

## Изучение доказательной базы использования лаппаконитина гидробромида у пациентов с фибрилляцией предсердий

DOI DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.3.48-53>

А.Д. ЭРЛИХ

ФГБУН Научно-исследовательский институт физико-химической медицины ФМБА России, Москва

Контактная информация: Эрлих А.Д. E-mail: [alexeyerlikh@gmail.com](mailto:alexeyerlikh@gmail.com)

Препарат лаппаконитина гидробромид (аллапинин) включен российскими экспертами в число препаратов, которые рекомендуется использовать у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) для лучшего контроля за синусовым ритмом. Кроме того, лаппаконитин фигурирует в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Однако эксперты Европейского общества кардиологов не упоминают лаппаконитин в своих руководствах. Цель настоящего обзора состоит в том, чтобы изучить доказательную базу использования лаппаконитина и понять причину несоответствия российских и европейских рекомендаций. Изучение результатов клинических исследований показало, что лаппаконитина гидробромид у пациентов с ФП изучался в очень небольших открытых исследованиях. Не было ни одного проспективного исследования, в котором препарат принимали бы более 100 пациентов. Всего более чем за 25 лет существования препарата на рынке чуть более 400 пациентов принимали лаппаконитин в клинических исследованиях. Проведено только одно исследование, обозначенное как рандомизированное, но в нем участвовали только мужчины моложе 60 лет, число пациентов было малым, а лаппаконитин сравнивался с хинидином, который в настоящее время с целью удержания синусового ритма не используется. Еще одно исследование, на которое ссылается текст российских руководств по лечению ФП, вообще не ставило своей целью сравнивать антиаритмическую активность препаратов. Более того, эффективность лаппаконитина в нем была ниже некоторых других антиаритмиков. Резюмируя клинические исследования, посвященные изучению антиаритмической эффективности лаппаконитина для удержания синусового ритма у пациентов с ФП, следует отметить, что методика их проведения, а также результаты, которые в них представлены, не дают достаточно убедительных оснований для использования препарата в клинической практике. Создается впечатление, что до проведения дополнительных крупных рандомизированных исследований лаппаконитина гидробромид (аллапинин) следует исключить из руководств по лечению ФП и из перечня ЖНВЛП.

**Ключевые слова:** лаппаконитина гидробромид, фибрилляция предсердий, контроль ритма, методические рекомендации.

## The Study of Evidence Base for the Use of Lappaconitine Hydrobromide in Patients With Atrial Fibrillation

DOI DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.3.48-53>

A.D. ERLIKH

Research Institute for Physicochemical Medicine, Moscow, Russia

Contact information: Erlikh A.D. E-mail: [alexeyerlikh@gmail.com](mailto:alexeyerlikh@gmail.com)

Lappaconitine Hydrobromide (LH, allapinin) has been included by authors of National Guidelines on Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation (AF), 2012 in the number of medications recommended for use in patients with AF for rhythm control. Moreover, LH is also included into the List of Vital and Essential Medicinal Drugs (VEMD) 2015. However, LH is not mentioned in corresponding guidelines of the European Society of Cardiology (ESC). *Aim* of the present review was to explore evidence base underlining use of LH in the context of AF and to understand reason for LH-related discrepancy between European and domestic guidelines. *Results.* Literature search has indicated that efficacy of LH was assessed only in small open studies. None of prospective trials included more than 100 patients. For more than 25 years of presence on the market slightly more than 400 patients were administered LH in clinical studies. In the only trial, designated as randomized number of participants (only men younger than 60 years) was small and the comparator was quinidine that presently is not used for maintenance of sinus rhythm in AF. Another study referenced in domestic guidelines on management of AF was observational and not intended for comparison of antiarrhythmic activity of drugs. *Conclusion.* Design of studies reviewed as well as their results provide insufficient evidence supporting the use of LH for maintenance of sinus rhythm in routine management of AF. At present inclusion of LH in guidelines on AF management and in the List of VEMD appears unjustified.

**Key words:** lappaconitine hydrobromide; atrial fibrillation; rhythm control; guidelines.

В своей повседневной клинической практике российские врачи нередко используют препарат лаппаконитина гидробромида (аллапинин) для удержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП). Этот препарат, разработанный в СССР в конце 70-х г. XX века, представляет собой бромистоводородную соль алкалоида лаппаконитина, получаемого из растительного сырья. По данным С.Г. Канорского и соавт., в начале 90-х г. XX века лаппаконитин в сочетании с соталолом или амиодароном полу-

чали 45% пациентов с ФП, а спустя 15 лет — 59% [1]. По нашим данным, среди пациентов с ФП, поступающих в городскую клиническую больницу №29 г. Москвы, частота применения лаппаконитина при ФП в настоящее время составляет около 25%.

