

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ**  
**О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**  
**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**  
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
на тему: «Фармопіка пацієнтів похилого віку з фібриляцією передсердь »

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 882А,  
226 «Фармація. Промислова фармація»  
Освітньої програми «Фармація»  
Скібицька А.А.

Керівник: к.мед.н., доцент Потаскалова В.С

Рецензент: к.мед.н., доцент Афанасьєва І.О.

**Київ – 2024 рік**

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Аритмії серця: визначення, класифікація, лікування.....	7
1.2. Профілактика інсульту, антикоагулянтна терапія .....	14
1.3. Ефективний контроль симптомів.....	20
1.4. Фактори ризику серцево-судинної системи та супутні захворювання. Ведення та виявлення.....	22
1.5. Довготривале лікування фібриляції передсердь.....	22
1.6. Фармакологічне лікування фібриляції.....	24
1.7. Контроль частоти ритму шлуночків.....	25
1.8. Ускладнення.....	26
1.9. РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	28
1.10. Клінічна характеристика обстеженого пацієнта з фібриляцією передсердя.....	28
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	29
3.1. Аналіз супутньої патології у пацієнтів з миготливою аритмією.	29
3.2. Аналіз історії хвороби пацієнтки похилого віку хворої на миготливу аритмію постійної форми.....	29
3.2.1. Аналіз взаємодії лікарських препаратів.....	32
3.2.2. Взаємодія вальсартану з іншими препаратами.....	35
3.2.3. Взаємодія спіронолактону з іншими препаратами.....	35
3.2.4. Взаємодія аміодарону з іншими препаратами.....	36
3.2.5. Взаємодія торасеміду з іншими лікарськими препаратами.....	38
3.2.6. Взаємодія бісопрололу з іншими препаратами.....	39
3.2.7. Взаємодія амлодипін з іншими лікарськими препаратами.....	41
ВИСНОВКИ.....	44
ПРАКТИЧНА РЕКОМЕНДАЦІЯ.....	45
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	46

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія
- АВК – антагоністи вітаміну К
- АК – антагоністи кальцію
- АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент
- АТ – артеріальний тиск
- АЧТВ – активований частковий тромбoplastиновий час
- БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II
- ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я
- ГХ – гіпертонічна хвороба
- ОАК – оральні антикоагулянти
- іАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту
- ІХС – ішемічна хвороба серця
- МА – миготлива аритмія
- МНВ – міжнародне нормалізоване відношення
- МС – метаболічний синдром
- НЛР – небажані лікарські реакції
- НОАК – нові оральні антикоагулянти
- РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
- РАС – ренін-ангіотензинова система
- САТ – систолічний артеріальний тиск
- ССЗ – серцево-судинні захворювання
- СН – серцева недостатність
- УЗД – ультразвукове дослідження
- ФВ – фракція викиду
- ФП – фібриляція передсердь
- ЦД – цукровий діабет
- ЧСС – частота серцевих скорочень
- ШКТ – шлунково-кишковий тракт

## ВСТУП

### Актуальність теми

Аритмія або порушення серцевого ритму – це група порушень, виникнення й проведення імпульсу в серцевому м'язі. До порушень серцевого ритму відносяться зміни частоти серцевих скорочень, джерела збудження пересердь і шлуночків. Відчувається аритмія як виражене уповільнення або почастищення серцебиття.

Причиною аритмій можуть бути різноманітні чинники, пов'язані з патологіями серцево-судинної, нервової систем, а також і з впливом зовнішніх факторів.

Існує багато типів аритмій, наприклад:

- Міготлива аритмія – порушення серцевого ритму, де характерне скорочення міокарду пересердь в хаотичному порядку.
- Синусова (систолічна) аритмія – патологія, яка проявляється в порушенні ритму та частоти серцевих скорочень.
- Шлуночкова аритмія – порушення серцевого ритму, відбувається у шлуночку серця. Якщо своєчасно не надати допомогу хворому існує загроза смерті.
- Пароксизмальна аритмія – тахікардія, яка виникає раптово (частота серцевих скорочень може бути від 140 до 220 ударів за хвилину) Може бути спричинена фібриляцією пересердь.

Небезпека аритмії полягає в негативному впливі на серце, зокрема це про виснаження серцевого м'яза, після якого йде збільшення розмірів порожнини серця, та погіршення функціонування клапанного апарату.

Фібриляція передсердь (миготлива аритмія) часта патологія серед пацієнтів похилого віку, яка може виявитися у хворого як супутнє захворювання, та така патологія яка може призвести до більш тяжких випадків, або ж летальних.

Виявити цю патологію можна за скаргами пацієнта, наприклад такими як: серцебиття, слабкість, напади потовиділення, запаморочення, синкопальні стани, нерегулярна серцева діяльність, дефіцит пульсу, нерегулярний пульс і т.д.

Якщо у пацієнта зафіксований перший пароксизм, то він може бути єдиним у житті нападом або рецидивом пароксизмальної ФП. Пароксизмальна фібриляція загалом триває впродовж 24 годин, а потім минає, у той час як персистуюча ФП не минає самостійно та може продовжуватися >7 днів. Тривало персистуюча фібриляція діагностується тоді, коли ФП зберігається протягом року.

Діагностувати ФП можливо завдяки скринінгові дослідженням.

У хворих віком >65-ти років – ЕКГ або ж пальпація пульсу; У хворих з транзиторною ішемічним інсультом або ішемічною атакою лікарі повинні на постійній основі проводити моніторування ЕКГ впродовж >72 год.

