

AKSARITMINING QORINCHALAR ARITMIYALARIDA QO‘LLANILISHINING
KLINIK JIXATLARI

CLINICAL ASPECTS OF THE USE OF AKSARITMIN IN VENTRICULAR
ARRHYTHMIAS

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АКСАРИТМИНА ПРИ
ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЯХ

Qo‘chqarov H.Sh. - Respublika ixtisoslashtirilgan
kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Qobilova D.K. - Central Asian Medical University

Qo‘chqarov H.Sh, Qobilova D.K. AKSARITMINING QORINCHALAR ARITMIYALARIDA
QO‘LLANILISHINING KLINIK JIXATLARI. Actacamu, 6(6), 6–11. <https://doi.org/10.5281/zenodo.12803577>

Аннотация. *Tadqiqot maqsadi: miokarda organik o'zgarishlar bo'lmagan yoki minimal bo'lgan hamda qorincha ekstrasistoliyasi mavjud bemorlarda I C sinf AAPga mansub yangi mahalliy aksaritmin preparatining uzoq muddat qo'llanilgandagi klinik samaradorligi va xavfsizligini o'rganish. Material va usullar: Tadqiqotga 20-78 yoshdagi (o'rtacha yoshi 54,7±13,8 yosh) qorinchalar ekstrasistoliyasi mavjud bo'lgan, miokarda aniq organik o'zgarishlar bo'lmagan 50 nafar bemor kiritildi. Tadqiqot natijalari: Aksaritmin kuniga 75-150 mg dozada qabul qilinganda qorincha ekstrasistoliyasi bo'lgan bemorlarning 88 foizida ijobiy antiaritmik samara (>50%) ko'rsatdi. Preparatning bemorlar tomonidan qabul qilinishi odatda "juda yaxshi" (86%) va "yaxshi" (10%) deb baholandi.*

Калит сўзлар: *qorinchalar ekstrasistoliyasi, aksaritmin, antiaritmik samaradorlik.*

Abstract. *The aim of the study was to study the clinical efficacy and safety of a new local I C class antiarrhythmic drug aksaritmin with long-term use in patients with ventricular extrasystoles and without or with minimal structural changes in the myocardium. Material and methods: 50 patients aged 20-78 years (mean age 54.7±13.8 years) with ventricular extrasystole, without obvious structural heart disease was admitted to the study. With long-term use of aksaritmin at a dose of 75-150 mg/day, it has a positive antiarrhythmic effect (> 50%) in 88% of patients with ventricular extrasystoles. Tolerability of the drug is generally rated as "very good" (86%) and "good" (10%).*

Key words: *ventricular extrasystole, aksaritmin, antiarrhythmic effect.*

Аннотация. *Цель исследования: изучение клинической эффективности и безопасности нового отечественного антиаритмического препарата I C класса аксаритмина при длительном применении у больных с желудочковой экстрасистолией и без или с минимальными органическими изменениями в миокарде. Материалы и методы исследования: В исследование включены 50 пациентов в возрасте 20-78 лет (средний возраст 54,7±13,8 года) с желудочковой экстрасистолией и без выраженных органических изменений миокарда. Результаты исследования: При длительном приёме аксаритмин в дозе 75-150 мг/сут оказывает положительный антиаритмический эффект (>50%) у 88% больных с желудочковой экстрасистолией. Переносимость препарата в основном оценена как "очень хорошая" (86%) и "хорошая" (10%).*

Ключевые слова: *желудочковая экстрасистолия, аксаритмин, антиаритмическая эффективность.*

Yurak-qon tomir kasalliklari (YuQTK) dunyodagi o'limning asosiy sababi bo'lib qolmoqda. 2016-yilda yurak-qon tomir kasalliklari 17,9 million kishining o'limiga sabab bo'lgan, bu butun

dunyo bo'ylab o'lim holatlarining 31 foizini tashkil etadi. Bundan tashqari, ushbu o'limlarning deyarli 85 foizi yurak xuruji va insult natijasidir (JSST, 2017). Ushbu holatlar va ularning oqibatlari rivojlanishida yurak ritmining buzilishi (YuRB) muhim o'rin egallaydi. Hozirgi ma'lumotlarga ko'ra, ushbu o'lim toifasida to'satdan yurak o'limi (TYuO') ulushi 25% ni tashkil qiladi [1]. AQShda TYuO' ning yillik darajasi har 1000 aholiga 1 dan 2 tagacha o'zgarib turadi, bu mutlaq raqamlarda 200 000 - 450 000 kishiga to'g'ri keladi [2, 3].

