https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-140-147
УДК 615.03

Check for updates

CC BY 4.0

Оригинальная статья / Research article

Изучение фармакокинетики пролонгированного антиаритмического препарата лаппаконитина гидробромида (Аллафорте®, АО «Фармцентр ВИЛАР», Россия)

О. А. Арчакова[1]*, Н. С. Багаева[1], Т. Н. Комаров[1,2], А. В. Рогов[3], Д. С. Щелгачева[1], А. В. Суворова[1], П. К. Карнакова[1,4], П. А. Карпова[1,4], И. Е. Шохин[1,2]

[1] ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА»), 117246, Россия, г. Москва, Научный пр., д. 20, стр. 3
[2] ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ), 115409, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 31
[3] АО «Фармцентр ВИЛАР», 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 29
[4] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

***Контактное лицо:** Ольга А. Арчакова. **E-mail:** o.archakova@cpha.ru

ORCID: О. А. Арчакова – https://orcid.org/0000-0001-6621-1060; Н. С. Багаева – https://orcid.org/0000-0001-7496-8186;
Т. Н. Комаров – https://orcid.org/0000-0001-8354-7877; А. В. Рогов – https://orcid.org/0000-0001-8791-1971; Д. С. Щелгачева – https://orcid.org/0000-0003-4894-7001;
А. В. Суворова – https://orcid.org/0000-0003-2611-501X; П. К. Карнакова – https://orcid.org/0000-0002-7518-0777; П. А. Карпова – https://orcid.org/0000-0001-6777-5976;
И. Е. Шохин – https://orcid.org/0000-0002-1185-8630.

Статья поступила: 14.12.2021 **Статья принята в печать:** 04.02.2022 **Статья опубликована:** 25.02.2022

Резюме

Введение. Аллафорте® (АО «Фармцентр ВИЛАР») – отечественный антиаритмический лекарственный препарат, обладающий пролонгированным действием. По сравнению с аналогичными препаратами, зарегистрированными на территории Российской Федерации, лекарственная форма препарата Аллафорте® обеспечивает уменьшение кратности приема лекарственного препарата, а также снижает риск развития побочных эффектов, что является актуальным при приеме антиаритмических препаратов класса IC. Однако фармакокинетика данного препарата не была ранее изучена на людях, что привело к необходимости ее полноценного изучения для обеспечения максимальной эффективности и безопасности терапии аритмии.

Цель. Целью исследования является изучение фармакокинетики лекарственного препарата Аллафорте®, таблетки пролонгированного действия 25 мг (АО «Фармцентр ВИЛАР», Россия).

Материалы и методы. Концентрации лаппаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллаппаконитина в плазме крови здоровых добровольцев определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Фармакокинетические параметры вычислены с помощью программного обеспечения R Project 3.5.1 (расширение «bear», версия 2.8.3-2), разработчики Hsin-ya Lee и Yung-jin Lee, Тайвань.

Результаты и обсуждение. Рассчитаны основные фармакокинетические параметры лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина, а также построены усредненные фармакокинетические профили (в линейных и полулогарифмических координатах) лаппаконитина и его метаболита N-дезацетиллаппаконитина после однократного приема исследуемого препарата. Средние значения максимальных концентраций (C_{max}), определяемых в плазме крови добровольцев после приема исследуемого препарата Аллафорте®, составляют 5,09 ± 4,07 нг/мл для лаппаконитина и 11,66 ± 6,21 нг/мл для N-дезацетиллаппаконитина (Mean ± SD). Время достижения максимальных концентраций лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина (T_{max}) составляет 4,43 ± 3,54 часа и 4,04 ± 2,18 часа соответственно. Средние значения площадей под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке *t* (AUC_{0-t}) и площади под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) исследуемого препарата Аллафорте® составляют 42,96 ± 34,48 нг · ч/мл и 71,24 ± 43,20 нг · ч/мл соответственно (лаппаконитин); 167,42 ± 114,41 нг · ч/мл и 189,42 ± 115,20 нг · ч/мл, соответственно (N-дезацетиллаппаконитин). Исследуемый препарат элиминировался из плазмы крови со средним значениями периода полувыведения ($T_{1/2}$) 8,45 ± 5,10 часа для лаппаконитина и 9,04 ± 2,57 часа для N-дезацетиллаппаконитина.

Заключение. Проведено изучение фармакокинетики препарата Аллафорте®, таблетки пролонгированного действия 25 мг (АО «Фармцентр ВИЛАР») при однократном применении с участием здоровых добровольцев. Полученные данные позволяют обеспечить проведение эффективной терапии аритмии исследуемым препаратом, минимизировав вероятность возникновения побочных эффектов.

Ключевые слова: лаппаконитин, N-дезацетиллаппаконитин, Аллафорте®, плазма, фармакокинетика, аритмия

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Т. Н. Комаров, О. А. Арчакова, Д. С. Щелгачева, А. В. Суворова, П. К. Карнакова и П. А. Карпова участвовали в проведении аналитического этапа исследования. Н. С. Багаева проводила статистическую обработку данных. А. В. Рогов и И. Е. Шохин отвечали за организационную часть исследования. Все вышеуказанные авторы участвовали в обсуждении полученных результатов в форме научной дискуссии.

