

ДЕЙСТВИЕ АЛЛАПИНИНА ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ БОЛЬНЫМ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИЕЙ

Соколов С.Ф., Алиханов Г.Н., Голицын С.П., Джахандиров Ф.Н., Сметнев А.С.

Аллапинин — новый лекарственный препарат, созданный в Институте химии растительных веществ АН Узбекской ССР [2]. В доклинических исследованиях установлено, что он обладает выраженной антиаритмической активностью, превосходя по эффективности и терапевтической широте применяющиеся в настоящее время антиаритмические средства [2, 3].

Клиническое изучение аллапинина начато в 1982 г. В настоящем сообщении представлены результаты наиболее ранних этапов исследований, проводившихся с целью определения эффективных доз и фармакодинамических эффектов препарата при его однократном внутривенном введении.

Материал и методы

Обследовано 42 больных (27 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 16 до 67 лет (в среднем 44 ± 13 лет), из них у 14 диагностирована ИБС, у 15 — постмиокардитический кардиосклероз, у 5 — идиопатические нарушения ритма сердца, у 3 — синдром пролабирования митрального клапана, у 2 — гипертоническая болезнь, у 2 — нейроциркуляторная дистония и у 1 — идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз. Ни у одного больного не выявлено признаков обострения основного заболевания, тяжелых сопутствующих заболеваний, а также признаков сердечной и легочной недостаточности. Не было ни одного случая инфаркта миокарда, перенесенного больными в сроки до 1 года перед настоящим исследованием. У больных не было нарушений электролитного состава крови, нарушений функции печени, почек, аллергических заболеваний или реакций, синкопальных состояний.

У всех больных диагностирована желудочковая экстрасистолия, которая субъективно проявлялась в ощущении перебоев в работе сердца, существовавшем на протяжении 1 года и более. В большинстве случаев проводившееся ранее лечение антиаритмическими препаратами не давало эффекта или сопровождалось побочными реакциями.

Для включения больных в исследование оценивали частоту желудочковой экстрасистолии и электрокардиографические показатели предсердно-желудочковой проводимости. Для этого не ранее чем через 48 ч после отмены всех кардиотропных препаратов регистрировали ЭКГ в 12 общепринятых отведениях со скоростью движения бумаги 50 мм/с на аппарате «Cardiostat-3Т» (фирма «Siemens», ФРГ). Больных с нарушениями предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости в исследование не включали. Далее у 36 больных регистрировали ЭКГ в 3 стандартных отведениях при скорости движения бумаги 50 мм/мин в течение 15 мин непрерывно. Такую запись повторяли 4 раза на протяжении дня через каждые 4 ч. Определяли суммарное число желудочковых эктопических сокращений (ЖЭС) за 15 мин и вычисляли среднее число ЖЭС в минуту. У всех 36 больных при каждом из 4 измерений этот показатель был больше 10 ЖЭС (в среднем $24,29 \pm 14$ ЖЭС в минуту; $M \pm \sigma$). Ни у одного больного не выявлено синусовой брадикардии (менее 60 в минуту).

Другим 6 больным количественную оценку желудочковой эктопической активности (ЖЭА) проводили с помощью 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ. Использовали аппаратуру фирмы «Del Mag Avionics» (США) с портативными мониторами модели 447 и анализатором аритмий модели 9020А. Определяли среднее количество ЖЭС в час, которое ни у одного больного не было меньше 100 в час. В среднем оно составило 1079 ± 876 ЖЭС в час. У 5 больных зарегистрирована ЖЭА 46 градации по классификации В. Lown и М. Wolf [11], но ни у одного из них не было «пробежек» желудочковой тахикардии, состоявших более чем из 5 ЖЭС подряд, с интервалом R — R менее 350 мс. У 1 больной максимальной была градация 4а.

