

## АЛЛАПИНИН® И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА

**С. Соколов**, кандидат медицинских наук  
ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ, Москва  
E-mail: sokolov@astrocard-meditek.ru

*Аллапинин® – антиаритмический препарат, эффективный при лечении широкого спектра нарушений ритма сердца, однако, согласно современным представлениям, его применение ограничивается больными без органических заболеваний сердца.*

**Ключевые слова:** Аллапинин®, желудочковые аритмии, наджелудочковые тахикардии, мерцательная аритмия.

Аллапинин – антиаритмический препарат, разрешенный как клиническому применению с 1989 г. В России за прошедшие 20 лет он прочно удерживал позиции одного из важнейших лекарственных средств (ЛС) при нарушениях ритма сердца, постоянно оставаясь в списке жизненно важных препаратов. Накопление аргументов «за» и «против» препаратов класса I помогло в формировании отношения к этой группе ЛС.

Настоящий обзор, основанный на клинических исследованиях, проводившихся в 1982–1991 гг. в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова ВКНЦ АМН СССР (ныне – ФГУ РКНПК Росмедтехнологий), и материалах более поздних исследований, посвящен оценке результатов клинического изучения Аллапинина с формулировкой современных рекомендаций по его применению.

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

В доклинических исследованиях Аллапинин проявил выраженную антиаритмическую (АА) активность с терапевтическим индексом (ЛД<sub>50</sub>/ЕД<sub>50</sub>), почти на порядок превышающим таковой у стандартных АА-препаратов.

Выявлен ряд особенностей взаимодействия препарата с натриевыми каналами; важная из них – длительное связывание с указанными каналами, что сближает его с ЛС, относящимися к классу IC по классификации Vaughan–Williams.

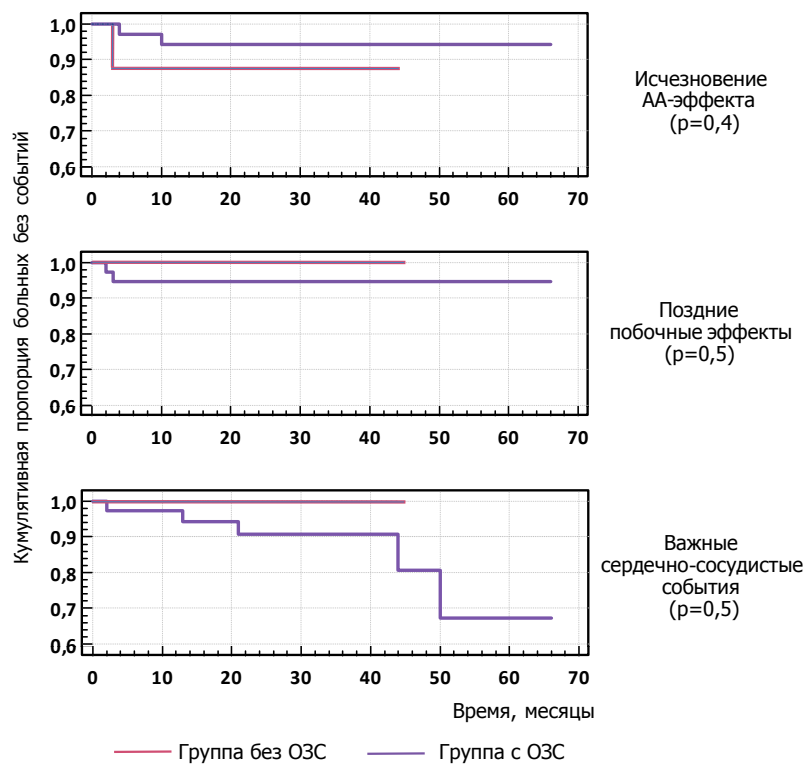
### КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АЛЛАПИНИНА

