

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ РИТМА СЕРДЦА

А. Котляров¹, доктор медицинских наук,
Т. Карякина², кандидат медицинских наук,
О. Дмитриева², кандидат медицинских наук

¹Обнинский институт атомной энергетики – филиал
Федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего профессионального образования
«Национальный исследовательский
ядерный университет «МИФИ»»

²Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарева, Саранск

E-mail: kaa97@rambler.ru

Представлены результаты исследования эффективности длительного приема антиаритмического препарата Аллапинин (лаппаконитина гидробромид) у пациентов с тахикардиями. Показано, что Аллапинин является безопасным средством лечения нарушений ритма сердца, достоверно снижает число пароксизмов наджелудочковых и желудочковых тахикардий, не ухудшает инотропную функцию сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, Аллапинин, фибрилляция предсердий, желудочковые нарушения ритма.

Аллапинин (лаппаконитина гидробромид) – антиаритмический препарат I класса, разработанный в конце 1970-х годов и разрешенный к клиническому применению в 1986 г. Несмотря на длительный срок его использования в клинической практике, современная доказательная база эффективности и безопасности длительного применения Аллапинина у пациентов с органическими поражениями сердца отсутствует. Представленные в периодической печати сведения свидетельствуют о его высокой противоаритмической активности, в том числе у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) при длительности лечения до 6 лет (Соколов С.Ф., 2010) [1–4], но эти исследования проводились в небольшом числе лечебных центров. Поэтому представляет большой интерес анализ результатов применения Аллапинина в разных лечебных учреждениях.

Целью работы было изучить противоаритмическую активность и риск развития побочных эффектов при длительном применении Аллапинина в Республике Мордовия у пациентов с нарушениями ритма сердца.

В исследование включили 40 стационарных больных (19 мужчин и 21 женщину) в возрасте от 49 до 76 лет (средний возраст – 65 ± 2 года); больные прошли клиническое обследование по специально разработанным протоколам, одобренным этическим комитетом.

Критерии включения в исследование: возраст >18 лет; наличие впервые выявленных и хронических нарушений ритма сердца разных генеза и локализаций; получение информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III стадии; наличие имплантированного электрокардиости-

мулятора; нестабильность клинического состояния; тяжелые соматические заболевания – почечная и (или) печеночная недостаточность, онкологическая патология; беременность и лактация; психические расстройства; злоупотребление алкоголем или наркотиками; предполагаемая низкая приверженность пациента исследованию; отказ от участия в исследовании или от подписания информированного согласия.

Анализировали: основной и сопутствующий диагнозы; вид и число экстрасистол, тахикардий; сопутствующие брадикардии; суточные дозы Аллапинина и продолжительность курса лечения; комплексную терапию; динамику жалоб на фоне лечения; эффективность лечения. Жалобы изучали по разработанному нами критериям: каждая жалоба на сердцебиение, перебои, замирание в работе сердца, головокружение приравнивалась к 2 баллам, их отсутствие – к 0 баллов. Данные суммировались по каждому больному. Затем рассчитывалась средняя выраженность жалоб в баллах до лечения и на фоне приема Аллапинина.

Для оценки эффективности лечения изучены: параметры ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) до и на фоне терапии.

Запись ЭКГ осуществляли с помощью регистратора Fukuda Denshi Cardimax FX 326U. При анализе ЭКГ учитывали: частоту сердечных сокращений (ЧСС), интервалы PQ , QT_{min} , QT_{max} , комплекс QRS .

Для ХМ ЭКГ использовались системы Икар и Миокард-Холтер. При оценке данных ХМ ЭКГ анализировали $ЧСС_{min}$, $ЧСС_{max}$, число наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ), желудочковых экстрасистол (ЖЭ), пароксизмов наджелудочковой тахикардии (НЖТ), желудочковой тахикардии (ЖТ).

ЭхоКГ проводилась на аппарате Xario модели SSA-660A фирмы Toshiba в одномерном (М) и двухмерном (В) режимах, визуализация структур сердца – из парастеральной и верхушечной позиции. По ЭхоКГ определяли: размер левого предсердия, см; конечный диастолический размер (КДР, см) левого желудочка (ЛЖ); конечный систолический размер (КСР, см) ЛЖ; фракцию выброса (ФВ, %): $ФВ = УО / КДО \times 100$ (норма: 55–75%), где УО – ударный объем; КДО – конечный диастолический объем. КДР и КСР ЛЖ, ФВ определяли методом Teichholz.

