



Закиров Н.У., Салаев О.С., Кучкаров Х.Ш. ✉, Курбанов Р.Д.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
кардиологии, Ташкент, Узбекистан

Сравнительная эффективность аксаритмина и аллапинина при различных нарушениях ритма сердца

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Закиров Н.У. – дизайн, отбор пациентов, оценка эффективности препаратов на этапах, интерпретация данных; Салаев О.С. – отбор пациентов, проведение ОЛТ, анализ ХМЭКГ, статистика, участие в составлении текста; Кучкаров Х.Ш. – обзор литературы, участие в составлении текста и таблиц, переписка; Курбанов Р.Д. – концепция исследования (протокол), редактирование.

Подана: 22.01.2022

Принята: 26.05.2022

Контакты: hus_doc@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить эффективность и безопасность терапии аксаритмином и аллапинином при различных нарушениях ритма сердца.

Материалы и методы. Обследовано 65 пациентов с различными нарушениями ритма сердца с минимальной органической патологией сердца или без нее. Исследование являлось открытым, проспективным, контролируемым, перекрестным. Оценка эффективности проводилась по результатам ЭКГ в 12 стандартных отведениях, точного мониторирования ЭКГ и чреспищеводного электрофизиологического исследования. Безопасность препаратов оценивалась по пятибалльной шкале с понижением балла по мере ухудшения переносимости.

Результаты. Применение препаратов в среднетерапевтических дозах (75 мг/сут) оказало сопоставимый антиаритмический эффект (ААЭ). Оба препарата оказали положительный ААЭ у 20 (76,9%) из 26 пациентов с желудочковой экстрасистолией. При увеличении дозы до 100–150 мг/сут за счет лучшей переносимости аксаритмина ААЭ препарата достиг 88,5% против 80,8% у аллапинина. При наджелудочковой экстрасистолии при увеличении дозы ААЭ препаратов составил 78,6% против 71,4% при приеме аксаритмина и аллапинина соответственно. При пароксизмальных тахикардиях, в том числе с участием дополнительного проводящего пути, ААЭ был равным и составил 63,6%. При этом эффективность препаратов была выше при интермиттирующей и скрытой формах WPW (85,7%), чем при манифестной форме WPW (25%). Общая эффективность аксаритмина была выше (76,9%), чем у аллапинина (72,3%). При коротком курсовом приеме препараты не оказали статистически значимого действия на показатели сократительной функции левого желудочка и на показатели артериального давления. Побочные действия различной степени выраженности при приеме аксаритмина наблюдались у 8 (12,3%) пациентов против 18 (27,7%) пациентов, принимавших аллапинин.

Заключение. Аксаритмин в дозе 75 мг/сут оказывает сопоставимый ААЭ с аллапинином при экстрасистолической аритмии, но лучшая переносимость аксаритмина



позволяет у большего количества пациентов увеличить суточную дозу до 100–150 мг и повысить эффективность препарата. Побочные действия аксаритмина в средней терапевтической дозе 75 мг/сут наблюдаются в 2,4 раза реже, и они менее выражены, чем у аллапинина.

Ключевые слова: аксаритмин, аллапинин, экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, антиаритмический эффект, побочные действия

Zakirov N., Salaev O., Kuchkarov H. ✉, Kurbanov R.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

The Comparative Effectiveness of Allapinin and Aksaritmin on Different Types of Heart Rhythm Disturbances

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Zakirov N. – design, selection of patients, evaluation of the effectiveness of drugs at stages, interpretation of data; Salaev O. – patient selection, acute drug testing, 24 hour ECG monitoring analysis, statistics, participation in drafting the text; Kuchkarov H. – literature review, participation in the preparation of text and tables, correspondence; Kurbanov R. – research concept (protocol), editing.

Submitted: 22.01.2022

Accepted: 26.05.2022

Contacts: hus_doc@mail.ru

Abstract

Purpose. To study the comparative effectiveness and safety of aksaritmin with allapinin in different types of cardiac arrhythmias.

Materials and methods. Patients (n=65) with various cardiac arrhythmias without or with minimal organic heart disease were examined. The study was open, prospective, controlled and crossovered. Evaluation of the effectiveness was carried out on ECG, daily monitoring of ECG and transesophageal electrophysiological studies. The safety of the drugs was assessed on a five-point scale by lowering the score as the tolerance deteriorated.

