

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛАПИНИНА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

**В. Юнусов**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**И. Николаева**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**В. Плечев**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**И. Зубарева**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Республиканский кардиологический центр, Уфа

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

**E-mail:** vyunusov@yandex.ru

*Освещен опыт клинического применения Аллапинина у 218 больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование. Все пациенты исходно имели сопутствующие прогностически значимые тахикардии. Проведен сравнительный анализ разных антиаритмических медикаментозных схем.*

**Ключевые слова:** Аллапинин, коронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия.

Операция коронарного шунтирования как метод реваскуляризации миокарда при атеросклеротическом поражении коронарных артерий стала одним из самых распространенных кардиохирургических вмешательств, так как она не только улучшает качество жизни прооперированных пациентов, но и существенно ее продлевает. Однако осложнения ишемической болезни сердца (ИБС), такие как тахикардии (ТА), могут значительно осложнить периоперационный период [3]. Прогностически значимыми формами ТА являются фибрилляция предсердий (ФП) и желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) высоких градаций (IV–V классов по Lown B. и Wolf M., 1971, в модификации Ryan M., 1975). Эти разновидности аритмий увеличивают стоимость и длительность стационарного лечения, могут быть причинами тромбозов, осложнений, способны вызвать прогрессирование сердечной, дыхательной, почечной недостаточности, являться предикторами внезапной смерти.

Считается, что вклад ишемии миокарда в суправентрикулярную аритмическую активность минимален. Большое значение имеют факторы, способствующие изменению морфофункционального состояния предсердий, что, в свою очередь, приводит к нарушению их электрофизиологических характеристик. Хирургическая реваскуляризация миокарда не позволяет в полной мере корригировать морфофункциональные изменения в предсердиях и не оказывает существенного влияния на суправентрикулярную активность [10, 13]. Искусственное кровообращение (ИК) также играет определенную роль в развитии послеоперационных аритмий [14, 17]. Существуют исследования, оценивающие роль аутоиммунного компонента в возникновении ФП [4]. Реваскуляризация миокарда уменьшает риск повторных коронарных событий у пациентов с нарушениями ритма сердца в анамнезе, однако имеет меньшее значение для профилактики ТА [22].

Считается, что частота пароксизмов ФП и ЖЭ высоких градаций до коронарного шунтирования и после него суще-

ственно не меняется, а в раннем послеоперационном периоде число таких эпизодов даже выше [1, 2, 6]. Профилактика эпизодов ТА после коронарного шунтирования – важная задача хирургии ИБС.

В последнее время предварительное лечение β-блокаторами снизило число послеоперационных эпизодов ФП у пациентов после коронарного шунтирования с 40 до 20% [19, 23].

В литературе имеются данные об эффективности при ФП таких антиаритмических препаратов, как соталол, оказывающий β-блокирующее действие и обладающий свойствами антиаритмических препаратов III класса [18, 20], амиодарон [15, 16], ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты [12]. Однако недостатками антиаритмических препаратов III класса являются неконтролируемый кумулятивный эффект, длительный период выведения, а также их способность вызывать брадикардию, поэтому они не могут быть использованы у пациентов с исходно низкой частотой сердечных сокращений (ЧСС).

Другие лекарственные средства – дизопирамид и флекаинид – не исследовались у таких пациентов, отчасти – из-за возможного негативного действия препаратов IC-класса при ИБС [18].

Вопрос об эффективности радиочастотной абляции миокарда предсердий нуждается в дальнейшем изучении, так как проспективных рандомизированных клинических исследований, посвященных этой проблеме, не проводилось, а имеющиеся наблюдения характеризуются небольшим числом пациентов и невысокой продолжительностью [26]. Помимо этого, расширение объема хирургического вмешательства увеличивает операционные риски.

Несмотря на осторожное отношение к антиаритмическим препаратам IC-класса для лечения ТА при ИБС с органическим поражением миокарда, в литературе имеются сведения о их достаточно высокой клинической эффективности именно у данной категории больных [9]. В доступной литературе встречаются отдельные сообщения о применении Аллапинина у прооперированных больных ИБС для купирования приступов ФП [8], а также о его многолетнем профилактическом использовании у больных ИБС с органическим поражением миокарда [5].

Антиаритмический препарат Аллапинин был разрешен МЗ СССР к клиническому применению в 1986 г. В настоящее время его субстанция (лапаконитина гидробромид) производится в НИИ химии растительных веществ Республики Узбекистан (Ташкент), а лекарственная форма Аллапинин, таблетки 25 мг, выпускается ЗАО «Фармцентр ВИЛАР» (Москва). Несмотря на длительный срок использования этого препарата в клинической практике, сведения о результатах его изучения в 90-х годах прошлого века немногочисленны и часто противоречивы [11]. Снижение числа публикаций о клиническом изучении Аллапинина кажется парадоксальным, поскольку многие аспекты его фармакологического действия и областей медицинского применения исследованы явно недостаточно. Во многом это обусловлено тем, что завершение основных клинических исследований Аллапинина совпало с переоценкой взглядов на медикаментозную антиаритмическую терапию, в частности – с осторожностью в отношении использования антиаритмических препаратов IC-класса при лечении разных форм нарушений ритма, что последовало за публикацией результатов исследования CAST [24, 25]. По электрофизиологическим свойствам препарат наиболее близок к