**Желудочковые аритмии (ЖА)** включают обширную группу нарушений ритма сердца, объединяемых на основе источника патологической импульсации, расположенного в миокарде, и специализированной проводящей системы

желудочков. ЖА могут проявляться как одиночными желудочковыми импульсами различной частоты, так и групповой импульсацией в виде неустойчивой или устойчивой желудочковой тахикардии, вплоть до фатальных фибрилляции и трепетания желудочков. Именно эта взаимосвязь фатальных аритмий с предшествующими ЖА сформировала устойчивое мнение о неблагоприятном прогностическом значении любых из этих нарушений ритма. Однако накопленный опыт свидетельствует о неодинаковом прогностическом значении различных форм ЖА, отсюда важна классификация этих аритмий в зависимости от определяемого ими прогноза. Выделяют доброкачественные ЖА (не имеют собственного прогностического значения), потенциально опасные ЖА (их неблагоприятное прогностическое значение подтверждено в обширных проспективных исследованиях) и злокачественные ЖА (несут непосредственную угрозу развития фатальных аритмий).

**Доброкачественные ЖА** включают одиночную и групповую желудочковую эктопическую активность (ЖЭА), возникающую при отсутствии каких-либо признаков органического поражения сердца. Такие аритмии часто называют идиопатическими. Заметим, что для исключения органического поражения сердца необходимо тщательное обследование пациента с целью выявления ранних стадий ИБС, гипертрофии миокарда и других, скрыто протекающих заболеваний, особенно аритмогенной правожелудочковой дисплазии (кардиомиопатии), а также специфических электрофизиологических феноменов (синдромы Бругада, удлиненного и укороченного интервала QT).

Данная форма ЖА часто протекает бессимптомно, но может сопровождаться тягостными болезненными ощущениями. Сегодня общепризнано, что она не требует специаль-



**Рис. 1.** Результаты длительного лечения Аллапинином больных с ЖА без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и на фоне ОЗС

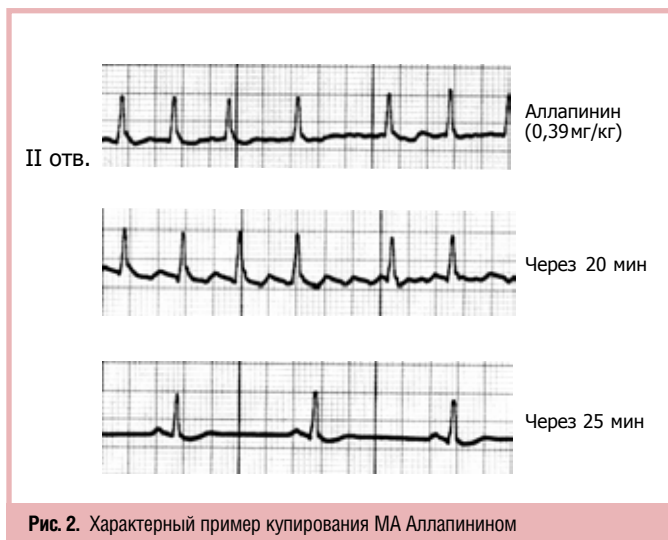


Рис. 2. Характерный пример купирования МА Аллапином

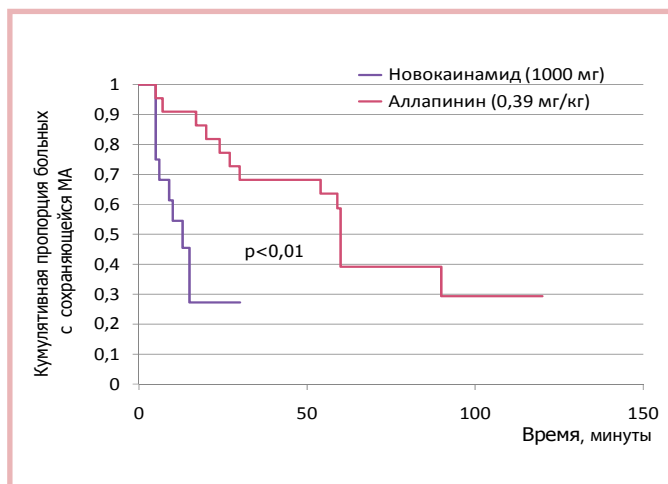


Рис. 3. Динамика восстановления синусового ритма после внутривенного введения Аллапинина и новокаинамида у больных с ФП

