

**РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА АЛЛАПИНИН  
И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ  
РИТМА СЕРДЦА**

*Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития*

*Рассматриваются действие аллапинина на проводящую систему сердца, особенности его фармакодинамики и фармакокинетики, показания и противопоказания к применению препарата при нарушениях ритма сердца.*

**Ключевые слова:** аллапинин, проводящая система сердца, фармакодинамика, фармакокинетика, фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии.

*The effect of Allapinin on cardiac conduction system, peculiar features of its pharmacodynamics and pharmacokinetics, as well as indications and contraindications for the medication use in cardiac arrhythmias are considered.*

**Key words:** Allapinin, cardiac conduction system, pharmacodynamics, pharmacokinetics, atrial fibrillation, ventricular arrhythmias.

Аллапинин - антиаритмический препарат (ААП), разработанный в конце 70-х годов в Институте химии растительных веществ АН Узбекистана, поступивший для клинических испытаний в 1982 и разрешенный к клиническому применению в 1989 году. За прошедшие два десятилетия в России он прочно удерживал позиции одного из важнейших лекарственных средств лечения нарушений ритма сердца (НРС), неизменно оставаясь в списке «жизненно важных» лекарственных препаратов. В то же время число публикаций с результатами его клинического изучения крайне ограничено, что отрицательно сказывается на рациональном использовании препарата. Кроме того инструкция по его применению не пересматривалась с конца 80-х годов прошлого столетия, а за этот период произошли существенные изменения во взглядах на лекарственную антиаритмическую терапию (ААТ).

Именно эти изменения, происходившие с начала 90-х годов прошлого столетия определили снижение числа научных публикаций по аллапинину. Поводом явились результаты исследования CAST [1, 2], которое впервые убедительно продемонстрировало, что успешное устранение желудочковой эктопической активности (ЖЭА) с помощью ААП класса IC у больных, перенесших инфаркт миокарда, не только не снижает частоту развития внезапной сердечной смерти (ВСС), но, напротив, значительно увеличивает ее. В дальнейшем это привело к революционным изменениям взглядов на лекарственную ААТ больных с НРС, прежде всего, в отношении возможностей предупреждения ВСС, что является одной из главных задач ААТ. Возникшая неопределенность и даже замешательство в отношении новых антиаритмиков класса I существенно повлияли не только на число научных публикаций, но и затормозило и даже остановило дальнейшее изучение некоторых препаратов.

Эти события имели прямое отношение к исследованиям аллапинина, разворачиваясь на пике научного интереса к нему. В этой связи вполне объяснимо снижение числа публикаций по результатам уже выполненных исследований (они во многом базировались на идеях «докастовской» эпохи) и резкое уменьшение новых

исследований по изучению аллапинина (их планирование наталкивалось на очевидные этические проблемы). За два десятилетия, однако, накопилась достаточная информация о роли и месте препаратов класса I в лечении НРС и в настоящее время отношение к этой группе лекарственных средств можно считать в основном сформировавшимся. В этой связи требуется переоценка результатов клинического изучения аллапинина с тем, чтобы сформулировать на современном уровне рекомендации по его клиническому применению.

Эту цель преследует настоящая публикация, в которой кратко излагаются современные показания к назначению ААП класса IC при лечении различных видов НРС и результаты применения аллапинина по этим показаниям. Оценка эффективности и безопасности аллапинина проводили ретроспективно по базе данных, созданной в ходе клинических испытаний аллапинина, проводившихся в 1982-1991 г. в Институте кардиологии им. А.Л.Мясникова ВКНЦ АМН СССР (ныне ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития). База содержит сведения о 883 больных (194 с желудочковой экстрасистолией, 85 с пароксизмальными и непрерывно-рецидивирующими желудочковыми тахикардиями (ЖТ), 104 с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями (НЖТ), 385 с пароксизмальной мерцательной аритмией (МА) и 115 больных с персистирующей формой МА), которым назначали аллапинин внутрь для использования результатов в научно-исследовательских программах. Анализ, таким образом, включает случаи рутинного клинического применения препарата.

### **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АЛЛАПИНИНА**

#### *Фармакодинамика*

#### **Влияние аллапинина на функцию проводящей системы сердца**

В условиях внутрисердечного электрофизиологического исследования внутривенно введенный аллапинин (0,4 мг/кг) был изучен у 23 больных. Динамику интервалов электрограмм изучали на протяжении 1 часа. Скорость проведения импульсов по предсердиям

(интервал PA) изменяется незначительно. Проведение по АВ узлу (интервал AH) сначала удлиняется, а затем возвращается к исходному значению. Существенно замедляется скорость проведения в системе Гиса-Пуркинье (интервал HV). В результате интервал PQ удлиняется волнообразно, отражая раннее непродолжительное влияние на ткань с «медленным ответом» (атриовентрикулярный (АВ) узел), предполагая  $Ca^{2+}$ -блокирующее действие, при прогрессивно нарастающем действии на ткани с «быстрым ответом» (система Гиса-Пуркинье), отражая блокаду быстрых натриевых токов. Соответственно, длительность комплекса QRS прогрессивно увеличивается. Длительность интервала QTc при этом практически не изменяется.

При оценке через 60 минут после введения аллапинин укорачивает эффективный рефрактерный период (ЭРП) миокарда в верхнем отделе правого предсердия, но удлиняет его в области латеральной стенки предсердия, так что разность ЭРП в этих двух отделах предсердий снижается вдвое. Это указывает на способность препарата повышать однородность миокарда предсердий по длительности рефрактерного периода, что может иметь значение для предупреждения запуска предсердных аритмий.

Длительность ЭРП АВ узла незначимо снижается при оценке в anterogradном направлении, но в retrogradном направлении в большинстве случаев наблюдается полная блокада проведения. Препарат значительно снижает длительность рефрактерного периода системы Гиса-Пуркинье, практически не изменяя ЭРП миокарда правого желудочка [3].

В целом эффекты аллапинина совпадают с эффектами ААП класса IC по классификации Vaughan-Williams. Для них характерно выраженное отрицательное влияние на скорость проведения импульсов по миокарду предсердий и желудочков, а также по специализированной внутрижелудочковой проводящей системе сердца. При этом длительность рефрактерных периодов изменяется мало. Эти эффекты обусловлены способностью препаратов связываться с натриевыми каналами мембраны кардиомиоцита, вызывая выраженную и стойкую блокаду быстрого натриевого тока. Этим же обусловлены их антиаритмические эффекты, среди которых первым был выявлен эффект подавления ЖЭА. Степень его выраженности позволила именовать этот класс препаратов «убийцами экстрасистол». Все это делает понятным, почему для клинических фармакодинамических исследований этих препаратов важнейшее значение имеют такие показатели как длительность комплекса QRS и частота ЖЭА.

#### Эффекты однократных и повторных назначений аллапинина

При однократном внутривенном введении аллапинина больным с частой желудочковой экстрасистолой [4] отмечается снижение числа желудочковых эктопических сокращений (ЖЭС), расширение комплекса QRS. Эти эффекты усиливаются и удлиняются по времени при увеличении дозы препарата, но при этом нарастает число побочных эффектов и их выраженность. Оптимальные

терапевтические дозы определяются в диапазоне от 0,32 до 0,42 мг/кг. При дозе в среднем 0,39 мг/кг снижение числа ЖЭС отмечается уже через несколько минут и продолжается вплоть до 120 мин. Достигнутый антиаритмический эффект сохраняется в дальнейшем в среднем до 7 часов. Длительность комплекса QRS нарастает с максимумом на 60 мин. Побочные эффекты, возникающие у 20% больных, проявляются головокружением, сохраняющимся на протяжении около 20 мин после введения препарата [4].