Results. On average therapeutic doses (75 mg/day), the drugs had aequal antiarrhythmic effect (AAE). Both drugs showed positive AAE in 20 (76.9%) of 26 patients with ventricular prematures. Increasing the dose to 100–150 mg/day due to better tolerance AAE of ofaksaritmin reached up to 88.5% against 80.8% of allapinin respectively. In paroxysmal tachycardias, including with the participation of additional pathways, AAE was equal and amounted to 63.6%. At the same time, the efficacy of the drugs was higher with the intermittent and latent forms of WPW (85.7%) than the manifest form of WPW (25%). The overall efficacy of aksartimin was higher (76.9%) than that of allapinin (72.3%). In a short course of administration, the drugs did not have a statistically significant effect on the parameters of the left ventricle contractile function and on blood pressure parameters. Side effects of various severity were observed in 8 (12.3%) patients had been taking aksaritmin versus 18 (27.7%) patients had allapinin.

Conclusion. Aksaritmin at a dose of 75 mg/day provides comparable AAE with allapinin in case of premature beats, but better tolerability of aksaritmin in more patients allows to increase the daily dose to 100–150 mg and increase the effectiveness of the drug. Side effects of aksaritmin at an average therapeutic dose of 75 mg/day are 2.4 times less common and less pronounced than in allapinin.

Keywords: aksaritmin, allapinin, premature beats, paroxysmal tachycardia, antiarrhythmic efficacy, side effects

■ ВВЕДЕНИЕ

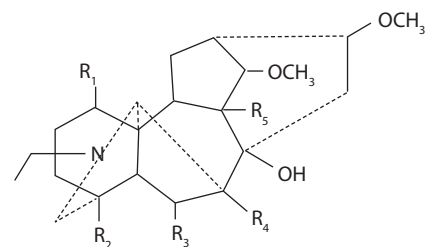
Как известно, желудочковые аритмии сердца высоких градаций ассоциируются с риском развития внезапной аритмической смерти и требуют дифференцированного ведения, включая назначение лекарственных препаратов [1]. В последние годы фибрилляцию предсердий из-за большой распространенности, высоких показателей инвалидизации, а также фатальных осложнений ставят в один ряд с желудочковыми аритмиями [2]. Вместе с тем пациенты с вышеописанными нарушениями ритма сердца (НРС) являются крайне разнородными по различным критериям, включая возраст, основную и сопутствующую патологию, прогностическую значимость и др. При этом даже идиопатические аритмии, не имея самостоятельной прогностической значимости, могут субъективно плохо переноситься, существенно ухудшать качество жизни, отрицательно воздействовать на гемодинамику и течение сопутствующих заболеваний [3].

У пациентов с различными НРС с минимальной органической патологией сердца или без нее препаратами выбора являются антиаритмические препараты (ААП) IC класса, в отличие от пациентов с органической патологией, у которых выбор ААП ограничен бета-адреноблокаторами и препаратами III класса [1].

Аллапинин, формально относящийся к IC классу ААП и внедренный в клиническую практику отечественными учеными, проявил высокий антиаритмический эффект (ААЭ) и безопасность при лечении различных НРС, в т. ч. и при длительном приеме. Однако в ряде случаев (18–65%) отмечаются побочные эффекты преимущественно со стороны центральной нервной системы (головокружения, тяжесть в голове, диплопия), которые ограничивают сферу его применения и требуют отмены препарата до 10% случаев [4–6].

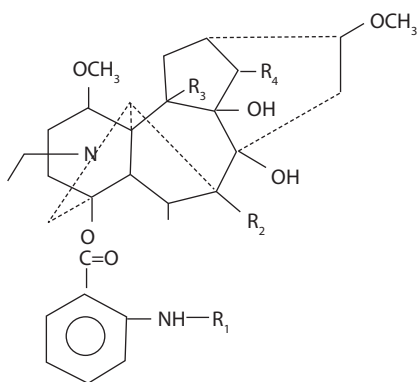
В этой связи научно-практический интерес представляет новый ААП – аксаритмин. Препарат аксаритмин разработан сотрудниками Института химии растительных веществ им. С.Ю. Юнусова Академии наук Республики Узбекистан и является суммой девяти алкалоидов (рис. 1), близких по химическому строению к лаппаконитину (аллапинин). Аксаритмин получают из корней и корневищ растения борца северного (*Aconitum septentrionale*). Технология его получения намного проще, а экономическая себестоимость получения сырья в 2 раза ниже, чем у аллапинина [7].

Как известно, в составе аллапинина преимущественно содержится лаппаконитин (до 80%). Содержание N-дезацетиллаппаконитина (главный метаболит лаппаконитина, который по активности не уступает последнему, но менее токсичен) в составе аллапинина не превышает 5%. В составе аксаритмина доля лаппаконитина меньше – около 40–60%, при этом доля N-дезацетиллаппаконитина больше, чем



Аминоспирты:

1. Лейконин
2. Лейконидин
3. Лаппаконин
4. Лаппаконидин



Сложноэфирные алкалоиды:

1. Лаппаконитин
 2. N-дезацетиллаппаконитин
 3. Сепаконитин
 4. N-ацетилсепаконитин
- Ранаконитин

Рис. 1. Химическое строение индивидуальных алкалоидов, входящих в состав аксаритмина
Fig. 1. Chemical structure of individual alkaloids included in the composition of aksaritmin

у аллапинина, – около 10–20%. Благодаря такому соотношению составных частей на различных экспериментальных моделях аритмий сердца аксаритмин, по мнению разработчиков, проявил меньшую токсичность и большую терапевтическую широту [7]. При этом по механизму действия и антиаритмическим свойствам аксаритмин близок к аллапинину, условно отнесенному к IC классу антиаритмических препаратов. Результаты по электрофизиологическим исследованиям препарата были опубликованы в предыдущих работах [8].