**Мета роботи:** Визначити напрями фармацевтичної опіки пацієнтів похилого віку з фібриляцією передсердь.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити частоту поліфармації серед пацієнтів літнього віку з фібриляцією передсердь.
2. Проаналізувати частоту ризиків розвитку небажаних лікарських взаємодій у пацієнта з фібриляцією передсердь.
3. Розробити рекомендації з фармапіки у пацієнтів з фібриляцією передсердь.

**Методи дослідження:** Аналіз історій хвороб (аналітичний), анкетування.

**Новизна та значення одержаних результатів.**

В роботі науковій вперше проведена оцінка лікарської взаємодії у пацієнта літнього віку з фібриляцією передсердь. Розроблений алгоритм контролю безпечного лікування.

**Апробація результатів:** Результати роботи представлені на циклі тематичного удосконалення лікарів «Фармакологія в практиці лікаря», 22.01.2024-02.02.2024 року.

**Структура роботи:**

Загальна кількість сторінок – 52;

Кількість розділів – 3;

Кількість додатків – 0;

Кількість використаних джерел – 47.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.2. Аритмії серця: визначення, класифікація, лікування

Серцеві аритмії – це патології, які виявлені в порушенні послідовності, сили та розладом ритмічності скорочень м'яза серця, позачерговим скороченням або передчасним. Ці патології зазвичай викликані фізіологічними неприродними порушеннями.

Така проблема може бути виявлена у будь-якому віці, що може свідчити про наявність переліку захворювань і фізіологічних порушень організму. Перебіг та поява аритмії для хворого може бути непомітною, але деякі проявляються запамороченням, відчуттям «перебоїв», які дуже неприємні і заважають людині нормально функціонувати. Проявлятися вона може навіть у здорових, на перший погляд, людей, які не мають шкідливих звичок, активні, та слідкують за своїм здоров'ям [1].

Серцевий м'яз при нормальній роботі буде скорочуватись з частотою від 60 до 80 разів за хвилину. Якщо ритм серця виходить за рамки цього, то це вже вважається патологією. При появі проблеми треба негайно звернутись до лікаря.

Симптоматика буває різною: від слабких проявів, до дуже чітких ознак захворювання.

#### **Основні симптоми:**

- Серцебиття прискорене, викликає стурбованість, деякі випадки включають в себе страх за життя та здоров'я (в момент нападу), що ще більше погіршує стан хворого;
- Після фізичних навантажень, навіть після незначних вправ, з'являється задишка, що викликає утруднене дихання;

- Присутня загальна слабкість організму, запаморочення, темніє у очах, стан може бути близький до непритомного.

У деяких важких випадках людина, все ж таки, може втратити свідомість та прийти у себе тільки через декілька хвилин, знаходячись на підлозі. В таких випадках у людини з'являється жар та приливи до голови.

### **Основні види аритмій:**

*Брадикардія* – вид порушень ритму серця, при якому у людини пульс становить менше чим 60 ударів за хвилину.

Існують різні класифікації брадикардії :

- Синоатріальна патологія виявляється найменшим значенням пульсу, та характеризується як порушенням передачі імпульсів у людини в організмі;
- Синусова брадикардія це порушення функціональної роботи синусового вузла [2].

Патологічна брадикардія за формою поділяється на види :

- Гострий варіант – який може бути пов'язаний з серцево-судинними захворюваннями чи загальною інтоксикацією; стан виникає раптово через інше захворювання, при цьому ЧСС може знизитися до критичного рівня.
- Хронічний стан – завжди пов'язаний з віком. Розвивається поступово на протязі тривалого часу, з причин природніх або хронічних патологій.

Можна ще зустріти окремо нейрогенну форму – формується при надлишковій активності блукаючого нерва [3].



### **Методи діагностики та лікування брадикардії серця:**

Характерні ознаки брадикардії (блідість, слабкий пульс, низька частота дихальних рухів) можливо виявити вже на першому прийомі у лікаря. Для підтвердження діагнозу використовуються інструментальні дослідження:

- Електрокардіограма (ЕКГ);
- Ультразвукове дослідження серця (УЗД);
- УЗД або ЕКГ з навантаженням серця – це дозволяє виявити аномалії та різні вади серця;
- Добове моніторування ЕКГ за Холертом: за допомогою цього методу можна протягом доби реєструвати АТ та динаміку серця, для цього використовують портативний апарат.

Після того, як з'ясовуються причини, приймається рішення, як саме лікувати брадикардію і чи взагалі потрібно проводити лікування. Якщо зниження ЧСС має суто фізіологічний характер, то лікування брадикардії може не проводитися. А якщо навпаки, то лікування полягає в усуненні факторів, які спричинили слабкий пульс. Відмінюються препарати, які зменшують пульс, якщо пацієнт приймав такі, але тільки якщо це не загрожує здоров'ю та життю пацієнта.

В тому випадку, якщо брадикардія пов'язана з патологіями внутрішніх органів, серця, отруєннями, системними хворобами, то тоді треба лікувати основне захворювання. Це може бути:

1. Медикаментозна терапія.
2. Хірургічне втручання – якщо є виражені симптоми брадикардії. Імплантація електрокардіостимулятора, це апарат який працює від батареї, має маленький розмір, та генерує електричні легкі імпульси, які забезпечують роботу у необхідному ритмі серцевого м'яза. Маніпуляції з електрокардіостимулятором проводяться під місцевим наркозом та малоінвазивні.

*Тахікардія* – найпоширеніший вид, проявляється збільшенням серцебиття – понад 90-100 ударів у хвилину.