При однократном назначении внутрь [5] аллапинин также проявляет зависимый от дозы эффект как в отношении степени подавления ЖЭС и числа больных с достигнутым антиаритмическим действием, так и в отношении степени удлинения интервалов ЭКГ и числа побочных эффектов. При дозе 50 мг однократно максимальное снижение числа ЖЭС, составляющее в среднем 67% от исходного, наблюдается на 3-4 часу после приема препарата. В 44% случаев это соответствует критериям антиаритмического эффекта, который сохраняется на протяжении в среднем 8 часов. Побочные эффекты в виде непродолжительного головокружения, тяжести в голове, общей слабости возникают на втором часу после приема препарата у 18% больных. При дозе 75 мг однократно максимальное снижение числа ЖЭС составляет 89% и наблюдается также на 3-4 часу после приема препарата. Критерии антиаритмического эффекта достигаются у 79% больных, и это состояние сохраняется у них в среднем на протяжении 6 часов. Побочные эффекты в виде выраженного головокружения, нарушения фиксации зрения, нарушения координации при ходьбе проявляются у 79% больных и сохраняются на протяжении 1-2 часов. Характер изменений интервалов ЭКГ, как видно из рис. 1 и табл. 1 при однократном приеме аллапинина внутрь не отличается от такового при внутривенном введении.

При повторных назначениях аллапинина внутрь (n=21) в дозах 100 мг/сутки (по 25 мг через 6 часов)

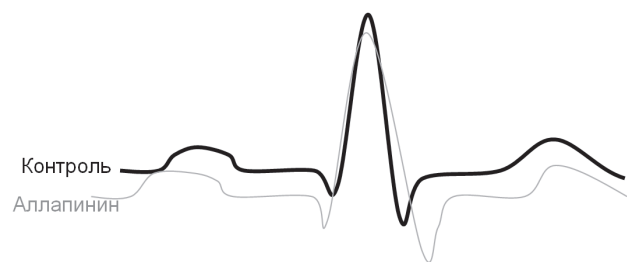


Рис. 1. Влияние аллапинина на длительность интервалов ЭКГ (см. табл. 1).

Таблица 1.

#### Влияние аллапинина на длительность интервалов ЭКГ при однократных и повторных назначениях

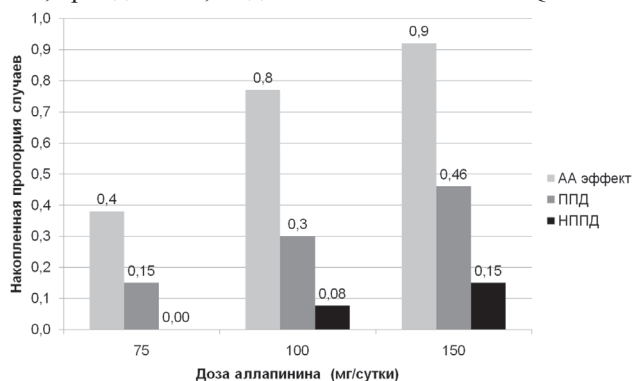
	PQ	QRS	QTc
Внутривенно однократно 0,39 мг/кг	+23%*	+18%*	-2%
Внутрь однократно 50 мг	+15%*	+14%*	+ 4%
Внутрь однократно 75 мг	+22%*	+23%*	+ 9%
Внутрь 100-150 мг/сутки «корыто»	+16%*	+17%*	- 2%
Внутрь 100-150 мг/сутки «пик»	+28%*	+27%*	- 4%

где \* - достоверные различия (p<0,05)

и 150 мг/сутки ( по 50 мг через 8 часов) эффекты, достигнутые после 6-го очередного приема (3-и сутки), не отличаются существенно от эффектов, которые наблюдаются при последующем лечении (7 сутки) при неизменности режима дозирования. Отмечается подавление ЖЭА более выраженное, чем после однократного приема препарата, а влияние на интервалы ЭКГ подвержено колебаниям, зависящим от времени очередных приемов препарата. В момент непосредственно перед очередным приемом (фаза «корыто») эффект менее выражен по сравнению с максимальным эффектом однократного назначения, но через 1-2 часа после очередного приема, т.е. на максимуме действия (фаза «пик»), эти эффекты более выражены (табл. 1). Из этого следует, что контроль безопасности дозировки аллапинина при его длительном назначении следует проводить через 1-2 часа после очередного приема разовой дозы путем регистрации ЭКГ. Следует учитывать, что удлинение комплекса QRS на величину более 50% от исходного при назначении ААП класса IC недопустимо! В целом результаты однократного назначения аллапинина (острый лекарственный тест) с использованием  $\frac{1}{2}$  предполагаемой суточной дозы надежно предсказывает достижение антиаритмического эффекта и возможные неблагоприятные действия препарата при повторных его приемах.

Поиск оптимальных дозировок аллапинина при повторных назначениях внутрь (n=13) показывает, что уже в дозе 75 мг/сутки (по 25 мг через 8 часов) у большого числа больных может быть получен антиаритмический эффект при относительно небольшом числе легких побочных действий. Дальнейшее повышение дозы препарата у тех больных, у которых эффект не достигнут, обосновано, но сопряжено с большей частотой переносимых побочных действий и развитием непереносимых побочных действий, в том числе связанных с влиянием на функцию проводящей системы сердца (рис. 2).

После прекращения длительного лечения аллапинином его эффекты сохраняются на протяжении определенного интервала времени, индивидуального для каждого больного и зависящего от применявшейся дозы препарата. При дозах 75-100 мг/сутки следовой эффект аллапинина может сохраняться в среднем 12-14 часов после последнего приема и должен отслеживаться при необходимости электрокардиографически, ориентируясь, прежде всего, на длительность комплекса QRS.



**Рис. 2. Зависимость антиаритмических и побочных эффектов аллапинина от дозы.**

### Гемодинамические эффекты аллапинина

С учетом современных показаний к назначению аллапинина актуальность сохраняют исследования его гемодинамических эффектов у больных с сохранной функцией левого желудочка. При приеме препарата внутрь (1,2 мг/кг/сутки) у больных с персистирующей формой МА без признаков сердечной недостаточности обнаруживается умеренное вазодилиатирующее действие при отсутствии кардиодепрессивных эффектов [6].

### Влияние аллапинина на функцию синусового узла

При изучении в условиях внутрисердечного электрофизиологического исследования (n=18) внутривенно введенный аллапинин (0,4 мг/кг) у пациентов с нормальной функцией синусового узла достоверно укорачивает длительность сердечного цикла, практически не изменяет скорректированное время восстановления функции синусового узла, но удлиняет время сино-атриального проведения. При назначении препарата внутрь в дозе 100-150 мг/сутки и оценке с помощью чреспищеводной электростимуляции левого предсердия (А.А.Заграй, 1990. Диссерт. к.м.н.) аллапинин незначительно (+5%) увеличивает скорректированное время восстановления функции синусового узла у пациентов с нормальной функцией синусового узла. При оценке с помощью 24-часового холтеровского мониторирования ЭКГ у них отмечается увеличение частоты синусового ритма, отчетливо выраженное в ночные и послеполуночные часы. У больных с дисфункцией синусового узла (n=11), проявляющейся синусовой брадикардией, также под влиянием аллапинина наблюдается акселерация ритма, но только в ночное время суток. У части больных увеличение частоты синусового ритма под влиянием аллапинина вызывает болезненные ощущения в виде учащенного сердцебиения. Дополнительное назначение бета-адреноблокаторов легко устраняет указанные явления.

