и их проводимость восстанавливается, причём в одних клетках этот процесс начинается раньше чем в других. В результате, на короткое время миокард становится неоднороден по рефрактерности и теряет электрическую стабильность – этот период называется уязвимым (УП). Стимул, действующий на миокард в этот период (импульс электрического тока или рано пришедший из других отделов сердца потенциал действия), может привести к серьёзным нарушениям нормального хода возбуждения, в частности, к возникновению круговых волн возбуждения по механизму «re-entry» - повторный вход. Феномен re-entry является одной из причин образования в различных участках миокарда эктопических очагов, активность которых может оказаться выше, чем у СА-узла. Резкие нарушения нормальных соотношений возбудимости и рефрактерности могут привести к образованию в миокарде множественных очагов возбуждения и полной десинхронизации и дискоординации активности волокон миокарда, тогда они начинают возбуждаться и сокращаться независимо друг от друга – то есть возникает фибрилляция и утрата насосной функции соответствующего отдела сердца (фибрилляция предсердий или фибрилляция желудочков).

### **Электрофизиологические эффекты действия лаптаконитина**

При изучении влияния лаптаконитина на проводящую систему сердца в условиях эндокардиального электрофизиологического исследования [4] после введения внутривенно аллапинина в дозе 0,4 мг/кг скорость проведения по предсердиям менялась незначительно, проведение по АВ-узлу сначала удлинялось, а затем возвращалось к исходному состоянию; существенно замедлялось проведение в системе Гиса – Пуркинье (интервал HV). Длительность комплекса QRS прогрессивно увеличивалась, но длительность интервала QTc практически не изменялась. При оценке через 1 час после введения аллапинина было отмечено укорочение ЭРП в верхнем отделе правого предсердия, но удлинение его в области боковой стенки, так что разность ЭРП этих двух отделов предсердий снизилась вдвое. Таким образом, было отмечено, что аллапинин способен выравнивать длительность ЭРП различных участков предсердий, повышая при этом однородность миокарда предсердий по рефрактерности. Это свойство препарата имеет практическое значение для предупреждения предсердных аритмий, в частности фибрилляции предсердий.

Длительность ЭРП АВ-узла снижалась незначительно при оценке в антероградном направлении, но в ретроградном направлении в большинстве случаев наблюдалась полная блокада проведения. Препарат снижал длительность ЭРП системы Гиса-Пуркинье, практически не изменяя ЭРП миокарда правого желудочка.

В условиях эндокардиального электрофизиологического исследования у пациентов с исходно нормальной функцией синусового узла [4] после внутривенного введения аллапинина 0,4 мг/кг достоверно сокращалась продолжительность сердечного цикла, не изменялось скорректированное время восстановления функции синусового узла; но было отмечено удлинение сино-атриального проведения. При оценке ритма сердца с помощью Холтеровского суточного мониторирования ЭКГ было отмечено повышение частоты синусового ритма, более выраженное ночью и в послеобеденное время.

До сих пор не вполне понятна природа положительного хронотропного эффекта аллапинина. По данным Т.Л. Красниковой (1993г), лапаконитин обладает умеренным стимулирующим влиянием на  $\beta$ -адренорецепторы.

Повышение частоты сердечных сокращений, особенно ночью и после приёма пищи выгодно для пациентов с ваготонической дисфункцией синусового узла, с брадикардией.

В таких случаях аллапинин может применяться самостоятельно. Для других пациентов повышение ЧСС является нежелательным побочным эффектом, тогда уместным оказывается сочетание аллапинина с  $\beta$ -адреноблокаторами.

Возможно применение аллапинина с соталолом, но такая терапия требует особой осторожности во избежание проаритмогенных эффектов, так как соталол является не только  $\beta$ -адреноблокатором, но и антиаритмическим препаратом III класса. Комбинация аллапинина с соталолом должна осуществляться под строгим контролем ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ.

Таким образом, основными электрофизиологическими эффектами лапаконитина являются его способность не угнетать функцию автоматизма Р-клеток синусового узла, препарат даже способствует повышению частоты синусового ритма; замедление проведения импульсов по предсердиям, отсутствие значимого влияния на АВ-проведение, но существенное замедление проведения по системе Гиса-Пуркинье.