#### **Причини тахікардії :**

- Серцева недостатність. Пацієнти, які хворі на тяжку гіпертонію, інфаркт міокарді, в анамнезі якщо прискорене серцебиття – компенсація серцевої недостатності. За один обсяг ослаблене серце не може викинути достатній обсяг крові, тому серцю потрібно скорочуватись декілька разів.
- Анемія. При анемії рівень в крові гемоглобіну зменшується, і воно починає битися швидше, щоб компенсувати нестачу кисню.
- Лікарські засоби. Тахікардія як побічний ефект багатьох ліків.
- Невротичні розлади. Причиною тахікардії також можуть бути панічні атаки, через це тахікардія розповсюджена у молодих людей.

Відповідно до рекомендацій з лікування тахікардії, то слід зауважувати, що хвороба має різні генези. Розглядаючи зростання ЧСС, то ми розуміємо, що маємо справу з синусовою тахікардією тому ми повинні з'ясувати в чому її причина (тиреотоксикоз із розвитком тиреотоксичного серця, знижений гемоглобін тощо). Для початку проводимо оцінку лікування зворотних причин. Якщо це неефективне, то в терапію слід додати івабрадин або  $\beta$ -блокатор, але якщо не вдалося досягти результати такою терапією, то слід призначити комбіновану терапію даними препаратами. Якщо виникають ситуації в яких призначене лікування виявляється неефективним, то призначають верапаміл або дилітазем, і в деяких випадках за потреби – катетерну абляцію.

*Миготлива аритмія* – відноситься до однієї із найпоширеніших аритмій, характеризується припиненням синхронного скорочення верхніх камер серця.

Цей розлад характерний ритмічним скороченням передсердь, під час якого у серцевій камері залишається частина крові, внаслідок чого можуть

утворюватися тромби. Такі тромби можуть спричинити ішемічний інсульт, якщо згусток утвориться в лівому передсерді.

Іноді у людини не виникає жодних симптомів при миготливій аритмії, і вона навіть не підозрює, що має таку проблему [4].

### **Типи МА :**

- Пароксизмальна – напади аритмії зазвичай припиняються без зовнішнього втручання, самостійно, і продовжуються до 48 год. Бувають випадки, коли МА тривають до 7 діб;
- Персистуюча – епізоди ФП можуть тривати понад 7 діб;
- Постійна – пацієнт разом з лікарем відзначає постійну аритмію;
- Асимптоматична – може проявлятися як зумовлене ФП ускладнення (тахікардіоміопатії або ж ішемічного інсульту) , або її можуть виявити випадково під час ЕКГ.

### **Причини МА :**

- стенокардія;
- інфаркт міокарда;
- кардіоміопатії;
- синдром слабкості синусового вузла;
- цукровий діабет;
- генетична схильність;
- метаболічні порушення;
- набуті чи вроджені вади серця;
- тиреотоксикоз;

*Екстрасистолія* – проявляється присутністю передчасного скорочення м'яза серця, це порушує загальний ритм. Якщо людина здорова, то на добу може бути до півтори тисячі скорочень. Ще це порушення ритму серця називають серцевою несвоєчасною деполяризацією.

### **Класифікація екстрасистолії :**

- Передсердна екстрасистолія. До шлуночків, синусового вузла з передсердя йде передача імпульсів.
- Атріовентрикулярна екстрасистолія. Стівбурова екстрасистола, в шлуночковому і передсердному вузлах розміщується імпульс.
- Шлуночкова екстрасистолія. В шлуночках серця, в будь-якій області виникають імпульси. Присутнє чергування паузами, але на передсердя передача не йде. Ця передача може бути лівошлуночковою та правошлуночковою.
- Синоатріальний вид аритмії. В синоатріальному сплетінні імпульс.
- Шлуночково-передсердна екстрасистолія. Біля шлуночків, передсердь, генеруються імпульси. Такі імпульси спрямовані вгору-вниз, це сприяє на зворотній кровоток [5].

### **Етіологія екстрасистолії :**

- Вживання алкоголю, наркотиків, куріння цигарок;
- Хвороби серцево-судинної системи (інфаркт міокарда, міокардит, ішемія, кардіоміопатія)
- Остеохондроз, хвороби ШКТ, анемія, онкологічні захворювання;
- Гостра та хронічна інтоксикація;
- Алергія

### **1.3. Фібриляція передсердь : визначення, епідеміологія, лікування**

**Фібриляція передсердь (миготлива аритмія)** – порушення серцевого ритму, що характеризується нерегулярним та дуже швидким скороченням міокарда. Напад супроводжується підвищеним пульсом, між ударами серця з'являються затримки, задишки та ін. [6].

Якщо у хворого постійно трапляються епізоди нападів аритмій, то їх можна віднести до різних категорій ФП (рис 1.1.)