Organik yurak patologiyasi bo'lmagan yoki minimal bo'lgan turli YuRB mavjud bemorlarda organik patologiyasi bo'lgan bemorlardan farqli o'laroq (ularada AAPni qo'llash beta-blokatorlar va III sinf preparatlari bilan cheklangan), IC sinfidagi antiaritmik preparatlar (AAP) tanlov dori vositalari bo'lib hisoblanadi. Ma'lumki, ushbu tavsiyalar o'tkir miokard infarkti bilan og'rigan bemorlarda aniq antiaritmik samarasi (AAS) bo'lishiga qaramay, IC sinfidagi AAP larini uzoq muddatli (o'rtacha 10 oy) qo'llaganda TYuO' holatlarining ko'payishini ko'rsatadigan bir qator tadqiqotlar natijalariga asoslanadi [4].

Shartli ravishda IC AAP sinfiga mansub bo'lgan va mahalliy olimlar tomonidan klinik amaliyotga kiritilgan allapinin turli YuRBni davolashda, shu jumladan uzoq muddatli foydalanishda yuqori AAS va xavfsizligini ko'rsatdi. Natijada allapinin MDH mamlakatlarida turli xil YuRB mavjud bemorlarni olib borish bo'yicha joriy tavsiyalarga kiritilgan (2019 yil). Biroq, ba'zi hollarda, allapininni qabul qilishda, asosan markaziy asab tizimidan (bosh aylanishi, bosh og'rig'i, diplopiya) kabi nojo'ya ta'sirlar kuzatiladi, bu esa uni qo'llash doirasini cheklaydi va preparat qabulini 6-11,4% hollarda to'xtatishni talab qiladi [5].

Shu munosabat bilan O'zbekiston Respublikasi Fanlar akademiyasi S.Yu. Yunusov nomidagi O'simlik moddalar kimyosi instituti xodimlari tomonidan ishlab chiqilgan va kimyoviy tuzilishi bo'yicha lappakonitinga (allapinin) o'xshash, to'qqizta alkaloid yig'indisi bo'lgan yangi AAP – aksaritminni o'rganish ilmiy-amaliy qiziqish uyg'otadi. Aksaritm Aconitum septentrionale o'simligining ildizlari va ildizpoyalaridan olinadi. Uni ishlab chiqarish texnologiyasi ancha sodda va xom ashyo olish qiymati allapininnikidan 2 baravar past [6,7].

Ma'lumki, allapinin tarkibida asosan lappakonitin (80% gacha) mavjud. Allapinin tarkibidagi N-desasetillappakonitin (lappakonitinning asosiy metaboliti, faolligi bo'yicha undan qolishmaydigan, lekin kamroq zaharli) ning ulushi 5% dan oshmaydi. Aksaritm tarkibida lappakonitinning ulushi kichikroq - taxminan 40-60%, N-desasetillappakonitinning ulushi esa allapininnikdagidan kattaroq - taxminan 10-20%. Ishlab chiquvchilarning fikriga ko'ra, yurak aritmiyalarning turli xil eksperimental modellarida komponentlarning yuqorida keltirilgan nisbati tufayli aksaritm kamroq nojo'ya ta'sir va kengroq terapevtik samara ko'rsatdi [6,7]. Shu bilan birga ta'sir mexanizmi va antiaritmik xususiyatlari bo'yicha aksaritm an'anaviy ravishda antiaritmik dorilarning IC klassi sifatida tasniflangan allapininga yaqin. O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Farmatsevtika qo'mitasi ko'rsatmasi asosida o'tkazilgan tadqiqot natijalariga ko'ra, aksaritm preparati qisqa muddatli (1-3 oygacha) davolashda yuqori samaradorlik va xavfsizlikni ko'rsatib, qorincha ekstrasistoliyasi (QE) va supraventrikulyar ekstrasistoliyalarni (SVE) davolashda amaliy foydalanish uchun tasdiqlangan. Yurak aritmiya laboratoriyasi xodimlari tomonidan keyinchalik bo'lmachalar fibrillyatsiyani bartaraf etish va oldini olish uchun 2 ta patent olingan.