Вместе с тем в вопросе о необходимости использования этого препарата существует неоднозначность. Препарат не упоминается в руководстве Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению ФП [2], а в Российских национальных рекомендациях по лечению ФП [3] лаппаконитина гидробромид предлагается использовать в нескольких случаях. Во-первых, лаппаконитин наряду с амиодароном, флекаинидом, ибутилидом, соталолом рекомендован «перед выполнением электрической кардиоверсии для повышения ее эффективности и предупреждения рецидивов ФП» (класс IIa C).

© А.Д. Эрлих, 2016

© Кардиология, 2016

Kardiologiya 2016; 3: 48—53

Во-вторых, возможность использования лаппаконитина следует рассмотреть «у больных без серьезного структурного заболевания сердца для удержания синусового ритма» (класс IIa C).

Вместе с тем несмотря на довольно высокий класс рекомендаций, присвоенных препарату в российском руководстве, авторы отмечают, что данные о его высокой эффективности получены в «сравнительно немногочисленных нерандомизированных исследованиях». Однако при этом лаппаконитин гидробромид входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), в том числе в последний, утвержденный распоряжением правительства РФ на 2014 г. [4].

Таким образом, остается окончательно неясной доказательная база для использования препарата лаппаконитин в клинической практике, особенно с учетом его отсутствия в рекомендациях ЕОК.

Цель этого обзора состоит в изучении доказательной базы использования препарата лаппаконитина гидробромид у пациентов с ФП и в попытке понять причину несоответствия российских и европейских клинических руководств.

Поиск материалов, посвященных изучению применения лаппаконитина у пациентов с ФП, проводился в сети Интернет в поисковых системах по запросам «аллапинин», «лаппаконитин гидробромид», на сайте Национальной медицинской библиотеки национального института сердца США (ресурс Pubmed.gov), а также по ссылкам, относящимся к лаппаконитину, приведенным в тексте российских руководств по лечению ФП. Кроме того, поиск проводился на сайте [www.allapinin.ru](http://www.allapinin.ru), поддерживаемом производителем препарата.

**Результаты поиска на сайте Национальной медицинской библиотеки Национального института сердца США.** В ресурсе Pubmed.gov по запросу «allapinin» было найдено 55 материалов, по запросу «lapaconitine» — 71 материал, а по запросу «lapaconitine hydrobromide» — 11. Большинство найденных материалов представляет собой отчеты об изучении фармакокинетики и фармакодинамики, механизма действия лаппаконитина гидробромида, а также о воздействии этого антиаритмического препарата IC класса на желудочковые аритмии. В этом списке обнаружено всего 3 работы, посвященных изучению действия лаппаконитина при ФП. Одна из них была посвящена изучению механизма антиаритмического действия препарата при ФП [5], вторая являлась обзором исследований препарата при различных нарушениях ритма, включая ФП [6], в третьей были представлены результаты клинического исследования. Надо отметить, что эта работа [7] также носила экспериментальный характер. В ней проверялась эффективность воздействия различных антиаритмических препаратов (аллапинин, этацин, ритмилон, хинидин, пропранолол и финоптин) как в виде монотерапии, так и в комбинациях при ФП, вызванной чрепизведной электрокардиостимуляцией, у 44 пациентов. Как указывалось авторами в заключении, полученные данные способствовали выбору алгоритма для предупреждения пароксизмов ФП.

**История изучения лаппаконитина гидробромида при ФП.** Изучение препарата началось в 80-е гг. прошлого века, и не все оригинальные данные о тех работах доступны сейчас. Поэтому важным источником информации о тех ранних работах стал обзор, доступный на сайте [www.allapinin.ru](http://www.allapinin.ru) [8]. Работы по изучению лаппаконитина начались в 1983 г. в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. Препарат использовали у 78 пациентов (из них у 19 была пароксизмальная, у 3 — постоянная ФП), изучая его фармакологию и эффективность при различных нарушениях ритма серд-

ца. Изучали возможности лаппаконитина купировать аритмию. У пациентов с пароксизмальной ФП внутривенное введение 30 мг препарата устраняло аритмию через 90 мин только у 9 (47%) пациентов, из-за чего был сделан вывод, что «аллапинин как средство купирования пароксизмальной мерцательной аритмии не может составить конкуренцию ряду известных препаратов, вводимых внутривенно, но представляет альтернативу использования этих препаратов, а также хинидина для купирования приступов приемом внутрь». Изучение способности препарата устранять постоянную ФП в этой части работы (3 пациента) можно считать наблюдением единичных случаев.

В этой части работы проводилось также сравнение эффективности лаппаконитина с хинидином и ритмилонем. В обзоре указывается, что у 15 пациентов с пароксизмальной ФП «аллапинин в дозе 100 мг/сут значительно превосходил по эффективности хинидин в суточной дозе 1,2 г и был несколько более активен по сравнению с ритмилонем в средней дозе 600 мг/сут». При этом ни методики исследования, ни результатов, выраженных в цифрах, не приводится.

