

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-06-16>

Дифференцированный подход к оценке желудочковой эктопической активности: показания к назначению пролонгированной формы лаптаконитина гидробромида

В.М. Фролов, кандидат медицинских наук
 Медицинский центр преморбидных и неотложных состояний
 Центрального военного клинического госпиталя
 им. П.В. Мандрыка, Москва
E-mail: v.frolov-med@mail.ru

Целью настоящего исследования явились отбор пациентов из числа лиц с высоким уровнем желудочковой эктопической активности, которым показано лечение пролонгированной формой лаптаконитина гидробромида (препарат Аллафорте®), изучение антиаритмической эффективности препарата при различных некоронарогенных заболеваниях, а также анализ роли инструментальных исследований при оценке желудочковых аритмий и их значения при контроле эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: кардиология, аритмии, желудочковая эктопическая активность, лаптаконитина гидробромид, Аллафорте®, эффективность, побочные действия, вариабельность сердечного ритма.

Для цитирования: Фролов В.М. Дифференцированный подход к оценке желудочковой эктопической активности: показания к назначению пролонгированной формы лаптаконитина гидробромида. Врач. 2020; 31 (6): 79–87. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-06-16>

Желудочковая эктопическая активность (ЖЭА), которая включает в себя парную и групповую желудочковую экстрасистолию (ЖЭ), желудочковую парасистолию (ЖП), пробежки (неустойчивые) желудочковой тахикардии (ЖТ) и парасистолического ускоренного ритма (ПУР) остается серьезной медицинской и социальной проблемой. ЖЭА представляет собой важнейший маркер (и проявление) электрической нестабильности миокарда [1–4]. Проблема обусловлена высокой частотой ее встречаемости (выявляемость ЖЭ по данным холтеровского мониторирования – ХМ – достигает 90%), имеющейся связи с риском внезапной сердечной смерти, встречается во всех возрастных категориях, с высокой частотой (1–4%), как у абсолютно здоровых людей [4, 5], так и у лиц с тяжелой сердечно-сосудистой и некардиогенной патологией (эндокринная, дисметаболическая и др.) [6]. В одних случаях ЖЭА может свидетельствовать

об утяжелении состояния кардиологического больного, переходе в более тяжелую стадию, в других – предполагать дебют сердечной патологии. Казалось бы, актуальность очевидна, но вопросов остается много. Нет приемлемой современной классификации аритмий, все имеющиеся датированы прошлым веком. Что считать опасной аритмией? Частично ответить на данный вопрос помогает классификация J.T. Bigger (1984), в основе которой лежит выявление структурных поражений сердца, в зависимости от этого ЖЭА делят на доброкачественные, потенциально злокачественные и злокачественные [7]. Что считать частым проявлением желудочковой аритмии? Порой свыше 1–3 тыс. эктопических комплексов, выявленных при ХМ ЭКГ, больным переносятся без субъективных проявлений, в других случаях единичные ЖЭ могут стать фатальными. Суть основных вопросов состоит в том, каких пациентов с ЖЭА лечить, и если лечить, то как. Соблюдение рекомендаций «не лечить больных с ЖЭ без органической основы» может привести к пропуску латентно протекающей органической патологии – дисгормональной кардиопатии, маломанифестного миокардита [6]. Помимо общего количества экстрасистол, важную роль играет эктопическая плотность (ЭПл) – отношение показателя желудочковых эктопических комплексов к общему числу желудочковых сокращений за 1 сут (%). Другое название данного показателя – бремя ЖЭА. Показано, что при увеличении ЭПл >20% с высокой надежностью предсказывается риск развития кардиомиопатии [8]. При устранении высокого уровня ЖЭА аритмическая кардиомиопатия подвергается обратному развитию, а это уже серьезные доводы для проведения антиаритмической терапии [9]. Способ лечения аритмий С.П. Голицын назвал «методом проб и ошибок» [4].

Медикаментозное лечение остается основным методом коррекции аритмий. В то же время применение антиаритмических препаратов (ААП), особенно I класса, является одним из самых спорных и нерешенных вопросов современной аритмологии. Проведенные ранее исследования CAST (1989) поставили под вопрос применение ААП I класса, что могло помешать массовому назначению этих ААП. Желудочковые аритмии могут ухудшать качество жизни больного, а ААП, избавляя от субъективных негативных проявлений, могут нанести вред, ухудшить прогноз [4, 10, 11]. ЖЭА могут индуцировать более опасные аритмии – фибрилляцию предсердий (ФП), ЖТ и др. Где же середина? Разноречивость суждений о применении ААП обусловлена тем, что их изучение часто проводится без учета патогенетических факторов, лежащих в основе развития той или иной формы аритмии, в то время как их действие является избирательным [3, 12]. Решить данную проблему помогут следующие принципы: тщательный подход к вы-

явлению этиологии аритмии у конкретного больного, индивидуальный подбор ААП с учетом его фармакодинамики, наибольшего антиаритмического и наименьшего проаритмогенного эффектов [6, 13]. Важно не только отсутствие стремления к полному подавлению аритмии, задача состоит в уменьшении клинических проявлений, обусловленных гемодинамическими расстройствами. Также следует помнить о рациональном применении диагностических методов исследования.

Целями настоящего исследования явились индивидуализированный подход к пациентам с высоким уровнем ЖЭА и выбор лиц, которым показано лечение ААП IC класса – лапаконитина гидробромидом (ЛАГБ) и его пролонгированной формы – Аллафорте® (АЛФ) с учетом его фармакодинамических свойств; определение значения методов инструментальной диагностики для подбора больных, которым следует назначить дифференцированное лечение, а также контроль его эффективности и выявление возможных побочных действий.

Прежде чем перейти к обзору структуры исследования, следует остановиться на характеристике применяемого в исследовании ААП.