антиаритмическим препаратам IC-подкласса (систематика Vaughan–Williams). Аллапинин, как и другие антиаритмические препараты IC-класса, длительно блокирует «быстрые»  $\text{Na}^+$ -каналы, находящиеся в открытом состоянии. Некоторые особенности электрофизиологических эффектов Аллапинина отличают его от применяемых в настоящее время антиаритмических препаратов IC-класса и определяют качественно иной, чем у них, механизм реализации противоаритмического действия.

К настоящему времени установлено, что аритмогенные эффекты антиаритмических препаратов IC-класса обусловлены нарушением внутрисердечной проводимости (удлинение комплекса *QRS*) и возникновением жизнеугрожающей желудочковой тахикардии, что связано с блокадой быстрых  $\text{Na}^+$ -каналов и антагонистическим влиянием на  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы. Однако в литературе имеются данные об антагонистическом влиянии флекаинида и пропафенона на потенциалзависимые  $\text{K}^+$ -каналы, в частности на  $\text{K}_{\text{v}}11.1$  hERG (Human Ether Related Gene) [21].

Следует отметить, что систематика антиаритмических средств Vaughan–Williams (1971) имеет существенный недостаток: деление антиаритмических препаратов на классы и подклассы достаточно условно, так как подавляющему большинству из них не свойственна абсолютная избирательность действия в отношении тех или иных ионных токов, о чем свидетельствуют современные исследования [7, 21]. Многоцентровые исследования CAST I и CAST II [24, 25], проведенные в 1989 и 1992 г., опирались на опыт применения антиаритмических препаратов энкаинида, флекаинида и морацизина. Аллапинин имеет существенно меньшую доказательную базу, так как период его клинического изучения в нашей стране пришелся именно на время публикации исследований CAST, в которые он не был включен, а их результаты были распространены на него априори.

С другой стороны, метаанализы этих же исследований показали, что названные препараты эффективны в малых дозах и при использовании короткими курсами, и это сопровождается улучшением прогноза у пациентов с органическим поражением миокарда. А если перечисленные препараты применяются в комбинации с  $\beta$ -блокаторами, риск смерти уменьшается, т.е. нивелируется негативный эффект. Приведенные данные подтверждают перспективность продолжения изучения области клинического применения отечественного антиаритмического препарата Аллапинин. Обладая уникальными свойствами, он может оказаться эффективным в предупреждении нарушения ритма сердца у больных ИБС при прямой хирургической реваскуляризации миокарда.

Таким образом, в пользу продолжения изучения Аллапинина свидетельствуют следующие факты:

- подавляющему большинству антиаритмических препаратов не свойственна абсолютная избирательность действия в отношении ионных каналов;
- специфика их взаимодействия с ионными каналами обуславливает их аритмогенность;
- разнообразие их химической природы способствует разнообразию их эффектов.

Клиника Республиканского кардиологического центра (Уфа) имеет достаточный опыт профилактического применения Аллапинина у больных ИБС в периоперационном периоде коронарного шунтирования. В настоящее исследование были включены прооперированные пациенты, имевшие в анамнезе документально подтвержденные пароксизмы ФП (пароксизмальная и персистирующая формы) и ЖЭ

высоких градаций (IV–V классов по Lown B. и Wolf M., 1971, в модификации Ryan M., 1975). Именно у этой категории прооперированных пациентов с ИБС, по нашим данным, высок риск возникновения ТА в послеоперационном периоде. В исследование не включали пациентов: с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями, суправентрикулярными экстрасистолиями, так как эти виды аритмий принято считать прогностически незначимыми; с перманентной формой ФП и большими размерами предсердий; с явлениями ишемической кардиомиопатии и снижением контрактильности миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца (фракция выброса – ФВ –  $\leq 40\%$ ); с тромбами в предсердиях или ЛЖ сердца; с аневризмой ЛЖ; с поражением клапанного аппарата сердца; с недостаточностью кровообращения II–III стадии (по классификации Образцова–Стражеско–Василенко); с дисфункцией щитовидной железы и сопутствующими заболеваниями, при которых требовалось назначение средств, влияющих на хронотропную функцию сердца (сердечные гликозиды, симпатомиметические и психотропные средства).

В основу исследования вошли данные о 218 прооперированных больных ИБС, исходно имевших в анамнезе указанные выше формы ТА. Дизайн клинического исследования: проспективное рандомизированное (конвертным способом с дополнительным «ослеплением» светонепроницаемым материалом), контролируемое одноцентровое.