Аксаритмин не принципиально новый антиаритмический препарат. Аксаритмин в настоящий момент является официальным препаратом. Форма выпуска таблетки 0,025 г, как и у аллапинина. По мнению разработчиков аксаритмина, имелись теоретические и экспериментальные данные (предпосылки) об уменьшении «неблагоприятных реакций» известного препарата аллапинин путем изменения соотношения активных метаболитов. Другими словами, со слов разработчиков, «аксаритмин – это тот же аллапинин, но с меньшими проявлениями неблагоприятных реакций». Именно определение снижения частоты и выраженности «неблагоприятных реакций» аллапинина наряду с экономической привлекательностью явились обоснованием разработки аксаритмина.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности и безопасности аксаритмина и аллапинина у пациентов с различными НРС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 65 пациентов с различными НРС в возрасте от 18 до 70 лет (в среднем $38,7 \pm 14,0$ года), давших письменное информированное согласие на включение в исследование. Женщины составляли 36,9% ($n=24$).

Критерии включения: стабильная частая желудочковая и/или наджелудочковая экстрасистолия, в т. ч. желудочковая аритмия высокой градации по классификации B. Lown, M. Wolf в модификации M. Ryan, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, в том числе при синдроме WPW.

Критерии исключения: возраст пациентов до 18 и старше 70 лет, ишемическая болезнь сердца, в частности стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК), нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA и/или фракция выброса левого желудочка $<50\%$, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная (АВ) блокада II–III стадии, гипертрофия ЛЖ ≥ 14 мм, печеночная и почечная недостаточность и другие сопутствующие болезни в стадии декомпенсации, беременность и лактация, прием других антиаритмических препаратов.

По результатам исходного обследования ишемическая болезнь сердца и/или гипертоническая болезнь диагностирована у 12 (18,5%) пациентов, хронический миокардит у 28 (43,1%), синдром WPW у 11 (16,9%). Симптоматическая артериальная гипертензия, хроническая ревматическая болезнь сердца, климактерический синдром и нейроциркуляторная дистония выявлены по одному (1,5%) случаю. В 10 (15,4%) случаях органическую патологию со стороны сердца выявить не удалось, и аритмия расценивалась как идиопатическая.

Желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) II градации и выше наблюдались у 26 (40,0%) пациентов, частая наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ) – у 14 (21,5%) пациентов, сочетание частой ЖЭ и НЖЭ – у 3 (4,6%) пациентов, АВ-узловая реципрокная тахикардия (АВУРТ) – у 11 (16,9%) пациентов, АВ-реципрокная тахикардия с участием дополнительного проводящего пути (ДПП) – у 11 (16,9%) пациентов.

Согласно протоколу исследования пациентам исходно были проведены общеклинические исследования, ЭКГ в 12 стандартных отведениях с ритмограммой в течение 5 минут, эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), чреспищеводное электрофизиологическое исследование (ЧПЭФИ) или тест с физической нагрузкой.

Исследование являлось открытым, нерандомизированным, проспективным, контролируемым, перекрестным. У всех пациентов проводился острый лекарственный тест – однократный прием 50 мг аксаритмина или аллапинина внутрь с последующим клинико-электрокардиографическим контролем. Далее препарат назначался в дозе 75 мг/сут в 3 приема на фоне базисной медикаментозной терапии основного заболевания. При хорошей переносимости с недостаточным ААЭ на 3–4-й дни приема дозу препарата увеличили до 100–150 мг/сут под контролем ЧСС, АД, ЭКГ и субъективных ощущений. Пациенты получали препараты в случайной последовательности. Препарат сравнения назначался через 3 дня после отмены первого препарата (при



наджелудочковых тахикардиях) или после возобновления аритмии. При экстрасистолической аритмии эффект препарата оценивали на 5-й день приема с помощью ХМЭКГ.

Как известно, имеются различные критерии эффективности антиаритмической терапии. В данном исследовании мы использовали один из наиболее распространенных критериев, предложенный Т.В. Graboy и соавт. [9], согласно которому терапия считается эффективной при уменьшении количества экстрасистол на 50% и более с уменьшением количества парных экстрасистол на 90%, эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии на 100%. Критерием аритмогенного эффекта считали увеличение аритмии в 2 раза от исходного с появлением более высоких градаций.