Всем больным после получения их согласия на исследование проводили острое лекарственное тестирование с внутривенным введением аллапинина. Его эффект контролировали у 36 первых больных с помощью длительной регистрации ЭКГ в стандартных отведениях. Для

этого в день исследования утром больным назначали постельный режим. В течение 15 мин непрерывно регистрировали ЭКГ со скоростью 50 мм/с и 50 мм/мин. Определяли среднее количество ЖЭС в минуту и исходные величины интервалов ЭКГ. Затем внутривенно в течение 5 мин вводили дозу аллапинина. Далее непрерывную регистрацию ЭКГ продолжали 30 мин, определяя за каждые 5-минутные отрезки времени число ЖЭС и выражая их в виде среднего количества ЖЭС в минуту. Затем каждую из этих величин выражали в процентах по отношению к исходному среднему числу ЖЭС в минуту. Каждые 5 мин при скорости записи 50 мм/с измеряли интервалы ЭКГ. 5-минутную регистрацию ЭКГ повторяли на 45, 60, 90, 120 и 180-й минутах. В периоды, когда запись ЭКГ не производилась, за ритмом сердца вели наблюдение по экрану осциллоскопа. Дважды в контрольный период, дважды во время инфузии и в каждый из указанных моментов времени после инфузии препарата измеряли АД методом Н. С. Короткова.

У 6 больных эффекты аллапинина контролировали путем непрерывной 24-часовой регистрации ЭКГ на магнитную ленту. При этом мониторинг начинали немедленно после прекращения контрольного исследования. Определяли общее число ЖЭС за каждый час наблюдения после введения препарата. Если эта величина была меньше значения $M - 3\sigma$ (99% доверительный интервал), определенного при контрольном мониторинге, считали, что уменьшение числа ЖЭС связано с действием препарата.

23 больным аллапинин вводили в возрастающих дозировках, причем 9 из них дважды в разных дозах. Каждое последующее тестирование проводили не ранее чем через 2 сут после первого введения препарата. В результате в 5 случаях доза аллапинина составила 10 мг, в 5 случаях — 15—30 мг и в 7 — более 35 мг (максимально 45 мг).

В дальнейшем еще 13 больным аллапинин вводили в дозе 30 мг, так что острый тест с этой дозой проведен в общей сложности у 18 больных, у которых эффект контролировали путем длительной записи ЭКГ.

Всем 6 больным, у которых эффект контролировали с помощью холтеровского мониторинга ЭКГ, аллапинин вводили также в дозе 30 мг.

В каждом случае введения препарата его эффекты оценивали по изменению числа ЖЭС и продолжительности интервалов ЭКГ: интервала Р—Р или ЧСС, ширины зубцов Р, комплексов QRS, интервалов Р — Q и Q — Т. Величину скорректированного интервала Q — Т ($Q - T_c$) определяли по формуле Базета [8].

В качестве критерия антиаритмического эффекта аллапинина при контроле с помощью прерывающейся записи ЭКГ принимали 100% устранение ЖЭС, наблюдаемое в следующих друг за другом периодах регистрации, охватывающих отрезок времени не менее 30 мин.

Об острой токсичности препарата судили по клиническим анализам крови и мочи, уровням трансаминаз, щелочной фосфатазы, общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина крови, ионов K^+ и Na^+ плазмы крови. Их определяли до и в течение 2—3 сут после введения аллапинина.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия t Стьюдента и парного теста.

Результаты исследования

В I серии больных, у которых контроль осуществляли, путем длительной регистрации ЭКГ, при введении дозы аллапинина 10 мг (в среднем 0,12 мг/кг) антиаритмического эффекта не было достигнуто ни в одном случае (см. таблицу). Он не был получен также при введении

Антиаритмические и побочные эффекты аллапинина при его внутривенном введении в зависимости от дозы

Доза аллапинина		Количество случаев				
мг	мг/кг	всего	Антиаритмический эффект	Побочный эффект		
10	0,12	5	0	0		
15	0,19	5	0	0		
20	0,26	5	0	0		
25	0,32	5	2	1		
30	0,42	5	3	1		
35—45	0,44	7	7	7		

доз 15 мг (в среднем 0,19 мг/кг) и 20 мг (0,26 мг/кг). Побочных эффектов не наблюдалось. При введении дозы 25 мг (0,32 мг/кг) у 2 больных и 30 мг (0,42 мг/кг) у 3 больных получен антиаритмический эффект аллапинина (рис. 1). В то же время отмечены побочные эффекты препарата (по одному случаю при использовании каждой из последних указанных доз). Они проявлялись в головокружении, возникавшем непосредственно после окончания введения препарата и проходившем через 20 и 25 мин соответственно. В каждом из 7 случаев введения дозы аллапинина более 30 мг (в среднем 0,44 мг/кг) был достигнут антиаритмический эффект, но он сопровождался побочным действием препарата. В 2 случаях оно проявлялось в головокружении и чувстве тяжести в голове, в 3 к этим ощущениям добавлялась гиперемия лица, еще в 2 случаях — диплопия. Указанные явления возникали во время введения препарата и сохранялись максимально до 120 мин. Ни в одном случае после введения аллапинина не происходило существенных изменений как систолического, так и диастолического АД. Не было также ни одного случая развития предсердно-желудочковой блокады II степени и уширения комплекса QRS более 50 % от исходного.