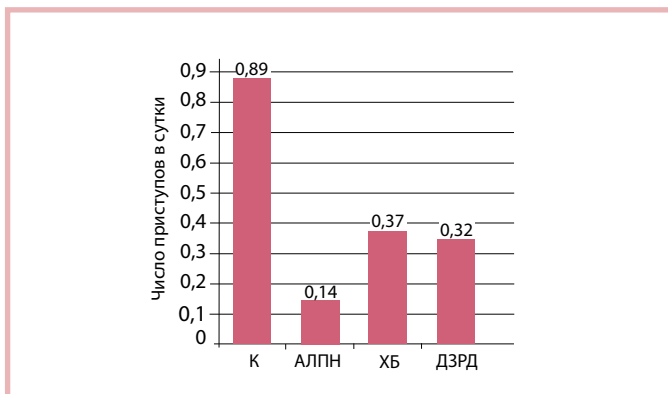


Рис. 4. Сравнительная эффективность Аллапинина, хинидина и дизопирамида у больных с пароксизмальной МА при коротком курсе лечения; К – контроль; АЛПН – Аллапинин; ХБ – хинидин бисульфат; ДЗРД – дизопирамид

ного АА-лечения; прежде всего рекомендуется рациональная психотерапия. Если ее оказывается недостаточно, назначают сначала β-адреноблокаторы (БАБ) и только после этого – другие АА-препараты (с целью снижения частоты ЖЭА для устранения болезненных симптомов). При этом недо-

пустим риск любых неблагоприятных побочных действий. Оптимальным выбором являются препараты класса IC.

Аллапинин (75–150 мг/сут) при доброкачественных ЖА эффективен в 74% случаев, однако почти у половины больных при этом отмечается легкое головокружение, позволяющее продолжить проводимое лечение. При длительном применении Аллапинин сохраняет АА-эффективность, не проявляя поздних побочных эффектов (рис. 1). В отличие от больных с ЖА на фоне органических заболеваний сердца (ОЗС) при доброкачественных ЖА длительное лечение Аллапином не сопряжено с развитием важных сердечно-сосудистых событий – таких как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, смерть от сердечно-сосудистых причин.

Среди желудочковых тахикардий (ЖТ) могут быть выделены формы с относительно благоприятным прогнозом. Эти аритмии представлены в виде *мономорфной* ЖТ, развивающейся у больных при отсутствии каких-либо органических поражений сердца (так называемые идиопатические монорморфные ЖТ). Эффективность АА-препаратов класса I при этих аритмиях достаточно высока; имеется согласованное мнение о целесообразности их использования в лечении данного вида ЖА. Эффективность Аллапинина в этом случае, как показывает первичная оценка, достигает 58% при отсутствии проаритмических эффектов. При длительном рецидивировании ЖТ показатели у больных близки к таковым при ЖТ на фоне ОЗС, но в половине случаев рецидивы свидетельствуют о неэффективности Аллапинина, а в остальных при коррекции дозы можно продолжить успешное лечение препаратом. При наблюдении до 5 лет случаев смерти больных не зарегистрировано.