У пациентов с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями оценку ААЭ препарата проводили с помощью ЧПЭФИ. Пароксизм наджелудочковой тахикардии индуцировали с помощью ЧПЭФИ исходно, затем на 5-й день курсового приема исследуемого препарата ЧПЭФИ повторяли.

Эффект препаратов считали полным при отсутствии индукции тахикардии, а также эхо-комплексов в ранее индуцируемых режимах. Регистрацию эхо-комплексов считали положительным эффектом, а индукцию неустойчивых, спонтанно купирующихся эпизодов тахикардии удовлетворительным эффектом.

Влияние препаратов на структурно-функциональные показатели сердца изучали с помощью ЭхоКГ. Исследования проводились исходно и на 5-е сутки приема препаратов. Также изучалось влияние изучаемых препаратов на систолическое и диастолическое артериальное давление путем измерения давления до и на фоне приема на 5-е сутки.

Переносимость препарата оценивалась по пятибалльной шкале:

- очень хорошая (побочные эффекты наблюдаются) – 5 баллов;
- хорошая (наблюдаются незначительные кратковременные побочные эффекты, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата) – 4 балла;
- удовлетворительная (отмечаются побочные эффекты, оказывающие влияние на состояние пациента, но не требующие отмены препарата) – 3 балла;
- неудовлетворительная (отмечаются побочные эффекты, оказывающие влияние на состояние пациента и требующие отмены препарата) – 2 балла;
- крайне неудовлетворительная (побочные эффекты, требующие отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий) – 1 балл.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Biostat. Полученные результаты представлены в виде медианы и границ 1-го и 3-го квартиля. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Учитывая, что распределение ненормальное, использованы непараметрические критерии для зависимых выборок, такие как критерий Уилкоксона, хи-квадрат. Идея проведения данного исследования была инициирована Фармкомитетом МЗРУз и была одобрена этическим комитетом РСЦК.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ ААЭ в зависимости от вида аритмий показал, что изучаемые препараты проявляют большую эффективность при желудочковых экстрасистолиях. Так, в дозе 75 мг/сут аксаритмин оказал ААЭ у 20 (76,9%) из 26 пациентов.

При этом у 9 (34,6%) пациентов подавление желудочковой эктопической активности аксаритмином было полным. У 6 (23,1%) пациентов количество желудочковых экстрасистол снизилось менее 50% или не изменилось, и действие препарата у данных пациентов считали неудовлетворительным или неэффективным. Из них в 3 случаях, когда эффект препарата был неудовлетворительным на фоне приема аксаритмина в дозе 75 мг/сут, при хорошей переносимости постепенно увеличили дозу. В одном случае положительный эффект аксаритмина был получен при дозе 112,5 мг/сут, еще в 2 случаях при дозе 150 мг/сут. При этом в двух случаях отмечается полный эффект, в одном случае положительный. Таким образом, суммарный эффект аксаритмина при ЖЭ в дозе 75–150 мг/сут составлял 88,5% ($p < 0,05$).

При сравнении эффективности аксаритмина с аллапинином у одних и тех же пациентов установлена схожая эффективность препаратов в эквивалентных дозах. Так, в дозе 75 мг/сут полный эффект наблюдался у 9 (34,6%), положительный эффект у 11 (42,3%) пациентов. При этом у пациентов, принимавших аксаритмин в дозе 112,5–150 мг/сут, аналогичное увеличение дозы аллапинина с получением положительного эффекта удалось только у одного пациента из-за побочных действий у остальных. В целом аллапинин проявил антиаритмический эффект у 21 (80,8%) из 26 пациентов ($p > 0,05$).

При НЖЭ эффективность препаратов изучалась у 14 пациентов, у которых препараты назначались в случайной последовательности. У пациентов с НЖЭ аксаритмин в дозе 75 мг/сут оказал ААЭ у 9 из 14 (64,3%) пациентов. При этом у 4 (28,6%) пациентов отмечалось полное подавление аритмии, у 5 (35,7%) пациентов наблюдался положительный эффект. У остальных 5 (35,7%) пациентов ААЭ препарата оказался неудовлетворительным, хотя переносимость препарата была хорошей. В связи с этим доза аксаритмина была увеличена до 150 мг в сутки и у двух из этих пациентов наблюдалось полное устранение наджелудочковой аритмии. Таким образом, суммарный эффект аксаритмина при НЖЭ в дозе 75–150 мг/сут составлял 78,6% ($p < 0,05$).

Эффективность аллапинина была сопоставимой с аксаритмином в дозе 75 мг/сут, но с лучшей переносимостью последнего. У 1 пациента из-за побочных действий пришлось снизить дозу аллапинина с потерей эффекта, у двоих пациентов получен эффект при увеличении дозы до 100–112,5 мг/сут. В целом ААЭ аллапинина при НЖЭ составил 71,4% ($p > 0,05$).

