

Сизова Ж. М.¹, Ших Е. В.¹, Белобородова А. В.¹,
Колхир В. К.^{2,3}, Воскобойникова И. В.², Половиков И. П.¹

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

² АО «ФПК ФармВИЛАР», Москва, Россия

³ ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), Москва, Россия

СРАВНЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ РОССИЙСКОГО ПРОИЗВОДСТВА, СОДЕРЖАЩИХ ЛАППАКОНИТИНА ГИДРОБРОМИД

Цель	Сравнение антиаритмической активности и безопасности двух лекарственных препаратов российского производства – препарата Лапоритмин (ООО НПО «ФармВИЛАР») и препарата Аллапинин (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР») при желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у больных без структурной патологии сердца.
Материал и методы	В исследовании приняли участие 100 человек, поделенных на 2 группы, длительность наблюдения составила 3 нед. Эффективность терапии оценивалась по результатам мониторинга ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ).
Результаты	Сравнительный анализ антиаритмической активности и безопасности лекарственных препаратов, содержащих лаппаконитина гидробромид, показал сопоставимую высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость оригинального препарата Аллапинин и дженерического препарата Лапоритмин при ЖЭ. По данным мониторинга ЭКГ выявлено статистически значимое уменьшение числа ЖЭ с 2 (2–6) до 0 (0–1) у пациентов основной группы (пациенты, принимающие Лапоритмин) и с 2 (2–7) до 0 (0–2) у пациентов контрольной группы (пациенты, принимающие Аллапинин) ($p > 0,05$); по данным ХМ ЭКГ выявлено достоверное уменьшение числа ЖЭ на 88,2 $\Delta\%$ в основной группе и на 87,5 $\Delta\%$ в контрольной группе ($p < 0,01$). Не выявлено статистически значимых различий по первичному критерию эффективности между основной и контрольной группами (статистика $F = 1,41$; $p = 0,23$).
Заключение	При сравнительном анализе оригинального препарата Аллапинин и генерического препарата Лапоритмин при ЖЭ у больных без структурной патологии сердца, имеющих показания к проведению антиаритмической терапии, не выявлено статистически значимых различий по первичному критерию эффективности. Терапия обоими препаратами показала сопоставимую высокую эффективность по уменьшению числа ЖЭ, превышающую значение 75 $\Delta\%$, установленное в качестве критерия первичной эффективности в протоколе клинического исследования. Оба препарата демонстрировали хорошую переносимость.
Ключевые слова	Аритмии; желудочковая экстрасистолия; лаппаконитина гидробромид
Для цитирования	Sizova Zh.M., Shikh E.V., Beloborodova A.V., Kolkhir V.K., Voskoboynikova I.V., Polovikov I.P. Comparison of Antiarrhythmic Activity and Safety of Russian-Made Drugs Containing Lappaconitine Hydrobromide. Kardiologiia. 2024;64(6):50–57. [Russian: Сизова Ж.М., Ших Е.В., Белобородова А.В., Колхир В.К., Воскобойникова И.В., Половиков И.П. Сравнение антиаритмической активности и безопасности лекарственных препаратов российского производства, содержащих лаппаконитина гидробромид. Кардиология. 2024;64 (6):50–57].
Автор для переписки	Белобородова Александра Владимировна. E-mail: beloborodova_av@mail.ru

Введение

Несмотря на развитие интервенционной аритмологии и возможности современной фармакотерапии, нарушения ритма сердца остаются актуальной проблемой из-за риска внезапной сердечной смерти (ВСС): число случаев ВСС варьируется от 1,4 на 100 тыс. человеко-лет у женщин до 6,68 на 100 тыс. человеко-лет у мужчин [1].

В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Желудочковые нарушения ритма.

Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть», 2020 г., подходы к фармакологической коррекции желудочковых нарушений ритма различаются в зависимости от наличия или отсутствия у пациента структурной патологии сердца и/или дисфункции левого желудочка (ЛЖ). С позиции риска ВСС пациенты без структурной патологии сердца имеют благоприятный прогноз вне зависимости от вида желудочковой эктопической активности [2–5]. Для лечения больных

без структурной патологии сердца рекомендовано назначение бета-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце (верапамил, дилтиазем), а также антиаритмических препаратов (ААП) I и III классов по классификации E. M. Vaughan-Williams в модификации B. N. Singh и D. C. Harrison [1].