В схеме лечения больных применяли Аллапинин в таблетках по 25 мг производства ЗАО «Фармцентр ВИЛАР».

Результаты исследования обработаны методом вариационной статистики с помощью пакета программ Microsoft Office 2007. Математическая обработка результатов включала в себя расчет среднего арифметического (M), ошибок среднего арифметического (m), достоверности различий среднего арифметического (p) с помощью t -критерия Стьюдента.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Пациенты, включенные в исследование, по продолжительности приема препарата разделились следующим образом: в течение 7 лет (с января 2000 г. по май 2007 г.) антиаритмик принимали 5 (12,5%) пациентов; в течение 6 лет – 1 (2,5%); 5 лет – 1 (2,5%); 4 лет – 5 (12,5%); 3 лет – 12 (30%); 2 лет – 6 (15%); 1 года – 10 (25%).

Суточная доза препарата при стационарном лечении составила: 25 мг – у 1 (2,5%) человека; 37,5 мг – у 18 (45%); 50 мг – у 5 (12,5%); 62,5 мг – у 1 (2,5%); 75 мг – у 15 (37,5%). Поскольку различий антиаритмического действия Аллапинина в группах с суточными дозами 25; 37,5 и 50 мг не выявлено, в дальнейшем эти больные были объединены в 1 группу. Аналогично объединены в 1 группу больные, получавшие пре-

парат в дозах 62,5 и 75 мг. Таким образом, при стационарном лечении 24 (60%) человека принимали Аллапинин в суточной дозе 25–50 мг (1-я группа), 16 (40%) – в суточной дозе 62,5–75,0 мг (2-я группа).

Исходно по результатам анализа амбулаторных карт выявлялись следующие нарушения ритма: НЖЭ – у 32 (82%) человек, ЖЭ – у 26 (65%). ЖЭ I градации по классификации Lown регистрировались у 12 (30%) пациентов, II – у 15 (37,5%), III – у 5 (12,5%), IVA – у 4 (10%), IVB – у 3 (7,5%). ЖЭ V градации, или пароксизмы ЖТ – у 9 (22,5%), пароксизмы НЖТ – у 14 (35%), мерцания предсердий (МП) – у 10 (25%), трепетания предсердий (ТП) – у 7 (17,5%), пароксизмы тахикардии на фоне синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) – у 3 (7,5%).

Выявленные нарушения ритма наблюдались на фоне синдрома слабости синусового узла у 23 (57,5%) пациентов. Из них у 17 (42,5%) была синусовая брадикардия, у 11 (27,5%) – синдром брадикардии-тахикардии, у 14 (35%) – синатриальная блокада II степени; атриовентрикулярная блокада выявлена у 18 (45%) больных: у 8 – I степени, у 9 – II, у 1 – III; эпизоды миграции ритма по предсердиям определены у 8 (20%) больных, предсердного ритма – у 4 (10%). Транзиторный WPW-синдром зарегистрирован у 3 (7,5%) больных, синдром короткого PQ – у 1 (2,5%), блокада правой ножки пучка Гиса – у 5 (12,5%), блокада левой ножки пучка Гиса – у 3 (7,5%); табл. 1.

В качестве основного заболевания, вызвавшего нарушения ритма сердца, ИБС диагностирована у 36 (90%) пациентов. Из них у 31 (77,5%) была стабильная стенокардия напряжения: I функционального класса (ФК) – у 2 (5%), II ФК – у 7 (17,5%), III ФК – у 22 (12,5%); у 5 (12,5%) больных был аритмический вариант ИБС, у 8 (20%) – постинфарктный кардиосклероз. Из остальных заболеваний диагностированы вторичная миокардиодистрофия – у 2 (5%) пациентов, постмиокардитический кардиосклероз – у 2 (5%).

Выявлены следующие сопутствующие заболевания и синдромы: ХСН – у 32 (80%) человек, из них ХСН IА стадии – у 15 (37,5%), ХСН IБ стадии – у 17 (42,5%); артериальная гипертензия (АГ) – у 31 (78%) пациента, из них I степени – у 2 (5%), II степени – у 5 (12,5%), III степени – у 24 (60%).