Крупные контролируемые исследования, в которых показана низкая эффективность препаратов класса I при ЖТ на фоне ОЗС, одновременно продемонстрировали значительно более высокую эффективность препаратов класса III (d, l-сotalол и амиодарон). Но и они существенно уступают имплантируемым кардиовертерам-дефибрилляторам (ИКВД) в предупреждении аритмической смерти у данного контингента больных (исследования AVID, CIDS, CASH). Общепризнанной становится первостепенная роль ИКВД во вторичной профилактике аритмической смерти, а также в ее первичной профилактике (исследования MADIT, MUSTT, SCD-HeFT). При этом актуальной становится АА-лекарственная терапия как мера, направленная на снижение частоты срабатываний ИКВД. Препараты класса III позволяют, во-первых, снизить частоту рецидивов ЖТ и фибрилляции желудочков (ФЖ), требующих кардиоверсии, или снижают частоту сердечных сокращений (ЧСС) при ЖТ, способствуя нормализации ритма с помощью электростимуляции желудочков без нанесения электрического разряда. Во-вторых, эти препараты рекомендуются для лечения так называемого электрического шторма, когда ЖТ и(или) ФЖ возникают с частотой более 3 раз в сутки. Еще одним поводом к назначению АА-препаратов класса III является предупреждение необоснованных срабатываний ИКВД в результате возникновения наджелудочковых аритмий. В последнем случае использование Аллапинина возможно за счет его 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 применяют 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 атриовентрикулярной (АВ) узловой тахикардии она составляет 69%, при наджелудочковой тахикардии, связанной со скрытыми аномальными путями проведения, — 89%, при ортодромной тахикардии у больных с синдромом WPW (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 служат увеличение эффективного рефракторного периода и блокада импульса в ретроградных звеньях цепи циркуляции волны возбуждения («быстрый» путь АВ-узла или аномальный путь проведения).

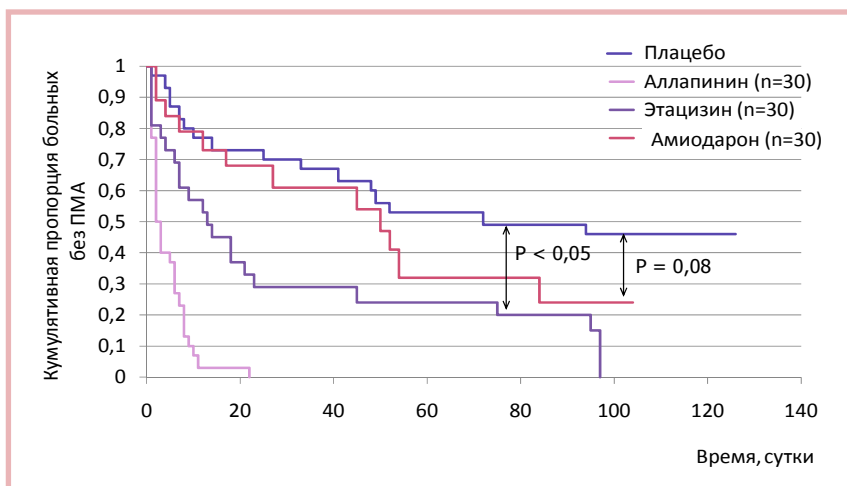
Аллапинин оказывает выраженное действие при подавлении предсердной эктопической активности, что особенно ярко проявляется при лечении хронических монофокусных предсердных тахикардий, при которых назначение препарата внутрь приводит к установлению синусового ритма у 85% больных. Тем не менее первостепенную роль в лечении наджелудочковых тахикардий чаще играют радикальные вмешательства в виде катетерной абляции аритмогенных зон и путей проведения, лежащих в основе данного вида аритмий.