Максимальное угнетение ЖЭА, регистрировавшееся у некоторых больных в пределах 3 ч после введения аллапинина, достигалось в разные моменты времени при использовании разных доз препарата. В среднем максимальный эффект приходился на 30, 60, 90, 120 и 120-ю минуты соответственно при введении 10, 15, 20, 25 и 30 мг аллапинина (рис. 2, I). Лишь при дозе выше 30 мг полное устранение ЖЭА достигалось в среднем уже на 15-й минуте. Зависимость средней величины максимального угнетения ЖЭА от дозы препарата при ее увеличении имела сначала линейный характер (рис. 2, II), затем практически отсутствовала, так как подавление экстрасистолии приближалось к 100%. Как видно на рис. 2, зона «плато» кривой начиналась с дозы выше 0,4 мг/кг.

Для 18 больных, каждому из которых вводили 30 мг аллапинина, его доза в среднем составила $0,39 \pm 0,014$ мг/кг. Препарат дал антиаритмический эффект у 11 (61 %) больных. При этом у 3 больных 100% угнетение ЖЭА наблюдалось с 5-й минуты, у 1 — с 10-й, у 2 — с 15-й и

у 5 больных — соответственно с 20, 30, 60, 90 и 120-й минуты. Во всех этих случаях достигнутый эффект сохранялся до конца наблюдения.

Уменьшение числа ЖЭС после введения аллапинина отмечено у всех 18 больных. Уже в

первые 5 мин изменение этого показателя в среднем по группе было значительным (рис.3). В дальнейшем эффект прогрессивно усиливался, но к 30-й минуте его нарастание было

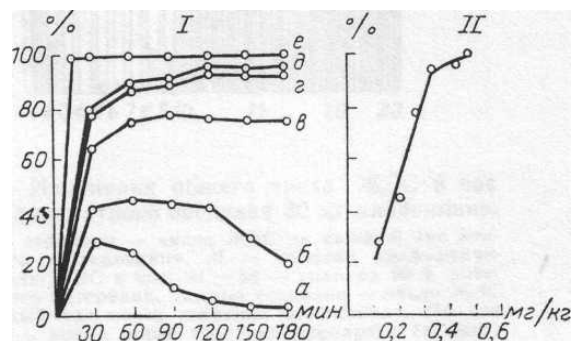


Рис. 2. Подавление ЖЭА после внутривенного введения аллапинина в зависимости от дозы. / — снижение количества ЖЭС в среднем по группам (г %) в зависимости от времени после введения аллапинина (в мин); а — доза 0.12 мг/кг; б — 0.19 мг/кг; в — 0.26 мг/кг; г — 0.32 мг/кг; д — 0.42 мг/кг; е — 0.44 мг/кг; // — зависимость максимального подавления числа ЖЭС (в %) от дозы аллапинина (в мг/кг).

менее выраженным. В этот момент в среднем по группе угнетение ЖЭА достигало 67 ± 37 %. В последующие 15 мин существенного нарастания эффекта не происходило. Однако к 60-й минуте отмечалось дальнейшее снижение числа ЖЭС, которое прогрессировало вплоть до 120-й минуты. В этот момент уменьшение числа ЖЭС достигло в среднем 82 ± 29 %. При дальнейшем наблюдении выраженность эффекта не изменялась.

Частота синусового ритма под действием аллапинина крайне незначительно возрастала, в среднем с 75 ± 8 до 78 ± 8 сокращений в минуту (различия не достоверны).