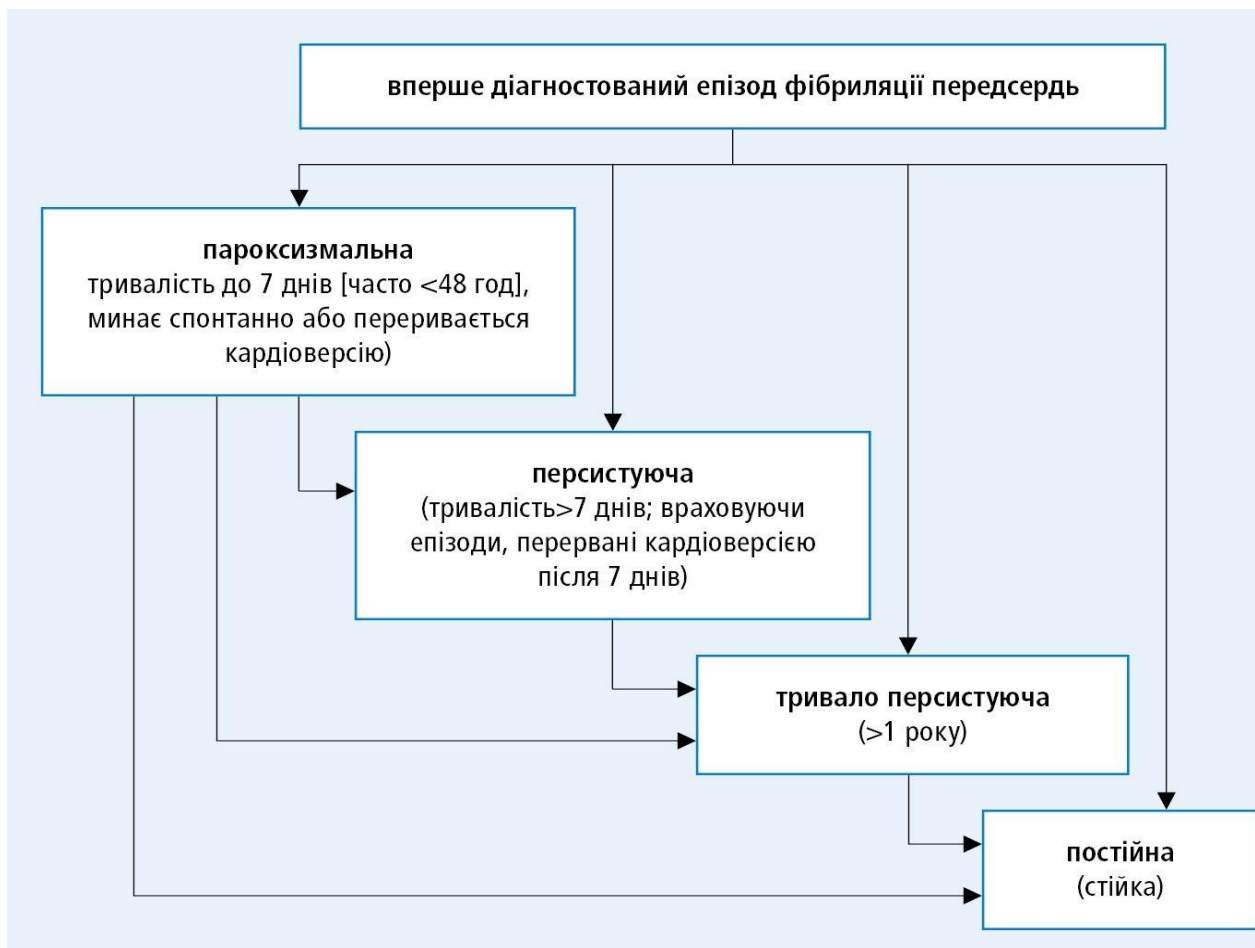


Рисунок .1.1. Класифікація ФП.

### Причини:

1) **Серцеві** – набуті вади клапанів, артеріальна гіпертензія, кардіоміопатії, перикардит, міокардит, ішемічна хвороба серця, синдром слабкості синусового вузла, амілоїдоз, гемохроматоз, новоутворення серця –

метастатичні та первинні, також дуже часто фібриляція спостерігається у пацієнтів з серцевою недостатністю незалежно від причин виникнення.

**2) Позасерцеві** – гостра інфекція, гіпотиреоз, гіпертиреоз, метаболічний синдром, заняття спортом, захворювання нирок, кофеїн, деякі лікарські речовини, ожиріння, хвороби легень, феохромоцитома, загальний наркоз.

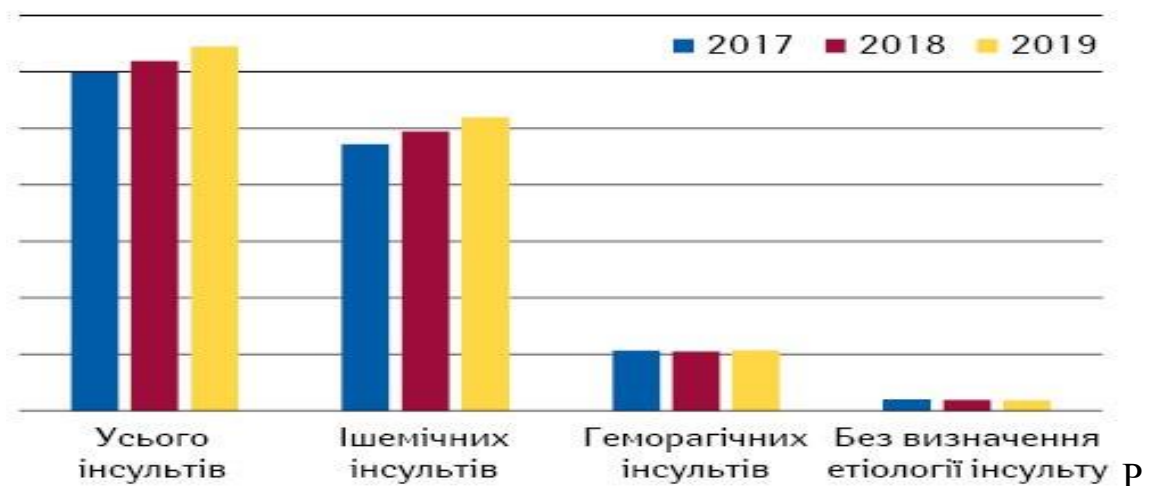
*Пароксизмальна фібриляція передсердь* у більшості випадків зустрічається у пацієнтів без органічного захворювання серця, найчастіше це можуть бути аритмії вогнищевого типу, які ініційовані імпульсами, що виникають у легеневих венах, у верхній порожнистій вені, також у вені Маршалла або ж у коронарному синусі. При постійній ФП та персистуючій органічні хвороби виявляються у більше ніж 90% випадків [7].