Все больные в качестве антиаритмической терапии получали Аллапинин *per os* амбулаторно и стационарно. При амбулаторном приеме 26 (65%) больных получали его в суточной дозе 25–50 мг, 14 (35%) – в суточной дозе 62,5–75,0 мг. В условиях стационара (в среднем по 9–10 дней 1–2 раза в год) Аллапинин назначали в суточной дозе 25–50 мг 24 (60%) пациентам, в суточной дозе 62,5–75,0 мг – 16 (40%).

Комплексная терапия включала в себя следующие препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – у 36 (90%) больных, β -адреноблокаторы – у 31 (77,5%), нитраты – у 26 (17,5%) в средних терапевтических дозах.

Таблица 1
Виды нарушений ритма в исследуемой группе больных до начала лечения Аллапинином; абс. (%)

Тахикардии		Брадикардии		Экстрасистолы	
м.	ж.	м.	ж.	м.	ж.
10 (25)	13 (32,5)	12 (40)	19 (47,5)	16 (40)	23 (57,5)
Всего 33 (82,5)		31 (77,5)		39 (97,5)	

Примечание. М – мужчины, ж – женщины.

При приеме Аллапинина в дозе 25–50 мг/сут до лечения средний балл выраженности жалоб составил 4,84±0,29, на фоне лечения – 0,51±0,13, при дозе 62,5–75,0 мг/сут – соответственно 4,24±0,18 и 0,38±0,14. Таким образом, на фоне лечения выраженность жалоб уменьшилась при дозе Аллапинина 25–50 мг/сут на 89% (p<0,05), при дозе 62,5–75,0 мг/сут – на 91% (p<0,05); табл. 2.

По результатам ЭКГ: ЧСС в 1-й группе до лечения составила в среднем 68±7 в минуту, на фоне лечения (Аллапинин: 25–50 мг/сут) – 70±8 в минуту, во 2-й группе – (Аллапинин: 62,5–75,0 мг/сут) – соответственно 76±11 и 69±6 в минуту, т.е. увеличилась на 5% (p>0,05) у пациентов 1-й группы и уменьшилась на 7% (p>0,05) у пациентов 2-й группы.

Таблица 2

Выраженность жалоб (M±m)		
Доза	Число больных	Средний балл
25–50 мг/сут:	до лечения	4,84±0,29
	после лечения	0,51±0,13*
62,5–75,0 мг/сут:	до лечения	4,24±0,18
	после лечения	0,38±0,14*

Примечание. * – различия с исходными значениями достоверны при p<0,05.

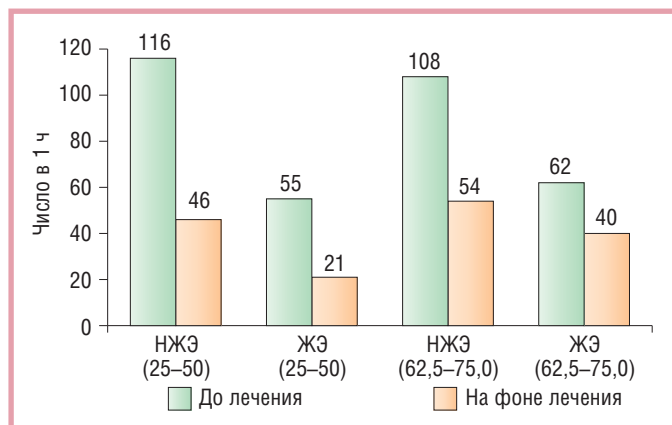


Рис. 1. Эффективность Аллапинина при лечении экстрасистолии; здесь и на рис. 2, 3: 25–50 и 62,5–75,0 – дозы Аллапинина; мг/сут