Одной из наиболее частых разновидностей нарушений ритма сердца является желудочковая экстрасистолия (ЖЭ). Лечение ЖЭ – достаточно сложная задача: в ряде случаев в клинической практике фармакотерапия ААП вызывает трудности, что объясняется индивидуальной чувствительностью больных к разным ААП, недостаточной выраженностью их антиаритмического эффекта и возможным развитием нежелательных лекарственных реакций. Согласно российским рекомендациям [1], у пациентов без структурной патологии сердца/дисфункции ЛЖ лекарственная терапия ЖЭ рекомендована в случае, если аритмия сопровождается клинической симптоматикой либо приводит к дилатации полостей сердца и снижению сократимости миокарда ЛЖ на фоне частой желудочковой эктопической активности, превышающей 15% от общего числа сердечных сокращений в сутки, по данным мониторингирования электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру (ХМ ЭКГ), Европейское общество кардиологов (ЕОК) IC (уровень убедительности рекомендаций (УУР) А, уровень достоверности доказательств (УДД) 3).

Для лечения желудочковой эктопической активности у пациентов без структурной патологии сердца/дисфункции ЛЖ рекомендовано назначение бета-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце (верапамила), а также ААП I и III классов по классификации E. M. Vaughan-Williams в модификации B. N. Singh и D. C. Harrison. ЕОК IIaB (УУР C, УДД 5) [1].

Причем, как указано в комментариях, «наиболее эффективными средствами лечения ЖЭ являются ААП IC класса (пропафенон, диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин и лапаконитина гидробромид), а также ААП III класса (соталол и амиодарон)».

Лапаконитина гидробромид – препарат IC класса

В России ААП класса IC представлены лапаконитина гидробромидом, пропафеноном, диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлоридом [1]. Наибольший интерес из ААП класса IC представляет препарат лапаконитина гидробромид [1, 6, 7], который был создан в конце 70-х годов прошлого века в Институте химии растительных веществ АН Узбекистана и разрешен к клиническому применению в 1989 г. под торговым названием «Аллапинин». В течение про-

шедших трех десятилетий в России лапаконитина гидробромид прочно удерживает передовые позиции в лечении нарушений ритма сердца.

Антиаритмические свойства лапаконитина гидробромид обусловлены блокадой «быстрых» натриевых токов за счет активного связывания с натриевыми каналами с медленной диссоциацией [8]. На экспериментальных моделях аритмий препарат проявляет выраженную антиаритмическую активность при высокой терапевтической широте [6, 7, 9, 10]. На российском рынке имеется несколько лекарственных препаратов, содержащих лапаконитина гидробромид в качестве действующего вещества. Одним из таких препаратов является препарат Лапоритмин – первый дженерик существующего на рынке ААП класса IC Аллапинина с действующим веществом лапаконитина гидробромид, получаемым из травы борца белоустого и корней и корневищ борца северного. С целью полного цикла производства препарата Лапоритмин в ООО НПО «ФармВИЛАР» была разработана технология получения активной субстанции в условиях GMP. Для подтверждения фармакологической активности, клинической эффективности и безопасности генерического лапаконитина гидробромид было проведено сравнительное рандомизированное клиническое исследование, в котором препаратом сравнения был оригинальный препарат.

Цель

Сравнение антиаритмической активности и безопасности двух лекарственных препаратов российского производства – препарата Лапоритмин (ООО НПО «ФармВИЛАР») и препарата Аллапинин (ЗАО «Фармцентр ВИЛАР») при ЖЭ у больных без структурной патологии сердца.

Материал и методы

Проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения препарата Лапоритмин (таблетки 25 мг) в сравнении с препаратом Аллапинин (таблетки 25 мг) при ЖЭ.

