

ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАППАКОНИТИНА ГИДРОБРОМИДА У КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ

М. Мельник, кандидат медицинских наук
Кубанский государственный медицинский университет,
Краснодар
E-mail: melnik1940@mail.ru

Лаппаконитина гидробромид (Аллапинин) обеспечивал у курящих пациентов статистически значимый антиаритмический эффект. Препарат оказывал положительное воздействие на состояние артериального русла без отрицательного влияния на бронхиальную проходимость.

Ключевые слова: Аллапинин, курение, наджелудочковые, желудочковые нарушения ритма сердца.

Лаппаконитина гидробромид (Аллапинин) — отечественный антиаритмический препарат IC класса по классификации E. Vaughan-Williams, применяемый у больных без выраженных органических заболеваний сердца [1]. Его клиническая эффективность обусловлена блокадой быстрых натриевых токов за счет активного связывания с натриевыми каналами с медленной диссоциацией, выраженным отрицательным дромотропным действием в отношении миокарда предсердий и желудочков, системы Гиса—Пуркинье, усилением автоматической функции синусового узла. Помимо собственных антиаритмических свойств, у препарата описаны также седативное, центральное анальгезирующее, местноанестезирующее, спазмолитическое, противовоспалительное действие, способность к периферической вазодилатации и другие эффекты [2–4].

С учетом плеiotропии препарата представляется интересным изучение противорецидивной эффективности лаппаконитина гидробромида (Аллапинин) у курящих пациентов, имеющих значительно более высокий риск развития нарушений ритма сердца и более тяжелые градации аритмий вследствие существенного нарушения окислительного метаболизма сердечно-сосудистой системы [5], высокого риска коронарospазма [6], появления ишемических эктопических комплексов и ритмов [7], плохой переносимости β -адреноблокаторов и иных антиаритмических средств с β -адреноблокирующей способностью [8], наличия серьезных сопутствующих заболеваний, существенно осложняющих выбор антиаритмического препарата.

Цель работы — изучить противорецидивную эффективность и безопасность лаппаконитина гидробромида (Аллапинин) в сравнении с диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиразином (Этацизин) у курящих больных с нарушениями ритма сердца без его серьезных структурных изменений, имеющих сопутствующие заболевания периферических артерий и органов дыхания.

В проведенное сравнительное рандомизированное исследование были включены 72 больных (мужчины составили 88,9%), находившихся на лечении в кардиологическом отделении №2 ГБУЗ «Краевой клинический госпиталь для вете-

ранов войн им. проф. В.К. Красовитова» Минздрава Краснодарского края в 2013–2015 гг. Средний возраст пациентов составлял $56,8 \pm 0,7$ года.

У всех обследованных имелась желудочковая экстрасистолия, составившая 48,7% от всех выявленных аритмий, у 40 – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (27,0%), у 28 – пароксизмальная фибрилляция предсердий (18,9%) и у 8 – пароксизмальная неустойчивая мономорфная желудочковая тахикардия (5,4%). В среднем на 1 больного диагностировано $2,1 \pm 1,1$ серьезных нарушения ритма сердца, что свидетельствовало об электрической нестабильности миокарда и необходимости тщательного подбора лекарственной терапии.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее значимыми были атеросклероз периферических артерий – у 43 (42,2%) больных, хронический обструктивный бронхит – у 45 (44,1%) и хроническая обструктивная болезнь легких – у 14 (13,7%) пациентов. Средняя частота заболеваний периферических артерий и органов дыхания составляла $1,4 \pm 0,6$ заболевания на 1 больного, что дополнительно усугубляло клиническую картину и оказывало влияние на терапевтическую тактику.

Все пациенты были заядлыми курильщиками – индекс курящего человека (рассчитываемый по формуле: количество выкуренных сигарет в день \times число месяцев в году, которые человек курил [9]) у них составил >240 , а индекс курения (количество выкуриваемых сигарет в день \times стаж курения, деленное на 20 [9]) – >20 пачко-лет.