Ma'lumki, CAST I va CAST II tadqiqotlarida I sinf AAP (enkainid, flekainid, moratsizin) uzoq muddatli (10 oygacha) qo'llangan bemorlarda TYuO' sonining ko'payishi kuzatildi. Shu munosabat bilan yangi mahalliy AAP - aksaritmning uzoq muddat qo'llangandagi AAS va xavfsizligini o'rganish ilmiy va amaliy ahamiyatga ega. Yuqoridagi faktlarni hisobga olgan holda, biz aksaritm xavfsizligini baholash uchun bemorlarimizni 1 yil davomida kuzatishga va tadqiqotga qo'shilish mezoni sifatida miokarda organik o'zgarishlar yo'qligi yoki minimal ifodalanganligini belgilashga qaror qildik. Bizning fikrimizcha, bu yondashuv oqilona va o'rtacha darajada pasaygan EF (40-49%) bo'lgan bemorlarda ushbu preparatni kelgusida o'rganish uchun ko'prik bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Tadqiqot maqsadi: miokarda organik o'zgarishlar bo'lmagan yoki minimal bo'lgan hamda qorincha ekstrasistoliyasi mavjud bemorlarda I C sinf AAPga mansub yangi mahalliy aksaritmin preparatining uzoq muddat qo'llanilgandagi klinik samaradorligini o'rganish.

Material va usullar: Tadqiqot yangi mahalliy antiaritmik preparat aksaritmini uzoq muddatli (12 oygacha) qo'llash samaradorligi va xavfsizligini maqsadida uchun o'tkazildi. Tadqiqot ochiq, tasodifiy bo'lmagan (randomizatsiyasiz), prospektiv usulda o'tkazildi. Tadqiqotga 20-78 yoshdagi (o'rtacha yoshi $54,7 \pm 13,8$ yosh) QE mavjud bo'lgan, miokarda aniq organik o'zgarishlar bo'lmagan va tadqiqotga qo'shilish uchun yozma ravishda rozilik bergan 50 nafar bemor kiritildi (1-jadval).

Tadqiqotga kiritilish mezonlari: Lown-Wolf bo'yicha II-IVb darajali, simptomatik QE.

Tadqiqotga kiritilmaslik mezonlari: 18 yoshgacha va 80 yoshdan oshgan bemorlar, o'tkir miokard infarkti va infarkt dan keyingi kardioskleroz, beqaror stenokardiya, NYHA III-IV FS surunkali yurak etishmovchiligi va/yoki chap qorincha otish fraktsiyasi (OF) 50% dan kamligi, sinus tuguni sustligi sindromi, II-III darajali AV-qamali, chap qorincha gipertrofiyasi ≥ 14 mm, jigar va buyrak yetishmovchiligi (dekompensatsiya bosqichi), homiladorlik va laktatsiya davri, boshqa yondosh kasalliklar, ayni damda boshqa AAP larni qabul qilish.

Tadqiqot boshida barcha bemorlar elektrokardiografiya (EKG), shu jumladan o'tkir dori sinamasi, exokardiografiya (ExoKG), EKG Xolter monitoringi (EKGXM), jigar va buyraklarning ultratovush tekshiruvi, biokimyoviy qon testidan (lipid spektri, koagulogramma, glyukoza, ALT, AST, bilirubin, mochevina, kreatinin, TTG, erkin T4, revmatoid omil, C-reaktiv oqsil, ASLO va elektrolitlar) o'tkazildi. Aksaritmindan tashqari bemorlarga asosiy kasallikka muvofiq standart terapiya, shu jumladan 21 bemorga beta-blokatorlar buyurildi.

1-jadval.