### Влияние аллапинина на автономную регуляцию сердца

Способность аллапинина увеличивать частоту синусового ритма не находит своего объяснения вазодилиатирующими свойствами препарата, поскольку АД в большинстве случаев практически не меняется. Напротив, в редких случаях, особенно у больных с артериальной гипертонией, препарат может вызывать гипертензивные реакции. Холинолитические свойства не подтверждаются в экспериментальных исследованиях. Природа указанных явлений носит иной характер.

В исследованиях *in vitro* (Т.Л.Красникова, 1993. Диссерт. д.м.н.) было показано, что аллапинин снижает плотность бета<sub>2</sub>-адренорецепторов лимфоцитов и их сродство к изопротеренолу, но при этом вызывает увеличение базальной и гормон-стимулированной активности аденилатциклазы. В присутствии пропранолола активация аденилатциклазы аллапинином снижается в 3 раза. Все это указывает на проявления бета-адреностимулирующего действия препарата.

При изучении вариабельности ритма сердца в 24-часовом временном интервале в условиях холтеровского мониторирования ЭКГ (n=25) аллапинин (100 мг/сутки) значительно снижает высокочастотный по-

казатель LnRMSSD, отражающий выраженность парасимпатических влияний на сердце, представленный в нормированной форме, исключая влияние частоты ритма. Этот эффект, однако, обращается на противоположный при комбинированном назначении аллапинина и атенолола, селективного бета-адреноблокатора без внутренней симпатомиметической активности. Такой сдвиг невозможен при наличии М-холинолитических свойств аллапинина. Сам атенолол повышает LnRMSSD в большей степени, чем в комбинации с аллапинином. В то же время Ацебутолол, - селективный бета-адреноблокатор с собственной симпатомиметической активностью, повышает LnRMSSD в меньшей степени, чем комбинация аллапинина и атенолола. Все это указывает на то, что аллапинин обладает умеренно выраженными стимулирующими эффектами в отношении бета-адренорецепторов. Отсюда следует принять за правило назначение аллапинина совместно с бета-адреноблокаторами, не имеющими внутренней симпатомиметической активности. При противопоказаниях к бета-адреноблокаторам (обструктивные заболевания легких) неприкрытый бета-стимулирующий эффект аллапинина окажется только полезным.

#### Фармакокинетика

После внутривенного введения аллапинин быстро распределяется в органах и тканях и подвергается относительно быстрому выведению. Период полувыведения ( $t_{1/2\beta}$ ) составляет 1,17-2,4 часа. Печенью за сутки экскретируется лишь около 10% введенного препарата, а высокий общий клиренс (1,8 л/мин), близкий к величине печеночного кровотока, указывает на то, что основным путем элиминации служит печеночный метаболизм. При приеме внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается в среднем через 80 мин. Биодоступность аллапинина составляет около 56%, что связано с метаболическими превращениями при первом прохождении через печень.

При сопоставлении фармакодинамических эффектов аллапинина (подавление ЖЭА, удлинение QRS) с его концентрациями в плазме крови после однократного назначения внутривенно и внутрь выявляется их систематическое несоответствие. Развитие эффекта отстает от динамики концентрации так, что кривая «концентрация-эффект» образует петлю, называемую петлей гистерезиса, которая раскрывается влево. При этом площадь под отрезком нарастания концентрации достоверно ниже площади под отрезком её убывания. Данное явление характерно для тех случаев, когда фармакологическое действие помимо основного действующего вещества лекарственного препарата оказывают его активные метаболиты.

Действительно, в результате метаболизма лаптаконитина - «материнской субстанции» аллапинина, образуется несколько близких по химическому строению веществ, 8 из которых идентифицированы и фармакологически изучены [7]. Все они обладают антиаритмической активностью близкой по характеру к самому лаптаконитину. Наибольшее значение имеет метаболит дезацетиллаптаконитин (ДЛА), обладающий высокой антиаритмической активностью, малой токсичностью и высокой скоростью наработки и элиминации.

С практической точки зрения важно, что в условиях длительного применения имеется тесная взаимосвязь линейного характера между дозой аллапинина, его концентрацией в плазме крови и уровнем ДЛА. Это свойство препарата предохраняет аллапинин от тех отрицательных моментов, связанных с непредсказуемостью эффекта в зависимости от дозы, которые обычно несут в себе фармакологически активные метаболиты.

Оценка концентраций лаптаконитина и ДЛА после внутривенного введения аллапинина показывает, что в момент исчезновения внекардиальных побочных действий (головокружение) концентрация ДЛА еще находится в стадии нарастания, в то время как концентрация лаптаконитина стремительно убывает (рис. 3). Это свидетельствует об ответственности именно лаптаконитина за развитие этих побочных эффектов. Уровни концентраций лаптаконитина, при которых побочные действия еще наблюдаются, крайне вариabельны в зависимости от пациентов, но в каждом случае они выше, чем максимальные концентрации, при которых побочные действия отсутствуют.

Дополнительным свидетельством определяющей роли лаптаконитина в развитии таких эффектов, как головокружение, нарушение фиксации зрения, нарушение координации движений служит опыт применения препарата Аклезин, который проходил клинические испытания в Российской Федерации. Препарат представляет собой сумму алкалоидов, основными из которых являются лаптаконитин и ДЛА. Содержание последнего составляет порядка 40%, так что при эквивалентных с аллапинином дозировках поступление в организм лаптаконитина снижается почти вдвое. Внекардиальных побочных эффектов, характерных для аллапинина, при применении этого препарата не наблюдали.

Учитывая вышеизложенное, для уменьшения выраженности внекардиальных побочных эффектов аллапинина следует уменьшать разовую дозу препарата, соответственно сокращая интервалы между приемами, принимать препарат после еды и не пользоваться приемами, улучшающими всасывание из желудочно-кишечного тракта (не запивать теплой водой!).

### КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АЛЛАПИНИНА

#### Желудочковые аритмии

Желудочковые аритмии (ЖА) включают в себя обширную группу нарушений ритма сердца, объединяе-

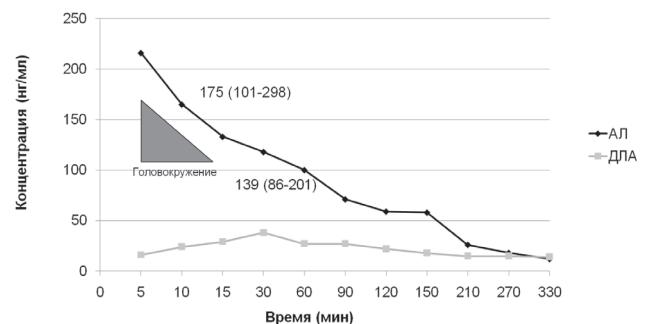


Рис. 3. Соотношение внекардиальных побочных эффектов с концентрацией аллапинина (лаптаконитина - АЛ) и дезацетиллаптаконитина (ДЛА).