Исследование включало 4 этапа:

- 1-й – первичная госпитализация в стационар, рандомизация пациентов в группы наблюдения, исходное обследование, назначение лечения;
- 2-й – амбулаторное наблюдение пациентов ответственным за исследование кардиологом в течение полугода, ведение больными дневников самоконтроля за ритмом сердца, побочными явлениями;
- 3-й – повторная госпитализация в стационар для клинико-инструментальной оценки проведенного лечения;
- 4-й – статистическая обработка результатов исследования, написание научной работы.

Перед началом исследования, в ходе его проведения (при необходимости), а также при завершении наблюдения регистрировали ЭКГ в 12 отведениях на аппарате Shiller Cardiovit СН-6340 (Швейцария), выполняли общеклинические и биохимические лабораторные исследования.

Перед включением в исследование в каждом случае проводили эхокардиографию на ультразвуковом аппарате «Toshiba Aplio MX» (Япония) в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества с определением общепринятых параметров [10].

Критерии исключения из исследования:

- снижение глобальной сократимости миокарда (фракция выброса левого желудочка $<55\%$ по Teichholz, $<50\%$ по Симпсону);
- выраженная гипертрофия левого желудочка (толщина задней стенки левого желудочка и (или) межжелудочковой перегородки ≥ 14 мм);
- нарушения атриовентрикулярной проводимости – II степени, синоатриальная блокада в отсутствие имплантированного электрокардиостимулятора;
- печеночная и почечная недостаточность.

Включенных в исследование пациентов методом конвертов распределили в 2 группы, сопоставимые по демографиче-

ским, клиническим показателям и характеру терапии сопутствующих заболеваний.

В 1-й, основной, группе пациенты ($n=38$) в течение 6 мес для предупреждения развития аритмии получали лаптаконитина гидробромид (Аллапинин) (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия) в дозе 25 мг 3 раза в день после еды, запивая водой комнатной температуры; во 2-й, контрольной группе, больные ($n=34$) в течение 6 мес для предупреждения развития аритмии принимали диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этацизин) (АО «Олайнфарм», Латвия) – по 50 мг 3 раза в день.

Критериями эффективности проводимого лечения служили клинические данные и результаты инструментальных методов исследования, выполняемых в ходе первичной и повторной (через полгода) госпитализации:

- показатели холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ с использованием холтеровского регистратора Medilog FD5 (Великобритания) в соответствии с Национальными российскими рекомендациями по применению методики ХМ ЭКГ для анализа частоты и характера сердечного ритма [11];
- для пациентов с атеросклерозом периферических артерий – показатели реовазографической (РВГ) исследования сосудов нижних конечностей на реографополианализаторе «РЕАН-ПОЛИ» (Россия) по стандартной методике с определением общепринятых параметров [12];
- для пациентов с бронхообструктивными заболеваниями – постбронходилатационные показатели функции внешнего дыхания (ФВД) на спирометре Shiller SP-1 (Швейцария), выполняемые по стандартной методике [13] с целью минимизации вариабельности результатов исследования [14].

Для статистической обработки материала использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 для Windows (StatSoft. Inc.). Вычисляли среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение (σ), ошибку среднего арифметического (m), критерий Стьюдента (t) для сравнения количественных признаков в 2 группах, критерий χ^2 – для сравнения качественных признаков в 2 группах. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

К концу наблюдения у курящих пациентов, принимавших лаптаконитина гидробромид (Аллапинин), был получен статистически значимый антиаритмический эффект, заключавшийся в снижении количества, комплексности желудочковой аритмии и уменьшении частоты наджелудочковых нарушений ритма сердца в ходе ХМ ЭКГ. Так, в основной группе среднесуточное количество одиночных мономорфных желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) через полгода лечения (табл. 1) достоверно уменьшилось на 8,9% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, а одиночных полиморфных и парных ЖЭК – соответственно на 6,8 и 13,5% ($p < 0,05$). Также обращает на себя внимание отсутствие пароксизмов желудочковой тахикардии при повторном ХМ ЭКГ (табл. 2) у пациентов, получавших лаптаконитина гидробромид (Аллапинин), тогда как в контрольной группе они были зафиксированы в 2,9% случаев.