Для цитирования: Арчакова О. А., Багаева Н. С., Комаров Т. Н., Рогов А. В., Щелгачева Д. С., Суворова А. В., Карнакова П. К., Карпова П. А., Шохин И. Е. Изучение фармакокинетики пролонгированного антиаритмического препарата лаппаконитина гидробромида (Аллафорте®, АО «Фармцентр ВИЛАР», Россия). *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(1):140–147. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-140-147

Pharmacokinetics Study of the Long-acting Antiarrhythmic Drug of Lappaconitine Hydrobromide (Allaforte®, JSC "Pharmcenter VILAR", Russia)

Olga A. Archakova[1]*, Natalia S. Bagaeva[1], Timofey N. Komarov[1,2], Anton V. Rogov[3], Dana S. Shchelgacheva[1], Alexandra V. Suvorova[1], Polina K. Karnakova[1,4], Polina A. Karpova[1,4], Igor E. Shohin[1,2]

© Арчакова О. А., Багаева Н. С., Комаров Т. Н., Рогов А. В., Щелгачева Д. С., Суворова А. В., Карнакова П. К., Карпова П. А., Шохин И. Е., 2022
© Archakova O. A., Bagaeva N. S., Komarov T. N., Rogov A. V., Shchelgacheva D. S., Suvorova A. V., Karnakova P. K., Karpova P. A., Shohin I. E., 2022

[1] LLC "CPHA", 20/3, Nauchny proezd, Moscow, 117246, Russia
[2] National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), 31, Kashirskoe highway, Moscow, 115409, Russia
[3] JSC "Pharmcenter VILAR", 7/29, Grina str., Moscow, 117216, Russia
[4] I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

***Corresponding author:** Olga A. Archakova. **E-mail:** o.archakova@cpha.ru

ORCID: Olga A. Archakova – https://orcid.org/0000-0001-6621-1060; Natalia S. Bagaeva – https://orcid.org/0000-0001-7496-8186; Timofey N. Komarov – https://orcid.org/0000-0001-8354-7877; Anton V. Rogov – https://orcid.org/0000-0001-8791-1971; Dana S. Shchelgacheva – https://orcid.org/0000-0003-4894-7001; Alexandra V. Suvorova – https://orcid.org/0000-0003-2611-501X; Polina K. Karnakova – https://orcid.org/0000-0002-7518-0777; Polina A. Karpova – https://orcid.org/0000-0001-6777-5976; Igor E. Shohin – https://orcid.org/0000-0002-1185-8630.

Received: 14.12.2021 **Revised:** 04.02.2022 **Published:** 25.02.2022

Abstract

Introduction. Allaforte® (JSC "Pharmcenter VILAR", Russia) is an antiarrhythmic long-acting drug. The dosage form of the drug Allaforte® provides a decrease in the frequency of taking the drug and also reduces the risk of side effects. It is relevant when taking antiarrhythmic drugs of the IC class. However, the pharmacokinetics of this drug has not been studied on humans. Therefore, it is important to fully study the pharmacokinetics to ensure the maximum efficacy and safety of arrhythmia therapy.

Aim. The aim is pharmacokinetics study of long-acting antiarrhythmic drug Allaforte® (JSC "Pharmcenter VILAR", Russia), 25 mg.

Materials and methods. Concentration of lappaconitine and its active metabolite N-desacetyllappaconitine in human plasma determinates by high performance liquid chromatography with tandem mass-spectrometry. Pharmacokinetic parameters calculated by R Project 3.5.1 software (package «bear», version 2.8.3-2), originally created by Hsin-ya Lee and Yung-jin Lee, Taiwan.

Results and discussion. Pharmacokinetic parameters of lappaconitine and N-desacetyllappaconitine were calculated. Averaged pharmacokinetic profiles (in linear and semi-log scale) of lappaconitine and N-desacetyllappaconitine after single administration under fasting were built. The means of the maximum concentrations (C_{max}) determined in the blood plasma of volunteers after single administration Allaforte® are 5.09 ± 4.07 ng/ml for lappaconitine and 11.66 ± 6.21 ng/ml for N-deacetyllappaconitine (Mean ± SD). The peak time of the maximum concentrations (T_{max}) is 4.43 ± 3.54 hours for lappaconitine and 4.04 ± 2.18 hours for N-deacetyllappaconitine. The means of the areas under the curve plasma concentration – time from 0 to 48 hours (AUC_{0-t}) and under the curve plasma concentration–time from zero to infinity ($AUC_{0-\infty}$) of Allaforte® is 42.96 ± 34.48 ng · h/ml and 71.24 ± 43.20 ng · h/ml for lappaconitine; 167.42 ± 114.41 ng · h/ml and 189.42 ± 115.20 ng · h/ml for N-deacetyllappaconitine. Allaforte® was eliminated from blood plasma with means of terminal half-life ($T_{1/2}$) 8.45 ± 5.10 hours for lappaconitine and 9.04 ± 2.57 hours for N-deacetyllappaconitine.

Conclusion. Pharmacokinetics study of long-acting antiarrhythmic drug Allaforte® (JSC "Pharmcenter VILAR", Russia) after single administration was researched. Results of the study allows to conduct an effective therapy of arrhythmia by study drug and minimize side effects.

Keywords: lappaconitine, N-desacetyllappaconitine, Allaforte®, plasma, pharmacokinetics, arrhythmya

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Timofey N. Komarov, Olga A. Archakova, Dana S. Shchelgacheva, Alexandra V. Suvorova, Polina K. Karnakova and Polina A. Karpova participated in the analytical phase of the study. Natalia S. Bagaeva carried out statistical processing of the obtained results. Anton V. Rogov and Igor E. Shohin carried out the organization of work in this direction. All the above authors participated in the discussion of the results in the format of scientific discussion.

For citation: Archakova O. A., Bagaeva N. S., Komarov T. N., Rogov A. V., Shchelgacheva D. S., Suvorova A. V., Karnakova P. K., Karpova P. A., Shohin I. E. Pharmacokinetics Study of the Long-acting Antiarrhythmic Drug of Lappaconitine Hydrobromide (Allaforte®, JSC "Pharmcenter VILAR", Russia). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration.* 2022;11(1):140–147. (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-140-147

ВВЕДЕНИЕ

Лечение и профилактика аритмий является одной из важных проблем современной кардиологии. В большинстве случаев причиной смертности являются фибрилляции предсердий (ФП), наиболее часто развивающихся как осложнения ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [1]. Более чем у 33 миллионов человек в мире выявлена фибрилляция предсердий, при этом ежегодно количество новых случаев регистрируется более чем у 5 миллионов человек. Прогнозируется удвоение заболеваемости фибрилляцией предсердий в течение следующих 20 лет, что составит к концу 2040 года в одной только Европе от 120 000 до 215 000 новых случаев в год [2, 3].