мую на основе источника патологической импульсации. Их взаимосвязь с ВСС сформировала устойчивое мнение о неблагоприятном прогностическом значении любых видов этих нарушений ритма. Накопленный опыт, однако, показывает, что прогностическое значение различных форм ЖА неодинаково, и в связи с этим обоснованной и в практическом отношении полезной является классификация этих аритмий в зависимости от определяемого ими прогноза. Выделяют доброкачественные ЖА, которые не имеют собственного прогностического значения, потенциально опасные ЖА, чье неблагоприятное прогностическое значение подтверждено в обширных проспективных исследованиях, и злокачественные ЖА, которые несут в себе непосредственную угрозу развития фатальных аритмий [8].

Доброкачественные ЖА включают в себя одиночную и групповую ЖЭА, которая возникает у лиц с отсутствием каких-либо признаков органического поражения сердца. Такие аритмии часто называют идиопатическими. Для исключения органического поражения сердца требуется тщательное обследование пациента на предмет выявления ранних стадий ИБС, гипертрофии миокарда и других, скрыто протекающих заболеваний, особенно аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии, а так же таких специфических электрофизиологических феноменов, как синдром Бругада, синдром удлиненного и укороченного интервала QT.

Данная форма ЖА часто протекает бессимптомно, не требуя при этом специального антиаритмического лечения. Необходимость в нем может возникнуть в двух случаях: когда аритмия сопровождается тягостными субъективными ощущениями и когда число ЖЭС слишком велико. Показано, что превышение числом ЖЭС 24% от общего числа сердечных сокращений за сутки служит надежным предиктором развития дисфункции левого желудочка в виде снижения его фракции выброса и увеличения конечного диастолического объема [9]. В первом случае рекомендуется рациональная психотерапия с назначением при необходимости бета-адреноблокаторов. Только после этого возможна постановка вопроса о назначении других ААП и оптимальным выбором здесь являются препараты класса IC [10]. Цель этого назначения - снизить частоту ЖЭА для устранения болезненных симптомов. При этом риск любых неблагоприятных побочных действий недопустим. Во втором случае наряду с назначением лекарственной ААТ предлагают проведение радиочастотной катетерной абляции (РЧА) аритмогенной зоны.

Аллапинин (75-150 мг/сутки) при доброкачественных ЖА (n=73) проявляет эффективность в 74% случаев, но почти у половины этих больных отмечается легкое головокружение, позволяющее, тем не менее, продолжать проводимое лечение. При продолжении лечения аллапинин на протяжении длительного времени сохраняет свою антиаритмическую эффективность, не проявляя при этом поздних побочных эффектов. В отличие от больных с ЖА на фоне органических поражений сердца при доброкачественных ЖА длительное лечение аллапинином не сопряжено с развитием важных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и смерть

от сердечно-сосудистых причин. Эти результаты обосновывают показание к назначению аллапинина: желудочковая экстрасистолия у больных без органических заболеваний сердца как резервное средство при недостаточной эффективности рациональной психотерапии и бета-адреноблокаторов или как альтернатива РЧА.

Потенциально опасные ЖА включают в себя одиночную и групповую ЖЭА, которая возникает у лиц с органическими заболеваниями сердца. Показано, что желудочковая экстрасистолия, особенно выявляемая при физической нагрузке, даже у бессимптомных пациентов с диагностированным атеросклеротическим поражением коронарных артерий указывает на менее благоприятное течение заболевания. Особое значение ЖЭА имеет в больных, перенесших инфаркт миокарда, а также у больных с хронической сердечной недостаточностью, указывая на повышенный риск развития ВСС. Именно этот факт обосновывал и поддерживал на протяжении длительного времени гипотезу, согласно которой устранение ЖЭА с помощью лекарственной ААТ должно предупреждать ВСС. На этом во многом основывался поиск новых ААП, к числу которых относится и аллапинин, при клинических испытаниях которого большое внимание уделялось оценке эффективности и преимуществ перед другими препаратами в лечении ЖЭА у больных с органическими заболеваниями сердца. Однако исследования IMPACT, CAST и CAST II опровергли указанную гипотезу, продемонстрировав, что антиаритмические препараты класса I, эффективно устраняя ЖЭА, не только не снижают, но и значительно повышают смертность больных после инфаркта миокарда. С этого момента применение данной группы препаратов у указанной категории больных, а также у больных с хронической сердечной недостаточностью, и даже у больных с хронической ИБС без перенесенного инфаркта миокарда, признано противопоказанным. Попытки переоценить, пересмотреть результаты упомянутых исследований имели свои основания, но не повлияли на общее согласованное мнение [10]. Поэтому, пока крупными исследованиями не будет продемонстрировано обратное, назначение аллапинина больным с ИБС, особенно перенесшим инфаркт миокарда, и имеющим хроническую сердечную недостаточность любого происхождения, следует считать противопоказанным.

Злокачественные ЖА объединяют различные формы ЖТ. Эти аритмии всегда способны приводить к серьезным последствиям, вызывая различной выраженности гемодинамические нарушения вплоть до остановки кровообращения или непосредственно переходя в фатальную желудочковую аритмию. Прогноз больных с этими аритмиями на фоне органического поражения сердца, а также при синдроме удлиненного интервала QT, при синдроме Бругада и при других полиморфных ЖТ даже при отсутствии органического заболевания сердца (ОЗС), неблагоприятен, характеризуясь высокой, прежде всего внезапной, смертностью.

В крупных контролируемых исследованиях (ESVEM, CASCADE, CASH) было показано, что эффективность ААП класса I в предупреждении развития этих аритмий весьма невелика. Уже в коротком курсе

лечения эффективность составляет в среднем около 30%, но при этом с высокой частотой выявляются проаритмические эффекты препаратов. При длительном наблюдении даже у больных с изначально достигнутым антиаритмическим эффектом наблюдается высокая частота рецидивирования ЖТ и высокие показатели смертности. Был сделан вывод о неприемлемости использования этой группы препаратов для лечения больных с ЖТ на фоне ОЗС [11].

Опыт применения аллапинина у данной категории больных полностью подтверждает это положение [12, 13]. При изначальной оценке антиаритмический эффект достигается лишь в 27% случаев при 12% проаритмическом действии. При длительном лечении вероятность рецидива ЖТ с выраженными клиническими проявлениями достигает к концу 3 года 50%, а смертность за этот период - 27%. Таким образом, на основании собственного опыта и общих рекомендаций аллапинин не следует использовать для лечения больных с ЖТ при наличии органических заболеваний сердца и при сердечной недостаточности. Рекомендации по применению антиаритмических препаратов класса I при лечении больных с синдромом удлиненного QT (LQT3) и с синдромом Бругада не находят убедительного обоснования. Достаточный опыт использования аллапинина при этих состояниях отсутствует.

Среди ЖТ, тем не менее, могут быть выделены такие формы, которые имеют относительно благоприятный прогноз. Эти аритмии представлены в виде мономорфной ЖТ, развивающейся у больных с отсутствием каких-либо органических поражений сердца (т.н. идиопатические мономорфные ЖТ). Эффективность антиаритмиков класса I при этих аритмиях достаточно высока и имеется согласованное мнение о целесообразности их использования в лечении этого вида ЖА. Важную роль в лечении этого вида ЖТ играет РЧА аритмогенных зон [11].