На следующем этапе исследования (1985 г.) было изучено состояние 114 пациентов (из них 33 с пароксизмальной ФП). Для исследования были отобраны 25 пациентов, «у которых применение обычных антиаритмических препаратов ( $\beta$ -адреноблокатор, хинидин, дизопирамид, кордарон) и их комбинации не давали эффекта». Этим пациентам после отмены других антиаритмиков назначали лаппаконитин в разных дозах (8 пациентам — 50–100 мг/сут 7 пациентам — 150 мг/сут). За время наблюдения — от 3 до 18 дней — определяли число приступов ФП за сутки; было выявлено, что у 16 (64%) пациентов приступы полностью отсутствовали. Отсутствие возможности детально изучить дизайн и методы исследования не позволяет ответить на несколько важных вопросов, без которых невозможно оценить реальную эффективность лаппаконитина: 1) по каким критериям лечение другими антиаритмическими препаратами было признано неэффективным; 2) по каким признакам пациентам назначались разные дозы препарата; 3) почему оценка длительности антиаритмического эффекта препарата проводилась в такие разные сроки.

**Другие небольшие работы по изучению эффекта лаппаконитина гидробромида при ФП.** В других работах, посвященных изучению лаппаконитина при ФП, также встречаются неясности изложения. Так, в статье Ю.Н. Замотаева и соавт. [9], где в изучаемой группе из 64 мужчин 48–65 лет были 18 пациентов с пароксизмальной ФП, «купирующий эффект» лаппаконитина за 3 нед лечения наблюдался у 78% пациентов. При этом в заключении указывается, что этот эффект касался «предупреждения пароксизмов». Впрочем, изучаемая группа была настолько малой, что это не позволяет делать определенные выводы о клинической эффективности препарата.

Неоднородность группы и небольшой объем выборки также делают проблематичным клиническое использование результатов диссертационной работы О.А. Дмитриевой [10]. В одной из частей этой работы 20 пациентов (средний возраст 41 год) «с нарушениями ритма сердца и сопутствующей дисфункцией синусного и/или атриовентрикулярного узлов» получали лаппаконитин в дозе 37,5–50 мг/сут. Пароксизмальная ФП была у 6 пациентов этой группы. Отмечено, что если исходно частота эпизодов ФП за сутки составляла  $4 \pm 0,02$ , то на фоне приема лаппаконитина эпизодов ФП не было ( $p < 0,05$ ). При этом длительность приема препарата не указана.

Результаты еще одной небольшой работы, в которой изучался лаптаконитин по сравнению с другими антиаритмическими средствами для предупреждения пароксизмов ФП, представлены в обзоре С.Ф. Соколова [11], а также в его докладе на симпозиуме «Медикаментозная терапия нарушений ритма сердца» в рамках 5-го Всероссийского съезда аритмологов в июне 2013 г. [12]. В презентации к этому выступлению указана ссылка на диссертационную работу Г.Н. Алиханова [13]. В этой работе перекрестное сравнение хинидина бисульфата (750—1000 мг/сут), дизопирида фосфата (400—600 мг/сут) и лаптаконитина гидробромида показало, что число приступов ФП за сутки через 7 дней было достоверно меньше при использовании лаптаконитина — 0,14 против 0,37 при приеме хинидина и 0,32 при приеме дизопирида ( $p < 0,05$ ).

В упоминаемом уже обзоре [11] есть ссылка на результат еще одного небольшого исследования, представленного в виде тезисов в 1993 г. на I Международном славянском конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца (Бомонина Е.В. и соавт. «Эффективность аллапинина, этацизина и кордарона в предупреждении приступов мерцательной аритмии: открытое рандомизированное параллельное сравнение»). К сожалению, ни самого текста тезисов, ни статьи по этим материалам обнаружить не удалось. В этой работе пациентам с пароксизмальной ФП назначали либо лаптаконитин (средняя доза  $109 \pm 27$  мг/сут), либо этацизин ( $158 \pm 19$  мг/сут), либо амиодарон в дозе  $90 \pm 35$  мг/сут, а затем  $340 \pm 173$  мг/сут. В каждой группе было по 30 пациентов. Оценка эффективности проводилась через 90 дней. За этот срок в группе лаптаконитина остались около 50% пациентов без пароксизмов ФП, в группе пациентов, принимавших амиодарон, — около 25% ( $p = 0,08$ ), а в группе принимавших этацизин — около 20% ( $p < 0,05$  по сравнению с лаптаконитином). Таким образом, был сделан вывод, что лаптаконитин по сравнению с этацизином, но не с амиодароном, может достоверно удлинять время до первого рецидива ФП.

Кроме того, что сама эта работа в силу малой мощности, как и ранее описанные, не может служить основанием для клинического использования лаптаконитина, вызывает вопрос другой факт. В заключении к обзору указано, что показанием к использованию лаптаконитина может быть ФП «у больных с отсутствием органических заболеваний сердца». При этом в приведенной выше работе среди пациентов, принимавших лаптаконитин, более чем у 70% была стенокардия, а 17% перенесли инфаркт миокарда (ИМ) или имели хроническую сердечную недостаточность (ХСН).