Отмечено изменение продолжительности интервалов ЭКГ. Зубец Р прогрессивно расширялся, достигая максимального значения на 120-й минуте. В среднем его продолжительность увеличилась с 105 ± 23 до 129 ± 23 мс ($p < 0,001$), или на 23 ± 14 %. Интервал Р—Q удлинился в первые 10 мин (см. рис. 3), затем, постепенно увеличиваясь, достигал максимума на 120-й минуте. В среднем он изменился с 166 ± 34 до 204 ± 32 мс ($p < 0,001$), или на 23 ± 13 %. Наибольшая продолжительность интервала Р—Q, достигнутая на фоне введения аллапинина, составила 260 мс у больного с исходным значением этого интервала 190 мс. Не было ни одного случая развития предсердно-желудочковой блокады II степени и более.

Ширина желудочкового комплекса в исходном состоянии составила в среднем 86 ± 15 мс. Под действием аллапинина она увеличилась у всех больных, кроме двух. У некоторых больных максимальное увеличение составило 30%, в среднем оно достигло 18 ± 9 % ($p < 0,01$). В среднем максимальная ширина комплекса QRS равнялась 102 ± 18 мс. Прирост средней величины этого показателя был наиболее выраженным с 10-й по 30-ю минуту, но достигал максимума к 60-й минуте (см. рис. 3). После этого он несколько уменьшался и оставался на таком уровне до конца наблюдения.

Продолжительность интервала Q—Tс в среднем укорачивалась с 420 ± 38 до 410 ± 34 мс при максимуме действия препарата (различия не достоверны).

АД на протяжении всего периода наблюдения за больными не изменялось на величину более 10 мм рт. ст.

У 8 (44%) больных отмечены побочные действия в виде головокружения, у 5 из них с явлениями диплопии. Они возникали на 4—5-й минуте введения аллапинина и сохранялись на протяжении 20—30 мин.

У 5 из 6 больных, у которых контроль осуществляли с помощью холтеровского мониторирования, достоверное снижение числа ЖЭС начиналось со 2-го часа после введения

аллапинина. Указанный эффект сохранялся у разных больных до 5—12-го часа (в среднем до 7,6 ч). После этого отмечены увеличение количества ЖЭС и его приближение к среднему уровню в контрольном исследовании. Однако в большинстве случаев этот уровень не достигался (рис. 4).

В клинических и биохимических анализах крови и мочи изменений не было обнаружено после однократного или повторного внутривенного введения аллапинина.

Обсуждение

Аллапинин является новым лекарственным антиаритмическим препаратом, представляющим собой гидробромид лаппаконитина, выделяемый из растения *Aconitum leucostomum* [6].

Лаппаконитин давно известен как алкалоид, содержащийся в растениях рода *Aconitum* и *Delphinium* [2, 6, 10] и определяющий наряду с аконитином их токсичность. Отмечено, однако, что лаппаконитин обладает значительно более низкой токсичностью по сравнению с аконитином. Его LD₅₀ при внутривенном введении мышам в 40 раз выше, чем аконитина, что соответствует дозе 7 мг/кг [10]. Для крыс эта величина составляет 5,9 мг/кг [2]. Основу токсичного действия лаппаконитина, как и аконитина, составляют сердечно-сосудистые расстройства [1].

Вместе с тем лаппаконитин в малых дозах проявляет выраженные антиаритмические свойства, не обнаруживая при этом токсических эффектов [2, 3], что позволило рассматривать его как фармакологическое средство антиаритмического действия.

У крыс и кроликов аллапинин в дозе 0,05—0,1 мг/кг внутривенно устраняет желудочковые аритмии, вызванные аконитином, в том числе предупреждает необратимую фибрилляцию желудочков после введения больших доз аконитина [2]. Он предупреждает развитие желудочковых аритмий, вызванных хлоридом бария [2]. У кошек и собак аллапинин в дозе 0,2—0,5 мг/кг внутривенно устраняет аритмии, вызванные электрическим раздражением предсердий и желудочков, а в дозе 0,5—1 мг/кг внутривенно снижает на 70—100% ЖЭА у собак в поздней стадии инфаркта миокарда по Харрису [2]. Таким образом, в экспериментальных исследованиях установлено, что аллапинин не только обладает выраженной антиаритмической активностью, но и имеет большой терапевтический индекс, который значительно превосходит индекс применяющихся в настоящее время антиаритмических препаратов [2, 3].

Однако при клиническом применении терапевтический диапазон доз аллапинина при внутривенном введении является узким, составляя от 0,32 до 0,42 мг/кг. Определяющим моментом здесь служит появление побочных эффектов при сравнительно низких дозах препарата.