Кроме того, как видно из табл. 2, количество пароксизмов наджелудочковой тахикардии в основной группе в динамике регистрировали достоверно реже, чем в контрольной, в 6,8 раза ($p < 0,05$), а достоверное ($p < 0,05$) прекращение рецидивов фибрилляции предсердий по сравнению с исходными данными в основной и контрольной группах наблюдали в 3,8 и 3,2

раза соответственно. Полученные результаты противоречивого действия лаптаконитина гидробромида (Аллапинин) у курящих пациентов полностью отвечают требованиям эффективного антиаритмического лечения [15–18] и, вероятно, обусловлены, помимо собственного электрофизиологического влияния на проводящую систему и сократительный миокард, также описанными плейотропными эффектами препарата путем оптимизации центральных механизмов регуляции ритма сердца и улучшения микроциркуляции, нарушающихся при курении.

Высокая эффективность лаптаконитина гидробромида (Аллапинин) в профилактике наджелудочковых и желудочко-

вых аритмий у курящих пациентов сопровождалась умеренным увеличением электрокардиографических интервалов и комплексов (табл. 3), при этом изменения оказались менее выраженными, чем в группе сравнения: в основной группе интервал *PQ* увеличился в 3,1 раза меньше, а комплекс *QRS* и интервал *QTc* – соответственно в 3,1 и 2,0 раза меньше, чем в контрольной ($p < 0,05$). Это позволяет считать лаптаконитина гидробромид (Аллапинин) препаратом с низким риском проаритмических реакций.

В комплексной оценке клинического статуса длительных курящих больных с нарушениями ритма сердца и атеросклерозом периферических артерий, бронхообструктивными

заболеваниями представляло интерес изучение их состояния на фоне полугодового приема антиаритмических препаратов. С этой целью были применены реовазографический (РВГ) и спирометрический методы исследования.

Основными количественными показателями РВГ сосудов нижних конечностей, характеризующими состояние артериального русла, являются реовазографический индекс (РИ), который характеризует интенсивность артериального кровотока и пульсовое кровенаполнение, а также индекс периферического сопротивления (ИПС) – отражает величину периферического сопротивления артерий и дикротический индекс (ДКИ) – характеризует тонус и эластичность артериол [12]. Как видно из табл. 4, на фоне лечения лаптаконитина гидробромидом (Аллапинин) отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение кровенаполнения тканей нижних конечностей (РИ) на 19,5%, снижение периферического сопротивления артериальных сосудов (ИПС) на 9,7% и улучшение упругоэластических свойств магистральных артерий (ДКИ) на 7,8%. Положительная динамика показателей состояния артериального русла у курящих пациентов основной группы с атеросклерозом периферических артерий, по-видимому, обусловлена системными эффектами производного дитерпеноидного алкалоида лаптаконитина гидробромида (Аллапинин) – высокой миотропной спазмолитической и противоспазмолитической активностью [3].

Таблица 1
Динамика частоты ЖЭК за 1 сут на фоне проводимого лечения по данным ХМ ЭКГ ($M \pm m$)

Нарушение ритма	Основная группа		Контрольная группа	
	исходно	на фоне лечения	исходно	на фоне лечения
Одиночные мономорфные ЖЭК	836,1±67,9	163,0±21,4*.**	802,5±58,6	227,9±23,2*
Одиночные полиморфные ЖЭК	585,4±40,8	159,2±16,3*.**	622,4±53,7	211,8±19,9*
Парные ЖЭК	347,3±34,6	102,8±10,6*.**	301,2±30,6	129,8±7,7*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными, ** – показателем в контрольной группе (здесь и в последующих таблицах).