## **1.2. Профілактика інсульту, антикоагулянтна терапія**

Основні ризики які пов'язані з ФП, включають у себе смертність, дисфункцію лівого шлуночка, інсульт та госпіталізацію. Факт того, що ця патологія провокує підвищення ризику смертності відомо давно, а пов'язано це з тим, що у пацієнтів з ФП зазвичай наявна ще й коморбідна патологія. Крім того, може бути присутня серцева недостатність та дисфункція лівого шлуночку, а це ще більше підвищує ризики смертності серед цієї групи хворих. Дослідження доводять, що близько 10% криптогенних інсультів взаємопов'язані з ФП, так само як і 20-30% ішемічних. Проведені дослідження свідчать, що велика кількість пацієнтів без ФП після одного року з моменту, як в них стався інсульт виживають в декілька разів більше, ніж пацієнти, у яких причиною інсульту був ФП. Пов'язано це з тим, що у пацієнтів інсульт без миготливої аритмії виникає найчастіше після утворення тромбу у судинах головного мозку невеликих за діаметром, внаслідок чого незначна ділянка мозку гине. А в тому випадку, коли інсульт пов'язаний з фібриляцією передсердь, утворення тромбу відбувається в вушку лівого

передсердя, який рухається до головного мозку, що провокує закупорку великих судин, а це призводить до гибелі значної частини мозку.

Статичні дані свідчать, що в Україні кожен наступний рік збільшується частота інсультів, і одну з головних ролей займають саме ішемічні інсульти [8]. (Рис.1.2)



исунок 1.2. Статистичні дані частоти інсультів.

Якщо враховувати поширеність інсультів в Україні, фахівці вважають за потрібне правильний підбір менеджменту пацієнтів, які знаходяться у високій групі ризику, з метою зменшити кількість інсультів та запобігти такому високому рівню смертності. Згідно оновлень рекомендацій ESC/EACTS 2020 р. , запропонований повністю новий метод та підхід до менеджменту хворих на ФП та нові рекомендації до призначення лікарями антикоагулянтної терапії [9].

ABC – підхід (Atrial fibrillation Better Care) – це найкраща допомога при ФП, вона включає в себе три елементи ведення хворих з ФП: А (Anticoagulation/Avoid stroke) – це антикоагулянта профілактика та терапія інсульту, В – (Better symptom management) – найкращий контроль симптомів,

C – (Cardiovascular and Comorbidity optimization) – покращення контролю ССЗ та коморбідних станів (Рис 1.3.)

Ще одними рекомендаціями є триетапне затвердження рішень з приводу доцільності призначення нових антикоагулянтів (НОАК). З першу треба визначити, чи є у пацієнта механічні протези клапанів серця або середнього ступеня тяжкості мітральний стеноз. Якщо є, то буде одна тактика, а якщо немає, то друга. (Рис. 1.3.)



Рисунок 1.3. ABC – підхід менеджменту пацієнтів з ФП.



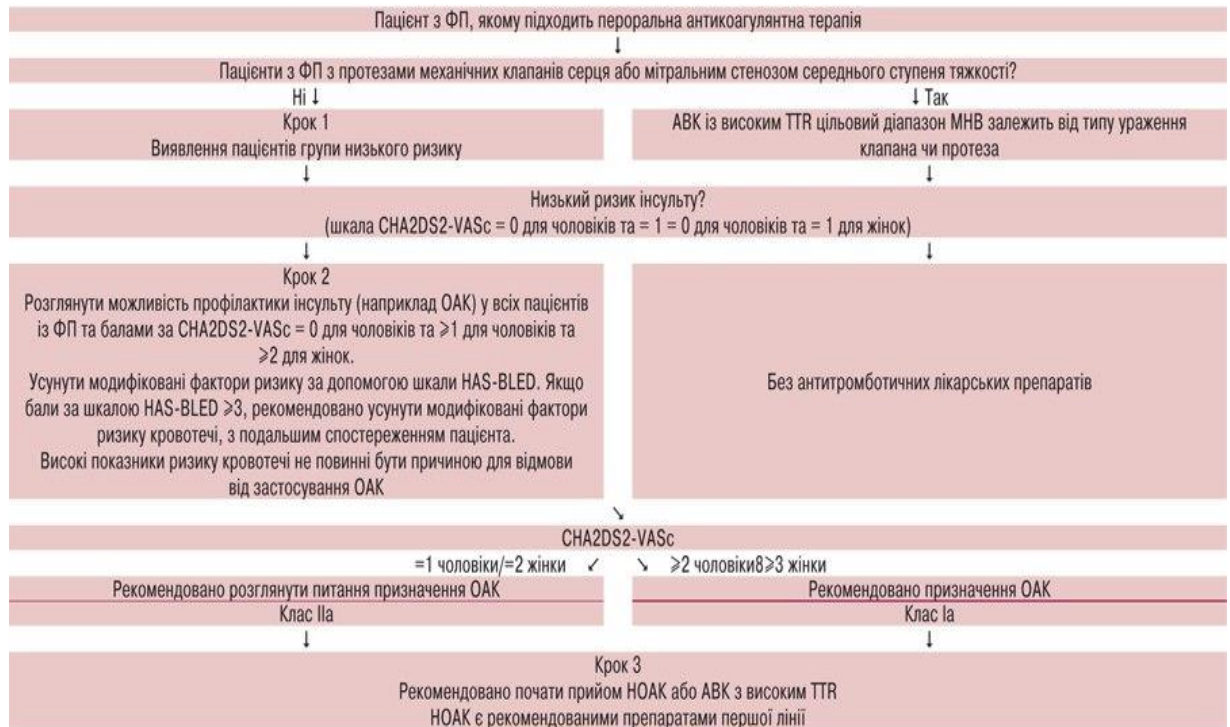


Рис.1.4. Питання необхідності до призначення НОАК.