Исследование проводилось на двух клинических базах – ГБУЗ «Городская поликлиника № 2 ДЗМ» и филиал «Клиническая фармакология» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий федерального медико-биологического агентства» после этической экспертизы советом по этике, протокол №108 от 18.08.2015 г., и получения одобрения локальным этическим комитетом каждого клинического центра. Все пациенты перед началом исследования подписывали информированное согласие.

Исследование наименьшей эффективности имело дизайн открытого сравнительного рандомизированного ис-

следования в параллельных группах. Для снижения риска субъективной оценки результатов лечения, связанных с открытым дизайном исследования, все исследователи биоаналитической лаборатории не имели доступа к плану рандомизации до окончания исследования и подготовки отчета.

Размер выборки исследования рассчитывали для сравнения двух равных по размеру групп при мощности исследования 0,9, позволяющей выявить различия на уровне $\geq 10\%$ при заданной статистической значимости на уровне 0,05. При заданных условиях в обе группы должны были быть включены по 45 пациентов. С учетом возможного в исследование были включены 100 пациентов (43 мужчины и 57 женщин, средний возраст $52,5 \pm 10,8$ года) с ЖЭ, вызывающей жалобы пациента на неприятные ощущения в сердце и ухудшающей качество жизни – КЖ (IV–V класс по классификации по R. J. Myerburg и соавт., 1984), без структурной патологии сердца и/или дисфункции ЛЖ.

Критерии включения: наличие ЖЭ у больных в возрасте от 30 до 65 лет без органических заболеваний сердца (IV–V класс по классификации по R. J. Myerburg и соавт., 1984) (число экстрасистол более 1 в минуту); наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии отказа от включения: структурная патология сердца, ишемическая болезнь сердца, пороки сердца, кардиомиопатия любого генеза, инфильтративные поражения сердца (амилоидоз, саркоидоз), гипертрофия ЛЖ любого генеза более 13 мм, систолическая дисфункция ЛЖ, артериальная гипертензия 3-й степени (систолическое артериальное давление – АД более 180 мм рт. ст. или диастолическое АД более 100 мм рт. ст.), систолическое АД менее 90 мм рт. ст., атриовентрикулярная блокада II и III степени, фибрилляция и трепетание предсердий, имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, аутоиммунные заболевания, тиреотоксикоз, беременность, кормление грудью. Всем больным до начала включения в исследование проводили эхокардиографию (ЭхоКГ) для исключения структурной патологии сердца и/или дисфункции ЛЖ, снижения фракции выброса.

В качестве первичного критерия эффективности использовали уменьшение числа ЖЭ от визита 2 (начало терапии) до визита 3 (1-я неделя терапии), от визита 3 (2 нед терапии) до визита 4 (3 нед терапии), от визита 4 (3 нед терапии) до визита 5 (4 нед терапии).

Эффективным считали лечение при уменьшении числа ЖЭ на 75–80% от визита 2 (начало терапии) до визита 5 (4 нед терапии).

Вторичные параметры оценки эффективности включали следующие:

- выраженность клинических симптомов (частота ощущения «перебоев» в работе сердца, их продолжительность);
- частота сердечных сокращений (ЧСС), дефицит пульса, АД;
- изменение параметров КЖ по опроснику.

Статистический анализ

При анализе полученных данных использовали методы параметрической и непараметрической статистики в зависимости от типа распределения признаков. Для непрерывных переменных указывали число случаев, среднее значение и стандартное отклонение для нормально распределенных показателей, медиану и интерквартильный размах – в отсутствие нормального распределения. В отношении дискретных переменных – распределение различных частот, медиана и квартили. При соответствии закону нормального распределения использовали критерий Стьюдента (t-тест). При характере распределения, отличающемся от нормального, использовали непараметрические статистические методы (критерий Вилкоксона и др.). Межгрупповое сравнение на точках визитов проводили при использовании пробы