Таким образом, **показанием к назначению Аллапинина** следует считать:

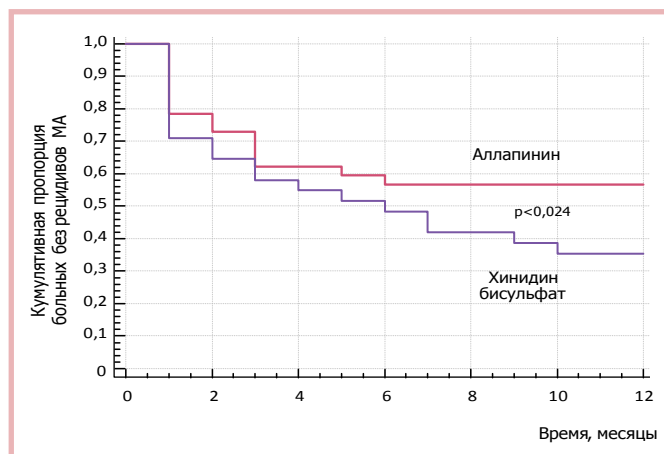
- желудочковую экстрасистолию у больных без ОЗС (как резервное средство при недостаточной эффективности рациональной психотерапии и БАБ);
- мономорфные непрерывно-рецидивирующие и пароксизмальные ЖТ у больных без ОЗС;
- монофокусные предсердные тахикардии, пароксизмальную реципрокную АВ-узловую тахикардию, реципрокные ортодромные тахикардии при наличии дополнительных (манифестирующих и скрытых), путей проведения (как средство 2-го ряда по отношению к катетерной абляции с учетом противопоказаний при ИБС и хронической сердечной недостаточности — ХСН).

**Мерцательная аритмия.** МА — термин, предложенный Г.Ф. Лангом, объединяет 2 важнейшие формы предсердных аритмий — трепетание предсердий (ТП) и фибрилляцию предсердий (ФП). Такое объединение обосновано: 1) частым одновременным существованием этих аритмий; 2) общими подходами к их лечению. В последнем случае могут быть выделены 2 основных стратегии, одна из которых (стратегия контроля частоты) предполагает нормализацию ЧСС во время МА без попыток ее устранения, а другая (стратегия контроля ритма) предусматривает устранение аритмии и последующее предупреждение развития ее повторных эпизодов.

Аллапинин, не обладая способностью снижать дромотропную функцию АВ-узла в антероградном направлении, не может быть инструментом реализации стратегии кон-



**Рис. 5.** Сравнительная эффективность Аллапинина, этацизина и амиодарона у больных с пароксизмальной МА при длительном применении



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

троля частоты. Исключение составляют случаи с МА при синдроме WPW, когда способность Аллапинина блокировать проведение по дополнительному пути оказывается полезной в снижении частоты возбуждения желудочков. В остальном использование Аллапинина при лечении МА целиком относится к реализации стратегии контроля ритма.

Стратегия контроля ритма прежде всего предполагает устранение МА (восстановление синусового ритма). Кардиоверсия может осуществляться с помощью ЛС и немедикаментозными средствами (электроимпульсная терапия, электростимуляция предсердий при изолированном ТП). Для медикаментозной кардиоверсии рекомендуются АА-препараты класс I и III. Установлено, что эффективность медикаментозной кардиоверсии во многом зависит от длительности текущего эпизода МА. Особенно это относится к препаратам класса I, эффективность которых резко снижается через 7 сут от начала аритмии. Поэтому как средство купирования МА Аллапинин изучали только при пароксизмальной форме МА.

После внутривенного введения Аллапинина (0,39 мг/кг) у больных с ФП закономерно снижается частота предсердной импульсации вплоть до трансформации в ТП (в 14% случаев), после чего в 71% случаев происходит восстановление синусового ритма (рис. 2). Отметим, что эффективность новокаи-

мида (1000 мг внутривенно) у тех же больных составляет 69%, при этом указанный эффект развивается через 15 мин после введения новокаинамида и в течение 1,5 ч при применении Аллапинина (рис. 3). По этой причине Аллапинин не может рекомендоваться как средство экстренной кардиоверсии ФП, хотя на его фоне не отмечается артериальной гипотензии (как при использовании новокаинамида) и тенденции к нарастанию частоты желудочковых сокращений при переходе ФП в ТП. При купировании изолированного ТП эффективность кардиоверсии в обоих случаях невелика (соответственно 13 и 25%).