TTR – час перебування в терапевтичному вікні (time in therapeutic range)

Ризик розвитку інсульту збільшується після ФП, та цей ризик залежить від багатьох факторів специфічних і модифікованих, через це необхідне визначення пацієнтів низького ризику, які не потребуватимуть анти тромботичної терапії. В шкалі CHA2DS2-VASc (рис. 1.5.) , яка базована на клінічних факторах підсумовані фактори ризику ( артеріальна гіпертензія (АГ), інсульт, судинні захворювання, застійна серцева недостатність (СН), вік  $>75$ , цукровий діабет (ЦД), стать – жінки), пацієнтам з  $>1$  фактором ризику доцільне призначення ОАК [10].

Risikofaktorer		CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-score
<b>C</b>	<b>Congestive heart failure/LV dysfunktion</b> (Hjertesvigt/nedsat ve. ventrikelfunktion)	1
<b>H</b>	<b>Hypertension</b>	1
<b>A</b>	<b>Alder ≥ 75 år</b>	2
<b>D</b>	<b>Diabetes mellitus</b>	1
<b>S</b>	<b>Stroke/TIA/systemic embolism</b> (Apopleksi/TCI/perifer emboli)	2
<b>V</b>	<b>Vascular disease</b> (Iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom)	1
<b>A</b>	<b>Alder 65-74 år</b>	1
<b>Sc</b>	<b>Sex category (female) (kvindeligt køn) *</b>	1
<b>Maximum score</b>		<b>9</b>

Рисунок 1.5.

Шкала факторів ризику інсульту.

Існують дослідження, які не виявили, що ABC-bleeding має переваги в порівнянні з HAS-BLED. По шкалі HAS-BLED (рис 1.6.) можна виявити пацієнтів низького ризику. Тому під час оцінювання ризику кровотеч доцільніше використовувати другу шкалу.

HAS-BLED-Score		
	Klinik	Punkte
H	Hypertonie	1
A	Abnorme Leber- und Nierenfunktion	1 oder 2
S	Schlaganfall	1
B	Blutung	1
L	Labile INR's	1
E	Alter (>65a)	1
D	Drogen oder Alkohol	1 oder 2
maximal 9 Punkte		

Рисунок 1.6. Шкала факторів ризику виникнення кровотечі у пацієнтів.

В подальшому необхідно вибирати яку терапію доцільно використовувати, вибір стоїть між НОАК та антагоністами вітаміну К. Якщо використовувати антагоністи вітаміну К (частіше за все це варфарин), то в зрівнянні плацебо та групою контролю він знижує ризик смертності на 26%, а ризик інсульту – 64%, тому його призначають пацієнтам з ФП.

Використання антагоністів вітаміну К обмежене малим терапевтичним діапазоном, тому потрібен постійний міжнародний контроль корекції дози та нормалізованого відношення. Але якщо в терапевтичному діапазоні дотримуватись адекватного часу, то варфарин є цілком безпечним препаратом [11].

На інтенсивність антикоагулянтної дії впливає дуже багато чинників, такі як спадковість, супутнє приймання препаратів, генетичні фактори. Фактори які зустрічаються найчастіше зібрані в шкалу SAMe-TT2R2 (рис.1.7.), (препарати, які діють з варфарином, жіноча стать, вік >60, супутні захворювання, куріння) .

<b>Components</b>		<b>Points</b>
<b>S</b>	Sex (female)	1
<b>A</b>	Age (<60 years)	1
<b>Me</b>	Medical history*	1
<b>T</b>	Treatment (interacting drug, eg, amiodarone)	1
<b>T</b>	Tobacco use (within 2 years)	2
<b>R</b>	Race (non-Caucasian)	2
<b>Maximum total</b>		<b>8</b>

Рисунок 1.7. Шкала факторів, які зустрічаються найчастіше.

Нові оральні антикоагулянти: прямі інгібітори Ха (апіксабан, едоксабан, ривароксабан) або прямі інгібітори тромбіну, частіше використовують у хворих з неклапанною ФП. На відміну від варфарину вони не мають потреби в лабораторному контролі, визначенні дози, вони мають широке «терапевтичне вікно», мають кращий профіль безпеки, менше та рідше взаємодіють з іншими препаратами, також характеризуються антикоагулянтною стабільною дією.

На основі 5 досліджень (RE-LY, J-ROCKET, ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI 48 та ARISTOLE) метааналіз показав, що використання стандартних доз НОАК безпечніші та ефективніші в лікуванні пацієнтів азіатського походження. Також НОАК показали свою ефективність у профілактиці системної емболії та інсульту. Дослідження AVERROES показало, що пацієнти які відмовились від лікування АВК, апіксабан в дозі 5 мг двічі/добу зменшував ризики цнсульту або системної емболії без значної різниці за частотою кровотеч. У цих дослідженнях НОАК асоціювалися зі зниженням ризику геморагічного інсульту на 51%, а системної емболії або інсульту – 19% [12].

НОАК мають низку переваг в застосуванні в разі виникнення особливих ситуацій у пацієнтів: внутрішньочерепного крововиливу, після ішемічного інсульту, у пацієнтів з гострим або хронічним коронарним втручанням.