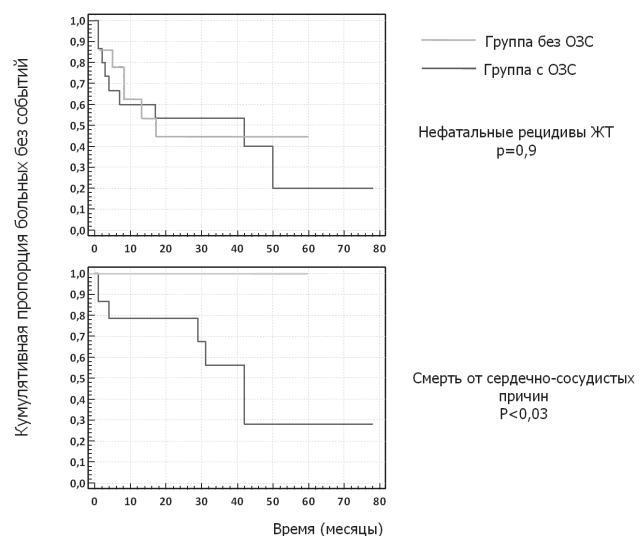
Опыт с аллапинином показывает, что при данной форме ЖТ эффективность при первичной оценке достигает 58% при отсутствии проаритмических эффектов. При длительном лечении рецидивирование ЖТ характеризуется очень близкими показателями к таковым у больных с ЖТ на фоне ОЗС (рис. 4), но только в половине случаев рецидивы свидетельствуют о неэффективности аллапинина, а в остальных коррекция дозы позволяет продолжить успешное лечение препаратом. При наблюдении до 5 лет случаев смерти больных не зарегистрировано. Это обосновывает показания к назначению аллапинина: мономорфные желудочковые тахикардии непрерывно-рецидивирующие и пароксизмальные у больных с отсутствием органических поражений сердца.

Крупные контролируемые исследования, в которых была показана низкая эффективность препаратов класса I при ЖТ на фоне ОЗС, одновременно продемонстрировали значительно более высокую эффективность препаратов класса III (d,l-Соталол и амиодарон). Но и они существенно уступают имплантируемым кардиовертерам-дефибрилляторам (ИКВД) в предупреждении аритмической смерти у данной категории больных (исследования AVID, CIDS, CASH). Общепризнанной

становится первостепенная роль ИКВД во вторичной профилактике аритмической смерти, а также в её первичной профилактике (исследования MADIT, MUSTT, SCD-HeFT). При этом, однако, антиаритмическая лекарственная терапия не теряет полностью своего значения, а, напротив, становится весьма актуальной [11], находя свое применение в форме меры, направленной на снижение частоты срабатываний ИКВД. Препараты класса III позволяют снизить частоту рецидивов ЖТ и фибрилляции желудочков (ФЖ), требующих кардиоверсии, или снижают частоту сердечных сокращений при ЖТ, способствуя нормализации ритма с помощью электростимуляции желудочков без нанесения электрического разряда. Эти же препараты рекомендуются для лечения т.н. «электрического шторма», когда ЖТ и/или ФЖ возникают с частотой более 3 раз в сутки. Наконец, третьим поводом к назначению ААП и вновь класса III является предупреждение необоснованных срабатываний ИКВД в результате возникновения наджелудочковых аритмий. Во всех перечисленных случаях опыт использования аллапинина отсутствует, но теоретически он может найти свое место в последнем из них за счет высокой эффективности в лечении наджелудочковых тахикардий и мерцательной аритмии.

#### Наджелудочковые тахикардии

При лечении больных с пароксизмальными НЖТ внутривенное введение аллапинина для купирования приступов не находит своего применения из-за относительно медленного развития эффекта препарата. Прием аллапинина внутрь оказывает выраженное действие, предупреждая развитие приступов у 72% больных (А.А.Заграй, 1990. Диссерт. к.м.н.). Его эффективность неодинакова при различных формах тахикардии: при реципрокной АВ узловой тахикардии она составляет 69%, при наджелудочковой тахикардии, связанной со скрытыми аномальными путями проведения - 89% и при ортодромной тахикардии у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта - 60%. В последнем случае



**Рис. 4. Результаты длительного лечения аллапинином больных с желудочковыми тахикардиями без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и на фоне органических заболеваний сердца (ОЗС).**

у 50% больных наблюдается блокада антероградного проведения по аномальному пути. Это важное свойство определяет целесообразность использования аллапинина при лечении больных с синдромом WPW и мерцательной аритмией. При длительном лечении эффект устойчиво сохраняется.

Электрофизиологическим механизмом действия аллапинина при пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях служит увеличение ЭРП и блокада импульса в ретроградных звеньях цепи циркуляции волны возбуждения («быстрый» путь АВ узла или аномальный путь проведения) [14].

Аллапинин обладает выраженным действием в отношении подавления предсердной эктопической активности и это особенно ярко проявляется при лечении хронических монофокусных предсердных тахикардий, при которых назначение препарата внутрь приводит к установлению синусового ритма у 85% больных.

При определении места аллапинина в лечении НЖТ необходимо учитывать, что первостепенную роль здесь в подавляющем большинстве случаев играют радикальные вмешательства в виде РЧА аритмогенных зон и путей проведения, лежащих в основе данного вида аритмий [15]. Показания к назначению аллапинина могут, таким образом, быть сформулированы как монофокусные предсердные тахикардии, пароксизмальная реципрокная АВ-узловая тахикардия, реципрокные ортодромные тахикардии при наличии дополнительных путей проведения (манифестирующих и скрытых), как средство второго ряда по отношению к катетерной абляции с учетом противопоказаний при ИБС и хронической сердечной недостаточности.

#### *Мерцательная аритмия*

Мерцательная аритмия (МА) - термин, предложенный Г.Ф.Лангом, объединяет две важнейшие формы предсердных аритмий: трепетание (ТП) и фибрилляцию предсердий (ФП). Такое объединение обосновано, во-первых, частым одновременным существованием этих аритмий, во-вторых, общими подходами к их лечению. В последнем случае могут быть выделены две основных стратегии, одна из которых (стратегия контроля частоты) предполагает нормализацию частоты сердечных сокращений во время МА без попыток её устранения, а вторая (стратегия контроля ритма) предусматривает устранение аритмии и последующее предупреждение развития её повторных эпизодов [16]. Аллапинин, не обладая способностью снижать дромotropную функцию АВ узла в антероградном направлении, не может быть инструментом реализации стратегии контроля частоты. Исключение составляют случаи с МА при синдроме WPW, когда способность аллапинина блокировать импульсы по дополнительному пути проведения оказывается полезной в снижении частоты возбуждения желудочков. В остальном использование аллапинина при лечении МА целиком относится к реализации стратегии контроля ритма.

Стратегия контроля ритма предполагает, прежде всего, устранение МА (восстановление синусового ритма). Кардиоверсия может осуществляться с помощью лекарственных препаратов и немедикаментозными средствами (электроимпульсная терапия, элек-

тростимуляция предсердий при изолированном ТП). Для медикаментозной кардиоверсии рекомендуются ААП класса I и III. Установлено, что эффективность медикаментозной кардиоверсии сильно зависит от длительности существования текущего эпизода МА. В особенности это относится к препаратам класса I, эффективность которых резко снижается через 7 суток от начала аритмии. Поэтому как средство купирования МА аллапинин изучали только при пароксизмальной форме МА.