Таблица 2
Динамика пароксизмальных нарушений ритма сердца (%) на фоне проводимого лечения по данным ХМ ЭКГ

Нарушение ритма	Основная группа		Контрольная группа	
	исходно	на фоне лечения	исходно	на фоне лечения
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия	47,4	2,6*.**	64,7	17,6*
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	39,5	10,5*	38,2	11,8*
Пароксизмальная желудочковая тахикардия	10,5	–	11,8	2,9

Таблица 3
Динамика электрокардиографических интервалов и комплексов (мс) на фоне проводимого лечения по данным ХМ ЭКГ ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	исходно	на фоне лечения	исходно	на фоне лечения
Интервал <i>PQ</i>	15,48±0,30	17,19±0,20*.**	14,76±0,30	19,86±0,10*
Комплекс <i>QRS</i>	0,090±0,001	0,102±0,002*.**	0,080±0,002	0,113±0,003*
Интервал <i>QTc</i>	396,2±3,6	442,5±4,1*.**	385,3±3,9	476,4±4,5*

Таблица 4
Динамика количественных показателей РВГ у курящих больных с атеросклерозом периферических артерий на фоне лечения ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа (n=24)		Контрольная группа (n=19)	
	исходно	на фоне лечения	исходно	на фоне лечения
РИ, Ом	0,041±0,002	0,049±0,003*	0,044±0,001	0,045±0,001
ИПС, %	56,7±1,3	51,2±1,4*	49,8±1,7	49,3±1,9
ДКИ, %	70,3±1,9	64,8±1,5*	68,7±1,6	67,5±1,8

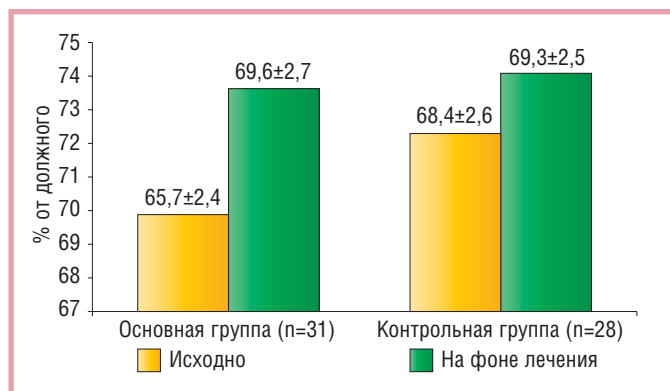


Рис. 1. Изменения показателя ОФВ₁ у курящих больных с бронхиальной обструкцией на фоне лечения

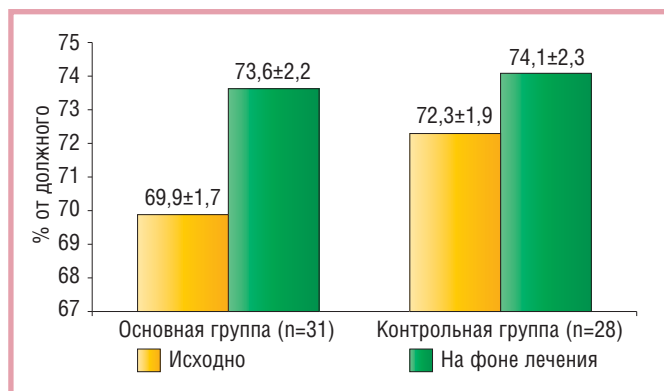


Рис. 2. Изменения соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ у курящих больных с бронхиальной обструкцией на фоне лечения

Динамика ведущих постбронходилатационных показателей у больных с бронхиальной обструкцией на фоне проводимого лечения по данным спирометрии представлена на рис. 1 и 2. У курящих пациентов основной и контрольной групп достоверных изменений объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и индекса Генслера (отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких — ОФВ₁/ФЖЕЛ) не отмечено. Обнаруженную тенденцию к увеличению данных показателей можно объяснить умеренной β-адреностимулирующей активностью лаппаконитина гидробромида (Аллапинин) [3, 19, 20] и очень слабым холиноблокирующим действием диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина (Этагизин) [19].

В ходе исследования у 12 (31,6%) больных основной и 9 (26,5%) — контрольной группы (p>0,05) отмечались головная боль, переходящее головокружение, ухудшение зрения, не требовавшие отмены препаратов или снижения их доз.

Высокая противорецидивная эффективность, удовлетворительная переносимость, положительное влияние на состояние артериального русла и отсутствие отрицательного воздействия на бронхиальную проходимость у лаппаконитина гидробромида (Аллапинин) при курении позволяет включать его в комплексную терапию курящих больных с нарушениями ритма сердца без его серьезных структурных изменений на фоне сопутствующего атеросклероза периферических артерий и бронхообструктивных заболеваний.