Несмотря на активно внедряющиеся в медицинскую практику хирургические методы лечения аритмий, медикаментозное лечение остается на первом месте [4]. Однако в процессе применения антиаритмических препаратов существует высокая вероятность развития тяжелых кардиальных и некардиальных побочных эффектов [2, 5, 6], частота возникновения которых пропорциональна дозе и длительности приема данных препаратов. В большинстве случаев это является причиной прекращения терапии аритмий [2]. Поэтому в настоящее время разработка эффективных и безопасных препаратов для лечения аритмий сердца является актуальной задачей здравоохранения [7].

На территории Российской Федерации уже много лет для лечения наджелудочковых и желудочковых аритмий применяются препараты лаппаконитина [8], антиаритмическая эффективность которых достигает 90 % в течение первых трех месяцев наблюдений, а к концу первого года они позволяют сохранить сердечный ритм в 57 % случаев при относительно хорошей переносимости [9]. Согласно статистике, для контроля ритма сердца препараты лаппаконитина назначаются в следующих случаях:

- в 8,9 % случаев как препарат 1-й линии пациентам без органического заболевания сердца или с минимальными структурными изменениями;

- в 19,7 % случаев как препарат 2-й линии пациентам без органического заболевания сердца или с минимальными структурными изменениями;
- в 1,8 % случаев как препарат 1-й линии при лечении пароксизмальной и персистирующей ФП у пациентов с органическим заболеванием сердца в отсутствие клинически значимой хронической сердечной недостаточности (ХСН);
- в 4,0 % случаев как препарат 2-й линии при лечении пароксизмальной и персистирующей ФП у пациентов с органическим заболеванием сердца в отсутствие клинически значимой ХСН;
- в 5,2 % случаев после изоляции устьев легочных вен [10].

Несмотря на свою высокую эффективность, препараты лаппаконитина имеют некоторые ограничения в применении пациентами [8] в связи с высокой токсичностью [11] и риском возникновения проаритмогенных [9], а также некардиальных побочных эффектов в виде головокружения, головной боли, нарушения координации движений и диплопии [12–15]. Все эти побочные явления напрямую зависят от дозы препарата, усиливаясь при ее увеличении, что определяет в ряде случаев невозможность достижения антиаритмического эффекта препарата, также зависящего от дозы [12].

В связи с этим компанией АО «Фармцентр ВИЛАР» был зарегистрирован препарат на основе лаппаконитина гидробромида Аллафорте®, пролонгированная форма которого способствует снижению риска развития нежелательных явлений лаппаконитина гидробромида и уменьшению кратности приема препарата [12, 16]. В качестве сырья для производства антиаритмического препарата Аллафорте® используются надземная часть аконита белоустого (*Aconitum leucostomum* Worosch.) и корневища с корнями аконита северного (*Aconitum septentrionale* Koelle) семейства лютиковые (*Ranunculaceae*) [17–19].

В процессе проведения дорегистрационных исследований препарата Аллафорте® не проводилось изучение фармакокинетики на людях, что может привести к ошибкам дозирования лекарственного препарата, и, как следствие, к возникновению нежелательных реакций. Поэтому было проведено пострегистрационное исследование фармакокинетики препарата Аллафорте® на здоровых добровольцах для обеспечения максимальной эффективности и безопасности терапии аритмий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический и аналитический этапы исследования фармакокинетики препарата Аллафорте®, таблетки пролонгированного действия 25 мг (АО «Фармцентр ВИЛАР», Россия), а также статистическая обработка данных проводились в рамках исследования сравнительной фармакокинетики препарата Аллафорте®, таблетки пролонгированного действия 25 мг (АО «Фармцентр ВИЛАР», Россия) и аналогичного препарата отечественного производителя.

Клинический этап исследования

В исследовании принимали участие здоровые добровольцы мужского и женского пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно.

Добровольцам устанавливался кубитальный гепаринизированный катетер на 12 часов. После установки катетера за 5–10 минут до приема препарата отбиралась исходная (0) проба крови. Под наблюдением специалистов добровольцы однократно принимали исследуемый препарат в дозе 25 мг (1 таблетка утром натощак, запивая 200 мл столовой воды (без газа). Дальнейший отбор проб крови для изучения фармакокинетики проводился через 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 ч; 80 мин; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 7, 8; 12; 24 и 48 часов после приема исследуемого препарата.

Далее отобранные образцы крови центрифугировали и затем отбирали плазму крови в отдельные промаркированные пробирки, содержащие K_2ЭДТА в качестве антикоагулянта. Все образцы плазмы крови замораживали, хранили и транспортировали в аналитическую лабораторию при температуре не выше минус 20 °С.

Аналитический этап исследования

Концентрации лаппаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллаппаконитина в плазме крови здоровых добровольцев определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) с использованием электроспрея в качестве источника ионизации. В качестве внутреннего стандарта был использован тримебутин. Детектирование лаппаконитина, N-дезацетиллаппаконитина и внутреннего стандарта тримебутина проводилось в режиме мониторинга множественных реакций. В качестве подвижной фазы использовались 0,1 % раствор муравьиной кислоты в воде с прибавлением 0,08 % аммиака (по объёму) и 0,1 % раствор муравьиной кислоты в метаноле с прибавлением 0,08 % аммиака. Анализ проводился в градиентном режиме элюирования с использованием хроматографической колонки YMC-Pack Pro C18, 100 × 2,0 мм, 3 мкм. Аналитические диапазоны составляли 0,50–50,00 нг/мл для лаппаконитина и 0,50–100,00 нг/мл для N-дезацетиллаппаконитина [20].