Описание дизайна исследования и статистическая обработка данных проведены в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» GCP. Были получены:

- информированные согласия пациентов;
- положительное заключение локального этического комитета;
- положительное заключение Управления Росздравнадзора по РБ о соответствии данного клинического исследования нормам Федерального закона №61 от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств». Исследование клинической эффективности Аллапинина у прооперированных больных ИБС не противоречило IV фазе клинических исследований данного нормативного акта.

Возраст больных составил от 38 до 71 года (в среднем –  $55,8 \pm 5,3$  года), мужчин было 204, женщин – 14.

Постинфарктный кардиосклероз отмечен у 160 пациентов. 1 инфаркт миокарда перенесли 106 больных, 2 – 42, 3 – 10, 4 – 2. На фоне нестабильной стенокардии прооперированы 6 пациентов. Функциональный класс (ФК) стабильной стенокардии по классификации Канадского общества кардиологов (CCS) составил  $3,01 \pm 0,23$ , ФК недостаточности кровообращения по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) –  $2,29 \pm 0,57$ .

Из сопутствующих заболеваний артериальная гипертензия отмечена у 164 (75,2%) пациентов, сахарный диабет – у 4 (1,8%).

Коронарография выявила поражение 1 коронарного сосуда у 14 (6,42%) больных, 2 сосудов – у 57 (26,15%), 3 – у 147 (67,43%). Среднее число пораженных артерий –  $2,61 \pm 0,6$ .

Гемодинамически значимое поражение передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) диагностировано у 89,91% больных, огибающей артерии (ОА) – у 77,06%, правой коронарной артерии (ПКА) – у 83,95%.

Показаниями к оперативному лечению служили выраженные стенозы коронарных артерий по данным коронарографии и наличие клинических проявлений стенокардии.

Средняя продолжительность операции составила  $237,23 \pm 61,21$  мин.

В условиях ИК хирургическая реваскуляризация миокарда выполнена у 214 (98,2%) пациентов. 4 больных прооперированы в условиях «off pump». Средняя продолжительность ИК составила  $88,36 \pm 26,01$  мин, а средняя продолжительность окклюзии аорты –  $56,83 \pm 16,81$  мин.

На 1 больного пришлось в среднем  $2,77 \pm 0,46$  сформированного дистального анастомоза (индекс шунтирования). Левая внутренняя грудная артерия в качестве кондуита использовалась у 213 (97,71%) пациентов. У 2 больных ввиду варикозной деформации стволов большой подкожной вены использовались лучевые артерии. У 4 коронарное шунтирование сочеталось с каротидной эндартерэктомией вследствие сопутствующего критического стеноза сонных артерий.

В зависимости от исходного вида ТА все 218 пациентов были подразделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 112 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, во 2-ю – 106 пациентов с ЖЭ IV–V градаций по Lown–Wolf–Ryan. В зависимости от вида профилактической медикаментозной антиаритмической терапии в периоперационном периоде каждая группа была подразделена на 3 подгруппы (рис. 1): 1-я подгруппа – Аллапинин и  $\beta$ -блокаторы; 2-я – амиодарон и  $\beta$ -блокаторы; 3-я –  $\beta$ -блокаторы в режиме монотерапии.

Отбор пациентов в подгруппы 1.1; 1.3; 2.1 и 2.3 производился методом конвертной рандомизации. В подгруппы 1.2 и 2.2 попали больные с исходно подобранной схемой приема амиодарона, так как терапия этим препаратом требует кумуляции.

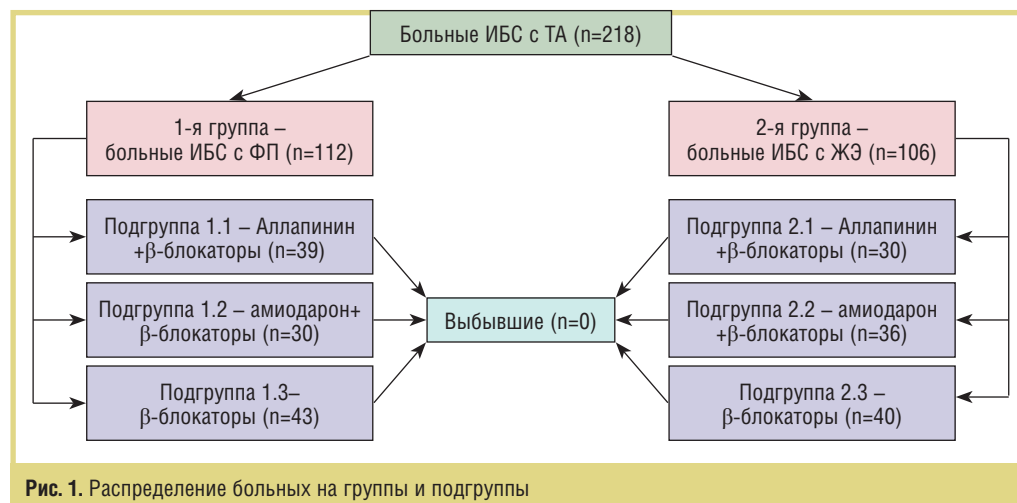


Рис. 1. Распределение больных на группы и подгруппы

Таблица 1

Постинфарктный кардиосклероз у исследуемых больных с ТА						
Показатель	1-я группа (ФП); n=112			2-я группа (ЖЭ); n=106		
	Аллапинин	амиодарон	$\beta$ -блокаторы	Аллапинин	амиодарон	$\beta$ -блокаторы
Постинфарктный кардиосклероз, %	66,7	76,7	76,7	80,0	66,7	75,0