Рисунок 1. Дизайн исследования

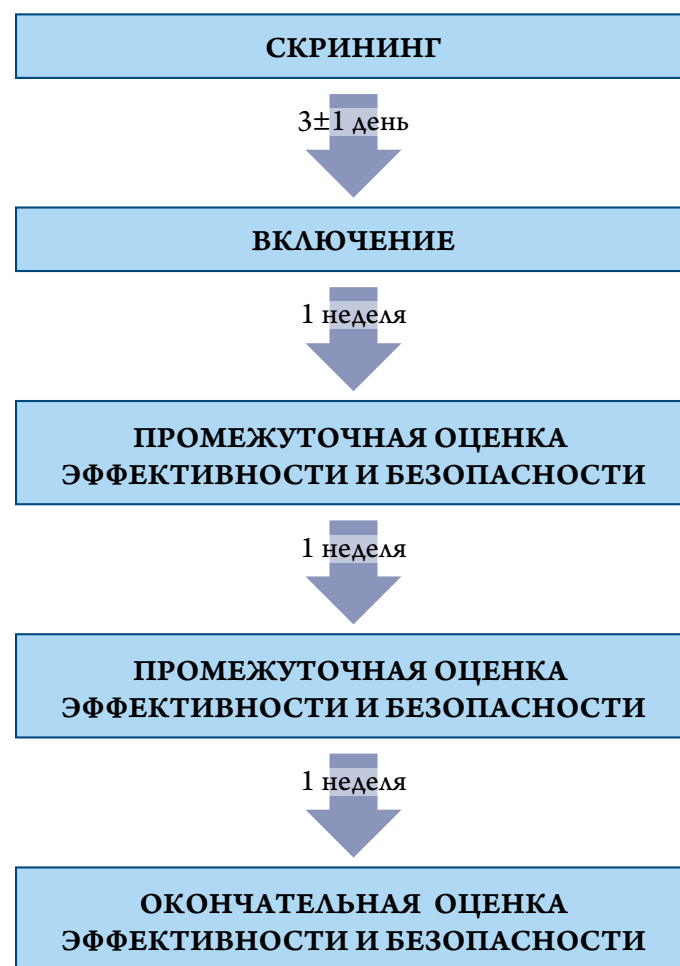


Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=50)	Контрольная группа (n=50)	p
Число мужчин	16 (32,0)	27 (54,0)	>0,05
Число женщин	34 (68,0)	23 (46,0)	>0,05
Средний возраст, годы	52,5±10,8	51,1±9,1	>0,05
Масса тела, кг	74,8±9,2	77,6±7,3	>0,05
Рост, см	172,4±6,3	173,5±6,6	>0,05
ЧСС, уд/мин	75,2±8,9	74,8±8,4	0,83
САД, мм рт. ст.	128,2±8,2	129,0±6,9	0,56
ДАД, мм рт. ст.	82,4±7,5	81,5±6,1	0,51
КДР ЛЖ, см	4,9±0,4	4,8±0,5	0,41
КСР ЛЖ, см	3,4±0,5	3,4±0,5	0,70
ФВ ЛЖ, %	61,9±9,1	64,5±4,6	0,07
Признаки нарушений проводимости на ЭКГ			
Внутрижелудочковая проводимость	8 (16)	7 (14)	0,93
Нарушения ритма сердца			
Изолированные ЖЭ	50 (100)	50 (100)	1,0
Куплеты ЖЭ	24 (48)	20 (40)	0,49
Триплеты ЖЭ	8 (16)	11 (22)	0,6
Эпизоды бигеминии	13 (26)	18 (36)	0,81
Эпизоды тригеминии	4 (8)	3 (6)	0,65

Данные представлены в виде абс. числа (%) или M±SD. ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; КДР – конечный диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; КСР – конечный систолический размер; ФВ – фракция выброса; ЭКГ – электрокардиограмма; ЖЭ – желудочковые экстрасистолы.

Хи-квадрат и точного критерия Фишера (двусторонний вариант).

Результаты

Сопутствующие заболевания выявлены у 20 (40%) пациентов основной группы и у 21 (42%) пациента контрольной группы. Все сопутствующие заболевания были вне обострения или компенсированы с применением стандартной постоянной фармакотерапии. У пациентов основной и контрольной групп не выявлено сопутствующих заболеваний, относящихся к критериям исключения из исследования. Среди сопутствующей патологии наиболее часто встречались артериальная гипертензия, деформирующий остеоартроз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ожирение.