Статистическая обработка данных

Фармакокинетические профили изменения значений концентраций лаппаконитина и его метаболита N-дезацетиллаппаконитина в плазме крови человека во времени, зарегистрированные после приема препарата Аллафорте®, характеризовались максимальной концентрацией лекарственного вещества (C_{max}) и временем ее достижения (T_{max}), площадью под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке t (AUC_{0-t}), рас-

считанной линейно-логарифмическим методом трапеций, площадью под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$). Дополнительно определяли следующие фармакокинетические параметры: период полувыведения ($T_{1/2}$), константа скорости элиминации (K_{el}), оцениваемая по угловому коэффициенту линии регрессии, рассчитанного по методу наименьших квадратов, натуральной логарифмической концентрации по отношению ко времени получения последних значений концентрации (не менее трех) свыше нижнего предела количественного определения.

Фармакокинетические параметры вычислены с помощью программного обеспечения R Project 3.5.1 (расширение «bear», версия 2.8.3-2), разработчики Hsin-ya Lee и Yung-jin Lee, Тайвань. Распределение фармакокинетических параметров описано мерами центральной тенденции (среднее арифметическое, среднее геометрическое, медиана) и мерой разброса данных (стандартное отклонение).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакокинетические параметры лаппаконитина. Среднее значение максимальных концентраций (C_{max}), определяемых в плазме крови добровольцев после приема исследуемого препарата Аллафорте®, составляет 5,09 ± 4,07 нг/мл (Mean ± SD). Время достижения максимальной концентрации лаппаконитина (T_{max}) составляет 4,43 ± 3,54 часа. Средние значения площади под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке *t* (AUC_{0-t}) и площади под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) исследуемого препарата Аллафорте® составляют 42,96 ± 34,48 нг · ч/мл и 71,24 ± 43,20 нг · ч/мл, соответственно. Исследуемый препарат элиминировался из плазмы крови со средним значением периода полувыведения ($T_{1/2}$) 8,45 ± 5,10 часа (таблица 1).

Фармакокинетические параметры N-дезацетиллаппаконитина. Среднее значение максимальных концентраций (C_{max}), определяемых в плазме крови добровольцев после приема исследуемого препарата Аллафорте®, составляет 11,66 ± 6,21 нг/мл (Mean ± SD). Время достижения максимальной концентрации N-дезацетиллаппаконитина (Tmax) составляет 4,04 ± 2,18 часа. Средние значения площади под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до последней определяемой концентрации во временной точке *t* (AUC_{0-t}) и площади под кривой «концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) исследуемого препарата Аллафорте® составляют 167,42 ± 114,41 нг · ч/мл и 189,42 ± 115,20 нг · ч/мл, соответственно. Исследуемый препарат элиминировался из плазмы крови со средним значением периода полувыведения ($T_{1/2}$) 9,04 ± 2,57 часа (таблица 1).

Усредненные фармакокинетические профили (в линейных и полулогарифмических координатах) лаппаконитина и его метаболита N-дезацетиллаппаконитина после приема исследуемого препарата приведены на рисунках 1 и 2.

Таблица 1. Сводная таблица фармакокинетических параметров лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина после однократного приема натощак исследуемого препарата Аллафорте®

Table 1. Summary data of pharmacokinetic parameters of lappaconitine and N-desacetyllappaconitine after a single administration under fasting of Allaforte®

Фармакокинетический параметр Pharmacokinetic parameter	Лаппаконитин Lappaconitine	N-дезацетиллаппаконитин N-desacetyllappaconitine
C_{max}, нг/мл C_{max}, ng/ml		
Количество добровольцев Number of volunteers	28	28
Среднее арифметическое Mean	5,09	11,66
Среднее геометрическое Geometric Mean	4,06	10,29
Медиана Median	3,60	9,88
Стандартное отклонение SD	4,07	6,21
AUC_{0-t}, нг · ч/мл AUC_{0-t}, ng · h/ml		
Количество добровольцев Number of volunteers	28	28
Среднее арифметическое Mean	42,96	167,42
Среднее геометрическое Geometric Mean	33,18	138,59
Медиана Median	26,64	133,28
Стандартное отклонение SD	34,48	114,41
$AUC_{0-\infty}$, нг · ч/мл $AUC_{0-\infty}$, ng · h/ml		
Количество добровольцев Number of volunteers	22	26
Среднее арифметическое Mean	71,24	189,42
Среднее геометрическое Geometric Mean	58,42	158,35
Медиана Median	57,98	154,35
Стандартное отклонение SD	43,20	125,20

Фармакокинетический параметр Pharmacokinetic parameter	Лаппаконитин Lappaconitine	N-дезацетиллаппаконитин N-desacetyllappaconitine
T_{max}, ч T_{max}, h		
Количество добровольцев Number of volunteers	28	28
Среднее арифметическое Mean	4,43	4,04
Среднее геометрическое Geometric Mean	3,37	3,62
Медиана Median	2,75	4,00
Стандартное отклонение SD	3,54	2,18
K_{el}, $ч^{-1}$ K_{el}, h^{-1}		
Количество добровольцев Number of volunteers	22	26
Среднее арифметическое Mean	0,114	0,083
Среднее геометрическое Geometric Mean	0,097	0,080
Медиана Median	0,085	0,079
Стандартное отклонение SD	0,066	0,024
$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h		
Количество добровольцев Number of volunteers	22	26
Среднее арифметическое Mean	8,45	9,04
Среднее геометрическое Geometric Mean	7,17	8,70
Медиана Median	8,30	8,77
Стандартное отклонение SD	5,10	2,57

Примечание. AUC – площадь под фармакокинетической кривой; SD – стандартное отклонение.

Note. AUC – area under the pharmacokinetic curve; SD – standard deviation.