После внутривенного введения аллапинина (0,39 мг/кг) больным с ФП закономерно происходит снижение частоты предсердной импульсации вплоть до трансформации в ТП (в 14% случаев), после чего в 71% случаев происходит восстановление синусового ритма. Для сравнения эффективность новокаинамида (1000 мг внутривенно) у тех же больных составляет 69%. Однако указанный эффект на новокаинамиде развивается в пределах 15 мин после введения, а на аллапинине - в течение 1,5 часов. Очевидно, что уже по этой причине аллапинин не может претендовать на роль медикаментозного средства экстренной кардиоверсии ФП. Хотя на фоне аллапинина не отмечается артериальной гипотензии, как на фоне новокаинамида, и не определяется тенденции к нарастанию частоты желудочковых сокращений при переходе ФП в ТП. При купировании изолированного ТП эффективность кардиоверсии как аллапинином (13%), так и новокаинамидом (25%), слишком невелики.

При персистирующей форме МА кардиоверсию аллапинином не проводили. Однако в качестве антиаритмического пособия для снижения риска раннего рецидивирования МА его назначали перед проведением электроимпульсной терапии (ЭИТ) (внутри в дозе 75-125 мг/сутки). Частота ранних рецидивов на фоне аллапинина не отличалась от таковой на фоне хинидина бисульфата, но через 7 суток после успешной кардиоверсии частота наджелудочковой эктопической активности, оцененная с помощью холтеровского мониторинга ЭКГ, была значительно ниже при лечении аллапинином.

При сравнении с результатами ЭИТ на фоне бета-блокаторов и соталола, а также на фоне других препаратов класса I (этацинин, пропafenон, хинидин), аллапинин не влиял на величину порогового импульса кардиоверсии и на непосредственный результат ЭИТ. Однако отмечено, что при использовании несинхронизированного импульса на фоне приема аллапинина частота развития ФЖ, всегда успешно устраняемой повторным импульсом, была необычно высокой (9,3%). Для сравнения, эта величина, оцененная на обширном материале, составляет около 2% [17]. Дальнейший анализ показал, что столь же высокая частота ФЖ отмечается в группе больных, принимавших в качестве премедикации другие ААП класса I (9,3%), в то время как в группе бета-блокаторов и соталола частота составила 3,3%. Таким образом, следует предостеречь относительно повышенного риска развития ФЖ при проведении ЭИТ несинхронизированным импульсом с целью устранения МА на фоне приема ААП класса I, в том числе аллапинина.



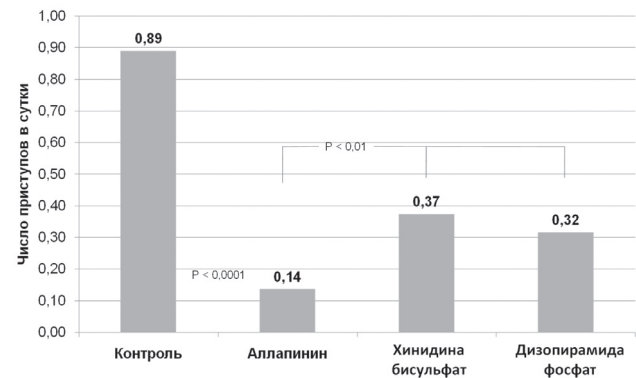
Вторым моментом реализации стратегии контроля ритма при лечении МА является предупреждение развития повторных эпизодов аритмии. Для этих целей, несмотря на все более активное внедрение методов немедикаментозного лечения, в частности, катетерной абляции, роль медикаментозной терапии остается главенствующей. Аллапинин в этом плане оказался важным дополнением к существующему арсеналу лекарственных средств.

При лечении больных с частыми пароксизмами МА аллапинин оказался более эффективным в предупреждении приступов по сравнению с традиционными антиаритмическими препаратами. Изучение в условиях короткого курса лечения (7 суток) при перекрестном сравнении с хинидина бисульфатом (750-1000 мг/сутки) и дизопирамида фосфатом (400-600 мг/сутки) выявило большую его способность снижать частоту приступов (рис. 5), а также полностью устранять аритмию (71% против 18 и 46% соответственно). В другом сравнительном исследовании у больных с пароксизмальной МА аллапинин проявил большую способность удлинять интервал до первого рецидива МА по сравнению с этацизином, не выявив значимых отличий от действия амиодарона (рис. 6) [18]. При этом тенденция в данном сравнении была не в пользу последнего.

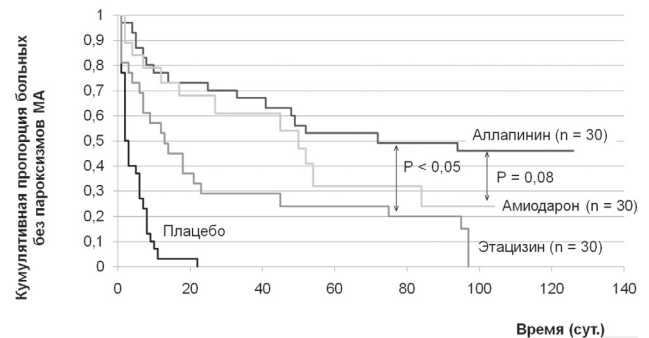
При длительном непрерывном лечении аллапинином больных с пароксизмами МА выявлена высокая устойчивость достигнутого в коротком курсе антиаритмического эффекта. Отмечено, что рецидивы аритмии в большинстве случаев связаны со снижением дозы препарата ниже подобранной индивидуально эффективной или с прекращением лечения в связи с длительным отсутствием приступов аритмии. Восстановление необходимой дозы препарата или возобновление прерванного лечения, как правило, приводит к положительному результату. Имеются наблюдения, не подвергнутые пока научному анализу, которые указывают на возможность истинной ремиссии МА после продолжительного лечения аллапинином, а также на снижение индивидуально эффективной дозы препарата по сравнению с изначальной. Вопрос о способности аллапинина при длительном лечении предупреждать переход пароксизмальной МА в её постоянную форму пока ожидает своего разрешения.

При персистирующей МА после успешной кардиоверсии рекомендуется последующее назначение антиаритмических лекарственных препаратов для длительного приема, чтобы предотвратить повторное развитие аритмии. При этом показано, что разные препараты проявляют неодинаковую эффективность. Лечение амиодароном к концу первого года позволяет сохранять синусовый ритм у 62-69% больных, в то время как соталолом у 38%, препаратами класса I - у 23-50% больных [16]. Для аллапинина этот показатель составляет 57%, что выше, чем у препарата сравнения - Хинидина бисульфата (36%) (рис. 7). На рисунке видно, что кривые Каплана-Майера, отражающие динамику убывания числа пациентов с сохраняющимся синусовым ритмом, до конца 3 месяца практически совпадают, а затем статистически значимо расходятся, указывая на преимущества аллапинина как средства длительного лечения МА.