Bemorlarning klinik xususiyatlari

Parametrlar	Ko'rsatkichlar
Bemorlar soni, n	50
Yosh, yil	$54,7 \pm 13,8$
Erkaklar, n	22 (44%)
Ayollar, n	28 (56%)
Aritmiya anamnezi, oylar	$22,3 \pm 12,2$
TVI, kg/m²	$27,8 \pm 4,0$
Chap bo'lmacha, mm	$35,1 \pm 4,8$
Oxirgi diastolic o'lcham, mm	$51,9 \pm 5,3$
OF, %	$63,6 \pm 4,4$
Chap qorincha diastolic disfunktsiyasi, %	20

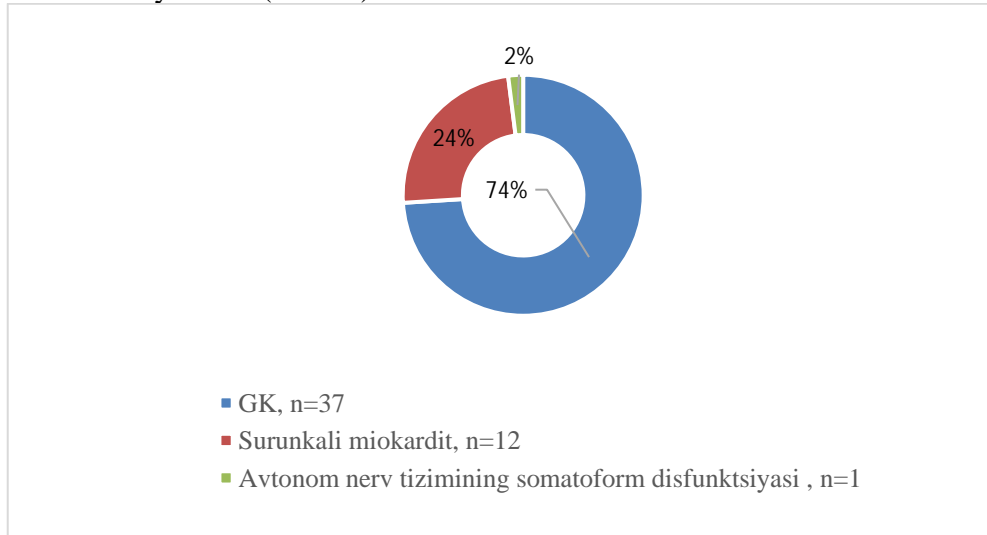
Tadqiqot protokoliga ko'ra, aksaritmining boshlang'ich sutkalik dozasi 75 mg/kun (har 8 soatda 1 tabletka) bo'lib, dozani 100 mg/kun yoki undan ko'proq oshirish mumkin.

Preparatning AAS davolashning 4-5-kunida, shuningdek uni qabul qilish boshlanganidan 1, 6 va 12 oy o'tgach, EKGXM yordamida asosiy kasallikning standart terapiyasi fonida baholandi. Tadqiqot protokoliga ko'ra, dorilarning antiaritmik samaradorligi mavjudligi QE umumiy soni boshlang'ich darajadan 50% yoki undan ko'proqqa kamayganida va yurak aritmiyalarining murakkab shakllari bartaraf etilganda, Lown-Wolf bo'yicha IV A (90% ga) va IV B (100% ga) gradatsiyalari kamayganda ko'rsatilgan (ijobiy antiaritmik ta'sir). Ektopik faollikni 70-100% bostirish holatlarida bemorlar yaqqol AAS guruhiga kiradilar. Ekstrasistollar sonining 50% dan kamroqqa kamayishi aksaritmining AAS qoniqarsiz deb baholandi (Graboy T.B. va boshq., 1982).

Bemorlarni preparatga bardoshliligi O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Farmatsevtika qo'mitasi tomonidan taklif qilingan besh balli shkala bo'yicha baholandi.