На рисунках 1 и 2 мы видим, что препарат Аллафорте® предположительно имеет двухфазную кинетику элиминации лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина, однако это может быть связано с высокой вариабельностью значений T_{max} лаппаконитина [coefficient of variation (CV) = 79,84 %] и N-дезацетиллаппаконитина (CV = 53,94 %), а также большим разбросом индивидуальных значений (от 0,75 часов до 12 часов для лаппаконитина; от 1,5 часов до 12 часов для N-дезацетиллаппаконитина).

Также можно отметить, что при приеме препарата Аллафорте® отсутствуют существенные различия в T_{max} лаппаконитина и T_{max} N-дезацетиллаппаконитина (критерий Вилкоксона, $p > 0,05$). Это может приводить к усилению терапевтического эффекта в момент достижения максимальных концентраций лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина в плазме крови пациентов.

Площадь под фармакокинетической кривой N-дезацетиллаппаконитина в 3,9 раза выше, чем у лаппаконитина, что позволяет предположить низкую вероятность возникновения нежелательных лекарственных явлений, поскольку N-дезацетиллаппаконитин обладает низкой токсичностью по сравнению с лаппаконитином [21].

Также Аллафорте® по сравнению с аналогичными препаратами, зарегистрированными на территории Российской Федерации, имеет более длительные время достижения максимальной концентрации в крови (4,43 ± 3,54 часа) и период полувыведения лаппаконитина (8,45 ± 5,10 часа). Для сравнения T_{max} и $T_{1/2}$ лаппаконитина, входящего в состав препарата Аллапинин®, составляют 1,5 часа и 1,17–2,4 часа соответственно [21]. Следовательно, применение препарата Аллафорте® может снизить кратность дозирования.

Полученные результаты исследования фармакокинетики необходимо сопоставить с исследованиями фармакодинамики, что позволит скорректировать режим дозирования препарата Аллафорте® [22]. Однако значения периода полувыведения лаппаконитина из полученных нами данных варьировались от 2,71 до 22,74 часов (CV = 60,39 %), поэтому необходимо обеспечить индивидуальный подход к выбору режима дозирования и при возможности проводить терапевтический лекарственный мониторинг при приеме препарата Аллафорте® для обеспечения эффективной и безопасной терапии аритмий [23–26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено изучение фармакокинетики препарата Аллафорте®, таблетки пролонгированного действия 25 мг (АО «Фармцентр ВИЛАР») при однократном применении с участием здоровых добровольцев. По полученным в ходе аналитического этапа исследования концентрациям лаппаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллаппаконитина были рассчитаны основные фармакокинетические параметры, а также построены усредненные фармакокинетические профили (в линейных и полулогарифмических координатах) исследуемых веществ после однократного приема пролонгированного препарата Аллафорте®. Полученные данные позволяют обеспечить проведение эффективной терапии аритмий исследуемым препаратом, минимизировав вероятность возникновения побочных эффектов.

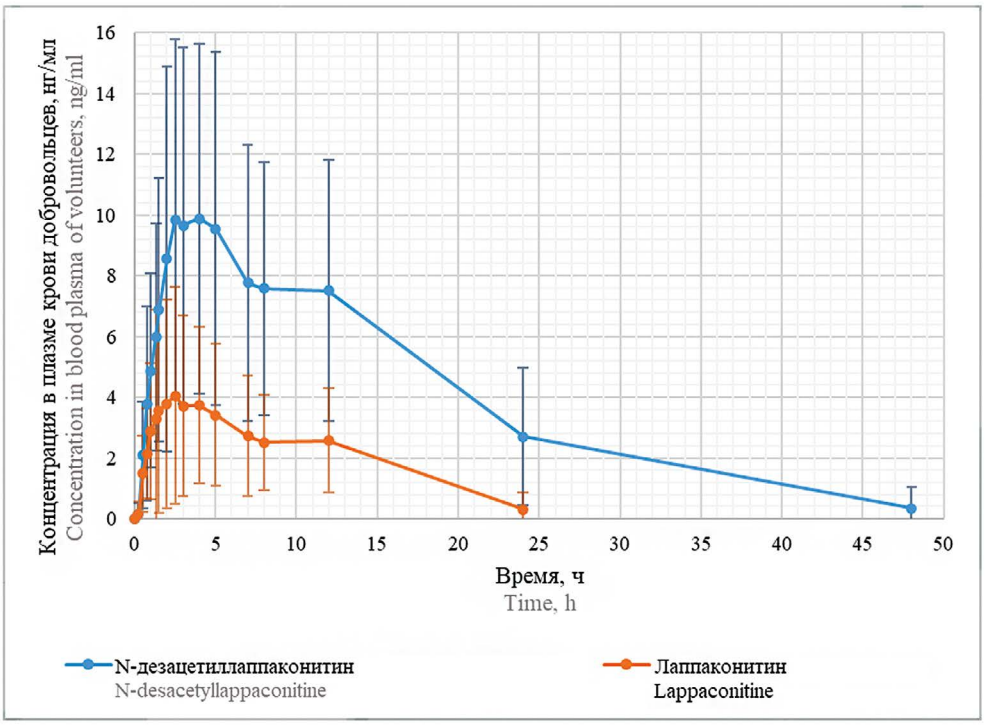

Рисунок 1. **Усредненные фармакокинетические профили (в линейных координатах со стандартными отклонениями) лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина после однократного приема исследуемого препарата Аллафорте®, 25 мг**

Figure 1. **Average pharmacokinetic profiles (in linear scale with standard deviations) of lappaconitine and N-desacetyllappaconitine after single administration under fasting of Allaforte®, 25 mg**