Таблетированные лекарственные формы ЛАГБ – Аллапинин® (АЛП) и АЛФ являются ААП IC класса по классификации Vaughan–Williams (1970) с изменениями D.S. Harrison, который разделил I класс на подклассы (1979) [4]. ЛАГБ является препаратом 1-го порядка для лечения больных с ЖЭ (Дощицын В.Л., 1993), производится в России (АО «Фармцентр ВИЛАР»). Основные фармакокинетические параметры препарата АЛФ:

- системная биодоступность – 56%;
- время достижения максимальной концентрации в плазме крови – 80 мин;
- длительность сохранения максимальной концентрации – 4–5 ч;
- период полувыведения ($T_{1/2}$) ~ 7,2 ч (при хронической почечной недостаточности увеличивается в 2–3 раза, при циррозе печени – в 3–10 раз);
- объем распределения – 690 л.

Фармакодинамика, влияние АЛФ на проводящую систему сердца (ПСС). Основная особенность АЛФ состоит в том, что препарат способен связываться с «быстрыми» Na-каналами мембран кардиомиоцитов, вызывая стойкую блокаду Na-тока. Этим действием препарата обусловлены антиаритмические эффекты, в первую очередь – подавление ЖЭ. Происходит замедление скорости проведения импульсов в различных отделах ПСС, проведение по предсердиям (интервал *PA*) и АВ-узлу (*AV*) изменяется незначительно. Значительно замедляется скорость проведения в системе Гиса–Пуркинье (*HV*). Указанные интервалы и их нормальные значения представлены на эндокардиальной электрограмме (рис. 1).

В результате интервал *PQ* удлиняется волнообразно, длительность комплекса *QRS* прогрессивно увеличивается, длительность интервала *QTc* практически не изменяется. Выявляется тенденция к учащению ритма (преимущественно в ночные часы), что обусловлено β-адренергическим действием (подобно β-агонистам). АЛФ способен повышать однородность миокарда предсердий по длительности рефрактерных периодов, что важно для предупреждения предсердных аритмий. Из приведенных электрофизиологических эффектов видно, что для ААП IC класса важнейшее значение имеют частота ЖЭА и длительность комплекса *QRS*.

Удлинение интервалов *PQ* и *QRS* под действием АЛФ происходит в отчетливой зависимости от дозы. Важнейшим показателем безопасной дозировки АЛФ является продолжительность *QRS*: безопасно удлинение на 25% от исходной величины (длительность *QRS* не должна превышать 140 мс), недопустимо удлинение *QRS* ≥ 50% от исходного, или ≤ 160 мс [12].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Исследование состояло из нескольких этапов:

- 1-й – предварительный скрининг, включал в себя отбор пациентов из числа прикрепленных больных с высоким уровнем ЖЭА (оценивались ее количественная и качественная характеристики);
- 2-й – отбор (выборка) пациентов из числа выбранных в результате скрининга, которым показано лечение пролонгированной формой ЛАГБ;

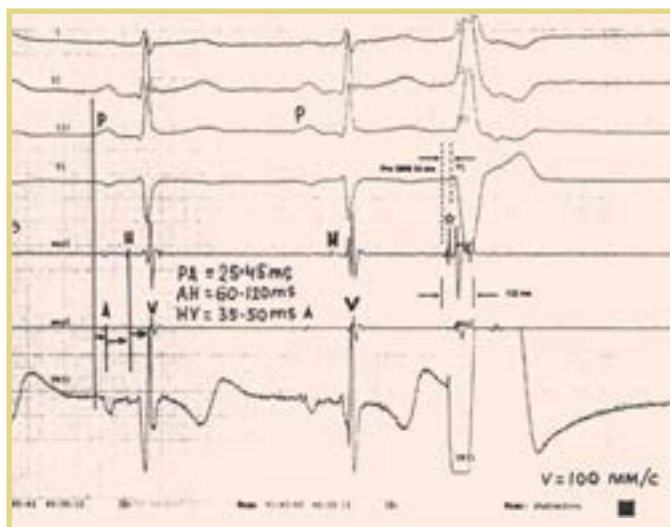


Рис. 1. Фрагмент эндокардиальной электрограммы. На фоне синусового ритма регистрируется ЖЭ. Показаны основные интервалы проведения (*AV*, *HV*, *PA* и их нормальные значения)

Fig. 1. Fragmented endocardial electrogram. Ventricular premature beats are recorded in the presence of sinus rhythm. The main intervals (*AV*, *HV*, *PA* and their normal values) are shown

- 3-й – подбор разработанных схем лечения;
- 4-й – контроль эффективности проводимой терапии с использованием возможностей имеющихся методов инструментальной диагностики;
- 5-й – осуществление дальнейшего контроля, разработка алгоритма диагностических исследований.

Все пациенты наблюдались амбулаторно, обязательным условием было подписание информированного согласия.

Итак, на 1-м этапе проводился предварительный скрининг пациентов. Врачами функциональной диагностики в 4 лечебных учреждениях (поликлиниках) по данным ХМ ЭКГ выявлялись пациенты с высоким уровнем ЖЭА (ЖЭ, парасистолы ≥ 2000 , парные, поли- и мономорфные аллоритмии, ЭПл $\geq 2\%$, неустойчивые пароксизмы ЖТ, ПУР, ФП). Полученные данные врачи заносили в специальные таблицы (фрагмент приведен в табл. 1), которые передавали в медицинский центр.

Данный этап мы назвали «портрет желудочковой аритмии», его продолжительность составила 2 года.