Таблица 2

Основные морфофункциональные показатели сердца у больных с ТА (M±m)						
Показатель	1-я группа (ФП); n=112			2-я группа (ЖЭ); n=106		
	Аллапинин	амиодарон	$\beta$ -блокаторы	Аллапинин	амиодарон	$\beta$ -блокаторы
КДР ЛЖ, см	5,25±0,71	5,29±0,35	5,37±0,68	5,47±0,70	5,37±0,54	5,29±0,64
КСР ЛЖ, см	3,63±0,79	3,61±0,45	3,69±0,78	3,63±0,64	3,71±0,64	3,67±0,57
ЛП, см	3,99±0,48	3,84±0,56	3,84±0,43	3,88±0,44	3,73±0,43	3,94±0,49
ПП, см	4,4±0,63	4,38±0,16	4,64±1,25	4,21±0,54	4,12±0,29	4,07±0,59
ФВ, %	55,9±9,94	53,0±9,32	57,1±9,13	53,0±9,26	57,0±8,59	56,63±7,55
УО, мл	78,27±13,73	78,04±12,79	81,0±21,16	80,67±13,36	82,04±15,34	77,33±17,97
ПЖ, см	2,21±0,40	2,26±0,30	2,12±0,43	2,21±0,26	2,26±0,19	2,15±0,48

**Примечание.** КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; УО – ударный объем; ПЖ – правый желудочек.

Сравниваемые группы и подгруппы больных были сопоставимы по возрасту, полу, ФК стенокардии и сердечной недостаточности, наличию постинфарктного кардиосклероза, тяжести поражения коронарных артерий, основным морфофункциональным показателям сердца. Эти данные подробно представлены в табл. 1–5. Сравнительный статистический парный анализ выявил отсутствие достоверных различий по сравниваемым критериям в клинических группах и подгруппах ( $p > 0,05$  по методам  $\chi^2$  и Манна–Уитни).

Вследствие диффузного стенотически-окклюзионного поражения коронарного бассейна и отсутствия условий для адекватного восстановления кровоснабжения ишемизированного миокарда у 15 пациентов была произведена процедура эндартерэктомии из венечных артерий (см. табл. 3).

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ОТНОШЕНИИ ФП

Аллапинин (лаптаконитина гидробромид, ЗАО «Фармцентр ВИЛАР») больные получали за 7–8 дней до операции и в течение 10–14 дней послеоперационного периода: вточной дозе 75 мг (по 1 таблетке 3 раза в день) до операции и по 1,0–1,5 таблетки после операции. Выраженных побочных явлений, потребовавших отмены препарата, не отмечено.

Амиодарон назначали в таблетках по общепринятой схеме: с 600 мг/сут (по 1 таблетке 3 раза в день) в течение 7 дней,

а затем – по 400 мг/сут (по 1 таблетке 2 раза в день) в течение 7 дней, далее – 200 мг/сут в течение 5 дней с перерывом на 2 дня до выписки из стационара. На момент выписки у всех больных был синусовый ритм. Безопасность антиаритмических препаратов контролировалась по длительности комплекса QRS (удлинения его более чем на 50% от исходного не наблюдалось ни у одного больного) и интервала QT (удлинения не наблюдалось).

Все пациенты до и после операции получали стандартную медикаментозную терапию, включающую в себя: дезагрегантные препараты; антикоагулянты прямого действия; β-блокаторы; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; статины; нитраты; препараты калия и магния; антибиотики; отхаркивающие средства; анальгетики.

Изучали данные клинического осмотра, мониторингования ЭКГ в течение 3 сут после операции и на 7–15-е сутки после операции, а также данные ежедневной ЭКГ после операции в течение 10–12 дней и клинические наблюдения. Препарат считался эффективным при отсутствии эпизодов ТА по данным клинического осмотра, холтеровского мониторингования ЭКГ и ежедневных ЭКГ.

Осложнения в послеоперационном периоде возникли у 23 (10,6%) больных. Послеоперационный инфаркт миокарда диагностирован у 6 (2,8%) больных. По поводу послеоперационного кровотечения повторно были оперированы 5 (2,3%) больных. Летальных случаев не было.

Препарат считался неэффективным при возникновении хотя бы 1 стойкого (>30 с) эпизода ФП, которые регистрировались чаще на 2–3-и сутки послеоперационного периода (рис. 2).