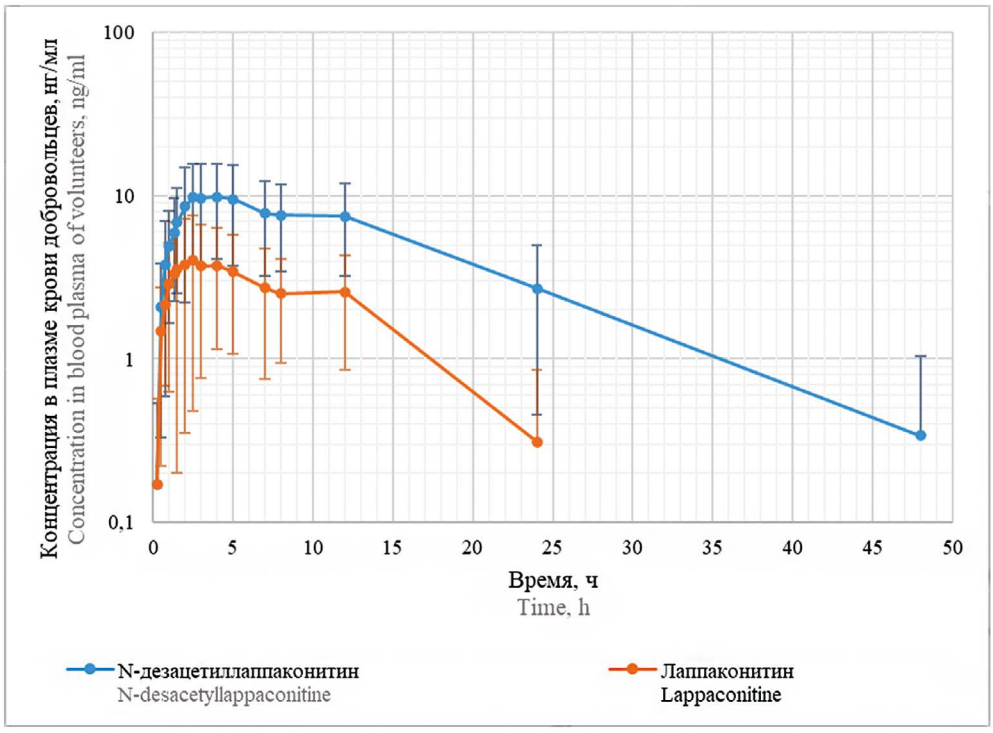

Рисунок 2. **Усредненные фармакокинетические профили (в полулогарифмических координатах со стандартными отклонениями) лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина после однократного приема исследуемого препарата Аллафорте®, 25 мг**

Figure 2. **Average pharmacokinetic profiles (in semi-log scale with standard deviations) of lappaconitine and N-desacetyllappaconitine after single administration under fasting of Allaforte®, 25 mg**