При определении эффективной дозы аллапинина в нашем исследовании использованы критерии оценки, отличающиеся от предложенных R. Winkle [12] для определения антиаритмического эффекта препарата в условиях острого лекарственного теста. Это связано с тем, что регистрация ЭКГ производилась с перерывами и достижение надежного результата было возможным только в случае 100% угнетения ЖЭА. Оцененная таким образом антиаритмическая эффективность аллапинина при внутривенном введении показывает, что минимальная доза препарата, при которой достигается терапевтический эффект, составляет приблизительно 0,3 мг/кг, что соответствует терапевтическим дозам в эксперименте на крупных животных. В этих исследованиях оказалось возможным применение доз до 1 мг/кг, при этом не было обнаружено каких-либо токсических эффектов аллапинина. У человека, однако, при использовании доз больше 0,42 мг/кг закономерно развивались побочные эффекты, обусловленные его влиянием на функцию центральной нервной системы. Хотя эти явления носили преходящий характер и не представляли угрозы для состояния больного, они ограничивали возможность дальнейшего увеличения дозы препарата. Важно подчеркнуть, что в указанных дозах аллапинин не оказывал токсического действия в отношении функции миокарда и проводящей системы сердца, характерного для других антиаритмических препаратов. Головокружение, головная боль, диплопия могут возникать при назначении

многих антиаритмических препаратов. Они характерны для лидокаина, мекситила, этмозина, этацизина и др. [5, 7, 9]. Особенность аллапинина состоит в том, что указанные явления развиваются у больных в дозах, при которых еще не обнаруживается достаточно выраженного влияния препарата на функцию проводящей системы сердца, т. е. нейротоксический эффект опережает кардиотоксический. Это свойство предоставляет уникальную возможность избежать тяжелых кардиальных осложнений, связанных с передозировкой препарата.

Побочные действия аллапинина ограничивают возможность применения его высоких доз, однако, несмотря на это, антиаритмическая эффективность препарата при желудочковых аритмиях достаточно высока. Как показывают результаты нашего исследования, при однократном внутривенном введении аллапинин в дозе 0,39 мг/кг был эффективным в 61 % случаев. Для сравнения этацизин в дозе 0,63 мг/кг внутривенно в близких условиях лекарственного теста и у аналогичного контингента больных вызывал полное угнетение ЖЭА в 43% случаев [4]. Требуются дальнейшие исследования для оценки эффективности аллапинина, в том числе в сравнении с другими препаратами, однако очевидно, что он является высокоэффективным средством лечения желудочковых аритмий в дозах, не вызывающих серьезных побочных эффектов.

Кроме антиаритмического действия, аллапинин проявляет другие фармакодинамические эффекты. Практически не влияя на частоту синусового ритма, он вызывает увеличение продолжительности зубца Р, интервала Р—Q и комплекса QRS на ЭКГ. Такие изменения характерны для антиаритмических препаратов класса хинидина [9]. Однако в отличие от хинидина и наиболее близких к нему антиаритмических препаратов (новокаинамид, дизопирамид фосфат) аллапинин не вызывает удлинения интервалов Q—T и Q—Tс. Это приближает его по фармакодинамическим свойствам к этмозину и этацизину [5, 7]. Требуются, однако, дальнейшие экспериментальные и клинические (электрофизиологические) исследования, чтобы детально охарактеризовать механизмы действия аллапинина и определить его место в классификации антиаритмических средств.

Как показывают результаты настоящего исследования, максимальные антиаритмический эффект и изменения показателей ЭКГ наблюдаются лишь ко 2-му часу после внутривенного введения аллапинина. Объяснение этого явления может быть получено только в результате тщательного фармакокинетического изучения препарата. Однако двухфазный характер нарастания эффекта наводит на мысль о существовании антиаритмически активного метаболита аллапинина, который образуется и накапливается в организме через некоторое время после введения препарата. Дополнительным основанием к такому предположению служат результаты токсикологического изучения лаппаконитина, которые указывают на присутствие в моче у крыс наряду с основным алкалоидом значительного количества его дезацетильного метаболита [10]. Со сложностью фармакокинетики аллапинина следует связывать и необычную продолжительность его действия после однократного внутривенного введения.