Средняя частота желудочковых сокращений при эпизоде ФП в группе Аллапинина составила 122,0±5,3 в минуту, в группе амиодарона – 126,0±5,3 в минуту, в группе β-блокаторов – 128,0±4,3 в минуту. Средняя ЧСС после восстановления синусового ритма на фоне терапии β-адреноблокаторами составила 68,0±4,7 в минуту, при приеме амиодарона – 70,0±4,4 в минуту, Аллапинина – 72,0±7,3 в минуту.

В течение 24 ч с момента возникновения эпизода ФП синусовый ритм был восстановлен у всех пациентов. Для этого использовались: внутривенная инфузия амиодарона в дозе 450–600 мг; инфузия препаратов калия и магния (чаще – в 1-й подгруппе); одновременное назначение амиодарона и Аллапинина; кардиоверсия (чаще – во 2-й и 3-й подгруппах).

На момент выписки у всех больных сохранялся стойкий синусовый ритм. Эффективность препаратов в предупреждении эпизодов ФП в послеоперационном периоде коронарного шунтирования представлена на рис. 3 (p<0,05), достоверность различий эффективности изученных схем медикаментозной терапии в отношении ФП – в табл. 6.

Таким образом, в группе принимавших в периоперационном периоде только β-блокаторы эпизоды ФП возникли у 40 (95,3%) пациентов, в группе принимавших с профилактической целью амиодарон – у 16 (53,3%), в группе принимав-

Таблица 3

**Коронарная эндартерэктомия у больных с ТА**

Подгруппа	Число больных
1.1	n=3 (ПКА)
1.2	n=3 (ПКА – 1; ПМЖА и ПКА – 2)
1.3	n=2 (ПКА – 1; ПКА и ОА – 1)
2.1	n=3 (ПКА – 2; ПКА и ПМЖА – 1)
2.2	–
2.3	n=4 (ПКА – 2; ПМЖА – 1; ПКА и ПМЖА – 1)

Таблица 4

**Продолжительность ИК и окклюзии аорты у больных с ТА (M±m)**

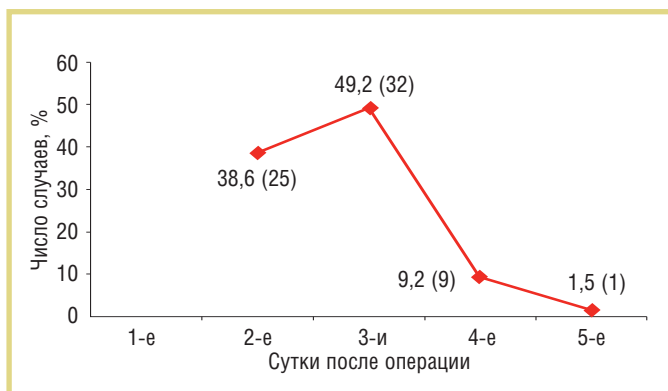
Подгруппа	Продолжительность ИК, мин	Продолжительность окклюзии аорты, мин
1.1 (n=39)	85,64±29,22	54,33±19,51
1.2 (n=30)	83,86±17,27	59,04±13,07
1.3 (n=43)	94,04±33,87	57,41±19,56
2.1 (n=30)	91,21±24,25	55,68±10,72
2.2 (n=36)	84,03±22,63	56,37±17,75
2.3 (n=40)	91,63±27,13	58,50±18,54

Таблица 5

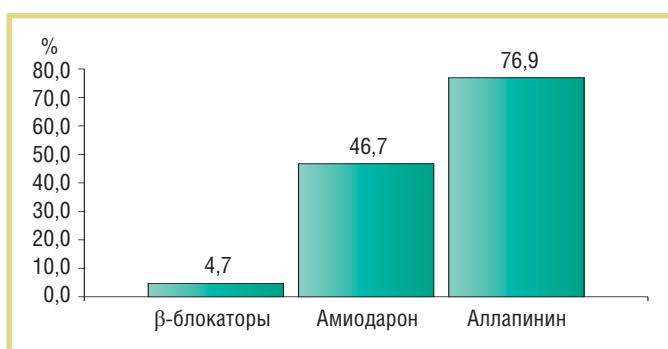
**Сравнительный анализ сопоставимости подгрупп больных ИБС с ТА (p по методам Манна-Уитни и χ²)**

Признак	Подгруппа больных					
	1.1 и 1.2	1.2 и 1.3	1.1 и 1.3	2.1 и 2.2	2.1 и 2.3	2.2 и 2.3
Возраст	0,314112	0,670070	0,943416	0,956829	0,635841	0,532505
ФК стенокардии	1,000000	0,736601	0,724214	1,000000	1,000000	1,000000
ФК ХСН	0,707481	0,515505	0,741687	0,670861	0,803188	0,843312
КДР ЛЖ	0,240339	0,593306	0,492457	0,667999	0,250639	0,396519
КСР ЛЖ	0,451747	0,785948	0,671648	0,614731	0,979808	0,651854
ПЖ	0,738768	0,068376	0,164137	0,310793	0,677631	0,353242
ЛП	0,489142	0,670861	0,281897	0,197274	0,577665	0,080404
ПП	0,716860	0,575157	0,791337	0,966293	0,526169	0,506721
ФВ	0,199464	0,062308	0,749129	0,119419	0,131704	0,704158
УО	0,869003	0,924826	0,919944	0,858427	0,478481	0,328827
Число пораженных артерий	0,467672	0,217461	0,577457	0,119184	0,360811	0,492331
Индекс шунтирования	0,628257	0,707215	0,922335	0,699250	0,660583	0,460137
Продолжительность ИК	0,265099	0,688069	0,304147	0,870215	0,427936	0,317263
Продолжительность окклюзии аорты	0,141831	0,816961	0,299767	0,290003	0,662030	0,451092