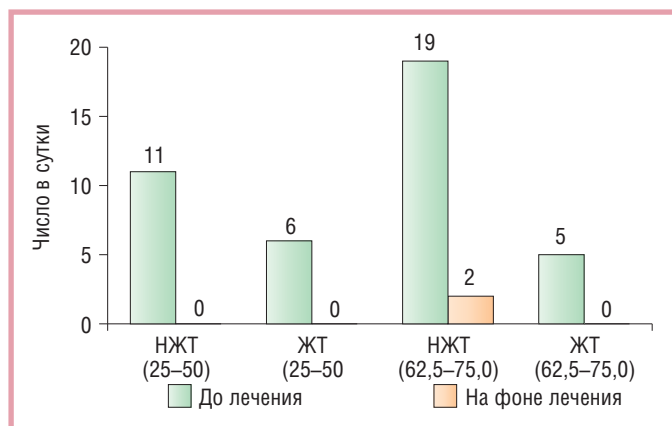


Рис. 2. Эффективность Аллапинина при лечении тахикардии

Продолжительность интервала PQ до лечения в среднем была 190±20 мс, а на фоне приема препарата в дозе 25–50 мг/сут – 200±30 мс, при дозе 62,5–75,0 мг/сут – соответственно 210±30 и 220±20 мс, т.е. увеличилась на 7% у пациентов 1-й группы (p>0,05) и на 4% – 2-й (p>0,05).

Ширина комплекса QRS в 1-й группе до лечения в среднем была 110±10 мс, на фоне лечения (Аллапинин: 25–50 мг/сут) – 100±10 мс, во 2-й группе (Аллапинин: 62,5–75,0 мг/сут) – соответственно 85±5 и 90±10 мс, т.е. уменьшилась в среднем на 8% (p>0,05) у пациентов 1-й группы и увеличилась в среднем на 3% (p>0,05) – 2-й.

Продолжительность интервала QT_{min} до лечения составила в среднем 340±20 мс в 1-й группе и 350±20 мс – во 2-й, на фоне приема Аллапинина (соответственно 25–50 и 62,5–75,0 мг/сут) – соответственно 350±30 и 360±10 мс, т.е. увеличилась на 6% (p>0,05) у пациентов 1-й группы и на 4% (p>0,05) – 2-й.

Интервал QT_{max} до лечения в 1-й группе в среднем составлял 380±20 мс, во 2-й – 370±30 мс, на фоне лечения Аллапином (соответственно 25–50 и 62,5–75,0 мг/сут) – соответственно 390±10 и 380±10 мс, т.е. увеличился на 2% (p>0,05) в 1-й и 2-й группах.

Различия показателей ЭКГ до и на фоне лечения Аллапином в обеих дозах статистически недостоверны (p>0,05). Таким образом, исследованием установлено, что применение Аллапинина в минимальных терапевтических дозах не влияет на частоту импульсообразования в синусовом узле, атриовентрикулярное и внутрижелудочковое проведение, продолжительность потенциала действия миокарда желудочков.

При анализе результатов ХМ ЭКГ установлено: ЧСС_{min} в 1-й группе до лечения в среднем была 45±4 в минуту, на фоне лечения – 50±2 в минуту, во 2-й группе – соответственно 50±2 и 52±4 в минуту, т.е. увеличилась на фоне применения Аллапинина на 8% (p>0,05) в 1-й группе и на 4% (p>0,05) – во 2-й.

ЧСС_{max} в 1-й группе составляла в среднем 145±15 в минуту, на фоне приема препарата – 130±10 в минуту, во 2-й – соответственно 154±10 и 140±8 в минуту, т.е. уменьшилась на 7% (p>0,05) у пациентов 1-й группы и на 6% – 2-й (p>0,05).

Число НЖЭ до лечения в среднем составило 116±75 в 1 ч у пациентов 1-й группы и 108±66 в 1 ч – 2-й, на фоне лечения – соответственно 46±30 и 54±23, т.е. уменьшилось соответственно на 54% (p>0,05) и 63% (p>0,05) при приеме Аллапинина в дозах соответственно 25–50 и 62,5–75,0 мг/сут.

Число ЖЭ в группе приема Аллапинина в дозе 25–50 мг/сут до лечения составило в среднем 55±28 в 1 ч, на фоне приема препарата – 21±18 в 1 ч, в группе приема Аллапинина в дозе 62,5–75,0 мг/сут – соответственно 62±22 и 40±20, т.е. в результате лечения уменьшилось на 54% (p>0,05) у пациентов 1-й группы и на 21% (p>0,05) – 2-й (рис. 1).