У 3 пациентов с сочетанием частой желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии препараты оказали одинаковое действие. Так, у 1 (33,3%) пациента наблюдалось подавление как желудочковой, так и наджелудочковой эктопической активности, еще у 1 (33,3%) пациента наджелудочковая экстрасистолия полностью нивелировалась, но сохранялась частая желудочковая экстрасистолия. У третьего пациента препараты не оказали достаточного антиаритмического эффекта.

Данные по сравнительной эффективности препаратов при различных НРС приведены на рис. 2.

При проведении повторных ЧПЭФИ у 6 (54,5%) из 11 пациентов с АВУРТ на фоне короткого курсового приема аксаритмина в дозе 75 мг/сут пароксизм тахикардии не индуцирован. Еще у одного пациента (9,1%) индуцирован неустойчивый пароксизм тахикардии и ААЭ считали положительным. В целом ААЭ аксаритмина при АВУРТ по данным ЧПЭФИ составил 63,6%.

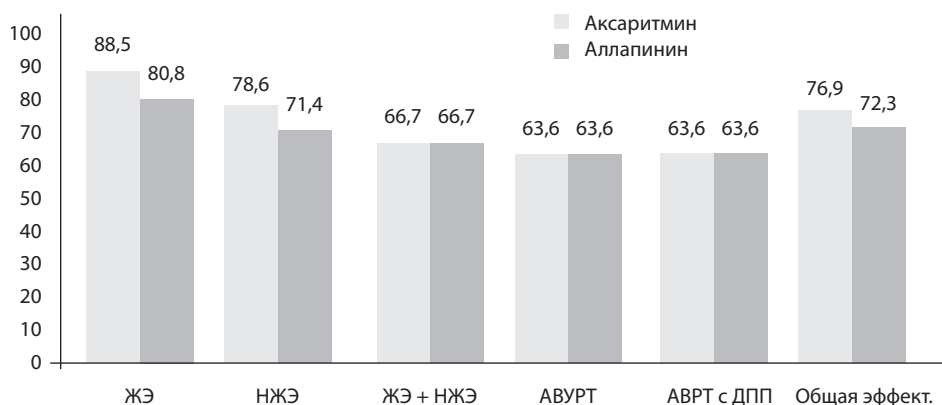


Рис. 2. Сравнительная эффективность аксаритмина и аллапинина при различных нарушениях ритма сердца

Fig. 2. Comparative efficacy of aksaritmin and allapinin in various cardiac arrhythmias

ААЭ аксаритмина изучен также у 11 пациентов с синдромом WPW. Из 11 пациентов у 4 диагностирована манифестирующая форма WPW, у 4 – интермиттирующая форма, еще у 3 пациентов – скрытая форма WPW, которая выявлена при ЧПЭФИ. При повторном ЧПЭФИ у 4 (36,7%) пациентов пароксизм не индуцирован. У 3 (27,3%) пациентов индуцированы только эхо-комплексы (положительный ААЭ), у 1 (9,1%) пациента пароксизм индуцирован при более агрессивном в сравнении с исходным режимом стимуляции (неудовлетворительный ААЭ). В 3 (27,3%) случаях аксаритмин не оказал ААЭ, так как при повторном ЧПЭФИ в том же режиме стимуляции индуцирован устойчивый пароксизм ортодромной АВ-реципрокной тахикардии. В целом положительный ААЭ аксаритмина наблюдался у 7 (63,6%) пациентов.

У пациентов со скрытым синдромом WPW (n=3) на фоне приема аксаритмина учащающей стимуляции показателей точки Венкебаха и эффективный рефрактерный период АВ-соединения не изменились. При этом у 2 из них при повторном ЧПЭФИ пароксизм тахикардии не индуцировался, что свидетельствует о блокировании ретроградного проведения через ДПП у этих пациентов. Следует отметить, что у 3 (27,3%) пациентов с интермиттирующим синдромом WPW на суточном ХМЭКГ и на учащающей стимуляции предсердий признаки предвозбуждения не отмечались, т. е. аксаритмин полностью (100%) блокировал также антероградное проведение через ДПП.

Надо отметить, что аксаритмин предупреждал возникновение тахикардии у 6 (85,7%) из 7 пациентов с интермиттирующей и скрытой формами WPW. При этом у пациентов с манифестирующей формой аксаритмин оказался эффективным только в одном случае (25%) из 4 ($p>0,05$).

Установлена схожая эффективность сравниваемых препаратов при наджелудочковых тахикардиях. Так, при АВУРТ аксаритмин оказал полный ААЭ у 6 (54,5%), аллапинин у 5 (45,5%) из 11 пациентов. При этом положительный ААЭ наблюдался еще у 1 (9,1%) и у 2 (18,2%) пациентов при приеме аксаритмина и аллапинина соответственно ($p>0,05$). В целом при АВУРТ каждый из препаратов оказал ААЭ в 63,6% случаев.