К окончанию периода скрининга по результатам выполненных обследований пациент был рандомизирован в одну из двух групп лечения: принимающих препарат Лапоритмин (основная) или препарат Аллапинин (контрольная). Период лечения начинался на визите рандомизации (V2) с назначения пациенту одного из препаратов. Последующие визиты (V3–V5) проводились с интервалом 1 нед.

Препарат Лапоритмин, таблетки 25 мг, производства ООО НПО «ФармВИЛАР», Россия, представляет собой воспроизведенный (генерический) аналог лапаконитина гидробромида (референтный оригинальный препарат Аллапинин, таблетки 25 мг, производства ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Россия).

Действующее вещество, лекарственная форма, способ применения препарата Лапоритмин аналогичны таковым референтного препарата Аллапинин.

Исследуемый препарат Лапоритмин и контрольный препарат Аллапинин назначались внутрь по 25 мг 3 раза в сутки после еды, при недостаточной их эффективности доза Лапоритмина или Аллапинина могла быть увеличена до 50 мг 3 раза в сутки. Средние суточные дозы препаратов были сопоставимы – 81,0±20,7 мг для Лапоритмина, 84,0±29,4 мг – для Аллапинина. Длительность приема препаратов составила 3 нед.

Дизайн исследования включал 5 визитов: скрининговое обследование (V1) и 4 контрольных визита (V2–V5) (рис. 1).

Группы больных были сопоставимы по основным демографическим характеристикам (табл. 1).

При инструментальном обследовании достоверных различий между группами по показателям гемодинамики, частоте ЖЭ и иным признакам нарушений ритма сердца на ЭКГ, морфофункциональным параметрам сердца также не получено (см. табл. 1).

В контексте нарушений ритма в обеих группах отмечен идентичный показатель изолированных ЖЭ (50% в обеих группах). В основной группе преобладали куплеты ЖЭ – 24 (48%) в сравнении с контрольной группой – 20 (40%). В контрольной группе преобладали триплеты – 11 (22%) против 8 (16%) в основной группе, и эпизоды бигеминии – 18 (36%) против 13 (26%) в основной группе, в то время как в основной группе преобладали боль-

Таблица 2. Сравнительный анализ первичного критерия оценки эффективности по данным ХМ ЭКГ (тест Фишера)

Группа	Динамика числа ЖЭ по данным ХМ ЭКГ	Дисперсия	F относительная дисперсии	p
Основная	88,2±11,5	196,7	1,41	0,23
Контрольная	87,5±9,8	139,5		

ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы; ЖЭ – желудочковая экстрасистола.

Таблица 3. Динамика показателей ЭКГ и ХМ ЭКГ на фоне терапии в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа		P	Контрольная группа		P
	до начала терапии	через 3 нед терапии		до начала терапии	через 3 нед терапии	
Результаты ЭКГ						
Средняя ЧСС, уд/мин	75,4±11,1	70,9±9,7	>0,05	75,6±12,5	69,9±9,1	>0,05
PQ, мс	154,3±30,6	163,0±37,5	>0,05	156,0±28,5	156,4±26,2	>0,05
QRS, мс	90,4±13,3	92,8±15,3	>0,05	90,6±14,6	93,4±14,3	>0,05
QT, мс	337,4±50,7	342,8±37,9	>0,05	321,8±51,8	344,2±34,1	>0,05
Количество ЖЭ в 1 мин	2 (2–6)	0 (0–1)	<0,01	2 (2–7)	0 (0–2)	<0,01
Результаты ХМ ЭКГ						
Среднедневная ЧСС, уд/мин	82 (62–107)	84 (64–101)	>0,05	79 (64–94)	81 (66–99)	>0,05
Средненочная ЧСС, уд/мин	63 (49–98)	62 (47–90)	>0,05	60 (49–66)	60 (54–83)	>0,05
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	75 (55–95)	76 (51–95)	>0,05	72 (60–78)	72 (62–93)	>0,05
Общее число ЖЭ	2342 (955–16756)	154 (0–2842)	<0,01	2461 (413–10342)	203 (0–1672)	<0,01
Изолированные ЖЭ	2306 (863–16752)	154 (0–2824)	<0,01	2158 (367–10342)	176 (0–1672)	<0,01

Данные представлены в виде M±SD или Me (min – max). ЭКГ – электрокардиограмма;

ХМ – холтеровское мониторирование; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЖЭ – желудочковая экстрасистола.