При персистирующей форме МА кардиоверсию Аллапинином не проводили, назначали его, однако, с целью снижения риска раннего рецидивирования МА (внутри в дозе 75–125 мг/сут перед электроимпульсной терапией – ЭИТ). Частота ранних рецидивов на фоне Аллапинина не отличалась от таковой при применении хинидина бисульфата, но через 7 сут после успешной кардиоверсии частота наджелудочковой эктопической активности, оцененная с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ, была значимо ниже при лечении Аллапинином. Сравнение с результатами ЭИТ на фоне БАБ и соталолола, а также других препаратов класса I (этагизин, пропафенон, хинидин) показало, что Аллапинин не влиял на величину порогового импульса кардиоверсии и на непосредственный результат ЭИТ. Однако при использовании несинхронизированного импульса на фоне приема Аллапинина частота развития ФЖ, всегда успешно устраняемая повторным импульсом, была необычно высокой – 9,3% (для сравнения: в 1970–1980-х годах она составляла 2,4%). Дальнейший анализ показал, что столь же высокой частота ФЖ была при премедикации другими АА-препаратами класса I (9,3%), но в группе БАБ и соталолола она составила 3,3%.

Таким образом, существует повышенный риск развития ФЖ при проведении ЭИТ несинхронизированным импульсом с целью устранения МА на фоне приема АА-препаратов класса I, в том числе Аллапинина.

Несмотря на активное внедрение с целью предупреждения повторных эпизодов аритмии методов немедикаментозного лечения (в частности, катетерной абляции), роль медикаментозной терапии остается главенствующей. Аллапинин в этом плане оказался важным дополнением к существующему арсеналу ЛС.

При лечении больных с частыми пароксизмами МА Аллапинин более эффективен в предупреждении приступов, чем традиционные АА-препараты. Изучение в условиях короткого курса лечения (7 сут) при перекрестном сравнении с хинидин бисульфатом (750–1000 мг/сут) и дизопирамид фосфатом (400–600 мг/сут) выявило большую способность Аллапинина снижать частоту приступов (рис. 4), а также полностью устранять аритмию (71 против 18 и 46% соответственно).

В другом сравнительном исследовании у больных с пароксизмальной МА Аллапинин проявил большую, чем этагизин, способность удлинять интервал до 1-го рецидива МА без значимых различий с амиодароном (рис. 5).

При длительном непрерывном лечении Аллапинином больных с пароксизмами МА устойчиво сохранялся достигнутый в коротком курсе АА-эффект. Отмечено, что рецидивы аритмии в большинстве случаев связаны с уменьшением дозы препарата ниже подобранной индивидуально эффективной или прекращением лечения при длительном отсутствии приступов аритмии. Восстановление необходимой дозы препарата или возобновление прерванного лечения, как правило, приводит к положительному результату. В отдельных наблю-

дениях (не подвергнутых пока научному анализу) указывается на возможность истинной ремиссии МА после продолжительного лечения Аллапинином, а также на снижение индивидуальной эффективной дозы препарата по сравнению с исходной.

Вопрос о способности Аллапинина при длительном лечении предупреждать переход пароксизмальной МА в постоянную ее форму пока остается открытым.

При персистирующей форме МА после успешной кардиоверсии рекомендуется для предотвращения повторного развития аритмии назначать АА-препараты для длительного приема. Эффективность этих препаратов разная. Так, Амиодарон к концу 1-го года позволяет сохранять синусовый ритм у 62–69%, соталол – у 38%, а препараты класса I – у 23–50% больных. У Аллапинина этот показатель выше, чем у препарата сравнения хинидин бисульфата – соответственно 57 и 36% (рис. 6). Из рисунка видно, что кривые Каплана–Майера, отражающие динамику убывания числа пациентов с сохраняющимся синусовым ритмом, до конца 3-го месяца практически совпадают, а затем статистически значимо расходятся, указывая на преимущества Аллапинина как средства длительного лечения МА.