Исследование антиаритмической активности лаптаконитина с несколько большим числом пациентов провели Ф.К. Рахматуллин и соавт. [14]. Целями этого исследования были, во-первых, разработка алгоритмов антиаритмической терапии при ФП, а во-вторых, «оценка эффективности и побочных проявлений соталекса, пропанорма, аллапинина, комбинации соталекса с пропанормом и соталекса с аллапиномом у больных с аднергической и вагусной ФП». Были обследованы 137 пациентов с частыми пароксизмами ФП (75 с аднергической формой ФП, 62 с вагусной формой ФП). Эффективность изучаемых препаратов оценивали с помощью электрофизиологического исследования (ЭФИ) на фоне лечения (длительность которого не приводится). При аднергической форме ФП 24 пациента получали лаптаконитин в виде монотерапии и 24 — лаптаконитин в комбинации с соталексом. При этом, по данным ЭФИ, «профилактическое действие» при использовании лаптаконитина было выявлено

у 5 (21%) пациентов, а при сочетании с соталексом — у 8 (33%). При вагусной форме ФП лаптаконитин в виде монотерапии получал 21 пациент, а в сочетании с соталексом — 26. Эффективность контроля ритма, оцененная с помощью ЭФИ, была выявлена у 6 (29%) пациентов, принимавших лаптаконитин, и у 9 (35%) пациентов, принимавших комбинацию с соталексом. Важно отметить, что эти же показатели для других препаратов и их сочетаний были сопоставимыми — от 21 до 41% (статистического сравнения этих показателей не проводилось). Таким образом, по представленным результатам сложно судить о преимуществах какой-то из применявшихся схем лечения.

В печати отражены результаты еще одного открытого нерандомизированного одноцентрового наблюдательного исследования [15], в котором пациенты с «высокосимптоматичной персистирующей ФП» получали препараты IC класса: лаптаконитин в средней дозе  $67 \pm 12$  мг/сут ( $n = 28$ ) или пропафенон в дозе  $385 \pm 44$  мг/сут ( $n = 24$ ), или этацизин в средней дозе  $126 \pm 20$  мг/сут ( $n = 25$ ). Через 12 мес частота сохранения синусового ритма в этом исследовании на фоне приема лаптаконитина, пропафенона или этацизина составляла 64, 38 и 44% соответственно, а среднее число кардиоверсий за этот период было  $5,4 \pm 2,6$ ;  $4,8 \pm 3,0$  и  $5,5 \pm 3,3$  соответственно. В публикации не представлено статистического сравнения исходных данных и нет сведений о статистическом различии полученных результатов. Это обстоятельство с учетом дизайна работы также не может быть основанием для того, чтобы сделать выводы об антиаритмической эффективности лаптаконитина.

В следующей работе антиаритмическая эффективность лаптаконитина при ФП изучалась у пациентов в периоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ) [16]. Это исследование представляло собой ретроспективный анализ историй болезни 112 пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП в анамнезе, подвергнутых КШ. Ряд пациентов ( $n = 43$ ) получали только  $\beta$ -адреноблокатор метопролол ( $25$ — $100$  мг/сут), другим в дополнение к  $\beta$ -адреноблокатору за 7—8 дней до операции назначался лаптаконитин ( $n = 39$ ) в дозе 75 мг/сут до операции и 25—37,5 мг/сут после операции или амиодарон ( $n = 30$ ) по общепринятой схеме. Применение антиаритмических препаратов продолжалось в течение 10—12 дней. За это время пароксизмы ФП не возникли у 5% пациентов, получавших только  $\beta$ -адреноблокатор, у 47%, принимавших амиодарон, и у 77% пациентов, принимавших лаптаконитин. Описание статистического различия этих значений в работе ограничено упоминанием « $p < 0,05$ », но без пояснений, касается оно различий между группами лаптаконитина и амиодарона или имеются в виду различия при сравнении дополнительного антиаритмического лечения с одним  $\beta$ -адреноблокатором. При этом в заключении указано, что «при сравнении антиаритмической активности аллапинин достоверно превосходит амиодарон». В целом ретроспективный характер этой работы требует проведения проспективного исследования для проверки достоверности полученных результатов.

**Единственное исследование лаптаконитина гидробромида при ФП с участием более 100 пациентов.** Как указано в обзоре исследований [11], в 80-х — начале 90-х гг. прошлого века в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова в рамках различных научно-исследовательских программ лаптаконитин назначался 883 пациентам. Из них у 385 была пароксизмальная, у 115 — персистирующая форма ФП. Результаты длительного наблюдения за этими пациентами были представ-

лены С.Ф. Соколовым в докладе на 5-м Всероссийском съезде аритмологов 13–15 июня 2013 г. [12]. Для длительного наблюдения отбирались только те пациенты, у которых «аллапинин был эффективен в коротком курсе лечения». В группе длительного наблюдения были 123 пациента (женщины 34%; средний возраст  $57 \pm 10$  лет; ИМ или ХСН — у 15%). Медиана длительности наблюдения составила 24 мес (при 95% доверительном интервале — ДИ от 22 до 26,4 мес). Исчезновение антиаритмического эффекта в течение 1 года наблюдения на фоне приема лаппаконитина составило 8,9%, а при комбинированном лечении — 4,5%.