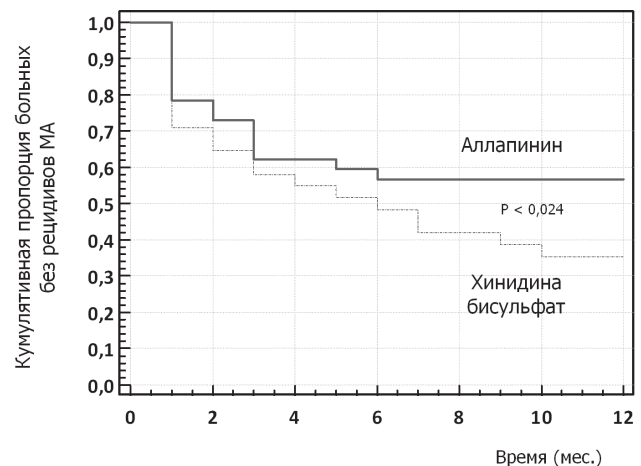
Таким образом, видно, что аллапинин является действенным и многосторонним средством лечения больных с МА. Но окончательная формулировка показаний к его назначению при этой аритмии требует рассмотрения определенных ограничений. Они связаны с тем, что представления о неблагоприятном влиянии ААП класса I на прогноз больных с ЖА при органических заболеваниях сердца и при сердечной недостаточности, сначала по аналогии, а затем и на основании прямых данных, распространяются и на лечение больных с предсердными аритмиями при перечисленных



**Рис. 5. Сравнительная эффективность аллапинина, хинидина и дизопирамида у больных с пароксизмальной МА в условиях короткого курса лечения.**



**Рис. 6. Сравнительная эффективность аллапинина, этацизина и амиодарона у больных с пароксизмальной МА при длительном назначении.**



**Рис. 7. Сравнительная эффективность аллапинина и хинидина бисульфата в предупреждении рецидива персистирующей МА после успешной кардиоверсии.**



сопутствующих состояниях. Гипертрофия миокарда левого желудочка особо выделяется из этого ряда еще одним, помимо проаритмического влияния препаратов, важным обстоятельством. Нарушения диастолической функции левого желудочка при его гипертрофии могут резко усиливаться при учащении ритма сердца, приводя к острой левожелудочковой недостаточности. Такое нарастание частоты сердечных сокращений при назначении ААП класса I возможно благодаря трансформации ФП в ТП и улучшения за счет более редкой предсердной импульсации предсердно-желудочкового проведения вплоть до проведения 1:1. Единичные случаи таких событий зарегистрированы на фоне лечения аллапинином больных с гипертрофической кардиомиопатией, что сопровождалось тяжелыми гемодинамическими нарушениями. Фатальных исходов удалось избежать благодаря своевременному оказанию экстренной помощи.

Предложен алгоритм выбора антиаритмических лекарственных препаратов для лечения больных с МА, учитывающий наличие и характер основного заболевания [16]. Таким образом, показание к назначению аллапинина у больных с МА может быть сформулировано в следующем виде: в качестве средства первого ряда для предупреждения повторных эпизодов МА у больных с пароксизмальной и персистирующей её формами при отсутствии органических заболеваний сердца, а также при артериальной гипертензии без гипертрофии левого желудочка.

### **ПРИМЕНЕНИЕ АЛЛАПИНИНА В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Необходимость в комбинировании аллапинина с другими ААП возникает при резистентных формах нарушений ритма. Комбинация с бета-адреноблокаторами приводит к усилению антиаритмического действия аллапинина и устраняет вызванную им синусовую тахикардию. Выбор доз при данной комбинации осуществляется индивидуально для каждого больного и независимо для каждого препарата. Выбор бета-адреноблокаторов произволен, исключая те препараты, которые обладают внутренней симпатомиметической активностью. Особо следует выделить комбинацию аллапинина с соталолом, который наряду со свойствами неселективного бета-адреноблокатора обладает активностью ААП класса III.

Аллапинин не изменяет концентрацию дигоксина в плазме крови, но дигоксин повышает концентрацию аллапинина. Для практики это, однако, неактуально, поскольку перекрестные показания к назначению двух препаратов отсутствуют. Внутривенный наркоз, проводимый на фоне приема аллапинина (электроимпульсная терапия), протекает без особенностей. Сообщений о неблагоприятных реакциях от комбинации аллапинина с другими лекарственными препаратами различных групп отсутствуют.

### **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЛЛАПИНИНА**

В ранние сроки лечения аллапинином наиболее часто встречаются внекардиальные побочные

эффекты. Легкое головокружение, возникающее после очередного приема препарата, обычно хорошо переносится больными. Более выраженные головокружения, часто сочетающиеся с головной болью и нарушением фиксации зрения, могут потребовать снижения дозы препарата. Установлено, что эти симптомы, обусловлены высокими концентрациями аллапинина в плазме крови и поэтому меры, направленные на понижение скорости его всасывания из желудочно-кишечного тракта, способствуют их устранению (препарат не следует принимать натощак и запивать теплой водой). Описаны другие редкие внекардиальные побочные эффекты, определенно связанные с приемом аллапинина (почечная колика, кожный зуд). Кардиальные побочные эффекты аллапинина возникают редко и не всегда требуют отмены препарата. Не описано случаев возникновения или усугубления сердечной недостаточности, связанной с лечением аллапинином.

Побочные эффекты аллапинина в 22,4% случаев не позволяют достичь терапевтической дозы препарата. При достижении этой дозы они встречаются у 31,2% больных. При этом удовлетворительно переносятся в 73,6% случаев, требуют снижения дозы, но без потери эффекта - в 20,8% случаев и только в 5,6% случаев снижение дозы препарата приводит к потере антиаритмического эффекта.

При длительном лечении аллапинином побочные эффекты редки. Наиболее часто прекращение лечения следует из-за непереносимости ранее существовавших побочных действий препарата (головокружение). Симптомы, связанные с учащением синусового ритма под действием аллапинина, легко устраняются комбинацией с бета-адреноблокаторами. Редко при длительной терапии аллапинином развиваются диспептические явления, вероятно связанные с действием препарата на моторику кишечника.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Аллапинин (лапаконитина гидробромид) - антиаритмический лекарственный препарат, относящийся по классификации Vaughan - Williams к классу IC. Его противоаритмические свойства обусловлены блокадой быстрых натриевых токов за счет активного связывания с натриевыми каналами с медленной диссоциацией. На основных экспериментальных моделях аритмий проявляет выраженную антиаритмическую активность при высокой терапевтической широте.

В экспериментах на животных проявляет седативное и центральное анальгезирующее действие, не влияя на М и Н-холино и опиоидные рецепторы. Обладает выраженным местно-анестезирующим действием, противовоспалительным и спазмолитическим действием. Не проявляет ганглиоблокирующего, курареподобного, М-холинолитического и адренолитического действия. Токсикологические исследования не обнаружили гистоморфологических изменений внутренних органов, влияния на кроветворную систему, свертывающую систему крови, изменений биохимических показателей крови и анализов мочи. Не выявлено алергизирующего действия и токсического

влияния на иммунную систему, а также тератогенного, эмбриотоксического, гонадотоксического, мутагенного и канцерогенного действия.

В клинических условиях проявляет выраженное отрицательное дромоторное действие в отношении миокарда предсердий и желудочков, системы Гиса-Пуркинье. У больных без сердечной недостаточности не изменяет артериальное давление, не снижает инотропную функцию левого желудочка, вызывает умеренную периферическую вазодилатацию. Замедляет сино-атриальное проведение, но усиливает автоматическую функцию синусового узла. Это находит свое объяснение в наличии умеренно выраженной бета-адреностимулирующей активности. Она оказывается полезной при лечении больных с дисфункцией синусового узла и хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Поступая из желудочно-кишечного тракта, препарат при прохождении через печень подвергается биотрансформации с образованием метаболитов, 8 из которых идентифицированы и изучены фармакологически. Они обладают антиаритмической активностью, схожей с активностью лаптаконитина, низкой токсичностью и высокой скоростью выведения из организма. Наиболее значим метаболит дезацетиллаптаконитин, который имеет линейную взаимосвязь с концентрацией и дозой лаптаконитина. Основным путем выведения аллапинина служит печеночный метаболизм.