На 1-м этапе выявлены 163 пациента с высоким уровнем ЖЭА (124 мужчины, 39 женщин; средний возраст – $51,3 \pm 7,5$ года). Средний уровень ЖЭА: ЖЭ – $17\ 363 \pm 1244$, у 14 больных – эпизоды ЖТ (до 9 эктопических комплексов), у 3 – эпизоды ПУР. Средняя ЭПл – $5,7\%$, эпизоды (неустойчивые) ФП (в среднем до 3 эпизодов) – у 11 пациентов. Основными заболеваниями явились ИБС ($n=62$), АГ ($n=53$). Далее изучались медицинская документация пациентов, результаты проведенных ранее клинических, инструментальных и лабораторных исследований. На данном этапе был осуществлен предварительный отбор пациентов для дальнейшего (основного) исследования. Были исключены пациенты с органическими поражениями сердца: перенесенным инфарктом миокарда, ИБС III–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA, нестабильной стенокардией,

низкой (<45%) фракцией выброса, дилатацией камер сердца, гипертрофией миокарда левого желудочка (толщина стенок $>1,4$ см), пороками сердца, нарушениями АВ- и внутрижелудочковой проводимости (что затрудняло бы контроль динамики интервалов ЭКГ, комплекса QRS), а также больные с постоянной электростимуляцией. Критериями исключения были синдром Бругада, значимые сопутствующие заболевания с нарушениями функции внутренних органов.

На 1-м этапе в проспективное несравнительное неконтролируемое исследование из 167 обследованных отобраны 52 пациента, у которых выявлена ЖЭА, сопровождающаяся симптоматикой, соответствовавшей по частоте ($\geq 31-60$ в час) по классификации R.J. Myerburg и соавт. (1984) 4-й и 5-й градации включительно и D-градации по классификации J.T. Bigger (1984) – по морфологии (неустойчивые ЖТ), доброкачественные ($n=45$) и потенциально опасные ($n=7$). У отобранных пациентов выявлена связь аритмии с повышением активности (тонуса) парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Аритмия проявлялась преимущественно в покое, в основном в ночные часы и значительно уменьшалась во время физической нагрузки (ФН). Характеристика ЖЭА сопоставлялась с фармакодинамикой ЛАГБ. Таким образом был осуществлен учет «треугольника взаимоотношений» между аритмией, вегетативной нервной системой и ААП [4]. Основные демографические и клинические данные пациентов представлены в табл. 2.

На 2-м этапе проводился отбор пациентов для основного исследования («портрет пациента с желудочковой аритмией»). Продолжено изучение медицинской документации, проводились плановые исследования: ЭКГ, ХМ, в том числе многосуточное (оценка ЖЭА, динамика интервалов ЭКГ, в первую очередь QRS, PQ, дисперсия QT, вариабельность сердечного ритма – ВСР, турбулентность сердечного ритма и микроальтернация зубцов T); эхокардиография (ЭхоКГ) (выявление струк-

Характеристика ЖЭА пациентов по данным ХМ ЭКГ (1-й этап исследования)

Таблица 1

Characteristics of ventricular ectopic activity in patients according to Holter ECG monitoring (Study Stage 1)

Table 1

№ пациента (инициал, год рожд.)	Основной диагноз	Общее число эктопических комплексов	Максимум в минуту/час	Поли- / моно- морфные	Групповые / парные	Аллоритмия: бигемия / тригемия	ЖТ (эпизоды / число комплексов)	ФП	Другие НРС	Всего сердечных сокращений	ЭПл, %
1 (К., 1968)	АГ	11 754	37/258	Поли- морфные	Тр-2/10	6/12	1/6	–	НЖЭ – 243	113 598	10,3
2 (И., 1971)	Миокардитический криз	7817	26/214	То же	/ 8	3/7	–	3 эпизода, неустойчивые	НЖЭ – 104	10 274	6,5

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; НРС – нарушения ритма сердца; НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия.

Note. АГ – arterial hypertension; НРС – heart rhythm disturbances; НЖЭ – supraventricular extrasystole

турной патологии, исследование сократительной функции миокарда и т.д.); пробы с ФН на велоэргометре / тредмиле (выявление скрытой коронарной недостаточности, реакция ЖЭА на ФН, выявление ишемических аритмий); неинвазивное мониторирование (НМ), при котором одновременно, в режиме реального времени, проводились ЭКГ, импедансная кардиография, измерение АД осциллографическим методом и при помощи фотоплетизмографии, оценка ВСР. Время проведения НМ составило 20 мин (исследования проводились на аппаратуре, указанной в табл. 3).

Основные инструментальные исследования, их периодичность и применяемая аппаратура представлены в табл. 3.

Таблица 2 Демографическая и клиническая характеристика пациентов Table 2 The demographic and clinical characteristics of patients	
Показатель	Значение
Число пациентов	52
Пол:	
мужской	37
женский	15
Возраст, годы (min/max)	53,2 (24–66)
Масса тела, кг (min/max)	79,1 (50–107)
Диагноз	
Эссенциальная АГ I и II стадии	11
Пролапс митрального клапана	5
Вегетососудистая дистония	6
МКД (эндокринные / дисметаболические / токсические, в т.ч. алкогольные)	3/4/4
Болезни соединительной ткани (системная красная волчанка)	3
Миокардиты	5
Идиопатические нарушения ритма	4
ИБС I–II ФК	5
Желчнокаменная болезнь	2
Длительность наблюдения	3,2±0,47 года
Суточное количество ЖЭ	2,0–44 (17,5±2,5) тыс.
Суточное количество парасистол	0,62–1,20 (5,4±0,7) тыс.
Парные ЖЭ, эпизоды	7–33
Алгоритмы (эпизоды):	
бигеминия	17–43
тригеминия	26–56
Пароксизмы ЖТ (неустойчивые)	4–12 комплекса
Пароксизмы ПУР	3–10 комплексов
Сопутствующие нарушения ритма:	
НЖЭ	21
ФП (пароксизмальная)	4
Примечание. МКД – миокардиодистрофия. Note. МКД – myocardial dystrophy	

На 3-м этапе назначалась антиаритмическая терапия. Применяли различные схемы терапии, комбинированное лечение; дозы соответствовали представленным в табл. 4.