Таблица 1
Сравнительная эффективность аксаритмина и аллапинина при различных нарушениях ритма сердца
Table 1
Comparative efficacy of aksaritmin and allapinin in various cardiac arrhythmias

Вид аритмии (количество пациентов), частота аритмий	Аксаритмин	Аллапинин	Критерий χ^2 , р
ЖЭ (n=26), 6385 [3547; 8839]/сутки	23 (88,5%)	21 (80,8%)	0,591, >0,05
НЖЭ (n=14), 5214 [2627; 7711]/сутки	11 (78,6%)	10 (71,4%)	0,190, >0,05
ЖЭ + НЖЭ (n=3)	2 (66,7%)	2 (66,7%)	0, >0,05
АВУРТ (n=11), 15 [12; 18]/месяц	7 (63,6%)	7 (63,6%)	0, >0,05
АВРТ с ДПП (n=11), 9 [6; 11]/месяц	7 (63,6%)	7 (63,6%)	0, >0,05

Примечания: ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия; АВУРТ – атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия; АВРТ с ДПП – атриовентрикулярная реципрокная тахикардия с дополнительным путем проведения.

У пациентов с АВ реципрокными тахикардиями с участием ДПП на фоне приема обоих препаратов полный и положительный эффекты по результатам ЧПЭФИ и ХМЭКГ наблюдались у 4 (36,4%) и 3 (27,3%) пациентов соответственно, что свидетельствует о целесообразности назначения препаратов с противорецидивной целью у данной категории пациентов.

Следует отметить, что среди всех обследованных пациентов случаев аритмогенного эффекта препаратов не наблюдалось.

Влияние препаратов на показатели центральной гемодинамики

По результатам исходной ЭхоКГ у пациентов, включенных в исследование, размеры полостей сердца и сократительная функция миокарда ЛЖ были в пределах нормы. На 5-й день приема препаратов повторно проведена ЭхоКГ для изучения

Таблица 2
Динамика основных эхокардиографических показателей до и после курсового приема препаратов (n=65)
Table 2
Dynamics of the main echocardiographic parameters before and after the course of taking drugs (n=65)

Параметр	Исходно	На фоне аксаритмина	На фоне аллапинина	р
ЛП (см)	3,1 [2,9; 3,2]	3,1 [2,9; 3,1]	3,0 [2,9; 3,2]	>0,05
МЖП (см)	1,0 [0,8; 1,2]	1,0 [0,8; 1,1]	0,9 [0,8; 1,1]	>0,05
ЗСЛЖ (см)	1,0 [0,9; 1,1]	1,1 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	>0,05
КДР (см)	5,3 [4,8; 5,5]	5,2 [4,8; 5,4]	5,3 [4,7; 5,4]	>0,05
КСР (см)	3,3 [3,1; 3,4]	3,2 [3,1; 3,4]	3,4 [3,1; 3,3]	>0,05
ФВ ЛЖ (%)	66 [58; 68]	66 [59; 68]	64 [59; 67]	>0,05

Примечания: ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер, ФВ ЛЖ – фракция выброса.

Таблица 3
Переносимость аксаритмина и аллапинина (75 мг/сут)
Table 3
Tolerability of aksaritmin and allapinin (75 mg/day)

Переносимость	Аксаритмин (n=65)	Аллапинин (n=65)
Очень хорошая	57 (87,7%)	47 (72,2%)
Хорошая	8 (12,3%)	7 (10,8%)
Удовлетворительная	0	7 (10,8%)
Неудовлетворительная	0	4 (6,2%)
Крайне неудовлетворительная	0	0

влияния препаратов на структурно-функциональные показатели сердца. Как видно из табл. 2, на фоне приема исследуемых препаратов достоверных изменений структурно-функциональных показателей сердца не выявлено ($p \geq 0,05$). Следовательно, можно предположить, что у лиц без выраженных органических изменений сердца при коротком курсовом приеме аксаритмин и аллапинин не ухудшали сократительную функцию миокарда.

Наряду с этим, как при остром лекарственном тесте, так и при курсовом приеме аксаритмин не влиял на показатели систолического и диастолического артериального давления ($p > 0,05$).