Сам наблюдательный характер этой работы, отбор пациентов по эффективности лаппаконитина, отсутствие статистического анализа результатов не позволяют использовать ее результаты для заключения об антиаритмической эффективности препарата и возможности его использовать в клинической практике.

**Исследования с лаппаконитином гидробромидом, упоминающиеся в списке литературы к Российским национальным рекомендациям по лечению ФП.** «Длительное применение после кардиоверсии... лаппаконитина гидробромид (аллапинина)... характеризуется результатами немногочисленных и небольших открытих исследований», — говорится в тексте Российских рекомендаций по диагностике и лечению ФП. При этом в тексте есть ссылки на 8 источников, связанных с упоминанием лаппаконитина. Два из них — руководство и справочник, еще два посвящены изучению фармакокинетики препарата. Еще одна работа — упоминавшийся выше обзор [6], и еще одна посвящена «влиянию лаппаконитина на функцию предсердно-желудочковой проводящей системы сердца». Таким образом, есть два оригинальных исследования с лаппаконитином при ФП, на которые ссылаются авторы Российских рекомендаций.

Первая — кандидатская диссертационная работа М.М. Кадыровой [17]. Цель этой работы состояла в том, чтобы «изучить клиническую эффективность и гемодинамические влияния... аллапинина у больных с постоянной формой мерцательной аритмии до и после восстановления синусового ритма в сравнении с хинидином бисульфатом», а одной из задач было «наблюдение за частотой возникновения рецидивов мерцательной аритмии в течение 12 мес на фоне постоянного приема изучаемых антиаритмических препаратов». В исследование, которое проводилось в 1988–1989 гг. в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, не включались женщины, лица старше 60 лет, пациенты с длительностью ФП более 36 мес, с частыми ( $>1$  раза в 3 мес) пароксизмами ФП, с ХСН IIБ–III стадии, тиреотоксикозом, сахарным диабетом (СД), хронической почечной и печеночной недостаточностью, хронической церебрально-сосудистой недостаточностью, а также некоторые другие группы пациентов. В исследование, которое по дизайну было открытым рандомизированным сравнительным в параллельных группах, были включены 75 мужчин с мерцанием-трепетанием предсердий. Все пациенты были «случайным методом» разделены на 2 группы: лаппаконитина ( $n=38$ ) в дозе 1,5 мг на 1 кг массы тела (средняя доза  $121 \pm 15$  мг/сут) и хинидина бисульфата ( $n=37$ ) в дозе 12,5 мг на 1 кг массы тела (средняя доза  $870 \pm 130$  мг/сут). Всем пациентам проводилась попытка восстановления синусового ритма с помощью 5–6-дневного курса изучаемых препаратов, а в случае отсутствия эффекта — электроимпульсной терапии (ЭИТ).

Медикаментозное восстановление синусового ритма отмечалось у 13% пациентов, принимавших лаппаконитин, и у 11% — принимавших хинидин. При этом у 2 (5%) пациентов в

группе лаппаконитина ЭИТ осложнилась развитием фибрилляции желудочков. Анализ антиаритмического эффекта в короткий период, проводившийся с помощью мониторингирования электрокардиограммы, показал, что в группе лаппаконитина ( $n=25$ ) в 1-е сутки после восстановления ритма пароксизмы ФП регистрировались у 16%, а на 7-й день — у 9% пациентов, а в группе хинидина ( $n=20$ ) — у 36 и 20% соответственно. Статистическое сравнение между группами по этому показателю в работе не приводится.

Длительное наблюдение показало, что в группе лаппаконитина ( $n=36$ ) синусовый ритм через 1 мес сохранялся у 84%, через 3 мес — у 62%, через 6 мес — 57%, и через 12 мес — у 57% пациентов. В группе хинидина ( $n=34$ ) синусовый ритм в те же сроки сохранялся у 71, 58, 52 и 36% соответственно. Различия через 12 мес между группами было статистически значимым ( $p<0,01$ ).

При относительно «положительном» для лаппаконитина результате этого исследования надо отметить важные его ограничения, которые обязательно следует учитывать в формулировании показаний к приему препарата. Так, в исследовании лаппаконитин был изучен только у мужчин моложе 60 лет с нечастыми пароксизмами ФП, без СД и некоторых других заболеваний. Исследование проводилось 25 лет назад, и тогда хинидин мог считаться приемлемым препаратом для сравнения, а сейчас он не используется в клинической практике.

Несмотря на указанные ограничения, результаты этой работы в тексте Российских рекомендаций прокомментированы так: «В условиях постоянного приема лаппаконитина у 57% больных сохраняется синусовый ритм в течение 1 года после кардиоверсии. Такой показатель эффективности убеждает в целесообразности использования препарата в этих целях, а его назначение перед ЭИТ потенциально способно снизить риск немедленных и ранних рецидивов».