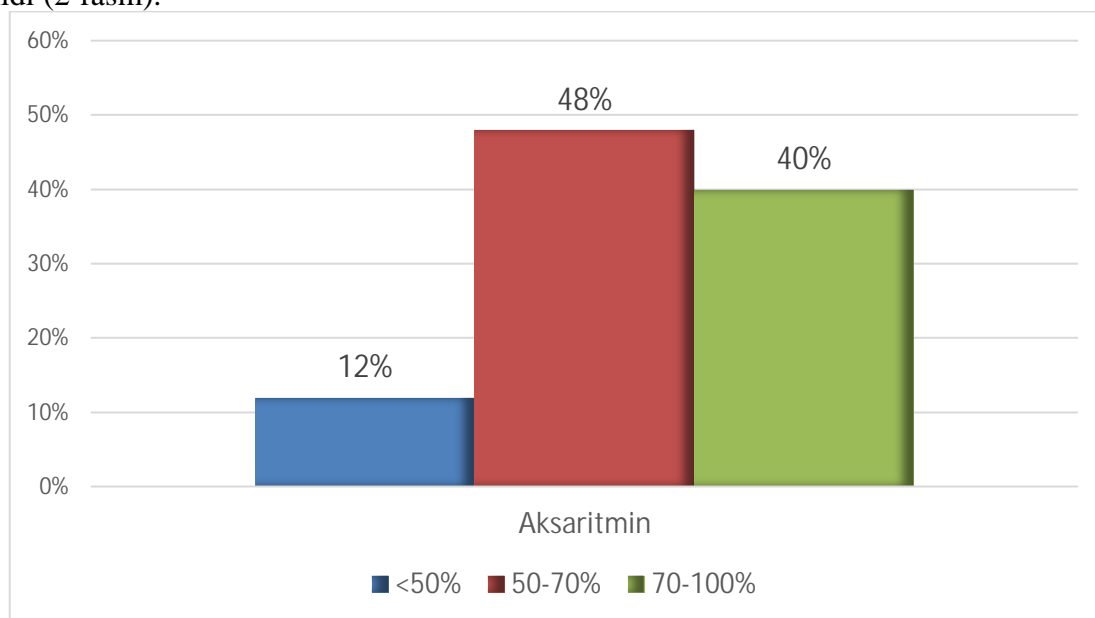
Natijalarni statistik qayta ishlash Biostat dasturi yordamida amalga oshirildi. Ma'lumotlarga statistik ishlov berishda Student t-testi va xi-kvadratidan foydalanilgan. Olingan natijalar $M \pm m$ shaklida keltirilgan. Farqlar $p < 0.05$ da statistik ahamiyatga ega deb hisoblandi.

Tadqiqot natijalari: Bemorlarda uchraydigan asosiy kasallik gipertoniya kasalligi (GK) bo'lib, u 37 (74%) bemorda kuzatilgan. Yana 12 (24%) bemorda o'choqli surunkali miokardit tashxislangan. Bundan tashqari, 1 (2%) bemorda asosiy tashxis avtonom nerv tizimining somatoform disfunktsiyasi edi (1-rasm).



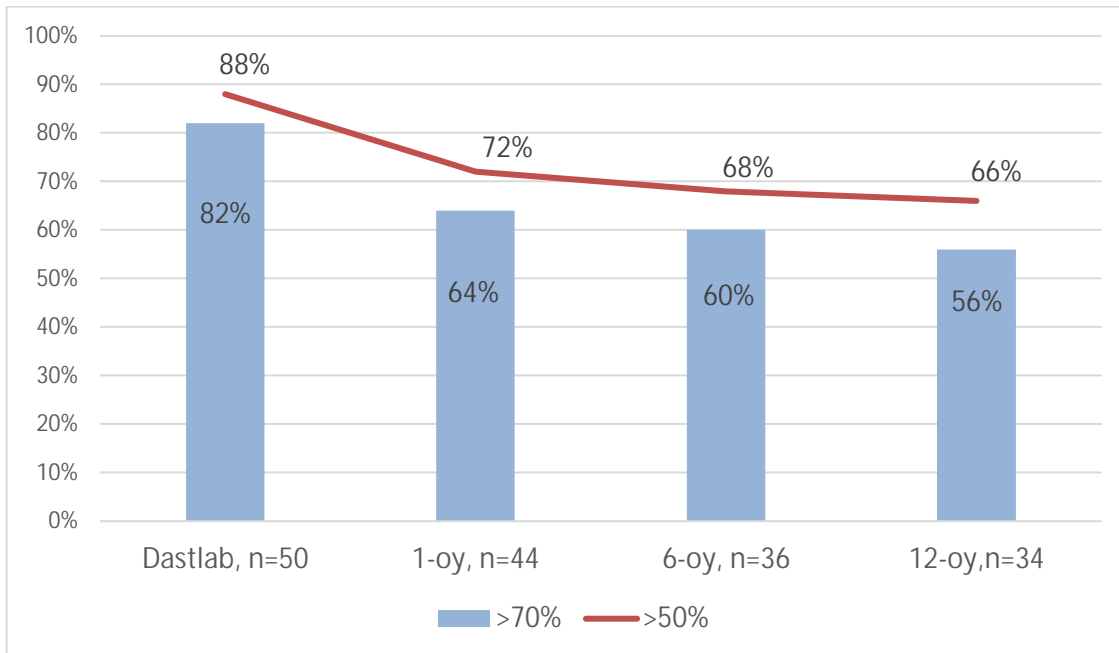
1-rasm. Bemorlarning etiologiyasi bo'yicha taqsimlanishi