Использовались следующие схемы назначения ААП: АЛФ – 25–50 мг 2–3 раза в сутки (независимо от приема пищи) в течение 2 нед. Контроль ЭКГ – через 2 ч, далее осуществлялось ХМ. ЭКГ проводилась на 4-й и 7-й дни, повторное ХМ – через 1 мес (см. табл. 3). Далее переходили на двукратный прием – 50 мг утром, 25 мг – через 8 ч (n=11) или 25 мг утром, 50 мг вечером (n=27); эти варианты зависели от результатов ХМ (суточное распределение ЖЭ). Это наиболее частые схемы (10–14 дней); далее – АЛФ 25 мг в 8:00–9:00, АЛФ 25 мг – в 17:00–18:00.

Контроль эффективности проводимой терапии: ЭКГ по специальному протоколу – через 1,5–2 ч после приема препарата, на 4–7-й день терапии; ХМ ЭКГ (на 4–7-е сутки); проба с ФН (на 14-й день). Дополнительно к АЛФ практически у всех пациентов применялись β-адреноблокаторы, преимущественно соталекс в дозе 80 мг в сутки (по 40 мг 2 раза в сутки) (n=23), 120 (80 и 40) мг (n=19) и 160 (80 и 80) мг (n=8). Прием соталекса осуществлялся через 4 ч после приема АЛФ. У больных с АГ применялся конкор, также через 4 ч после приема АЛФ в дозах 10 и 5 мг.

На 4-м этапе выполнялся контроль эффективности проводимой терапии.

При осуществлении контроля эффективности проводимой терапии оценивались данные клинических и диагностических методов и их динамика. Проводимые инструментальные методы, применяемая аппаратура и периодичность исследований представлены в табл. 3. При проведении ЭКГ, ХМ ЭКГ оценивались наличие ЖЭА, ее количественные и качественные характеристики, динамика интервалов ЭКГ, в первую очередь продолжительность *QRS*, *PQ*, дисперсия *QT*, ВСР. При проведении проб с ФН оценивалась ЖЭА в покое, ее динамика при ФН и в восстановительный период. Антиаритмическое и проаритмическое действие АЛФ оценивалась по критериям (Vigger J. T. и соавт., 1987):

- а) уменьшение количества монофокусных ЖЭ не менее чем на 70%;
- б) уменьшение числа парных ЖЭ не менее чем на 80%;
- в) уменьшение числа приступов неустойчивой ЖТ (от 3 до 15 комплексов) не менее чем на 90%;
- г) уменьшение числа приступов тахикардий, включающих более 15 комплексов, не менее чем на 100% [14].

Полученные результаты обрабатывали с помощью статистической программы SPSSv 10.0.5 for Windows. Для оценки достоверности различий изменений в группе использовали корреляционный и регрессион-

ный анализ, парный критерий Уилкоксона, для оценки достоверности различия между группами – U-тест Манна–Уитни. При $p \leq 0,05$ различия считались достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На 3-м этапе из исследования выбыли 2 пациента (соответственно через 2 и 2,5 мес) по причине невозможности выполнения ими предложенного графика проведения клинических и инструментальных исследований. Остальные 50 больных полностью прошли исследование. АЛП ранее применяли 7 больных, но из-за побочных эффектов последнего они были вынуждены перейти на другие препараты, которые применялись с различным эффектом. Еще 6 больных применяли этазин, обладающий холинолитическим действием, который также является ААП 1С класса. Положительный эффект был достигнут, но для длительной терапии он не подошел. Наряду с эффективностью антиаритмической терапии у всех указанных пациентов с переходом на АЛФ отмечено улучшение качества жизни. Схемы приема АЛФ приведены выше. Данные по устранению ЖЭА на фоне приема АЛФ у всех больных, вошедших в исследование, приведены в табл. 5.

Аритмии, в частности желудочковые, встречаются при различных патологиях, имеют различные количественные и качественные характеристики. Различия зависят от многих факторов, в первую очередь от этиологии основного и сопутствующих заболеваний и механизмов развития аритмии. В табл. 2 показано, что спектр их заболеваний достаточно широк (формат статьи не позволяет указать все сопутствующие заболевания). Коморбидность, а также прием при этом соответствующих лекарственных препаратов нами строго учитывались. С учетом изложенного мы посчитали целесообразным представить полученные результаты отдельно по заболеваниям.

В табл. 2 показано, что у пациентов с высоким уровнем ЖЭА основным диагнозом был инфекционно-иммунный миокардит ($n=5$). Подострый вариант течения миокардита (давность симптомов до 1 года) отмечен в 3 случаях, хронический (в стадии обострения) – в 2. Клиническими вариантами миокардита

Стратегия исследования

Таблица 3

The study strategy

Table 3

Исследование	Применяемое оборудование	Периодичность
ЭКГ	Электрокардиограф FX 8322, Fucuda Denishi (Япония)	При назначении терапии, через 2 ч, на 4-й и 7-й день (достижение периода насыщения)
ЭхоКГ	Acusson SC-2000, Siemens (Германия)	1-й раз – до назначения терапии, далее – 2 раза в год
ХМ ЭКГ	«Союз», ДМС-передовые технологии (Россия), Impressario, Del Mar Avionics (США)	1-й раз – при назначении терапии, 2-й раз – через 1, 4 мес и 1 год
Пробы с ФН (ВЭМ / тредмил)	E-Bike Ergometr; Case +e T 2100, General Electric (Германия)	1-й – при назначении терапии, 2-й – через 1 мес; 3-й – через 4 мес
НМ (ЭКГ, импедансная кардиография и фотоплетизмография, ВСР в режиме online)	Task Force 3040, фирмы CNSystems (Австрия)	1-й – при назначении терапии; 2-е исследование – через 6–12 мес
ТелеЭКГ ($n=9$)	Aerotel (Израиль)	Контроль проводимой терапии