Надо напомнить, что эта работа в Российских рекомендациях фигурирует как автореферат диссертации. Совсем недавно она была напечатана в виде статьи [18]. Следует отметить, что более поздний вариант несколько отличается от раннего. Так, в позднем анализе в каждой группе на одного пациента меньше. При этом в раннем варианте длительность ФП в группах лаппаконитина и хинидина составила 12 и 11 мес соответственно ( $p>0,05$ ), а в позднем — 24 и 9 мес соответственно ( $p<0,008$ ). В позднем варианте нет данных о половой принадлежности пациентов и не указано, что среди них не было женщин. В раннем варианте указано, что наличие СД было критерием исключения, а в позднем СД был у 2 пациентов в группе лаппаконитина и у 5 в группе хинидина. Некоторое различие между работами есть и в результатах: так, в раннем варианте число пациентов с сохранившимся синусовым ритмом в группе лаппаконитина через 1, 3, 6 и 12 мес составило 31, 23, 21 и 21 соответственно, а в позднем — 32, 25, 22 и 22 соответственно (хотя исходное число пациентов в позднем варианте было меньше). Эти же значения в группе хинидина совпадают в разных версиях работы.

Важно отметить, что в позднем варианте результаты исследования дополнены новыми данными. Так, относительный риск (ОР) приема лаппаконитина против хинидина составляет 0,58 (при 95% ДИ от 0,37 до 0,91;  $p<0,02$ ). При исключении из анализа пациентов, выбывших из-за побочных действий хинидина, ОР становится статистически незначимым — 0,62 (при 95% ДИ от 0,39 до 1,0;  $p=0,052$ ).

В заключении к позднему варианту работы указывается, что лаппаконитин не уступает хинидину по эффективности предотвращения рецидивов персистирующей формы ФП после восстановления синусового ритма.



Еще одним оригинальным исследованием, ставшим основанием для включения лаптаконитина в Российские рекомендации, было исследование А.Л. Сыркина и соавт. [19]. Из 157 пациентов, наблюдавшихся в этом исследовании, у 105 была пароксизмальная ФП. Как указано в тексте, «для сохранения синусового ритма больным с пароксизмальной ФП назначали атенолол или аллапинин, или соталол в средних дозах 75—100, 37,5—75 и 80—160 мг/сут соответственно, либо амиодарон в дозе 200 мг/сут». Наиболее важная особенность этой работы состояла в том, что она была посвящена не сравнению антиаритмического эффекта препаратов, а «...оценке возможности прогнозирования успеха антиаритмической терапии». Авторы специально указывают: «Так как целью исследования не являлось сравнение эффективности отдельных антиаритмических препаратов, поддерживающую антиаритмическую терапию назначали произвольно в соответствии с клинической ситуацией». Таким образом, это исследование в отношении антиаритмической эффективности лаптаконитина можно считать наблюдательным. В результате этого наблюдения через 4—5 дней лечения наибольшая антиаритмическая эффективность отмечалась у атенолола — 57%. Для лаптаконитина этот показатель был 48%, для соталола — 26%, а для амиодарона (через 10—12 дней) — 38%. Таким образом, дизайн и результаты этого исследования не дают оснований использовать лаптаконитин при ФП.

Вместе с тем в тексте Российских рекомендаций со ссылкой на эту работу указано: «В сравнительно немногочисленных нерандомизированных исследованиях при пароксизмальной ФП аллапинин оказался весьма эффективен. Так, в одном из небольших открытых сравнительных исследований его эффективность составила 48% и оказалась более высокой, чем у амиодарона и соталола».

**Обсуждение результатов обзора клинических исследований.** Современные принципы лечения и подходы к ведению пациентов при большинстве самых разных заболеваний описаны в специально созданных для этого документах — руководствах. Большинство основных положений этих руководств разработаны на основании результатов крупных клинических рандомизированных исследований. Поэтому есть несомненные основания считать, что следование этим руководствам приведет к более качественному лечению пациентов и улучшению его результатов. Основываясь на руководствах, которые разработаны экспертами ЕОК, специалисты Российского кардиологического общества (РКО) формулируют собственные национальные рекомендации. В большинстве положений эти документы совпадают, но по редким пунктам расходятся. В настоящем обзоре была предпринята попытка понять причину одного из таких расхождений, а именно, наличие в руководствах РКО по лечению ФП рекомендаций использовать препарат лаптаконитина гидробромид для поддержания синусового ритма. При этом в руководствах ЕОК данный препарат не упоминается. Обзор исследований по оценке антиаритмического эффекта лаптаконитина позволил

бы оценить наличие у этого препарата достаточной доказательной базы для того, чтобы понять обоснованность его упоминания в руководствах РКО.