Число пароксизмов НЖТ в группе приема Аллапинина в дозе 25–50 мг/сут до лечения составляло в среднем 11±3, на фоне лечения – 0, в группе приема препарата в дозе 62,5–75,0 мг/сут – соответственно 19±2 и 2±1, т.е. на фоне терапии снизилось соответственно на 100% (p<0,05) и на 88% (p<0,05); рис. 2.

Число ЖТ в группе приема Аллапинина в дозе 25–50 мг/сут до лечения составляло в среднем 6±2, на фоне терапии – 0, в группе приема Аллапинина в дозе 62,5–75,0 мг/сут – соответственно 5±3 и 0, т.е. снизилось на 100% при лечении Аллапином в обеих дозах (p<0,05).

Сравнение показателей ХМ ЭКГ до и на фоне лечения показало, что Аллапинин в обеих дозах не влияет на ЧСС_{min}, ЧСС_{max}, НЖЭ, ЖЭ ($p > 0,05$), но достоверно снижает число НЖТ ($p < 0,05$) и ЖТ ($p < 0,05$).

Проведен анализ влияния Аллапинина на систолическую функцию сердца по результатам ЭхоКГ. До назначения препарата у большинства больных – 26 (65%) – диагностированы нормальные показатели КСР, КДР, ФВ, у 14 (35%) они выходили за пределы нормы: у 5 (12,5%) были увеличены КСР и КДР; у 3 (7,5%) отмечалось увеличение КСР и КДР и снижение ФВ, у 1 (2,5%) – увеличение КСР, еще у 1 (2,5%) – увеличение КДР и еще у 4 (10%) – резкое снижение ФВ. На фоне лечения у 26 (65%) человек, чьи показатели КСР, КДР и ФВ до лечения находились в пределах нормы, достоверных изменений не обнаружено.

У 14 (35%) пациентов, чьи показатели КСР, КДР и ФВ выходили за пределы нормы, отмечено следующее: у 2 (5%) человек, принимавших препарат в дозе 62,5–75,0 мг/сут, нормализовались показатели КСР и КДР ($p < 0,05$); у 3 (7,5%), принимавших препарат в дозе 62,5–75,0 мг/сут, нормализовались показатели КДР, КСР и ФВ ($p < 0,05$); у 3 (7,5%) пациентов, у которых показатели КДР и КСР были увеличены до приема препарата и которые принимали препарат в дозе 25–50 мг/сут, наблюдалось недостоверное снижение КДР, КСР; у 2 (5%) пациентов, принимавших препарат в суточной дозе 62,5–75,0 мг/сут, до лечения ФВ была резко снижена и на фоне лечения повысилась до нижней границы нормы; у 4 (10%) пациентов, принимавших препарат в суточной дозе 25–50 мг/сут, выявлено снижение ФВ ($p > 0,05$); рис. 3.

Таким образом, у 7 (17,5%) пациентов выявлено достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей КСР, КДР и ФВ. Необходимо отметить, что это улучшение, т.е. нормализация показателей КСР, КДР и ФВ, наблюдалось в основном у пациентов с ХСН IIА и IIБ стадий, принимавших препарат в дозе 62,5–75,0 мг/сут. У больных с ХСН III стадии показатели КСР и КДР достоверно не изменились, а ФВ незначительно снизилась.

В анализируемой группе нарушения ритма сердца чаще встречались у больных в возрасте от 56 до 76 лет, из которых 48% – мужчины, 52% – женщины.

В качестве основного заболевания, вызвавшего нарушение ритма сердца, у 90% больных выступала ИБС, у остальных пациентов диагностированы вторичная миокардиодистрофия и постмиокардитический кардиосклероз.

Наиболее частым сопутствующим синдромом у пациентов анализируемой группы являлась ХСН (у 80%); АГ диагностирована у 78% пациентов.