Дозы антиаритмических препаратов (1С класса) при пероральном применении

Таблица 4

The doses of Class 1C antiarrhythmic drugs for oral use

Table 4

Препарат	Форма выпуска (таблетированная)	Доза, г			
		средняя разовая	максимальная разовая	средняя суточная	максимальная суточная
АЛП	0,025	0,025	0,125	0,075–0,15	0,25
АЛФ	0,05 0,025	0,025–0,05	0,125	0,075–0,1	0,25

были аритмический ($n=4$) и смешанный ($n=1$). Кроме того, у больных с МКД ($n=3$), АГ ($n=2$) и ИБС ($n=1$) при стабильном течении основного заболевания от-

Оценка эффективности ЛАГБ (продолгованная форма)

Таблица 5

Evaluation of the efficacy of sustained-release lappaconitine hydrobromide

Table 5

Характеристика аритмии	Через 7 дней	Через 1 мес
ЖЭ/ПС (одиночная)	↓ на 65,3	↓ на 87,2
ЖЭ (парная)	↓ на 74,4	↓ на 95,2
ЖЭ (алгоритмированные)	↓ на 76,2	↓ на 91,4
ПУР	↓ на 93,5	Не регистрируется
Пароксизмы ЖТ (неустойчивые)	↓ на 91,3	Не регистрируется
Пароксизмы ФП (неустойчивые)	↓ на 88,6	↓ на 93,4

Примечание. ↓ – уменьшение, %.

Note. ↓ – decrease, %.

мечался упорный аритмический синдром, причиной которого были заподозрены проявления миокардита. С учетом выявленной связи развития аритмии с инфекцией, обнаружением в крови повышенных титров антикардиальных антител (включая специфический антинуклеарный фактор), наши подозрения оправдались. Также выявлено, что причиной аритмии у 3 больных с коллагенозами (системная красная волчанка) были проявления миокардита. Явления миокардита отмечены в целом у 12 (24%) пациентов, вошедших в исследование, поэтому мы чуть подробнее остановились на этой проблеме. По нашему мнению, в настоящее время миокардиту уделяется недостаточно внимания. Миокардит не является редким заболеванием, но часто не диагностируется, маскируясь под различные заболевания, так как специфические симптомы отсутствуют [15]. Так, из приведенных случаев, где уже были установлены диагнозы (ИБС, гипертоническая болезнь), больным планировалось лечение ЖЭА интервенционными методами (радиочастотная абляция). Между тем миокардит не был исключен. При данной патологии интервенционное лечение аритмии не является методом выбора, чревато осложнениями, имеется высокая вероятность возврата аритмии. У пациентов с воспалительным поражением миокарда основу лечения составляют режим с ограничением физической активности (особенно в ранние сроки после перенесенной инфекции),

специфическая противовоспалительная терапия, а при аритмиях и нарушениях проводимости проводится симптоматическая терапия. Основное лечение миокардита предполагает прием большого числа препаратов, при этом предъявляются особые требования к выбору ААП, основное из которых – минимум побочных действий.

С учетом приведенных данных о фармакокинетики ЛАГБ мы остановили свой выбор на препарате АЛФ. У больных с миокардитом отмечен самый высокий уровень ЖЭА, при этом терапия АЛФ оказалась достаточно эффективной. Исходно общее количество ЖЭ составило $7534,5 \pm 341,4$, через 1 мес лечения – $386,3 \pm 31,3$ ($p < 0,001$), через 1 год – $78,3 \pm 16,5$ ($p < 0,001$). Количество парных ЖЭ составило $78,2 \pm 11,4$; у 9 (18%) пациентов отмечено >30 ЖЭ за 1 ч. У 7 (14%) больных этой группы регистрировались неустойчивые пароксизмы ФП, на фоне терапии единичные эпизоды отмечены только у 2 пациентов, что было связано со снижением дозы АЛФ (до 25 мг 2 раза в сутки). У 1 пациента ранее были зарегистрированы пароксизмы ЖТ, на фоне терапии они не регистрировались.

МКД выявлена у 11 пациентов, из них у 4 – алкогольная. Данное заболевание является довольно распространенным, а диагноз выставляется крайне редко, чаще всего по этическим соображениям. В данном исследовании проявления алкогольной