**Примечание.** ХСН – хроническая сердечная недостаточность.



**Рис. 2.** Частота возникновения эпизодов ФП в раннем послеоперационном периоде

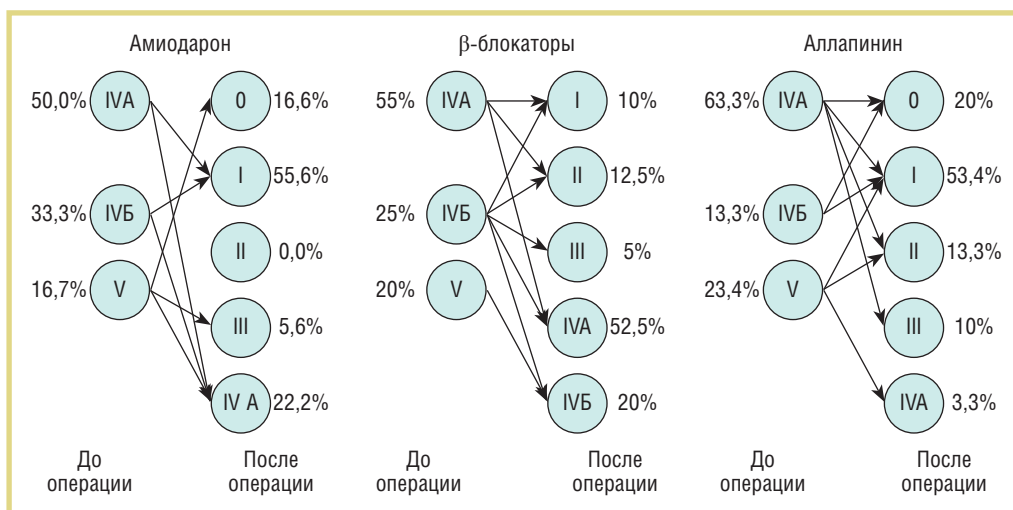


**Рис. 3.** Эффективность профилактической антиаритмической терапии в группе прооперированных больных с ФП

Таблица 6

**Достоверность различий эффективности применявшихся схем антиаритмической терапии у прооперированных больных с ФП**

Показатель	Подгруппа больных		
	1.1 и 1.2	1.1 и 1.3	1.2 и 1.3
Достоверность	$\chi^2=5,4733$ $p=0,0198$	$\chi^2=41,9063$ $p=0,0005$	$\chi^2=41,9063$ $p=0,0005$



**Рис. 4.** Динамика градации желудочковой экстрасистолии на фоне разных схем антиаритмической терапии

ших Аллапинин эпизоды ФП, несмотря на увеличение дозы препарата, сохранились у 9 (23,1%) больных. Сравнительный статистический анализ выявил достоверно большую эффективность Аллапинина в отношении ФП, чем других антиаритмических препаратов.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ОТНОШЕНИИ ЖЭ**

Антиаритмический препарат мы считали неэффективным при сохранении в периоперационном периоде, несмотря на профилактическую терапию, парных мономорфных и полиморфных ЖЭ, групповых ЖЭ, эпизодов желудочковой тахикардии.

У пациентов, принимавших Аллапинин и амиодарон, в послеоперационном периоде при суточном мониторинговании ЭКГ наблюдалось уменьшение общего числа ЖЭ в сутки и снижение их градации по классификации Lown–Wolf–Ryan. У 6 человек в группе Аллапинина и 6 – в группе амиодарона на фоне приема антиаритмического препарата желудочковая эктопическая активность вообще не регистрировалась. В группе пациентов, получавших только β-блокаторы, достоверного снижения числа ЖЭ после операции не отмечалось. Динамика градации желудочковой экстрасистолии и сравнительная эффективность применявшихся профилактических антиаритмических схем в послеоперационном периоде представлена на рис. 4 и 5. Видно, что наибольшая положительная динамика градаций ЖЭ наблюдалась в группе больных, принимавших Аллапинин, наименьшая – при приеме β-блокаторов.

В группе принимавших в периоперационном периоде только β-блокаторы ЖЭ высоких градаций сохранились у 29 (72,5%) пациентов, в группе принимавших с профилактической целью амиодарон – у 8 (22,2%), в группе принимавших Аллапинин – у 1 (3,3%). Применение Аллапинина у пациентов с ЖЭ высоких градаций оказалось достоверно более эффективным, чем других антиаритмических препаратов (табл. 7).