Аллапинин применяют в таблетках внутрь. Внутривенная форма препарата не нашла своего применения из-за медленного развития эффекта. При первом назначении аллапинина рекомендуется проведение теста на переносимость. После однократного приема 25 мг препарата повторно регистрируют ЭКГ, особенно на протяжении второго часа после приема, с тем, чтобы выявить возможные неблагоприятные эффекты в отношении предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости. Оценивают также некардиальные побочные действия. В дальнейшем препарат назначают в суточной дозе 75 мг (по 25 мг через 8 часов). При отсутствии эффекта доза может быть повышена до 100 (по 25 мг каждые 6 часов) и 150 мг в сутки (по 50 мг каждые 8 часов). На каждой новой дозе необходим ЭКГ контроль, который оптимально проводить через 1-2 часа после 6-го очередного приема препарата. Удлинение комплекса QRS более чем на 50% от исходного или более 160 мс недопустимо! При развитии

некардиальных побочных явлений можно прибегнуть к более частому приему меньших разовых доз препарата, оставляя суточную дозу неизменной, а также к приему препарата после еды. Измельчать таблетки и запивать их теплой водой, недопустимо ни в каких случаях!

Показания к применению аллапинина:

- желудочковая экстрасистолия у больных без органических заболеваний сердца как резервное средство при недостаточной эффективности рациональной психотерапии и бета-адреноблокаторов или как альтернатива радиочастотной катетерной аблации аритмогенной зоны;
- мономорфные желудочковые тахикардии непрерывно-рецидивирующие и пароксизмальные у больных с отсутствием органических поражений сердца;
- монофокусные предсердные тахикардии, пароксизмальная реципрокная АВ-узловая тахикардия, реципрокные ортодромные тахикардии при наличии дополнительных путей проведения (манифестирующих и скрытых), как средство второго ряда по отношению к радиочастотной катетерной аблации с учетом противопоказаний при ИБС и хронической сердечной недостаточности;
- пароксизмальная и персистирующая формы мерцательной аритмии в качестве средства первого ряда для предупреждения повторных эпизодов аритмии у больных с отсутствием органических заболеваний сердца, а также при артериальной гипертензии без гипертрофии левого желудочка

Противопоказания к применению аллапинина:

- органические заболевания сердца, прежде всего, состояния после перенесенного инфаркта миокарда, и особо хроническая сердечная недостаточность;
- нарушения предсердно-желудочковой проводимости II и более высокой степени, сино-атриальная блокада в отсутствии имплантированного электрокардиостимулятора;
- печеночная и почечная недостаточность.

Естественной является комбинация аллапинина с бета-адреноблокаторами, которые не только усиливают антиаритмическое действие, но и устраняют бета-адреностимулирующие эффекты аллапинина. Существенное усиление антиаритмической активности достигается при комбинации аллапинина с соталолом. Данные о неблагоприятных реакциях комбинации аллапинина с другими лекарственными препаратами различных групп отсутствуют.

## ЛИТЕРАТУРА

1. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction // *N Engl J Med.* - 1989.- Vol. 321.- P. 406-412.
2. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction // *N Engl J Med.* - 1992.- Vol. 327. P. 227-233.
3. Соколов С.Ф., Голицин С.П., Малахов В.И. и др. Влияние аллапинина на функцию предсердно-желудочковой проводящей системы сердца. // *Кардиология.* -1988.- N11.- с. 90-95.
4. Соколов С.Ф., Алиханов Г.Н., Голицин С.П., Джангиров Ф.Н. Действие аллапинина при однократном внутривенном введении у больных с хронической желудочковой экстрасистолией. // *Кардиология.* -1988.- N2.- с. 46-51.
5. . Соколов С.Ф., Алиханов Г.Н., Голицин С.П. и др. Действие аллапинина при однократном приеме внутрь у больных с хронической желудочковой экстрасистолией. // *Бюлл. ВКНЦ АМН СССР.* -1989.- N1.- с. 36-42.
6. Кадырова М.М., Соболев Ю.С., Соколов С.Ф. и др. Влияние нового антиаритмического препарата аллапи-

- нин на гемодинамику у больных с постоянной формой мерцательной аритмии до и после восстановления синусового ритма. // Кардиология. -1990. -N4. -с. 87-91.
7. Джахангиров Ф.Н., Сиротенко Е.Г., Рашкес Я.В. Исследование продуктов биотрансформации нового противоаритмического препарата аллапинина. // Докл. АН РУзССР.- 1990.- N8.- с. 44-48.
8. Голицын С.П. Грани пользы и риска при лечении желудочковых нарушений ритма сердца // Междунар. журн. мед. практики.- 2000.- № 10. -С. 56-64.
9. Vaman TS, Lange DC, Ilg KJ et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function.// Heart Rhythm.- 2010.- Vol. 7. - P. 865-869.
10. Reiffel J.A., Ester N.A.M., Waldo A.L. et al. A Consensus report on antiarrhythmic drug use // Clin. Cardiol.- 1994.Vol. 17.-P. 103-116.
11. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) //Circulation.- 2006.- Vol. 114. P. e385- e484.
12. Певзнер А.В., Бакалов С.А., Ефремова И.Ю. и др. Сравнительная антиаритмическая эффективность аллапинина, этацизина и боннекора у больных с пароксизмальной желудочковой тахикардией при использовании в качестве метода контроля холтеровского мониторирования ЭКГ // Кардиология.- 1995.-N 5.- с. 19-24.
13. Певзнер А.В., Бакалов С.А., Малахов В.И. и др. Результаты применения аллапинина, этацизина и боннекора в лечении больных с пароксизмальными желудочковыми тахикардиями при использовании внутрисердечного электрофизиологического исследования в качестве метода контроля // Кардиология.- 1996.-N 6.- с. 52-57.
14. Соколов С.Ф., Голицын С.П., Малахов В.И. и др. Электрофизиологические механизмы действия аллапинина у больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. // Кардиология. -1991.- N 3.- с. 38-42.
15. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias. 2003. American College of Cardiology Web Site. Available at: [http://www.acc.org/clinical/guidelines/arrhythmias/sva\\_index.pdf](http://www.acc.org/clinical/guidelines/arrhythmias/sva_index.pdf).
16. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). Circulation. 2006;114: e257-e354.
17. Balagot R.C., Bandelin V.R. Comparative evaluation of some DC cardiac defibrillators. // Am. Heart J. - 1969. - Vol. 77. - P. 489-497.
18. Бомонина Е.В., Соколов С.Ф., Толстов А.Н., Сметнев А.С. Эффективность аллапинина, этацизина и кордарона в предупреждении приступов мерцательной аритмии: открытое рандомизированное параллельное сравнение // I Международный славянский конгресс по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца. 3-6 февраля 1993 г. Сборник тезисов. - Санкт-Петербург. -1993. -с. 123-124.