ные с эпизодами тригеминии – 4 (8%) против 3 (6%) в контрольной группе.

Результаты

В обеих группах на фоне фармакотерапии выявлено снижение частоты возникновения ощущения сердцебиения и перебоев в работе сердца в день с 62 до 2% в основной группе и с 56 до 2% в контрольной группе. Достоверных различий по снижению частоты появления ЖЭ между основной и контрольной группами не выявлено (табл. 2).

Кроме того, зарегистрировано достоверное субъективное снижение средней продолжительности эпизодов ощущения сердцебиения, числа перебоев в работе сердца в основной группе с 350,9±96,2 до 135,2±40,3 с (p<0,05) и в контрольной группе с 356,7±98,7 до 132,2±37,6 (p<0,05). Достоверных различий между группами по влиянию фармакотерапии на выраженность клинических симптомов не выявлено.

Влияние ЖЭ на КЖ пациентов оценивали на основании опросников, заполняемых пациентом на каждом визите. В начале исследования большинство пациентов оценивали свое состояние здоровья как посредственное – 15 (30%) пациентов основной группы и 14 (28%) пациентов контрольной группы. Через 3 нед терапии большинство пациентов оценили свое состояние здоровья как отличное – 19 (38%) пациентов основной и 20 (40%) пациентов контрольной групп соответственно.

При обследовании не выявлено дефицита пульса у пациентов обеих групп. ЧСС, пульс, систолическое и диастолическое АД были сопоставимы в основной и в контрольных группах на всех визитах. На фоне фармакотерапии не выявлено статистически значимых изменений гемодинамических показателей (p>0,05).

Эффективность антиаритмической терапии оценивали на основании данных стандартной ЭКГ через 1, 2 и 3 нед и по данным ХМ ЭКГ, проводимого исходно и через 3 нед после начала фармакотерапии. Результаты исследований до начала фармакотерапии и через 3 нед представлены в табл. 3.

У пациентов основной группы средняя доза Лапоритмина, необходимая для достижения эффективного влияния на ЖЭ, составила 81,0±20,7 мг/сут. У 23 (46%) пациентов суточная доза Лапоритмина составила 75 мг/сут, у 2 (4%) пациентов потребовалось увеличить дозу Лапоритмина до 150 мг/сут.

У больных в основной группе отмечено более значительное увеличение интервала PQ (163,0±37,5 мс) по сравнению с контрольной группой (156,4±26,2 мс). Отмечено снижение длительности интервала QRS (92,8±15,3 мс против 93,4±14,3 мс в контрольной группе). Необходимо также отметить, что в основной и контрольных группах отсутствовали ЖЭ.

По данным ХМ ЭКГ отмечены более низкие среднесуточные ЧСС – 81 (66–99) уд/мин против 84 (64–

101) уд/мин, средненочная – 60 (54–83) уд/мин против 62 (47–90) уд/мин и среднесуточная ЧСС – 72 (62–93) уд/мин против 76 (51–95) уд/мин в контрольной группе по сравнению с основной.

В результате проводимой фармакотерапии достигнуты более низкие показатели желудочковых нарушений ритма в основной группе больных. Крайне важным является значительное снижение общего числа ЖЭ в основной группе – 154 (0–2824) по сравнению с контрольной группой – 203 (0–1672). Отмечено также уменьшение числа изолированных ЖЭ – 154 (0–2824) в основной группе против 176 (0–1672) в контрольной.

За время участия в исследовании ни у одного пациента основной и контрольной групп не зарегистрировано нежелательных явлений. Отклонений от протокола исследования не выявлено.