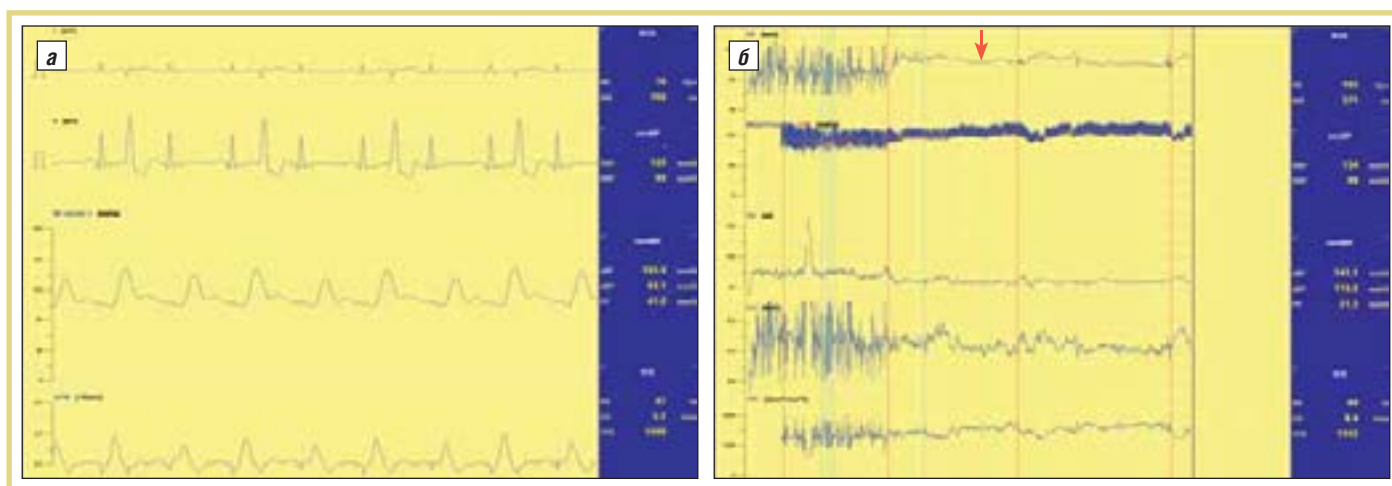


Рис. 2. Клиническое наблюдение №1. Больной Г., 1953 г.р.: а – НМ в режиме online; 2 верхние горизонтальные кривые – модифицированные отведения ЭКГ; 3-я кривая – пульсовые волны АД, измеренные методом фотоплетизмографии, 4-я кривая – общее периферическое сопротивление; на ЭКГ регистрируются ЖЭ, интерполированные, тригеминия, 29 ЖЭ в минуту; б – изображение с экрана тренда данного исследования; верхняя кривая – тренд ЭКГ, отражает изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) – в левой части данной кривой отражены выраженные колебания ЧСС, обусловленные частой ЖЭ, далее колебания прекращаются (показано стрелкой), регистрируется волнообразная кривая, что отражает момент прекращения ЖЭ; 2-я кривая – тренд АД, верхняя граница – систолическое, нижняя – диастолическое АД, видно, что в момент прекращения ЖЭ тренд АД утончается, что обусловлено уменьшением пульсового давления на фоне правильного синусового ритма

Fig. 2. Clinical case No. 1. Patient G. who was born in 1953: а – online non-invasive monitoring (NMon); two upper horizontal curves – modified ECG leads; the third curve – pulse blood pressure (BP) waves measured by photoplethysmography; the fourth curve – total peripheral resistance; ECGs record interpolated VPBs, trigemina, and 29 VPBs per min. б – a screen image of the trend of this study; the upper curve is the ECG trend, reflects heart rate (HR) changes, in the left part of this curve, there are pronounced HR fluctuations due to a frequent VPB, then the fluctuations cease (arrow); a wave-like curve is recorded, which reflects the moment of VPB termination; the second curve – a BP trend – the upper border – systolic BP, the lower border – diastolic BP, it can be seen that at the time of VPB termination, the BP trend becomes thinner due to a decrease in pulse pressure in the presence of correct sinus rhythm

МКД выявлены еще у 4 пациентов. При данном заболевании снижается метаболическая активность печени, являющейся по сути «биохимической лабораторией». Нарушаются процессы всасывания, что отражается также на действии лекарственных препаратов. Предполагается, что по указанным причинам снижается и антиаритмическая активность метаболита ЛАГБ дезацетиллаппаконитина. В данной группе наблюдения эффективность АЛФ была наименьшей по сравнению с другими пациентами. Так, на 7-й день одиночная ЖЭ уменьшилась на 48,3%, парная – на 27%, эпизоды ЖТ – на 56,4%, ПУР – на 68,2%, ФП – на 20,5%. Через 1 мес одиночные и парные ЖЭ уменьшились соответственно на 63,2 и 41,5%, ФП – только на 48,2%. В данной группе были зафиксированы побочные внекардиальные эффекты действия АЛФ – головокружение (n=4), диплопия (n=2). Побочные действия АЛФ были зафиксированы только у 3 пациентов, также в виде незначительного головокружения и диплопии. Указанные симптомы были кратковременными и обусловлены проявлением имеющих у пациентов сопутствующих неврологических заболеваний.

Эффективность АЛФ и информативность инструментальных методов в ее контроле иллюстрируют клинические наблюдения.

НАБЛЮДЕНИЕ №1.

Больной Г., 1953 года рождения, диагноз: миокардит инфекционно-иммунный, подострое течение. При проведении ХМ выявлено 15 352 ЖЭ, парных – 20 эпизодов, ЭПл – 12,4%, эпизод ФП (неустойчивый, 10 комплексов). После клинического обследования назначен АЛФ в суточной дозе 125 мг. На 2-й день терапии (через 80 мин после 2 приема 50 мг АЛФ) проведено НМ. На 16-й минуте исследования (96 мин после приема АЛФ) выявлено исчезновение ЖЭ. Результаты исследования приведены на рис. 2, 3.

НАБЛЮДЕНИЕ №2.

Больная Ф., 1978 года рождения. Основной диагноз – системная красная волчанка. При проведении ХМ выявлено 43 583 желудочковых эктопических комплексов. ЭПл – 34,3% (!). ЖЭА представлена мономорфной, непрерывно рецидивирующей ЖТ (4–5 комплексов), всего 73 эпизода, ЖЭ – 2311, парных – 5 эпизодов, сливные сокращения [15] (рис. 4). Пациентка имеет 9-летний аритмический анамнез, неоднократно получала лечение в медицинских учреждениях. Основной диагноз установлен только на 7-й год после появления аритмического синдрома (!). В анамнезе указан целый перечень принимаемых ААП: верапамил (60–360 мг/сут), соталекс (до

АЛЛАФОРТЕ®

таблетки

новая пролонгированная форма
лаппаконитина гидробромида
с уменьшенным количеством
побочных неврологических действий

ПОКАЗАНИЯ:

- ✓ наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия,
- ✓ пароксизмы мерцания и трепетания предсердий,
- ✓ пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, в том числе и при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта,
- ✓ пароксизмальная желудочковая тахикардия.