Литература

1. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти // Клиническая практика. — 2012; 4: 1–94.
2. Соколов С.Ф. Аллапинин и современные подходы к лечению нарушений ритма сердца // РМЖ. — 2012; 4: 177–81.
3. Соколов С.Ф. Аллапинин и современные подходы к лечению нарушений ритма сердца: Метод. рекоменд. по применению препарата / М.: ФГУ РКНПК Росмедтехнологий, 2013; 35 с.
4. Потупчик Т., Веселова О., Эверт Л. Современные аспекты применения аллапинина при нарушениях сердечного ритма // Врач. — 2015; 2: 17–20.
5. Кратнов А.Е., Хабарова И.В., Пивень О.Е. Влияние курения на уровень молекул адгезии клеток сосудов 1 (SVCAM-1), С-реактивного белка и внутриклеточный метаболизм нейтрофилов у здоровых людей // Иммунопатол., аллергол., инфектол. — 2009; 4: 18–23.
6. Карпов Ю.А., Булкина О.С., Лопухова В.В. и др. Диагностика и терапия вазоспастической стенокардии в эпоху инвазивного лечения ИБС: описание клинических случаев // РМЖ. — 2014; 23: 1737–41.

7. Трешкур Т.В., Татаринова А.А., Пармон Е.В. и др. Роль восстановления коронарного кровотока и оптимизации метаболизма кардиомиоцитов в лечении желудочковых аритмий высоких градаций ишемического генеза // Рос. кардиол. журн. — 2011; 4 (90): 67–74.

8. Дроботья Н.В. Возможности применения β-адреноблокаторов у больных с нарушением функции внешнего дыхания // РМЖ. — 2013; 4: 210–3.

9. Вострикова Е.А., Осипов А.Г., Завразина М.В. и др. Особенности табакокурения работающего контингента индустриального центра // Медицина в Кузбассе. — 2006; 3: 16–9.

10. Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. Recommendations for chamber quantification // Eur. J. Echocardiography. — 2006; 7: 79–108.

11. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // Рос. кардиол. журн. — 2014; 2 (106): 6–71.

12. Руководство по кардиологии. Сост. и ред. Н.А. Манак / Мн.: Беларусь, 2003; 624 с.

13. Сахно Ю.Ф., Дроздов Д.В., Ярцев С.С. Исследование вентиляционной функции легких: учеб.-метод. пособ. / М.: Издательство РУДН, 2005; 84 с.

14. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. Под ред. А.С. Белевского / М.: Российское респираторное общество, 2012; 80 с.

15. Graboyes T., Lown B., Podrid P. et al. Long-term survival of patients with malignant ventricular arrhythmia treated with antiarrhythmic drugs // Am. J. Cardiol. — 1982; 50 (3): 437–43.

16. Bigger J. Current approaches to drug treatment of ventricular arrhythmias // Am. J. Cardiol. — 1987; 60: 10F–20F.

17. Anderson J., Gilbert E., Alpert B. et al. Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy: a multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring: Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group // Circulation. — 1989; 80: 1557–70.

18. DiMarco J., Philbrick J. Use of ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring // Ann. Intern. Med. — 1990; 113: 53–68.

19. Недоступ А.В., Благова О.В. Принципы комбинированной антиаритмической терапии // РМЖ. — 2005; 13 (11): 767–74.

20. Джанашия П.Х., Шлык С.В., Шевченко Н.М. Экстрасистолия: клиническое значение, диагностика и лечение // Лечащий врач. — 2007; 3: 8–11.

ANTIRECURRENT EFFICACY OF LAPPACONITINE HYDROBROMIDE IN SMOKING PATIENTS

*M. Melnik, Candidate of Medical Sciences
Kuban State Medical University, Krasnodar*

Lappaconitine hydrobromide (Allapinine) produced a statistically significant antiarrhythmic effect in smoking patients. The drug exerted a positive effect on the arterial bed, without negatively affecting bronchial patency.

Key words: Allapinine, smoking, supraventricular and ventricular arrhythmias.