### **1.3. Ефективний контроль симптомів**

Невід’ємною частиною лікування ФП є контроль частоти серцевого ритму (ЧСС), цього буває достатньо для зменшення вираженості симптомів.

За допомогою  $\beta$ -блокаторів проводиться фармакологічний контроль, дієвими препаратами при ЧСС є: дигоксин, дилтіазем, верапаміл або ж комбінована терапія. Пацієнти у яких надмірна активація симпатичної нервової системи не можуть приймати дигоксин та дигітоксин, так як препарати будуть не ефективні [13].

Яку дію мають  $\beta$ -блокатори.

Для початку вони розділяються на кардіоселективні та неселективні. Перші блокують  $\beta_1$ - рецептор серця, до таких препраатів відносяться: атенолол, метопролол, талінолол, ацебутомол і т.д. Неселективні  $\beta_1$  і  $\beta_2$  – рецептори: анаприлін, піндолол, надолол, оксепренолол. Механізм дії

полягає у зменшенні потреб міокарду у кисні за рахунок того, що зменшують силу серцевих скорочень [14].

Для стабільно хворих пацієнтів показана гемодинамічна планова процедура – фармакологічна кардіоверсія. Під час оцінення гемодинамічної стабільності та контролю адекватності ЧСС при ФП особливо важливі частота серцевих скорочень, частота дихання та насичення киснем, артеріальний тиск. Вибирається препарат на основі тяжкості та типі асоційованої з ФП хвороби серця. З найшвидшою дією препарат для кардіоверсії буде – вернакалант, який показаний для пацієнтів з нетяжкими ІХС та СН, він більше ефективний ніж флекаїнід та аміодарон [15].

Метод який показав високу інтенсивність та хороший результат у хворих із пароксизмальною та персистентною ФП – катетерна абляція ФП. Цей метод спрямований на поліпшення симптомів та утримання синусового ритму.

Допоміжні дослідження які треба проводити при виявленні симптомів ФП:

1. ЕКГ: нерегулярність або відсутність зубців Р (заміщенні хвилями f) (рис 1.8.)
2. Електрокардіографічний тест з фізичним навантаженням: використовуються якщо були виявлені підозри на ІХС.
3. Холтеровське моніторування ЕКГ: при пароксизмальній фібриляції, якщо діагноз ставиться під сумніви.

4. Ехокардіографія: трансторакальне дослідження проводиться з метою діагностики можливих органічних захворювань.

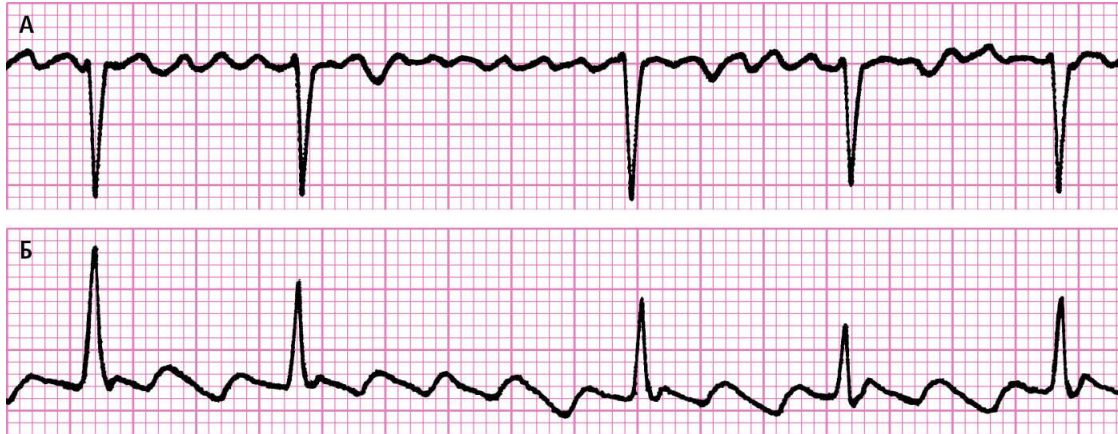


Рисунок 1.8. ЕКГ з нерегулярністю рубців Р.

#### **1.4. Фактори ризику серцево-судинної системи та супутні захворювання. Ведення та виявлення.**

Наявність супутніх захворювань та виразність серцево-судинних факторів суттєво впливає на частоту виникнення ФП протягом життя [16].

В першу чергу експерти пропонують контролювати АТ у пацієнтів з ФП для того, щоб знизити ризик рецидивів, кровотеч та інсульту.

Зміна способу життя з ФП вносить свої корективи в життя хворого, такі як нормалізація маси тіла, оскільки прогресивно збільшує ризик розвитку ФП саме ожиріння. До факторів ризику також відносять вживання алкоголю, куріння. Вживання алкоголю призводить до ризику кровотеч у пацієнтів з варикозним розширенням вен. Також пацієнтам слід бути обережними з фізичними навантаженнями, рекомендується виконувати вправи помірної інтенсивності, ні в якому разі не навантажувати себе вправами високої інтенсивності [17].

#### **1.5. Довготривале лікування фібриляції передсердь.**

Для того щоб розуміти, який план лікування скласти, треба розуміти з яким типом фібриляцій передсердь ми стикнулися. (рис. 1.9.)

1. Пароксизмальна. Для початку треба виключити подразнюючі фактори такі як: кофеїн, нікотин, алкоголь. Ці чинники дуже часто є потенційною причиною виникнення патології. Якщо це перший в житті напад, то антиаритмічна терапія надалі не потрібна. У випадку рецидивів можливе використання таблеток, які швидко знижують тиск.