### **Сфера клинического применения препарата Аллапинин**

Аллапинин может быть использован для лечения пароксизмальных наджелудочковых тахикардий - пароксизмальной реципрокной АВ-узловой тахикардии (по данным А.А.Заграй, 1990 г., эффективность составляет 69 %); пароксизмальных тахикардий при синдроме WPW (эффективность около 60 %), в данном случае отмечалась блокада антероградного проведения по аномальному пути в 50 % случаев. Было установлено, что аллапинин способен блокировать проведение импульсов по дополнительному пути, это свойство делает возможным его применение у пациентов с синдромом WPW и пароксизмами фибрилляции предсердий с проведением по ДПП.

По данным электрофизиологических исследований С.Ф.Соколова, С.П.Голицына с соавторами (1991г.), при реципрокных тахикардиях аллапинин увеличивает продолжительность эффективного рефрактерного периода и блокирует проведение импульсов в ретроградном направлении петли re-entry - "быстрый" путь АВ-соединения или аномальный дополнительный путь проведения.

В настоящее время прибегать к назначению антиаритмической терапии при этих видах аритмий приходится крайне редко. Пароксизмальная реципрокная АВ-узловая тахикардия и тахикардии при синдроме WPW сегодня успешно устраняются посредством оперативных вмешательств - РЧ катетерной аблации зоны "медленного" проведения АВ-соединения, РЧА дополнительных путей предсердно-желудочкового проведения.

Среди антиаритмических эффектов аллапинина первым была выявлена его способность подавлять желудочковую эктопическую активность (ЖЭА) [6]. После внутривенного введения препарата в дозах 0,32 – 0,42 мг/кг отмечалось снижение числа желудочковых экстрасистол и расширение комплекса QRS, антиаритмический эффект сохранялся в течение 7-8 часов, побочные эффекты были отмечены в 20 % случаев. По данным С.Ф.Соколова с соавторами (Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова) аллапинин в дозе 75 – 150 мг /сутки подавляет желудочковую экстрасистолию в 74 % случаев при лечении "доброкачественных" желудочковых нарушений ритма, так называемых идиопатических - нарушениях ритма сердца, которые возникают без какого-либо структурного, органического заболевания сердца. Следует отметить, что при лечении большими дозами аллапинина чаще возникали побочные эффекты – головокружение, диплопия, головная боль.

В нашей клинической практике первым опытом применения аллапинина было использование его для лечения желудочковой экстрасистолии. Это была пациентка 50-ти лет, у которой регистрировалось до 26 тысяч одиночных желудочков экстрасистол при суточном мониторинге ЭКГ. Для исключения ишемической болезни сердца было проведено комплексное кардиологическое обследование, включая пробу с дозированной физической нагрузкой – была проведена велоэргометрическая проба. В ходе проведения пробы на высоте физической нагрузки, при повышении частоты синусового ритма было отмечено полное исчезновение желудочковых экстрасистол, ишемических изменений также выявлено не было. Желудочковая эктопическая активность регистрировалась в начале проведения пробы и в восстановительном периоде. Результаты пробы были отрицательными, что позволило подтвердить не ишемический генез нарушений ритма. Желудочковая экстрасистолия имела ваготонический характер, регистрировалась в большей степени на фоне синусовой брадикардии. Пациентке был назначен аллапинин сначала в дозе 12,5 мг 3 раза в день, на фоне которой при суточном мониторинге ЭКГ было отмечено уменьшение числа ЖЭ до 13 тысяч в сутки. В связи с отсутствием побочных влияний и неполным антиаритмическим эффектом доза препарата была увеличена до целой таблетки - 25 мг 3 раза в сутки. На фоне проводимой терапии пациентка перестала ощущать перебои в работе сердца, при суточном мониторинге ЭКГ регистрировались только единичные желудочковые экстрасистолы. Побочных эффектов не было.

С тех пор аллапинин стал широко применяться в лечении желудочковой экстрасистолии и тахикардии у пациентов молодого и среднего возраста без органических, структурных заболеваний сердца. Более выгодно применение препарата у пациентов с преобладанием тонуса парасимпатической вегетативной системы, с синусовой брадикардией и ваготоническим характером нарушений ритма. При наличии синусовой тахикардии как нежелательного побочного эффекта обычно используется сочетание с  $\beta$ -адреноблокаторами.