ЛИТЕРАТУРА

1. Рыбакова Т. А., Столярова В. В., Назаркина М. Г., Лещанкина Н. Ю. Анализ результатов пятилетнего наблюдения за больными с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, получающими профилактическую антиаритмическую терапию. *Российский кардиологический журнал*. 2018;7:67–72. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-7-67-72.
2. Гаглоева Д. А., Миронов Н. Ю., Лайович Л. Ю., Миронова Н. А., Голицын С. П. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению. *Кардиологический вестник*. 2021;16(2):5–14. DOI: 10.17116/Cardiobulletin2021160215.
3. Shkolnikova M. A., Jdanov D. A., Ildarova R. A., Shcherbakova N. V., Polyakova E. B., Mikhaylov E. N., Shalnova S. A., Shkolnikov V. M. Atrial Fibrillation Among Russian Men and Women Aged 55 Years and Older: Prevalence, Mortality, and Associations with Biomarkers in a Population-Based Study. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*. 2020;17(2):74–84.
4. Валиев Н. В., Азизова М. А., Отаева Ш. А., Садиков А. З., Сагдуллаев Ш. Ш. Стандартизация субстанции препарата аксаритмин. *Фармацевтический вестник Узбекистана*. 2017;1:56–60.
5. Канорский С. Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор стратегии, антиаритмических препаратов и схем лечения. *Лечащий Врач*. 2012;7:66–70.
6. Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Гасендич Е. С., Эль-Хатиб М. А., Реутова Н. О. О вопросах безопасности применения антиаритмических препаратов. *Университетская клиника*. 2018;28(3):68–77.
7. Миронов Н. Ю., Юричева Ю. А., Влодзяновский В. В., Соколов С. Ф., Дзаурова Х. М., Голицын С. П., Шубик Ю. В., Берман М. В., Медведев М. М., Ривин А. Е., Пархомчук Д. С., Барыбин А. Е., Баландин Д. А., Баталов Р. Е., Терехов Д. С., Евстифеев И. В., Кильдеев И. Р., Пятаева О. В., Зенин С. А. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(2):193–199. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-03-05.
8. Мрочек А. Г., Губарь Е. Н. Эффективность аллапинина у больных ИБС с различными нарушениями ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2010;5(85):116–121.
9. Потапова К. В., Носов В. П., Королёва Л. Ю., Аминева Н. В. Современные аспекты лечения трепетания предсердий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(2):127–133. DOI: 10.17116/kardio202013021127.
10. Шубик Ю. В., Медведев М. М., Михайлов Е. Н., Гасымова Н. З., Гиляров М. Ю. Лечение фибрилляции предсердий в России: реальная клиническая практика и рекомендации. *Вестник аритмологии*. 2021;28(2):55-63. DOI: 10.35336/VA-2021-2-55-63.
11. Cheremnykh K. P., Savel'ev V. A., Shkurko O. P., Shults E. E. Synthesis of Hybrid Molecules Containing Pyrimidine and Diterpene Alkaloid Lappaconitine Fragments. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2018;54(12):1131–1138. DOI: 10.1007/s10593-019-02404-w.
12. 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;6(2):29–37.
13. Sanoev Z. I., Khamroev T. T., Djaxangirov F. N., Sadikov A. Z., Sagdullaev S. S. Antiarrhythmic Activity of N-Deacety lappaconitine when Administered Orally. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2021;25(2):2339–2346.
14. Дощицин В. Л., Сыров А. В., Павлова Т. В. Применение антиаритмических препаратов: рекомендации и реальная клиническая практика. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):86–94.
15. Стуров Н. В., Сыров А. В., Кобыляну Г. Н., Прокофьева Е. Б., Бериша А., Фрейре Да Сильва Т., Котидис И., Беликов И. И. Рациональная фармакотерапия некоторых нарушений ритма сердца на амбулаторном уровне. *Трудный пациент*. 2018;16(12):6–10.
16. Канорский С. Г., Коваленко Ю. С. Современная фармакотерапия фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2017;7(147):171–177. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-171-177.
17. Nie J., Wang F., Ji T., Zhao J., Zhao F. Assessment of *in vitro* Cardiotoxicity of Extract Fractions and Diterpene Alkaloids from *Aconitum Leucostomum Worosch*: A Short Communication. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2017;137:84–89. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.01.003.
18. Жигунова С. Н., Ибатуллина З. А., Михайленко О. И., Федоров Н. И. Запасы подземной части *Aconitum septentrionale* (*Ranunculaceae*) в сосново-березовых лесах и на вырубках Южного Урала. *Растительные ресурсы*. 2017;53(3):357–371.
19. Самородов В. В. Средство для лечения аритмии сердца. Патент РФ на изобретение № RU 2513580 C1. 20.04.2014. Доступно по: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_37445337_55047738.pdf Ссылка активна на 20.01.2022.
20. Арчакова О. А., Комаров Т. Н., Рогов А. В., Щелгачева Д. С., Алешина А. В., Багаева Н. С., Шохин И. Е. Определение лаппаконитина, дитерпенового алкалоида, получаемого из растений *Aconitum leucostomum*, и его активного метаболита N-дезацетиллаппаконитина в плазме крови и в цельной крови человека. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(3):105–113. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-105-113.
21. Соколов С. Ф. Результаты клинического изучения препарата аллапинин и современные подходы к лечению больных с нарушениями ритма сердца. *Вестник аритмологии*. 2011;64:60–70.
22. Grover A., Benet L. Z. Intermittent Drug Dosing Intervals Guided by the Operational Multiple Dosing Half Lives for Predictable Plasma Accumulation and Fluctuation. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2011;38(3):369–383. DOI: 10.1007/s10928-011-9198-0.
23. Соколов А. В., Тищенкова И. Ф., Белоусов Ю. Б. Оптимизация фармакотерапии на основе терапевтического лекарственного мониторинга. *Лечебное дело*. 2004;3:34–39.
24. Doki K., Shirayama Y., Sekiguchi Y., Aonuma K., Kohda Y., Homma M. Optimal Sampling Time and Clinical Implication of the SCN5A Promoter Haplotype in Propafenone Therapeutic Drug Monitoring. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;74(10):1273–1279. DOI: 10.1007/s00228-018-2541-2.
25. Gui Y., Lu Y., Li S., Zhang M., Duan X., Liu C. C., Jia J., Liu G. Direct Analysis in Real Time-mass Spectrometry for Rapid Quantification of Five Anti-arrhythmic Drugs in Human Serum: Application to Therapeutic Drug Monitoring. *Scientific Reports*. 2020;10(1)1–10. DOI: 10.1038/s41598-020-72490-w.
26. Rahman M., Couchman L., Povstyan V., Bainbridge V., Kipper K., El-Nahhas T., Johnston A., Holt D. Rapid Quantitation of Flecainide in Human Plasma for Therapeutic Drug Monitoring Using Liquid Chromatography and Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2019;41(3):391–395. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000586.

REFERENCES

1. Rybakova T. A., Stolyarova V. V., Nazarkina M. G., Leschankina N. Yu. Analysis of the Results of a Five-Year Patients Follow-up In Paroxysmal Atrial Fibrillation Treated with Antiarrhythmics. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;7:67–72. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2018-7-67-72.
2. Gagloeva D. A., Mironov N. Yu., Lajovich L. Yu., Mironova N. A., Golitsyn S. P. Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure: Interrelationship and Approaches to Treatment. *Kardiologicheskiy vestnik = Russian Cardiology Bulletin*. 2021;16(2):5–14. (In Russ.) DOI: 10.17116/Cardiobulletin2021160215.