Сравнение результатов клинического применения названных антиаритмических препаратов у прооперированных больных ИБС с ТА выявило следующие особенности. Наличие у больных ИБС в анамнезе ФП (пароксизмальной и персистирующей) и ЖЭ высоких градаций является предиктором высокого риска возникновения их в раннем послеоперационном периоде.

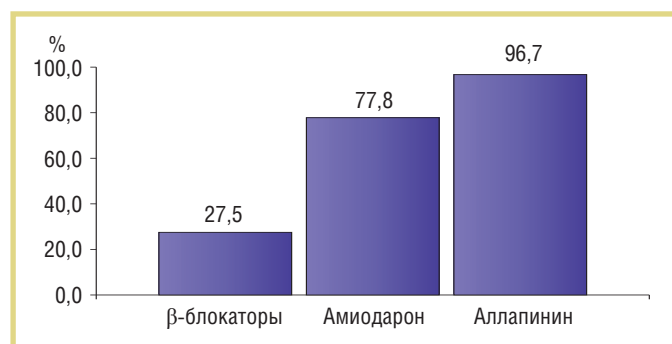
По нашим данным, частота их возникновения в послеоперационном периоде у больных, получавших только базисную терапию β-блокаторами, составила соответственно 95,3 и 72,5%. Применение β-блокаторов в качестве базовой антиаритмической монотерапии в некоторых случаях недостаточно эффективно.

Эффективность изученных нами антиаритмических схем больше проявлялась в отношении ЖЭ (рис. 6, табл. 8). ФП были более устойчивы к антиаритмической терапии. Аллапинин предупре-

ждал возникновение пароксизмов ФП у 76,9% пациентов, амиодарон – у 46,7%, β-блокаторы – у 4,7%. В отношении подавления желудочковой экстрасистолии амиодарон и β-блокаторы проявляли более высокую эффективность, подтвержденную сравнительным статистическим анализом. Однако при изучении эффективности Аллапинина в отношении ФП и ЖЭ достоверных различий мы не получили ( $\chi^2=0,13$ ;  $p=0,7230$ ).

Таким образом, изучение эффективности названных схем антиаритмической терапии показало, что госпитально-

контролируемое профилактическое назначение коротким курсом сочетания Аллапинина и β-блокаторов прооперированным больным ИБС с сохраненной ФВ ЛЖ сердца и невыраженными явлениями сердечной недостаточности является безопасным и одним из наиболее эффективных способов профилактики возникновения эпизодов ТА. Пациентам с высоким прогностическим риском возникновения ТА рекомендовано превентивно назначать профилактическую антиаритмическую терапию на весь периоперационный период.

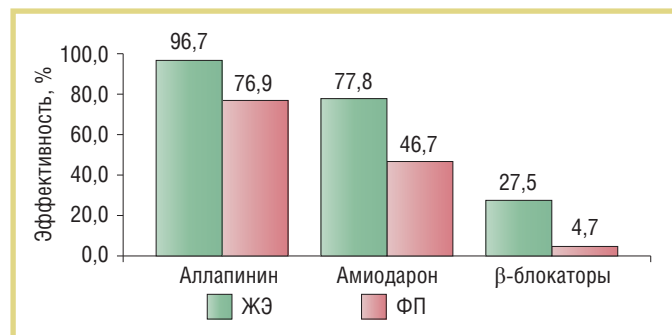


**Рис. 5.** Эффективность профилактической антиаритмической терапии в группе прооперированных больных с ЖЭ высоких градаций ( $p<0,05$ )

Таблица 7

**Достоверность различий эффективности разных схем антиаритмической терапии у прооперированных больных с ЖЭ**

Показатель	Подгруппа больных		
	2.1 и 2.2	2.1 и 2.3	2.2 и 2.3
Достоверность	$\chi^2=4,9600$ $p=0,0260$	$\chi^2=19,2173$ $p=0,0005$	$\chi^2=17,2125$ $p=0,0006$



**Рис. 6.** Сравнение эффективности каждого антиаритмического препарата в отношении ФП и ЖЭ

Таблица 8

**Достоверность различий эффективности антиаритмических препаратов в отношении ФП и ЖЭ**

Показатель	Подгруппа больных		
	1.1 и 2.1	1.2 и 2.2	1.3 и 2.3
Достоверность	$\chi^2=0,13$ $p=0,7230$	$\chi^2=6,84$ $p=0,0089$	$\chi^2=6,55$ $p=0,0105$