Переносимость и побочные действия препаратов

Побочные действия различной степени выраженности при приеме аксаритмина в дозе 75 мг/сут наблюдались у 8 (12,3%) пациентов против 18 (27,7%) пациентов, принимавших аллапинин ($p = 0,01$). Побочные действия были экстракардиальными: головокружение, головная боль, нарушение фиксации взора, подташнивание. По результатам нашего исследования, аксаритмин лучше переносится пациентами, сами побочные эффекты не выражены, наблюдаются в 2,4 раза реже, чем у аллапинина и в большинстве случаев не требуют отмены препарата. Побочные действия аллапинина были более выраженными. Так, в 4 (6,2%) случаях на фоне подавления НРС переносимость аллапинина была неудовлетворительной. При этом в 2 случаях (3,1%) препарат отменен из-за невозможности продолжения приема даже в меньших дозах.

При увеличении дозы аксаритмина до 150 мг/сут побочные действия различной степени наблюдались у 3 пациентов из 5, продолжать терапию не смог только 1 (1,5%) пациент из-за выраженности головокружения. При увеличении дозы аллапинина до 150 мг/сут побочные действия различной степени наблюдались у всех 5 пациентов и только в одном случае переносимость препарата была удовлетворительной, а в 4 (6,2%) случаях препарат отменен из-за выраженности побочных действий. Сводная информация по переносимости препаратов приведена в табл. 3.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на имеющиеся ограничения по применению ААП IC класса у пациентов с тяжелыми органическими изменениями миокарда, препараты данной группы с большой эффективностью применяются у многочисленной группы пациентов с отсутствием органического заболевания миокарда или с минимальными их

проявлениями. Исходя из высокого ААЭ и относительной безопасности, подтвержденной несколькими исследованиями, аллапинин занял достойное место в действующих рекомендациях Российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции и ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (2012 год), а также в Евразийских рекомендациях по введению пациентов с фибрилляцией предсердий (2019 год).

Количество включенных в исследование пациентов (от 11 до 26) с различными видами НРС, на наш взгляд, позволяет в целом судить о сравнительной клинической эффективности аксаритмина в различных клинических ситуациях. Согласно принципам перекрестного исследования обе группы были составлены из одних и тех же пациентов, что исключало необходимость рандомизации. Как известно, при перекрестных исследованиях все пациенты принимают оба препарата. Преимуществом перекрестных исследований является отсутствие необходимости в рандомизации и максимальная сопоставимость сравниваемых групп по клинико-демографическим показателям, так как сравниваемые группы состоят из одних и тех же пациентов (всего 65), принимающих сравниваемые препараты в случайной последовательности.

В нашем исследовании аллапинин показал ААЭ 80,8% при желудочковой экстрасистолии, по 63,6% при АВУРТ и АВРТ с ДПП, что несущественно отличается от результатов, полученных Соколовым С.Ф. и соавт. (74%, 69% и 60% соответственно). Наряду со сравнительной оценкой ААЭ аллапинина и аксаритмина при отдельных НРС, основной целью нашего исследования являлось определение частоты и выраженности побочных эффектов. На наш взгляд, проведение исследования у одних и тех же пациентов на фоне приема этих препаратов должно было повысить его объективность.

Изменение в соотношении активных компонентов аксаритмина в сравнении с аллапинином способствовало более чем 2-кратному уменьшению частоты выявления побочных явлений на фоне курсовой терапевтической дозы 75 мг/сут. По нашим данным, лучшая переносимость аксаритмина позволяет увеличить его ААЭ при желудочковой экстрасистолии до 88,5%; а при наджелудочковой аритмии до 76,7% (дополнительно у 50% и 40% пациентов соответственно, у которых отмечались побочные эффекты аллапинина, препятствовавшие достижению лечебного эффекта). Как известно, наиболее частыми и значимыми неблагоприятными реакциями при приеме аллапинина являются головокружение, головная боль, диплопия, атаксия и другие, выраженность которых в ряде случаев является причиной отказа от эффективного ААП. Вероятно, поэтому для оценки безопасности аксаритмина ФК МЗ предложил использованную шкалу, основанную на субъективной переносимости препарата. В связи с этим мы сочли возможным прежде всего оценить частоту и выраженность неблагоприятных реакций при приеме аксаритмина в сравнении не с плацебо, а с аллапинином у одних и тех же пациентов, применив перекрестный метод. В связи с тем что аксаритмин по соотношению составляющих компонентов близок к аллапинину, известному в качестве безопасного и нейтрального агента по влиянию на большинство биохимических показателей и широко используемому в странах СНГ, а также на основании ряда доклинических публикаций о безопасности аксаритмина на животных [4, 7] в рамках данной статьи мы не изучаем его влияние на биохимические показатели. Вместе с тем сообщаем, что в настоящее время продолжается



изучение эффективности и безопасности аксаритмина при длительном (до 12 месяцев) приеме, свидетельствующее об отсутствии негативного влияния на основные биохимические показатели.

Таким образом, наши результаты на достаточно ограниченном количестве пациентов свидетельствуют о появлении нового антиаритмического препарата аксаритмина, проявившего схожий ААЭ в равных дозах (75 мг/сутки) с известным препаратом аллапинин. Лучшая переносимость препарата позволила добиться должного терапевтического результата почти у каждого второго пациента, у которых побочные эффекты не позволили продолжить прием или увеличить дозу аллапинина.