В настоящее время приоритетным решением в лечении идиопатических желудочковых нарушений ритма является радиочастотная катетерная абляция, что при доступности аритмогенного очага, как правило, бывает весьма успешно. Если же оперативное лечение по каким-либо причинам не может быть проведено - аллапинин является препаратом выбора для подавления желудочковой эктопической активности.

Не следует применять аллапинин для лечения желудочковых нарушений ритма сердца, возникающих на фоне ишемии миокарда, после перенесённого инфаркта, а также на фоне выраженных, значимых структурных изменений сердца, например при гипертрофической или дилатационной кардиомиопатии. В 1990-х гг. исследования CAST и CAST II показали, что применение препаратов IC класса у пациентов перенесших инфаркт миокарда приводит к учащению случаев внезапной сердечной смерти (ВСС). Такие результаты негативным образом отразились на отношении к классу в целом, что привело к снижению использования этих препаратов в лечении нарушений ритма сердца.

Ещё одной важной областью применения аллапинина является использование его в лечении - профилактики фибрилляции предсердий.

Аллапинин способен подавлять предсердную эктопическую активность, особенно возникающую на фоне синусовой брадикардии. Эффективность аллапинина в подавлении предсердной эктопии у пациентов с идиопатической монофокусной предсердной экстрасистолией / тахикардией достигает 85 % [4].

Аллапинин часто оказывается эффективен для профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий при ваготоническом характере нарушений ритма, при проявлении предсердной

эктопической активности на фоне синусовой брадикардии. У многих молодых пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, предсердной экстрасистолией больше проявляющейся в покое на фоне приёма аллапинина в терапевтической дозе 25 мг 3 раза в сутки нарушения ритма сердца не регистрировались при суточном мониторинге ЭКГ. Следует отметить, что всё-таки некоторые молодые пациенты, ведущие активный образ жизни и часто забывающие вовремя принимать лекарства предпочитают оперативное лечение – РЧ катетерную изоляцию лёгочных вен (чаще всего предсердная эктопия была именно оттуда).

С осторожностью препарат может применяться для предупреждения фибрилляции предсердий у пожилых пациентов с дисфункцией синусового узла, в отсутствии значимых структурных изменений сердца по данным эхокардиографии когда нет выраженной гипертрофии миокарда, дилатации полостей сердца со снижением сократительной функции, нет постинфарктного кардиосклероза, и нет в настоящее время клинически выраженной ишемии (стенокардии или ишемических изменений зарегистрированных на ЭКГ).

Нередко мы сталкиваемся с ситуацией, когда у пожилого пациента есть проявления слабости синусового узла (за счёт снижения функции автоматизма Р-клеток синусового узла), когда имеет место синусовая брадикардия и частая предсердная экстрасистолия, пароксизмы фибрилляции предсердий. В таких случаях мы ограничены в выборе средств для лечения аритмии, профилактике пароксизмов ФП, так как большинство антиаритмических препаратов подавляют функцию синусового узла, усугубляя имеющуюся брадикардию. Возможным решением в таких ситуациях является назначение аллапинина. Довольно часто это оказывается эффективно и вполне безопасно. Предпочтительнее начать применение аллапинина с "половинной" дозы – по 12,5 мг 3 раза в сутки. При хорошей переносимости препарата, отсутствии побочных эффектов возможно увеличение дозы до полной терапевтической - 25 мг 3 раза в сутки. На фоне приёма аллапинина необходимо контролировать продолжительность интервала PQ, комплекса QRS, а также проводить суточное мониторирование ЭКГ.

#### Клинические примеры успешного применения препарата Аллапинин для профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий у пожилых пациентов с синусовой брадикардией.

До назначения аллапинина пожилым пациентам было проведено комплексное кардиологическое обследование, включая ЭКГ, эхокардиографию и суточное мониторирование ЭКГ. По данным консервативных методов обследования данных за наличие ишемии миокарда выявлено не было; а также не было клинических проявлений стенокардии; пациенты не переносили ранее инфаркт миокарда, и при эхокардиографии значимых структурных изменений сердца выявлено не было.

Пациентке 65-х лет планировалось оперативное лечение пароксизмальной фибрилляции предсердий – РЧ катетерная изоляция лёгочных вен. В плане предоперационного обследования проводилась чреспищеводная эхокардиография, в ушке левого предсердия был выявлен тромб, и операция была отменена. Был назначен варфарин, рекомендовано достижение и поддержание целевого уровня МНО. На какое-то время требовалось назначить антиаритмическую терапию. Учитывая наличие синусовой брадикардии и вагозависимый характер нарушения ритма, в качестве антиаритмического средства был выбран аллапинин. Пациентка хорошо переносила препарат и после выписки из стационара продолжала получать аллапинин по 25 мг 3 раза в сутки.