АО «Фармцентр ВИЛАР»

123458, г. Москва, ул. Маршала Прошлякова, д.30

+7 (499) 519-30-88; www.allaforte.ru; www.vilar.ru

Здоровье в гармонии с природой®

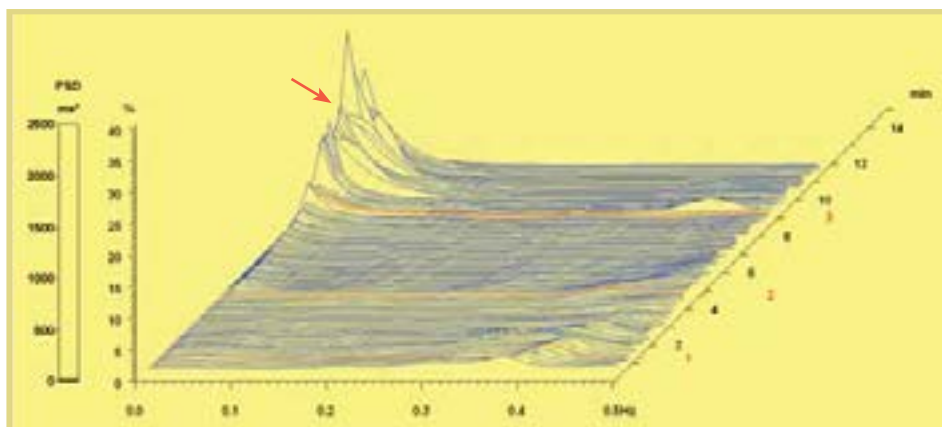


Рис. 3. То же наблюдение. NМ: 3-мерный спектр (пространственное изображение) ВСР. В левой половине рисунка отображен низкочастотный компонент спектра (LF), который характеризует симпатическую активность, в правой половине представлен высокочастотный компонент (HF), который отражает парасимпатическую активность. Если смотреть на рисунок снизу вверх, видны незначительные колебания спектра с минимальным преобладанием HF-компонента. В верхней части (в виде горы) отмечается резкое преобладание LF-компонента, что отражает преобладание симпатического отдела вегетативной нервной системы. Момент начала подъема «горы» (показано стрелкой) обусловлен прекращением ЖЭ (на рис. 2б этот момент зафиксирован прекращением высокоамплитудных ациллирующих кривой ЧСС)

Fig. 3. The same case. NMon: 3D spectrum (spatial image) of HR variability. In the left half of the figure, there is a low-frequency (LF) component of the spectrum, which characterizes sympathetic activity; in the right half there is a high-frequency component (HF) that reflects parasympathetic activity. At the beginning of the figure (if we look from the bottom upwards), we see insignificant spectral fluctuations with a minimal prevalence of the HF component. In the upper part, there is a sharp predominance of the LF component (in a mountain form), which reflects the predominance of the sympathetic part of the autonomic nervous system. At the origin of a mountain rise (arrow) is caused by VPB termination (in Fig. 2b this moment is recorded by the cessation of high-amplitude oscillations of the HR curve)



Рис. 4. Фрагмент ХМ больной Ф., 1978 г.р.: на фоне синусового ритма регистрируются широкие эктопические комплексы, следующие подряд (4–5 комплексов), единичная ЖЭ, сливное сокращение (указано стрелкой); пояснения в тексте

Fig. 4. A Holter monitoring fragment of Patient F. who was born in 1978. In the presence of sinus rhythm, there are wide ectopic complexes, consecutive (4–5 complexes), a single VPB, fusion beat (arrow); notes in the text

160 мг), амиодарон (200 мг), мекситил (1000 мг), этацизин (150 мг), аллапинин (75 мг). Частично эффект был достигнут, но из-за побочных эффектов осуществлялась смена ААП.

Улучшение ситуации отмечено после установления правильного диагноза, назначения соответствующей специфической терапии. В настоящее время принимает АЛФ (со 125 мг/сут осуществлен переход на 75 мг/сут + соталекс 80 мг/сут). Отмечается уменьшение ЖЭА на 62%. Полностью отсутствуют эпизоды ЖТ. Пациентка отмечает заметное улучшение качества жизни.

Итак, показана высокая эффективность антиаритмического препарата IC класса Аллафорте (ЛАГБ) при лечении желудочковой эктопической активности у больных без структурных поражений сердца. Наряду с его эффективностью большое значение придается хорошей переносимости, при этом практически отсутствуют побочные эффекты, что позволяет применять его в случае длительной терапии.

Важнейшую роль при лечении препаратом ЛАГБ играет дифференцированный подход к отбору пациентов с аритмией, при этом подобрать адекватную терапию и контролировать ее эффективность позволяют современные информативные инструментальные диагностические методы выявления патогенетических механизмов развития аритмий.

Автор заявляет об отсутствии финансовых и иных конфликтных интересов.

Литература/Reference

1. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб: Фолиант 2004; с. 226–7 [Kushakovskii M.S. Aritmii serdtsa. SPb: Foliant 2004; с. 226–7 (in Russ.).]
2. Шомахов Р.А., Макаренко В.Н., Бокерия Л.А. Эволюция методов диагностики и прогнозирования некоронарогенных желудочковых аритмий. *Креативная кардиология*. 2014; 2: 36–47 [Shomakhov R.A., Makarenko V.N., Bockeria L.A. Evolution of diagnostic methods and prediction of noncoronary ventricular arrhythmias. *Creative Cardiology*. 2014; 2: 36–47 (in Russ.).]