Кратко резюмируя результаты обзора клинических исследований, можно сделать вывод, что, присутствуя на отечественном рынке более 25 лет, лаптаконитин остается плохо изученным препаратом. Несмотря на то что препарат входит в перечень ЖНВЛП, не было ни одного проспективного исследования, в котором лаптаконитин принимали бы более 100 пациентов с ФП, а всего более чем за 25 лет в 10 исследованиях чуть более 400 пациентов с ФП принимали лаптаконитин. Только одно исследование было рандомизированным, но в нем участвовали только мужчины моложе 60 лет, число пациентов было малым, а лаптаконитин в нем сравнивался с хинидином, который в настоящее время в клинической практике не используется как средство поддержания синусового ритма. Впрочем, во многих других исследованиях лаптаконитин также сравнивался с препаратами, которые не входят в число рекомендованных для лечения ФП.

Анализ исследований с лаптаконитином также заставляет обратить внимание на то, что в работах использовались различные дозы препарата — от 37,5 до 150 мг/сут.

### Заключение

Обзор клинических исследований, посвященных изучению антиаритмического эффекта лаптаконитина гидробромид (аллапинина) для удержания синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий, показывает, что методика их проведения, а также результаты, которые в них представлены, не дают достаточно убедительных оснований для использования препарата в клинической практике. Создается впечатление, что эксперты Российского кардиологического общества, создавая дополнения к существующему руководству по лечению фибрилляции предсердий или новое руководство, не учитывают, что в настоящее время нет ни одного исследования, которое позволило бы включить лаптаконитин в список препаратов для лечения фибрилляции предсердий и в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

При том что в некоторых исследованиях была выявлена тенденция лаптаконитина способствовать удержанию синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий, для подтверждения этих тенденций требуется проведение крупного рандомизированного слепого исследования, в котором лаптаконитина гидробромид (аллапинин) сравнивался бы с современными антиаритмическими средствами.

*Автор выражает признательность в предоставлении материалов для подготовки настоящего обзора С.Г. Канорскому, Н.А. Булановой, И.Г. Зубаревой.*

### Сведения об авторе:

**ФГБУН Научно-исследовательский институт физико-химической медицины ФМБА России, Москва**

Эрлих А.Д. – д.м.н., ст.н.с. лаборатории клинической кардиологии.

E-mail: alexeyerlikh@gmail.com

### Information about the author:

**Research Institute for Physicochemical Medicine, Moscow, Russia**

Laboratory of clinical cardiology

Erlikh A.D. – MD.