4-5-kunlarda o'tkazilgan preparatning AAS tahlili shuni ko'rsatdiki, kuniga 75 mg dozada aksaritmin 50 bemorning 41 (82%) da AAS ko'rsatdi, ulardan 18 (36%) bemorda qorinchalar ektopik faolligini to'liq bostirilishi kuzatildi. 9 (18%) bemorda QE soni 50% dan kamroqqa kamaydi yoki o'zgarmadi va bu bemorlarda kuniga 75 mg dozada preparatning ta'siri qoniqarsiz yoki samarasiz deb topildi. Ulardan 5 ta holatda preparatga bardoshlilik yaxshi bo'lganligi tufayli biz dozani bosqichma-bosqich oshirdik. 4 ta holatda aksaritminning sutkalik dozasi 100 mg/kunga, boshqa holatda 112,5 mg/kunga oshirildi. Shu bilan birga, ikkita holatda to'liq AAS, bir holatda ijobiy AAS olingan. Shunday qilib, kuniga 75-112,5 mg dozada aksaritminning QE lariga umumiy ta'siri 88% ni tashkil etdi. Aksaritmindagi ijobiy AAS bo'lmagan 6 bemor IC sinfidan boshqa AAP ga o'tkazildi (2-rasm).



2-rasm. Qorinchalar ekstrasistoliyasida aksaritminning samaradorligi (3-4 kun)

Preparat AAS ning dinamik monitoringi shuni ko'rsatdiki, aksaritmini qabul boshlangandan (n=44) 1 oydan so'ng 36 (72%) bemorlarda ijobiy AAS, shu jumladan 32 ta holatda yaqqol AAS aniqlangan. 8 bemorda turli sabablarga ko'ra aksaritminning samaradorligi qoniqarsiz edi. Keyingi bosqichda (6 oy) ijobiy AAS 34 (68%) bemorda saqlanib qoldi, shu jumladan. 30 ta holatda yaqqol AAS aniqlangan. 2 bemorda preparatning AAS darajasi dastlabki holatning 50% dan past edi. Bir yil o'tgach, ijobiy AAS 33 (66%) holatda kuzatildi (shu jumladan, 66,7% hollarda yaqqol AAS) (3-rasm).



3-rasm. Turli bosqichlarda aksaritminning ijobiy antiaritmik samaradorligi

Tadqiqot avvalida P to'liqining kengligi, R-R intervallari, PQ, QRS, QT va QTc kabi ko'rsatkichlarni o'lchaydigan 12 tarmoqli EKG olingan. Barcha ko'rsatkichlar o'tkir dori sinovi boshlanganidan keyin 2 soatdan keyin yana baholandi. Aksaritmini 50 mg dozada qabul qilish bo'lmachalar, AV tuguni va Gis-Purkinye tizimi orqali impulslarning tezligini sezilarsiz sekinlashtirishi aniqlandi, bu EKG da P to'liqini, PQ oralig'i va QRS kompleksi kengligi ko'payishi bilan aks etadi. Shu bilan birga aksaritmin qabuli QT oralig'ini deyarli o'zgartirmaydi. Xuddi shu tendentsiya yil davomida saqlanib qoldi (2-jadval). 12 oydan so'ng aksaritmini qabul qilishda Gis tutami oyoqchalari noto'liq yoki to'liq qamali yangi holatlari kuzatilmaganligi aniqlandi.

2-jadval.