3. Shkolnikova M. A., Jdanov D. A., Ildarova R. A., Shcherbakova N. V., Polyakova E. B., Mikhaylov E. N., Shalnova S. A., Shkolnikov V. M. Atrial Fibrillation Among Russian Men and Women Aged 55 Years and Older: Prevalence, Mortality, and Associations with Biomarkers in a Population-Based Study. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*. 2020;17(2):74–84.
4. Valiev N. V., Azizova M. A., Otaeva Sh. A., Sadikov A. Z., Sagdullaev Sh. Sh. Standardization of the Drug Substance Axaritmin. *Farmatsevticheskiy vestnik Uzbekistana*. 2017;1:56–60. (In Russ.)
5. Kanorskiy S. G. Modern Drug Therapy for Atrial Fibrillation: The Choice of Strategy, Antiarrhythmic Drugs and Treatment Regimens. *Lechashchiy Vrach*. 2012;7:66–70. (In Russ.)
6. Vatutin N. T., Taradin G. G., Gasendich E. S., El'-Khatib M. A., Reutova N. O. On The Safety Issues of The Use of Antiarrhythmic Drugs. *Universitetskaya klinika*. 2018;3(28):68–77. (In Russ.)
7. Mironov N. Y., Yuricheva Y. A., Vlodzyanovskiy V. V., Sokolov S. F., Dzaurova K. M., Golitsyn S. P., Shubik Y. V., Berman M. V., Medvedev M. M., Rivin A. E., Parkhomchuk D. S., Barybin A. E., Balandin D. A., Batalov R. E., Terekhov D. S., Evstifeev I. V., Kildeev I. R., Pyataeva O. V., Zenin S. A. Safety and Effectiveness of Pharmacologic Conversion of Atrial Fibrillation and Flutter: Results of Multicenter Trial. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2021;17(2):193–199. (In Russ.) DOI: 10.20996/1819-6446-2021-03-05.
8. Mrochek A. G., Gubar' E. N. Allapinine Effectiveness in Patients with Coronary Heart Disease and Cardiac Arrhythmias. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2010;5(85):116–121. (In Russ.)
9. Potapova K. V., Nosov V. P., Koroleva L. Yu., Amineva N. V. Modern Aspects to the Management of Atrial Flutter. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2020;13(2):127–133. DOI: 10.17116/kardio202013021127.
10. Shubik Yu. V., Medvedev M. M., Mikhaylov E. N., Gasymova N. Z., Gilyarov M. Yu. Management of Atrial Fibrillation in Russia: Real Clinical Practice and Current Clinical Guidelines. *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology*. 2021;28(2):55–63. (In Russ.) DOI: 10.35336/VA-2021-2-55-63.
11. Cheremnykh K. P., Savel'ev V. A., Shkurko O. P., Shults E. E. Synthesis of Hybrid Molecules Containing Pyrimidine and Diterpene Alkaloid Lappaconitine Fragments. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2018;54(12):1131–1138. DOI: 10.1007/s10593-019-02404-w.
12. Sokolov S. F., Belyaeva M. M., Bakalov S. A., Golitsyn S. P. Lappaconitine Hydrobromide and Its Sustained-Release Form in Case of Ventricular Premature Beats in Patients without Organic Heart Disease: Efficiency and Safety. *Kardiologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie = Cardiology: News, Opinions, Training*. 2018;2(17):29–37. (In Russ.)
13. Sanoev Z. I., Khamroev T. T., Djaxangirov F. N., Sadikov A. Z., Sagdullaev S. S. Antiarrhythmic Activity of N-Deacety lappaconitine when Administered Orally. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2021;25(2):2339–2346.
14. Doshchitsin V. L., Syrov A. V., Pavlova T. V. The Use of Antiarrhythmic Drugs: Guidelines and Actual Clinical Practice. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):86–94. (In Russ.)
15. Sturov N. V., Syrov A. V., Kobylyanu G. N., Prokofieva E. B., Berisha A., Freire Da Silva T., Kotidis I., Belikov I. I. Rational Pharmacotherapy of Some Cardiac Arrhythmias in Outpatients. *Trudnyj Pacient*. 2018;16(12):6–10. (In Russ.)
16. Kanorskiy S. G., Kovalenko Yu. S. State of the Art Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2017;7(147):171–177. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-171-177.
17. Nie J., Wang F., Ji T., Zhao J., Zhao F. Assessment of *in vitro* Cardiotoxicity of Extract Fractions and Diterpene Alkaloids from *Aconitum Leucostomum Worosch*: A Short Communication. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2017;137:84–89. DOI: 10.1016/j.jpba.2017.01.003.
18. Zhigunova S. N., Ibatullina Z. A., Mikhaylenko O. I., Fedorov N. I. Stock of *Aconitum Septentrionale* (*Ranunculaceae*) Underground Parts in the Pine-Birch Forests and Fellings of the Southern Urals. *Rastitel'nye resursy*. 2017;53(3):357–371. (In Russ.)
19. Samorodov V. V. *Sredstvo dlya lecheniya aritmii serdtsa* [Drug Preparation for the Treating Cardiac Arrhythmia]. Patent RUS № 2513580 C1. 20.04.2014. Available at: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_37445337_55047738.pdf Accessed: 20.01.2022. (In Russ.)
20. Archakova O. A., Komarov T. N., Rogov A. V., Shchelgacheva D. S., Aleshina A. V., Bagaeva N. S., Shohin I. E. Determination of Lappaconitin, Diterpene Alkaloide Obtained from Plants *Aconitum leucostomum*, and its Active Metabolite N-desacetyllappaconitin in Human Plasma and Blood. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2021;10(3):105–113. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-105-113.
21. Sokolov S. F. Results of Clinical Studies of Allapinin and Up-To-Date Approaches to Treatment of Patients with Cardiac Arrhythmias. *Vestnik aritmologii*. 2011;64:60–70. (In Russ.)
22. Grover A., Benet L. Z. Intermittent Drug Dosing Intervals Guided by the Operational Multiple Dosing Half Lives for Predictable Plasma Accumulation and Fluctuation. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2011;38(3):369–383. DOI: 10.1007/s10928-011-9198-0.
23. Sokolov A. V., Tishchenkova I. F., Belousov Yu. B. Optimization of Pharmacotherapy Based on Therapeutic Drug Monitoring. *Lechebnoe Delo*. 2004;3:34–39. (In Russ.)
24. Doki K., Shirayama Y., Sekiguchi Y., Aonuma K., Kohda Y., Homma M. Optimal Sampling Time and Clinical Implication of the SCN5A Promoter Haplotype in Propafenone Therapeutic Drug Monitoring. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;74(10):1273–1279. DOI: 10.1007/s00228-018-2541-2.
25. Gui Y., Lu Y., Li S., Zhang M., Duan X., Liu C. C., Jia J., Liu G. Direct Analysis in Real Time-mass Spectrometry for Rapid Quantification of Five Anti-arrhythmic Drugs in Human Serum: Application to Therapeutic Drug Monitoring. *Scientific Reports*. 2020;10(1)1–10. DOI: 10.1038/s41598-020-72490-w.
26. Rahman M., Couchman L., Povstyan V., Bainbridge V., Kipper K., El-Nahhas T., Johnston A., Holt D. Rapid Quantitation of Flecainide in Human Plasma for Therapeutic Drug Monitoring Using Liquid Chromatography and Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2019;41(3):391–395. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000586.