Обсуждение

Тактика выбора ААП для лечения желудочковых нарушений ритма сердца у больных с органической патологией сердца весьма сложна и имеет много противоречивых аспектов.

Наиболее изучены результаты применения антиаритмических средств у больных, перенесших инфаркт миокарда. Широко известное исследование CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Test) показало, что подавление ЖЭ с помощью препаратов класса IC флекаинида, энкаинида и морицизина приводило к значительному повышению риска внезапной и общей смерти [11]. Негативное влияние на жизненный прогноз у постинфарктных больных отмечено при использовании препаратов классов IA и IB. В связи с этим подобные исследования, связанные с оценкой эффективности и безопасности ААП класса I, длительное время не проводились.

Важно отметить, что во всех исследованиях, показавших негативное влияние ААП I класса на прогноз у больных ишемической болезнью сердца, эти препараты назначались длительно, непрерывно и в высоких дозах. При ретроспективном анализе результатов исследований CAST было отмечено, что подавление ЖЭ малыми дозами ААП может способствовать снижению риска ВСС [12].

Несмотря на то что настоящее исследование проведено в 2017 г., принципиальные задачи и цели этой работы соответствуют существующим и актуальным клиническим рекомендациям [1], что является важным при оценке возможностей фармакотерапии у больных с ЖЭ.

Важно отметить, что подобное исследование не единично, и это еще раз указывает на актуальность проблемы. Так, по данным некоторых исследований, антиаритмическая эффективность Аллапинина составила более 60%, а эффективность препарата в отношении

подавления желудочковых эктопических нарушений ритма – 80% [13].

Лапоритмин также оказался эффективным в отношении желудочковых нарушений ритма сердца у курящих больных без структурных нарушений сердца [11], что доказывает его безопасность и эффективность в отношении применения препарата у больных данной категории.

Антиаритмическая активность и безопасность лапаконитина гидробромида при ЖЭ у больных без органической патологии сердца подтверждена в работах других авторов [14, 15].

Результаты нашего исследования показали, что ЖЭ, даже в отсутствие статистически значимого влияния на гемодинамику, может существенно ухудшать КЖ больных. Результаты оценки КЖ больных по данным опросника показали, что в обеих группах до начала лечения КЖ было снижено. Эти данные находят подтверждение в работах других авторов. Применение ААП, содержащих лапаконитина гидробромида, в течение короткого времени (3 нед) и при оптимальном суточном дозировании является эффективным и безопасным у больных с желудочковыми нарушениями ритма.

Заключение

При сравнительном анализе оригинального препарата Аллапинин и генерического препарата Лапоритмин при желудочковой экстрасистолии у больных без структурной патологии сердца, имеющих показания к проведению антиаритмической терапии, не выявлено статистически значимых различий по первичному критерию эффективности. Терапия обоими препаратами показала сопоставимую высокую эффективность по снижению числа желудочковых экстрасистол, превышающую значение 75Δ%, установленную в качестве критерия первичной эффективности в протоколе клинического исследования. Оба препарата демонстрировали хорошую переносимость.

Ограничения исследования

Ограничением исследований являлся его открытый характер, однако с целью снижения влияния этого аспекта на валидность исследования все исследователи биоаналитической лаборатории не имели доступа к плану рандомизации до окончания исследования и подготовки отчета.

Финансирование

Исследование проводилось при спонсорской поддержке компании ООО НПО «ФармВИЛАР».