Aksaritminning EKG ko'rsatkichlariga ta'siri dinamikasi

Ko'rsatkichlar	Dastlab	1-oyda	O'zgarish,%	12-oyda	O'zgarish,%
YuQS, /min	80,7	85,5	+5,9%	86,2	+6,8%
R-R	743	708	-4,7%	702	-4,5%
P, ms	82,5	87,1	+5,6%	87,2	+5,7%
PQ, ms	152,8	163,7	+7,1%	165,4	+8,2%
QRS, ms	80,2	85,7	+6,9%	86,1	+7,4%
QT, ms	397,5	401,5	+1,0%	400,7	+0,8%

p>0,05

Dori vositalarining tolerantligi. 7 (14%) bemorda kuniga 75 mg dozada aksaritmini qabul qilishda turli darajadagi nojo'ya ta'sirlar kuzatildi. Ular yurakdan tashqari nojo'ya ta'sirlar edi: bosh aylanishi, bosh og'rig'i, nigoh fiksatsiyasining buzilishi, ko'ngil aynish. Keyingi bosqichlar

davomida nojo'ya ta'sirlarning yangi holatlari kuzatilmadi va preparatni qabul qilishdan bosh tortganlar bo'lmadi (3-jadval).

Preparatning xavfsizligini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, yurak tomonidan sezilarli nojo'ya ta'sirlar mavjud emas: Gis tutami oyoqlari qamali yoki QRS kompleksining 25% dan ko'proq kengayishi holatlari aniqlanmadi.

3-jadval.

Bemorlarning aksaritminga bardoshliligi (75 mg/kun)

Bardoshlilik	Dastlab	1-oy	12-oy
Juda yaxshi	43 (86%)	42 (84%)	42 (84%)
Yaxshi	5 (10%)	8 (16%)	8 (16%)
Qoniqarli	2 (4%)	0	0
Qoniqarsiz	0	0	0
O'ta qoniqarsiz	0	0	0

Xulosalar:

1. Aksaritmin 75-112,5 mg/kun dozada qorincha ekstrasistoliyasi bo'lgan bemorlarning 88% da ijobiy AAS (>50%) ga ega. Preparatning AAS uzoq muddatli foydalanishda ham ancha yuqori bo'lib qoldi (1 oyda: 72%, 6 oyda: 68%, 12 oyda: 66%).

2. EKG parametrlarini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, umuman olganda, aksaritminning elektrofiziologik ta'siri IC sinfiga to'g'ri keladi, ammo bu guruhdagi ko'pchilik dori vositalaridan farqli o'laroq, aksaritmin QRS kompleksining davomiyligini kamroq darajada oshiradi. Aksaritminni qabul qilishda ExoKG parametrlari deyarli o'zgarishsiz qoldi.

3. Bemorlarning preparatga bardoshliligi asosan "juda yaxshi" (86%) yoki "yaxshi" (10%) deb baholandi, bu bemorlarga dori-darmonlarni uzoq vaqt qabul qilish va kerak bo'lganda dozani oshirish imkonini berdi.

Adabiyotlar:

1. Mendis, Shanthi, Puska, Pekka, Norrving, B, World Health Organization, World Heart Federation. et al. (2011). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control / edited by: Shanthi Mendis ... [et al.]. World Health Organization.

2. Внезапная сердечная смерть. Рекомендации Европейского кардиологического общества (ред. проф. Н.А. Мазур). – М: Медпрактика-М, - 2003.- 148 с.

3. Myerburg R.J., Kessler K.M., Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and timedependence of risk. Circulation, 1992; 85: 12-20.

4. Соколов С.Ф. Результаты клинического изучения препарата аллапинин и современные подходы к лечению больных с нарушениями ритма сердца. Вестник аритмологии. 2011;64(64):60-70.

5. Мрочек А.Г., Губарь Е.Н. Эффективность аллапинина у больных ибс с различными нарушениями ритма. Российский кардиологический журнал. 2010;(5):116-121.

6. Джахангиров Ф.Н., Касимова К.Р. Доклиническое токсикологическое исследование суммы алкалоидов из Aconitum Septentrionale (Аксаритмин). Инфекция, иммунитет и фармакология. -2009; 1: 26-30.

7. Джахангиров Ф.Н., Касимова К.Р. Изучение острой токсичности и противоаритмической активности суммы алкалоидов из Aconitum Septentrionale (Аксаритмин). Фармацевтический вестник Узбекистана, №2, 2009 г; стр. 67-70.