При этом следует отметить, что, по мнению ряда специалистов, аллапинин отнесен к IC классу ААП условно. Условность классификации аллапинина обусловлена тем, что препарат, помимо выраженного подавления Na^+ каналов, проявляет также электрофизиологические свойства, характерные для ААП III и IV классов [10, 11]. Данная особенность ААП растительного происхождения – одновременное выявление (проявление) электрофизиологических свойств, характерных различным классам, описана в последних публикациях [12, 13]. В связи с чем логично предположить, что аллапинин, так же как и аксаритмин, являясь препаратом растительного происхождения, возможно, лишен побочных эффектов, характерных для классических представителей Ic класса, имеющих неорганическое происхождение, из-за которых Ic класс в целом противопоказан при органических заболеваниях сердца.

В случае подтверждения полученных нами результатов в ходе дальнейших клинико-электрофизиологических исследований препарата аксаритмин можно предположить, что в арсенале кардиологов появится новое высокоэффективное и безопасное средство.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аксаритмин в дозе 75 мг/сут оказывает сопоставимый с аллапинином ААЭ при экстрасистолической аритмии. При этом значимо меньшая в сравнении с аллапинином частота экстракардиальных побочных эффектов обеспечивает лучшую переносимость аксаритмина в дозах до 75 мг/с и, соответственно, большую приверженность пациентов приему препарата. Вместе с тем лучшая переносимость аксаритмина позволяет достигнуть дополнительного ААЭ за счет увеличения дозы до 100–150 мг/с как при ЖЭ, так и при НЖЭ (дополнительно у 50% и 40% пациентов соответственно) в случаях невозможности увеличения дозы аллапинина в связи с плохой переносимостью препарата.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793–2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29.
2. Eisen A., Ruff C.T., Braunwald E., Nordio F. Sudden Cardiac Death in Patients with Atrial Fibrillation: Insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7). pii: e003735. doi: 10.1161/JAHA.116.003735.
3. Prystowsky E.N., Padanilam B.J., Joshi S., Fogel R.I. Ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(20):1733–44. doi: 10.1016/j.jacc.2012.01.036. PMID: 22575310.
4. Sokolov S., Bakalov S., Mironova N. Efficacy and safety of allapinin in short-term and long-term treatment of patients with benign ventricular extrasystole. *Kardiologiia*, 2014;1:20–6. (in Russian)

5. Potupchik T., Veselova O., Jevet L., Il'kova E. Allapinine Use for the Treatment of Cardiac Arrhythmias: Current Aspects. *Vrach*, 2015;2:1–2. (in Russian)
6. Kurbanov R., Abdullaev T. Pharmacodynamics and efficacy of allapinin in patients with cardiac arrhythmias. *Clinical Medicine*, 1989;10:53–55. (in Russian)
7. Dzhahangirov F., Kasimova K. Pre-clinical toxicological study of the amount of alkaloids from Aconite Septentrionale (Aksaritmin). *Infection, Immunity and Pharmacology*. 2009; 1:26–30. (in Russian)
8. Kurbanov R., Zakirov N., Salaev O. Electrophysiological Effects of a New Antiarrhythmic Drug Aksaritmin. *International Journal of Biomedicine*. 2019;9(2):179–181. doi: 10.21103/Article9(2)_ShC1.
9. Graboyes T.B., Lown B., Podrid P.J., DeSilva R. Long-term survival of patients with malignant ventricular arrhythmia treated with antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol*. 1982;50(3):437–43. doi: 10.1016/0002-9149(82)90307-1.
10. Kushakovskij M., Grishkin Yu. *Heart arrhythmias*. 2017;109–110. Available at: <https://www.labirint.ru/books/583921/> (in Russian)
11. Vakhitova Yu., Farafontova E., Khisamutdinova R., Yunusov V., Czy'py'sheva I., Yunusov M. A study of the mechanism of the antiarrhythmic action of Allapinin. *Bioorganicheskaya Khimiya*, 2013,39(1):105–116. (in Russian)
12. Jie Li, Dan Hu, Xiaoli Song, Tao Han, Yonghong Gao and Yanwei Xing. The Role of Biologically Active Ingredients from Natural Drug Treatments for Arrhythmias in Different Mechanisms. *Hindawi. BioMed Research International*. 2017, Article ID 4615727, 10 pages. Available at: <https://doi.org/10.1155/2017/4615727>
13. Ahmad Beik, Siyavash Joukar, Hamid Najafipour. A review on plants and herbal components with antiarrhythmic activities and their interaction with current cardiac drugs. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2020;10(3):275–287. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2020.03.002>