Таким образом, Аллапинин – действенное и многостороннее средство лечения больных с МА, однако при формулировке показаний к его назначению при этой аритмии необходимо рассмотреть определенные ограничения.

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

Итак, Аллапинин показан в качестве средства первого ряда для предупреждения повторных эпизодов МА у больных с пароксизмальной и персистирующей ее формами при отсутствии ОЗС, а также при АГ без гипертрофии ЛЖ.

#### ПРИМЕНЕНИЕ АЛЛАПИНИНА В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ЛС

Необходимость в комбинировании Аллапинина с другими АА-препаратами возникает при резистентных формах нарушений ритма. Комбинация с БАБ приводит к усилению АА-действия Аллапинина и устраняет вызванную им синусовую тахикардию. Дозу при данной комбинации подбирают индивидуально для каждого больного и каждого препарата. Выбор БАБ произволен, исключая препараты с внутренней симпатико-миметической активностью. Особо следует выделить комбинацию Аллапинина с соталолом, который наряду

со свойствами неселективного БАБ обладает активностью АА-препарата 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 этих 2 препаратов отсутствуют.

Сообщения о неблагоприятных реакциях при комбинации Аллапинина с другими ЛС разных групп отсутствуют.

### ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЛЛАПИНИНА

В ранние сроки лечения Аллапинином наиболее часто встречаются внекардиальные побочные эффекты. Легкое головокружение, возникающее после очередного приема препарата, большие обычно переносят хорошо.

При более выраженных головокружениях, часто сочетающихся с головной болью и нарушением фиксации взора, может потребоваться снижение дозы препарата. Установлено, что эти симптомы обусловлены высокими концентрациями Аллапинина в плазме крови, для их устранения необходимы меры, направленные на понижение скорости его всасывания из желудочно-кишечного тракта (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 эф-

фекты Аллапинина возникают редко и не всегда требуют отмены препарата. Случаев возникновения или усугубления ХСН, связанных с лечением Аллапинином, не описано.

При длительном лечении Аллапинином побочные эффекты редки. Наиболее часто лечение прекращают при непереносимости побочных действий препарата (головное головокружение). Симптомы, связанные с учащением синусового ритма под действием Аллапинина, легко устраняются комбинацией с БАБ. Напомним, что измельчать таблетки и запивать их теплой водой нельзя.

В заключение отметим, что Аллапинин является высокоэффективным средством лечения широкого спектра нарушений ритма сердца, однако его применение нецелесообразно у больных с выраженными ОЗС и ХСН.

### ALLAPININ® AND CURRENT APPROACHES TO TREATING CARDIAC ARRHYTHMIAS

**S. Sokolov**, Candidate of Medical Sciences

Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

*Allapinin® is an antiarrhythmic agent that is effective in treating a wide range of cardiac arrhythmias; however, its use is limited in patients without organic heart diseases according to the current ideas.*

**Key words:** Allapinin®, ventricular arrhythmias, subventricular tachycardias, atrial fibrillation.

# АЛЛАПИНИН® ритм жизни

Антиаритмическое средство 1С класса  
[www.allapinin.ru](http://www.allapinin.ru)

- 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.



**ВНИМАНИЕ:** ИЗМЕНИЛАСЬ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ!  
НОВАЯ ИНФОРМАЦИЯ НА САЙТЕ [WWW.ALLAPININ.RU](http://WWW.ALLAPININ.RU)



ЗАО «Фармцентр ВИЛАР» - реклама  
117216, Москва, ул. Грина, д.7 тел. (495) 388-47-00  
[www.vilar-farmcenter.ru](http://www.vilar-farmcenter.ru), [info@vilar-farmcenter.ru](mailto:info@vilar-farmcenter.ru)