3. Трешкур Т.В. Дифференцированный подход к лечению желудочковых аритмий. *Доктор.Ру*. 2008; 3: 14–9 [Treshkur T.V. Differentirovannyi podkhod k lecheniyu zheludochkovykh aritmii. *Doktor.Ru*. 2008; 3: 14–9 (in Russ.)].

4. Голицын С.П. Устранение желудочковых аритмий и снижение риска смерти: всегда ли пути в одном направлении? *Сердце*. 2006; 5 (1): 4–11 [Golitsyn S.P. Ustraneniye zheludochkovykh aritmii i snizheniye riska smerti: vseгда li puti v odnom napravlenii? *Serdtsse*. 2006; 5 (1): 4–11 (in Russ.)].

5. Руководство по нарушениям ритма сердца. Под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 416 с. [Rukovodstvo po narusheniyam ritma serdtsa. Pod red. E.I. Chazova, S.P. Golitsyna. M.: GEOTAR-Media, 2008; 416 s. (in Russ.)].

6. Bigger J.T. Identification of patients high risk for sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 1984; 54: 3D–8D. DOI: 10.1016/s0002-9149(84)80277-5

7. Недоступ А.В., Благова О.В. Как лечить аритмии. Диагностика и терапия нарушений ритма и проводимости в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2006; 288 с. [Nedostup A.V., Blagova O.V. Kak lechit' aritmii. Diagnostika i terapiya narushenii ritma i provodimosti v klinicheskoi praktike. M.: MEDpress-inform, 2006; 288 s. (in Russ.)].

8. Соколов С.Ф., Беляева М.М., Бакалов С.А. и др. Лаппаконитина гидробромид и его пролонгированная форма при желудочковой экстрасистолии у больных без органической патологии сердца: эффективность и безопасность. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2018; 6 (2): 29–37 [Sokolov S.F., Belyaeva M.M., Bakalov S.A. et al. Lappaconitine hydrobromide and its sustained-release form in case of ventricular premature beats in patients without organic heart diseases: efficiency and safety. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018; 6 (2): 29–37 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2309-1908-2018-12004

9. Соколов С.Ф. Аллапинин и пролонгированная форма лаппаконитина гидро-бромид – аллафорте. Современные подходы к лечению нарушений ритма сердца. Методические рекомендации по применению препарата. М., 2018; 45 с. [Sokolov S.F. Allapinin i prolongirovannaya forma lappaconitina gidrobromida – allaforte. Sovremennyye podkhody k lecheniyu narushenii ritma serdtsa. Metodicheskie rekomendatsii po primeneniyu preparata. M., 2018; 45 s. (in Russ.)].

10. Дошицын В.Л. Принципы и тактика медикаментозной терапии аритмий сердца. *Врач*. 2001; 1: 19–20 [Doshchitsyn V.L. Printsipy i taktika medikamentoznoi terapii aritmii serdtsa. *Vrach*. 2001; 1: 19–20 (in Russ.)].

11. Дошицын В.Л. Антиаритмические препараты. 1С класс: актуальные вопросы. *Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии*. 2007; 1: 32 [Doshchitsyn V.L. Antiaritmicheskie preparaty. 1С klass: aktual'nye voprosy. *Effektivnaya farmakoterapiya v kardiologii i angiologii*. 2007; 1: 32 (in Russ.)].

12. Шляхто Е.В., Трешкур Т.В., Пармон Е.В. и др. Идиопатические желудочковые нарушения ритма: результаты проспективного наблюдения. *Вестник аритмологии*. 2003; 33: 5–11 [Shlyakhto E.V., Treshkur T.V., Parmon E.V. et al. Idiopathic ventricular arrhythmias: data of long-term follow-up. *Vestnik aritmologii*. 2003; 33: 5–11 (in Russ.)].

13. Абдин А.А., Мазур Н.А., Назаренко В.А. Сравнение эффективности и алгоритмы подбора антиаритмических препаратов I класса у больных с желудочковыми нарушениями ритма. *Кардиология*. 1991; 6: 22–5 [Abdin A.A., Mazur N.A., Nazarenko V.A. Sravneniye effektivnosti i algoritmy podbora antiaritmicheskikh preparatov I klassa u bol'nykh s zheludochkovymi narusheniyami ritma. *Kardiologiya*. 1991; 6: 22–5 (in Russ.)].

14. Bigger J.T., Sahar D.I. Clinical Types of Proarrhythmic Response to Antiarrhythmic Drugs. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 2E–9F. DOI: 10.1016/0002-9149(87)90195-0

15. Благова О.В., Недоступ А.В. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу). *Российский кардиологический журнал*. 2014; 5: 13–22 [Blagova O.V., Nedostup A.V. Contemporary masks of the myocarditis (from clinical signs to diagnosis). *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 5: 13–22 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-5-13-22>

A DIFFERENTIATED APPROACH TO ASSESSING VENTRICULAR ECTOPIC ACTIVITY: FOR WHOM SUSTAINED-RELEASE LAPPACONITINE HYDROBROMIDE IS INDICATED

V. Frolov, Candidate of Medical Sciences

Medical Center for Premorbid and Emergency Conditions, P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital, Moscow

Objective: to select those, for whom the treatment with sustained-release lappaconitine hydrobromide (Allaforte®) is indicated, among the patients with high ventricular ectopic activity; to study the antiarrhythmic efficacy of the drug in patients with various non-coronarogenic diseases; to analyze the role of instrumental studies in the evaluation of ventricular arrhythmias and their importance in monitoring the efficiency of performed therapy.

Key words: cardiology, arrhythmias, ventricular ectopic activity, lappaconitine hydrobromide, Allaforte®, efficacy, side effects, heart rate variability.

For citation: Frolov V. A differentiated approach to assessing ventricular ectopic activity: for whom sustained-release lappaconitine hydrobromide is indicated. *Vrach*. 2020; 31 (6): 79–87. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-06-16>