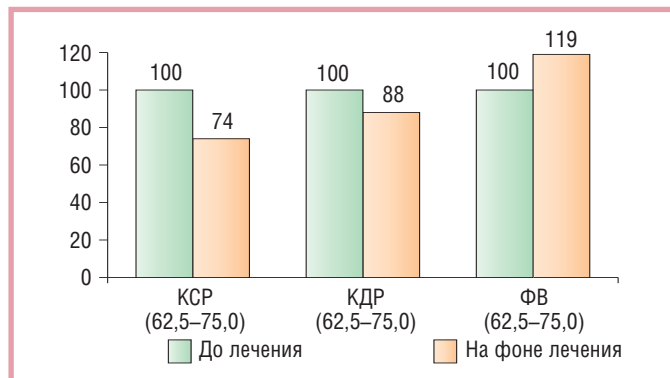


Рис. 3. Влияние Аллапинина на систолическую функцию сердца

Были выявлены следующие нарушения ритма: НЖЭ – у 82% пациентов, ЖЭ – у 65%, пароксизмы НЖТ – у 35%, ЖТ – у 22,5%, МП – у 25%, ТП – у 17,5%, синдром WPW – у 7,5%.

Все больные длительно амбулаторно и стационарно (в среднем – в течение 3 лет) получали Аллапинин: 60% – в дозе 25–50 мг/сут, 40% – в дозе 62,5–75,0 мг/сут. В комплексную терапию были включены антиангинальные, гипотензивные и метаболические средства. На фоне лечения достоверно уменьшилась на 89% выраженность жалоб при дозе Аллапинина 25–50 мг/сут, при дозе 62,5–75,0 мг/сут – на 91%.

В результате исследования установлено, что Аллапинин не влияет на частоту импульсообразования в синусовом узле, атриовентрикулярное и внутрижелудочковое проведение, продолжительность потенциала действия миокарда желудочков.

Сравнение показателей ХМ ЭКГ до лечения и на фоне лечения показало, что Аллапинин в обеих дозах недостоверно снижает число НЖЭ и ЖЭ, но достоверно снижает число пароксизмов НЖТ и ЖТ.

При анализе динамики показателей ЭхоКГ установлена способность Аллапинина улучшать показатели систолической функции сердца. Нормализация показателей КСР, КДР и ФВ наблюдалась у пациентов с ХСН IIА и IIБ стадий, принимавших препарат в дозе 62,5–75,0 мг/сут.

Полученные данные позволяют заключить, что:

- Аллапинин в дозе 25–75 мг/сут является безопасным средством лечения нарушений ритма сердца, не влияет на частоту образования импульсов в синусовом узле, атриовентрикулярное и внутрижелудочковое проведение, продолжительность потенциала действия миокарда желудочков;
- Аллапинин в дозах 25–50 и 62,5–75,0 мг/сут достоверно снижает число пароксизмов НЖТ и пароксизмов ЖТ;
- Аллапинин в исследованных дозах не оказывает отрицательного инотропного действия у пациентов с ХСН.

Литература

1. Соколов С.Ф., Джагангиров Ф.Н. Антиаритмический препарат Аллапинин: обзор результатов клинического изучения // Кардиология. – 2002; 7: 96–102.
2. Соколов С.Ф. Результаты клинического изучения препарата аллапинин и современные подходы к лечению больных с нарушениями ритма сердца // Вестн. аритмологии. – 2011; 64: 60–70.
3. Котляров А.А., Мосина Л.М., Чибисов С.М. и др. Антиаритмическая терапия пароксизмальных тахикардий и экстрасистолий у больных с дисфункцией синусового узла // Клини. медицина. – 2012; 9: 57–9.
4. Котляров А.А., Дмитриева О.А., Карякина Т.Н. и др. Исследование влияния мексикора на антиаритмическую активность Аллапинина при сочетанных нарушениях ритма сердца. // Фундаментальные исследования. – 2012; 10 (Ч. 1): 51–5.

PHARMACOLOGY FOR CARDIAC ARRHYTHMIAS

A. Kotlyarov¹, MD; T. Karyakina², Candidate of Medical Sciences; O. Dmitrieva², Candidate of Medical Sciences

¹Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Branch, National Research Nuclear University «Moscow Engineering and Physical Institute»

²N.P. Ogarev Mordovian State University, Saransk

The paper presents the results of investigating the efficiency of long-term use of the antiarrhythmic Allapinin in patients with tachy-bradyarrhythmias. Allapinin is shown to be a safe agent in the treatment of cardiac arrhythmias, to significantly decline the number of paroxysms of supraventricular and ventricular tachycardias, and to fail to worsen inotropic cardiac function in patients with chronic heart failure.

Key words: cardiac arrhythmias, Allapinin, atrial fibrillation, ventricular arrhythmias.