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. 2020. Av. at: <https://congress-med.ru/assets/files/2020/2020-rossijskie-rekomendaczii-po-vss-i-zhe.pdf>. [Russian: Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. 2020. Доступно на: <https://congress-med.ru/assets/files/2020/2020-rossijskie-rekomendaczii-po-vss-i-zhe.pdf>]
2. Nguyen KT, Vittinghoff E, Dewland TA, Dukes JW, Soliman EZ, Stein PK et al. Ectopy on a Single 12-Lead ECG, Incident Cardiac Myopathy, and Death in the Community. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(8):e006028. DOI: 10.1161/JAHA.117.006028
3. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, Heckbert SR, Siscovick DS et al. Ventricular Ectopy as a Predictor of Heart Failure and Death. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(2):101–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.062
4. Shimizu W. Arrhythmias originating from the right ventricular outflow tract: How to distinguish “malignant” from “benign”? *Heart Rhythm*. 2009;6(10):1507–11. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.06.017
5. Jamil HA, Mohammed SA, Gierula J, Paton MF, Lowry JE, Cubbon RM et al. Prognostic Significance of Incidental Nonsustained Ventricular Tachycardia Detected on Pacemaker Interrogation. *The American Journal of Cardiology*. 2019;123(3):409–13. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.10.040
6. Sokolov S.F. Allapinin® and modern approaches to the treatment of cardiac arrhythmias. *Russian Medical Journal*. 2012;20(4):177–81. [Russian: Соколов С.Ф. Аллапинин® и современные подходы к лечению нарушений ритма сердца. РМЖ. 2012;20(4):177–81]
7. Sokolov S.F. Allapinin: Review of the results of a clinical study. *Doctor.Ru*. 2010;3(54):40–1. [Russian: Соколов С.Ф. Аллапинин: Обзор результатов клинического изучения. Доктор.Ру. 2010;3(54):40–1]
8. Lebedeva E.A., Yablonskaia Yu.A., Bulgakova S.V. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: state of the art. Clinical and experimental thyroidology. 2017;13(2):31–8. [Russian: Лебедева Е.А., Яблонская Ю.А., Булгакова С.В. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз. Современный взгляд на проблему. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2017;13(2):31–8]. DOI: 10.14341/ket2017231-38
9. Ioyleva E.E., Gavrilova N.A., Zinov'eva A.V., Kats M.V. Amiodarone-associated optic neuropathy in the treatment of cardiovascular diseases. *Russian Ophthalmological Journal*. 2020;13(2):83–7. [Russian: Иойлева Е.Э., Гаврилова Н.А., Зиновьева А.В., Кац М.В. Амиодарон-ассоциированная оптическая нейропатия при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Российский офтальмологический журнал. 2020;13(2):83–7]. DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-2-83-87
10. Ivanov V.A., Gunov S.V. Ventricular extrasystole and the possibility of using antiarrhythmic drugs. Integrative trends in medicine and education. 2022;1:51–7. [Russian: Иванов В.А., Гунов С.В. Желудочковая экстрасистолия и возможности использования антиаритмических препаратов. Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2022;1:51–7]
11. Melnik M. Antirecurrent efficacy of lappaconitine hydrobromide in smoking patients. *The Doctor*. 2015;8:40–4. [Russian: Мельник М. Противорецидивная эффективность лаппаконитина гидробромида у курящих пациентов. Врач. 2015;8:40–4]
12. Goldstein S, Brooks MM, Ledingham R, Kennedy HL, Epstein AE, Pawitan Y et al. Association Between Ease of Suppression of Ventricular Arrhythmia and Survival. *Circulation*. 1995;91(1):79–83. DOI: 10.1161/01.CIR.91.1.79
13. King GS, Goyal A, Grigorova Yu, Hashmi MF. Antiarrhythmic Medications. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. - 30p. Av. at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482322/>.
14. Dolginina S.I., Duplyakov D.V. Allapinin's place in cardiac arrhythmia therapy. *Cardiology: news, opinions, education*. 2016;2(9):25–9. [Russian: Долгинина С.И., Дупляков Д.В. Место аллапинина в терапии нарушений сердечного ритма. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2016;2(9):25–9]
15. Sokolov S.F., Belyaeva M.M., Bakalov S.A., Golitsyn S.P. Lappaconitine hydrobromide and its prolonged form for ventricular extrasystole in patients without organic heart pathology: effectiveness and safety. *Cardiology: news, opinions, education*. 2018;2(17):29–37. [Russian: Соколов С.Ф., Беляева М.М., Бакалов С.А., Голицын С.П. Лаппаконитина гидробромид и его пролонгированная форма при желудочковой экстрасистолии у больных без органической патологии сердца: эффективность и безопасность. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018;2(17):29–37]. DOI: 10.24411/2309-1908-2018-12004