## Литература

1. Бокерия Л.А., Зарубина Е.Ю. Возможности прогнозирования развития послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006; 2: 21–8.
2. Бойцов С.А., Кофаль Л.А., Фролов А.А. и др. Динамика нарушений сердечного ритма после хирургического лечения ИБС по данным суточного мониторинга ЭКГ // Вестн. аритмологии. – 1999; 13: 5–9.
3. Бузиашвили Ю.И., Хананашвили Е.М., Сигаев И.Ю. и др. Динамика показателей вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца до и после операции прямой реваскуляризации миокарда // Кардиология. – 2002; 7: 12–5.
4. Дедкова А.А., Кологривова И.В., Сулова Т.Е. и др. Роль воспаления при фибрилляции предсердий // Сиб. мед. журн. – 2009; 24 (1): 55.
5. Дмитриева О.А. Пути оптимизации терапии аллапинином при нарушениях ритма и проводимости сердца. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 2012; 25 с.
6. Кандинский М.Л., Козлов Б.Н., Антонченко И.В. и др. Возникновение суправентрикулярных нарушений ритма сердца у больных в раннем послеоперационном периоде при аортокоронарном шунтировании // Progress in Biomedical Research, Supplement A. – 2000; №2, Том 5.
7. Кодиров С.А., Журавлев В.Л., Сафонова Т.А. и др. Суперсемейство потенциалзависимых К<sup>+</sup>-каналов: структура, функции и патология // Цитология. – 2010; 52 (9): 697–714.
8. Замотаев Ю.Н., Кремнев Ю.А., Гриненко Н.А. и др. Оценка эффективности препарата аллапинин у больных ИБС с нарушениями ритма сердца при использовании суточного ЭКГ-мониторирования в качестве информативного метода контроля // Рус. мед. журн. – 2003; 9 (11): 14–20.
9. Миллер О.Н., Скурихина О.Н., Старичков С.А. и др. Возможно ли применение антиаритмиков I С класса у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка // Сиб. мед. журн. – 2009; 24 (1): 99.
10. Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Кисилева И.В. и др. Динамика вариабельности ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования // Кардиология. – 2003; 7: 21–6.
11. Соколов С.Ф. Результаты клинического изучения препарата аллапинин и современные подходы к лечению больных с нарушениями ритма сердца // Вестн. аритмологии. – 2011; 64: 60–70.
12. Татарский Б.А. Использование ω-3 полиненасыщенных жирных кислот для профилактики фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2007; 6 (2): 52–7.
13. Филлипов В.Ю., Никитин А.Э., Свистов А.С. и др. Сравнительная характеристика аритмической активности у больных ИБС до и после реваскуляризации миокарда // Вестн. аритмологии. – 2002; 28: 29–32.
14. Arom K., Flavin T., Emery R. et al. Should «off pump» CABG be offered as a preferred treatment? Proceeding of International Society for Minimally Invasive Cardiac Surgery. Paris, France, 1999.
15. Chapman M., Moran J., Fathartaigh M. et al. Management of atrial tachyarrhythmias in the critically ill: a comparison of intravenous procainamide and amiodarone // Intensive Care Med. – 1993; 19: 48–52.
16. Daoud E., Strickberger S., Man K. et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery // N. Engl. J. Med. – 1997; 337: 1785–91.
17. Edmunds L. Jn. Why cardiopulmonary bypass makes patients sick? Advances in cardiac surgery / St. Louis.: Mosby, 1995; p. 131–67.

18. Gold M., O'Gara P., Buckley M. et al. Efficacy and safety of procainamide in preventive supraventricular arrhythmias after coronary bypass surgery // Am. J. Cardiology. – 1996; 78: 975–9.

19. Mayr A., Knotner H., Pajk W. et al. Risk factors associated with new-onset tachyarrhythmias after cardiac surgery - a retrospective analysis // Anaesthesiol. Scand. – 2001; 45: 543.

20. Parikka H., Toivonen, L. et al. Comparison of sotalol and metoprolol in the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery // Cardiovasc. Pharmacol. – 1998; 31: 67–73.

21. Paul A., Witchel H., Hancox J. Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by flecainide and comparison with quinidine, propafenone and lignocaine // Br. J. Pharmacol. – 2002; 136 (5): 717–29.

22. Rodney H. The significance and management of postoperative arrhythmias. Core Curriculum on Cardiac Arrhythmias. European society of cardiology. Moscow, 2004.

23. Stamou S. et al. Stroke after coronary artery bypass - Incidence, predictors, and clinical outcome // Stroke. – 2001; 7 (32): 1508–12.

24. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 1989; 321: 406–12.

25. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST II) Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. – 1992; 327: 227–33.

26. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of cardiology and European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Belgium, 2010.

---

## **EXPERIENCE WITH ALLAPININE IN THE PERIOPERATIVE PERIOD OF CORONARY BYPASS GRAFT SURGERY**

**V. Yunusov**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **I. Nikolaeva**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; Professor **V. Plechev**<sup>2</sup>, MD; **I. Zubareva**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>Republican Cardiology Center, Ufa

<sup>2</sup>Baskir State Medical University, Ufa

*The paper covers the experience in clinically using allapinine in 218 patients with coronary heart disease after coronary bypass graft surgery. All the patients had at baseline a history of concomitant prognostically important tachyarrhythmias. Different antiarrhythmic drug regimens were comparatively analyzed.*

**Key words:** allapinine, coronary bypass graft surgery, coronary heart disease, atrial fibrillation, ventricular premature beats.