В дальнейшем, при осмотре в поликлинике Центра для оценки ситуации и определения сроков оперативного вмешательства обнаружилось, что на фоне приёма аллапинина пароксизмы фибрилляции предсердий не возникали. Пациентка также добросовестно продолжала принимать варфарин и поддерживать целевое значение МНО, и при

контрольном чреспищеводном эхокардиографическом исследовании тромба в ушке левого предсердия не оказалось. Тем не менее, оперативного вмешательства не потребовалось в связи с хорошим антиаритмическим эффектом принимаемой терапии. Пациентку не затрудняло трижды в день принимать препарат, и она предпочла продолжить медикаментозное лечение.

Мне довелось наблюдать эту пациентку в поликлинике Центра более 1,5 лет. За это время потребности в оперативном вмешательстве так и не возникло. В течение всего периода наблюдения ни одного эпизода фибрилляции предсердий зарегистрировано не было.

Пациентка П., 62-х лет. В диагнозе: умеренная артериальная гипертензия, атеросклеротический кардиосклероз, СССУ: синусовая брадикардия.

В 2010 году была прооперирована по поводу персистирующей фибрилляции предсердий - выполнена радиочастотная катетерная абляция аритмогенных зон левого предсердия.

После операции пациентке была назначена антиаритмическая терапия соталолом. Осенью 2010 года - через 3 месяца после проведенного оперативного лечения при контрольном суточном мониторинге ЭКГ на фоне приема соталола регистрировалась выраженная синусовая брадикардия, эпизоды постэкстрасистолического угнетения синусового узла с паузами до 2-х секунд. Была рекомендована имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) для расширения возможностей антиаритмической терапии соталолом в полноценных дозах.

Пациентка от имплантации устройства воздержалась. Тогда была изменена антиаритмическая терапия: назначен аллапинин по 12,5 мг утром и днём, и 25 мг на ночь, кроме того пациентка продолжала получать соталол по 40 мг 2 раза в день.

При осмотре в июле 2011 года стабильно сохраняется синусовый ритм, на фоне указанной терапии - с умеренной брадикардией, при длительном динамическом мониторинге ЭКГ значимых пауз не зарегистрировано. Синкопальных состояний не было. Пациентка довольна хорошим качеством жизни, отсутствием аритмии.

Была скорректирована терапия, продолжает получать аллапинин (12.5 мг 3 раза в сутки). Таким образом, используя аллапинин, в данном случае удалось избежать имплантации электрокардиостимулятора.

Возможность применения аллапинина у пациентов со структурными изменениями сердца, в частности с атеросклеротическим кардиосклерозом, требует дальнейшего изучения. Необходимо проведение крупных контролируемых клинических исследований, которые подтвердили бы эффективность применения аллапинина у лиц с минимальными структурными изменениями миокарда и безопасность такой терапии, исследования которые определили бы возможности, границы применения препарата у лиц с какими-либо заболеваниями сердца.

### **Особенности применения аллапинина, ограничения и противопоказания.**

Эффективной терапевтической дозой Аллапинина является его назначение в дозе 25 мг - 1 табл. 3 раза в сутки. Препарат начинает действовать через ~ 1-2 часа, максимальный эффект наступает через 4-6 часов, продолжительность действия – до 8 часов. Для поддержания постоянной эффективной концентрации вещества кратность приема должна быть не меньше 3-х раз в сутки.

Аллапинин не оказывает отрицательного инотропного действия и практически не влияет на артериальное давление.

Важно помнить, что препараты I класса могут оказывать проаритмогенное действие. Назначать эти антиаритмические средства следует с осторожностью и обязательным

контролем ритм сердца на фоне назначенной терапии: регистрировать ЭКГ, проводить динамическое мониторирование ЭКГ.