E-mail: alexeyerlikh@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kanorsky S.G., Medvedeva I.V., Melnik M.G. The search for optimal antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation (the results of long-term comparison of three treatment strategies). *Kardiologia* 2004;12:37–43. Russian (Канорский С.Г., Медведева И.В., Мельник М.Г. и соавт. Поиск оптимальной антиаритмической терапии больных с фибрилляцией предсердий (результаты многолетнего сравнения трёх стратегий лечения). *Кардиология* 2004;12:37–43).
2. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429.
3. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. The recommendations of the PSC, RSSA, ACVS. Moscow 2012. [http://scardio.ru/content/Guidelines/FP\\_rkj\\_13.pdf](http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf). Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. Москва 2012. [http://scardio.ru/content/Guidelines/FP\\_rkj\\_13.pdf](http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf)).
4. The decree of the government of Russian Federation from 19 December 2013 № 2427–р. Russian (Распоряжение правительства РФ от 19 декабря 2013 года № 2427–р. <http://ips.pravo.gov.ru>).
5. Cheredink I.L., Sheykh-Zade Yu.R., Galenko-Yaroshevsky P.A. Analysis of antiarrhythmic action of the allapinin in neurogenic atrial fibrillation. *Bulletin of experimental biology and medicine* 1999;127(2):174–176. Russian (Чередник И.Л., Шейх-Заде Ю.Р., Галенко-Ярошевский П.А. Анализ антиаритмического действия аллапинина при нейрогенной фибрилляции предсердий. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1999; 127(2):174–176).
6. Sokolov S.F., Dzhakhangirov F.N. Antiarrhythmic drug allapinin: overview of results of a clinical study. *Kardiologia* 2002;42(7):96–102. Russian (Соколов С.Ф., Джахангиров Ф.Н. Антиаритмический препарат аллапинин: обзор результатов клинического изучения. *Кардиология* 2002;42(7):96–102).
7. Abdalla A., Mazur N.A., Yavorskaya N.V., Sytina V.K. The efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with paroxysmal form of atrial fibrillation. *Therapeutic archive* 1992; 64(4):51–55. Russian (Абдалла А., Мазур Н.А., Яворская Н.В., Сытина В.К. Эффективность антиаритмических препаратов у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Тер архив* 1992; 64(4):51–55).
8. Clinical trials of the allapinin. <http://allapinin.ru/texts.php?way=233&id=254> (Клинические исследования препарата Аллапинин. <http://allapinin.ru/texts.php?way=233&id=254>).
9. Zamotaev Yu.N., Kremnev Yu.A., Grinenko N.A., Podshibyakin S.E. Assessment of antiarrhythmic efficacy of allapinin in patients with CHD and heart rhythm disorders when used daily ECG monitoring as an information control method. *Russian medical journal* 2003;9:518–522. Russian (Замотаев Ю.Н., Кремнев Ю.А., Гриненко Н.А., Подшибякин С.Е. Оценка антиаритмической эффективности препарата аллапинин у больных ИБС с нарушениями ритма сердца при использовании суточного ЭКГ-мониторирования в качестве информационного метода контроля. *Русский медицинский журнал* 2003;9:518–522).
10. Dmitrieva O.A. Optimization of therapy of allapinin disorders of rhythm and conduction of the heart. Author's abstract on competition of a scientific degree. Saransk 2012. Russian (Дмитриева О.А. Пути оптимизации терапии аллапинином при нарушениях ритма и проводимости сердца. Автореф дисс на соиск уч степ к.м.н. Саранск 2012).
11. Sokolov S.F. The results of a clinical study of the drug VFS and modern approaches to the treatment of patients with heart rhythm disorders. *Bulletin of Arrhythmology* 2011;64:60–70. Russian (Соколов С.Ф. Результаты клинического изучения препарата аллапинин и современные подходы к лечению больных с нарушениями ритма сердца. *Вестник аритмологии* 2011;64:60–70).
12. Sokolov S.F. Allapinin and modern treatment of atrial fibrillation. Report on the 5th anniversary Russian Congress arrhythmologists. <http://allapinin.ru/texts.php?way=291&id=29>. Russian (Соколов С.Ф. Аллапинин и современное лечение мерцательной аритмии. Доклад на 5-м юбилейном всероссийском съезде аритмологов. <http://allapinin.ru/texts.php?way=291&id=29>).
13. Alikhanov G.N. The study of the antiarrhythmic activity of the allapinin and assessment of its comparative effectiveness in various forms of heart rhythm disorders. Author's abstract Moscow 1988. Russian (Алиханов Г.Н. Изучение антиаритмической активности аллапинина и оценка его сравнительной эффективности при различных формах нарушений ритма сердца. Автореф Москва 1988).
14. Rakhmatullov F.K., Pchelintseva S.A. Rakhmatullova A.F., Grachyova Yu.N., Arkhipova A.B. Antiarrhythmic therapy of isolated atrial fibrillation. *News of higher educational institutions. News of higher educational institutions. Volga region. Medical science* 2012;3(23):90–104. Russian (Рахматуллово Ф.К., Пчелинцева С.А., Рахматуллова А.Ф., Грачева Ю.Н., Архипова А.Б. Антиаритмическая терапия изолированной фибрилляции предсердий. *Известия высших учебных заведений. Известия ВУЗов. Поволжский регион. Мед науки* 2012;3(23):90–104).
15. Kanorsky S.G. Antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation: defining achievable goals and assessment tools available. *Kardiologia* 2014;54(2):70–74. Russian (Канорский С.Г. Антиаритмическая терапия у больных с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий: определение достижимой цели и оценка имеющихся средств. *Кардиология* 2014;54(2):60–65).
16. Plechev V.V., Zagidullin Sh.Z., Yunusov V.M., Zubareva I.G. Nikolaeva I.E. The prophylactic use of the allapinin in patients with coronary heart disease in the perioperative period of coronary artery bypass grafting. *Kardiologia* 2013; 53(8):34–39. Russian (Плечев В.В., Загидуллин Ш.З., Юнусов В.М., Зубарева И.Г., Николаева И.Е. Профилактическое применение аллапинина у пациентов с ИБС в периоперационном периоде коронарного шунтирования. *Кардиология* 2013; 53(8):34–39).
17. Kadyrov M.M. Antiarrhythmic and hemodynamic effects of allapinin in patients with atrial fibrillation before and after restoration of sinus rhythm in comparison with the quinidine bisulfate. Author's abstract Moscow 1990. Russian (Кадырова М.М. Антиаритмические и гемодинамические эффекты аллапинина у больных с мерцательной аритмией до и после восстановления синусового ритма в сравнении с хинидином бисульфатом. Автореф Москва 1990).
18. Rakhmanova M.M., Sokolov S.F. The effectiveness of allapinin in comparison with the quinidine bisulfate in the prevention of recurrences of persistent atrial fibrillation after restoration of sinus rhythm. *Kardiologia* 2014; (54)9:4–8. Russian (Рахманова М.М., Соколов С.Ф. Эффективность аллапинина в сравнении с хинидином бисульфатом в предупреждении рецидивов персистирующей фибрилляции предсердий после восстановления синусового ритма. *Кардиология* 2014;54(9):4–8).
19. Syrkina A.L., Ivanov G.G., Akselrod A.S., Bulanov N.A., Popova V.V. Predicting the effectiveness of maintenance anti-arrhythmic therapy in paroxysmal form of atrial fibrillation. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2010;4:84–86. Russian (Сыркин А.Л., Иванов Г.Г., Аксельрод А.С., Буланов Н.А., Попов В.В. Прогнозирование эффективности поддерживающей антиаритмической терапии при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2010;4:84–86).

Поступила 15.11.14 (Received 15.11.14)