Как и другие препараты IC класса аллапинин может вызывать трансформацию фибрилляции предсердий в трепетание предсердий [7]. При попытках использования аллапинина для проведения фармакологической кардиоверсии [4] после внутривенного введения препарата пациентам с фибрилляцией предсердий закономерно происходило снижение частоты предсердной импульсации вплоть до трансформации её в трепетание предсердий - в 14 % случаев, в ряде случаев с АВ-проведением 1 : 1. Хотя в дальнейшем в 71 % случаев происходило восстановление синусового ритма. Действие аллапинина после внутривенного введения разворачивается через 1,5 часа, что делает неудобным его использование для проведения фармакологической кардиоверсии, кроме того, при переходе ФП в ТП происходит заметное повышение частоты сокращения желудочков [4].

На фоне приёма аллапинина возможно удлинение PQ и расширение комплекса QRS. Важно контролировать продолжительность комплекса QRS, не допустимо расширение его свыше 25 % от исходного значения, или более 120 мс [7]. Для оценки QRS целесообразно регистрировать ЭКГ не раньше чем через 1-2 часа после приёма препарата – на фоне максимального действия вещества.

При наличии СА-блокады II степени, АВ- блокады II степени, наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса или блокады правой ножки в сочетании с блокадой одной из ветвей левой ножки п. Гиса - применять аллапинин противопоказано.

При АВ- блокаде I степени применение препарата возможно, но требует осторожности, электрокардиографического контроля, в том числе с помощью суточного мониторирования ЭКГ для выявления возможных эпизодов АВ- блокады II степени.

При применении препарата возможны экстракардиальные побочные эффекты: головокружение, головная боль, диплопия, атаксия. Для ограничения выраженности этих явлений не следует принимать аллапинин натощак, а также измельчать таблетки и запивать тёплой водой. Побочные эффекты дозозависимы, при снижении разовой дозы вдвое можно избежать побочных эффектов. Кроме того, возможен эффект привыкания, когда побочные эффекты пациент отмечает в первые 2-3 дня приёма препарата, а в дальнейшем они "проходят" и пациент вполне может принимать препарат в полноценной, эффективной дозе.

## **Заключение**

Отличительной особенностью аллапинина среди большинства других антиаритмических препаратов является его способность не угнетать синусовый ритм, а даже напротив, повышать частоту сердечных сокращений. Это основополагающий фактор в определении сферы клинического применения препарата. Выгодно использование аллапинина для лечения нарушений ритма сердца ваготонического характера.

Аллапинин эффективен для подавления предсердной эктопической активности, особенно возникающей на фоне синусовой брадикардии. Препарат может успешно применяться для лечения предсердной экстрасистолии и тахикардии, фибрилляции предсердий; а также для подавления желудочковой эктопической активности.

Оптимально применение препарата пациентам без структурных, органических заболеваний сердца. Можно назначать аллапинин пациентам с гипертонической болезнью без выраженной гипертрофии миокарда (менее 14 мм).

С осторожностью возможно использовать аллапинин в лечении пожилых пациентов с атеросклеротическим кардиосклерозом, но без клинически выраженной ишемии, без инфаркта миокарда в анамнезе, и без дилатации полостей сердца со снижением сократительной способности миокарда и развитием сердечной недостаточности.

Перечисленные состояния являются противопоказаниями к применению препарата.

Применение аллапинина для лечения нарушений ритма на фоне структурных заболеваний сердца, например атеросклеротического или постмиокардитического кардиосклероза, требует дальнейшего изучения.

Использованная литература:

1. С.В.Барабанов, В.И.Евлахов, А.П. Пуговкин, Т.Л. Рудакова, Л.Н.Шалковская «Физиология сердца». Санкт-Петербург СпецЛит., 2001г.
2. М.С. Кушаковский, Н.Б. Журавлёва «Атлас электрокардиограмм. Аритмии и блокады сердца» 1999г.
3. М.С. Кушаковский «Аритмии сердца. Нарушения сердечного ритма и проводимости» 1999г
4. С.Ф.Соколов «Аллапинин и современные подходы к лечению нарушений ритма сердца». Москва, ФГУ РКНПК Росмедтехнологий. 2011.
5. Соколов С.Ф., Голицын С.Н., Малахов В.И. и др. «электрофизиологические механизмы действия аллапинина у больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями». Кардиология 1991г.
6. Соколов С.Ф., Алиханов Г.Н., Голицын С.П. «Действие аллапинина при однократном приёме внутрь у больных с хронической желудочковой экстрасистолией ». 1989 г.
7. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Москва, ВНОА, 2011г.