2. Персистуюча. Тривале лікування може ґрунтуватись на двох варіантах, де перший з них це відновлення синусового ритму, а другий – прийняття рішення про те, що фібриляція буде постійною та буде супроводжуватись оптимальним контролем частоти ритмів шлуночку. Контроль частоти ритмів шлуночків рекомендовано проводити хворим з ФП у похилому віці без симптомів або ж із слабо вираженими симптомами.

3. Постійна ФП. Метою лікування цього виду патології є постійний контроль частоти ритмів шлуночків, за допомогою тесту з фізичним навантаженням та холтеровським моніторингом ЕКГ.



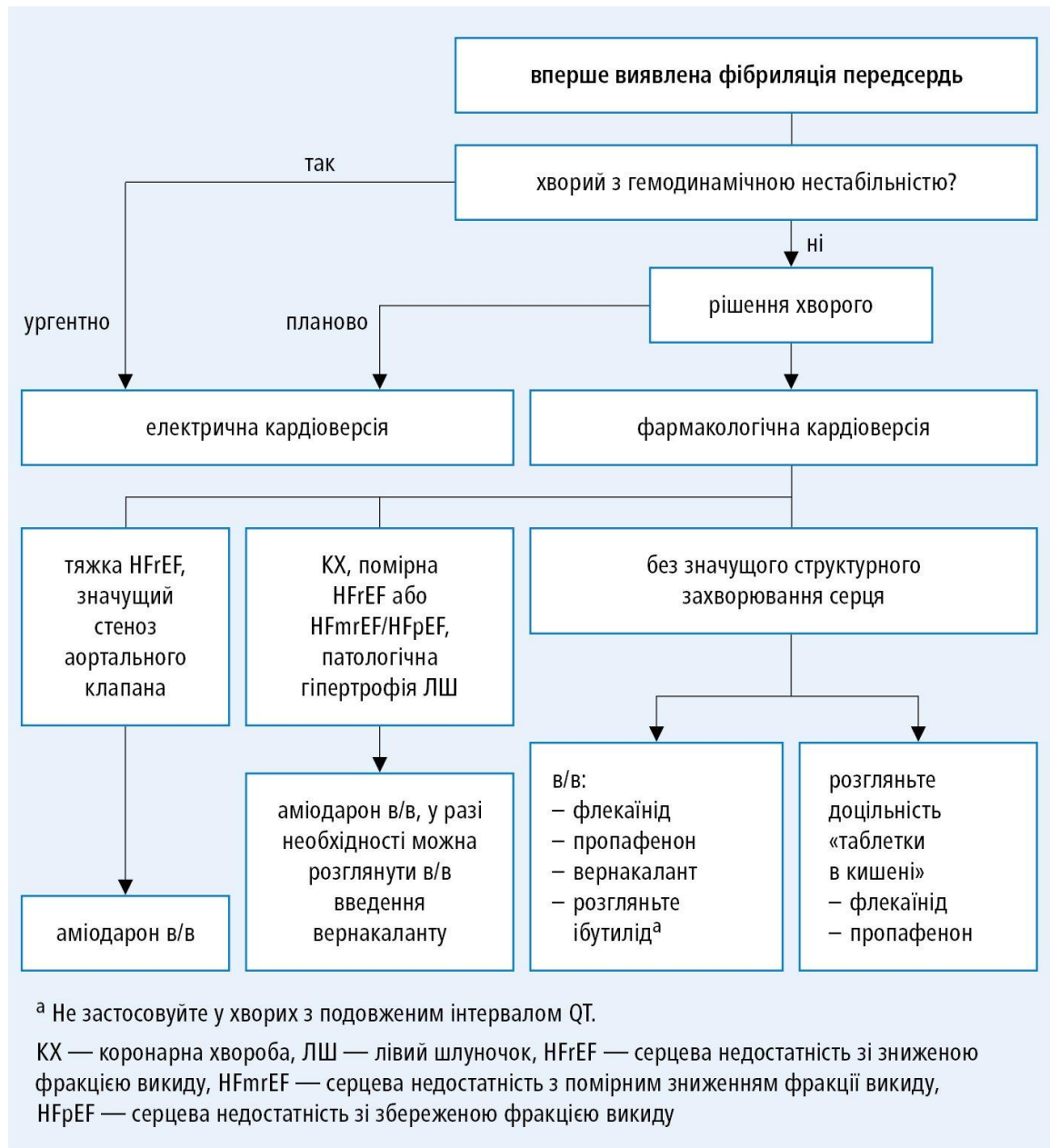


Рисунок 1.9. Алгоритм контролю ритму у хворих з виявленою вперше фібриляцією.

## 1.6. Фармакологічне лікування фібриляції.

*1. Збереження синусового ритму.* Для того щоб правильно вибрати препарат лікування потрібно приділяти велику увагу безпечності терапії. Вибір лікарського препарату повинен базуватися від наявності органічної хвороби серця.

2. *Коронарна хвороба, патологічна гіпертрофія лівого шлуночка, суттєва вада серцевих клапанів:* дронедазон, соталол, аміодарон;

3. *Серцева недостатність –* аміодарон;



4. *Хворі без суттєвої органічної хвороби:* флекаїнід, пропафенон, соталол, дронедарон

**1.7. Контроль частоти ритму шлуночків:  $\beta$ -блокатори** (вони найефективніші, переважають при ішемічній хворобі серця, гіпертензії, артеріальній гіпертензії, серцевій недостатності).

### **Інвазивне лікування**

**Черезшкірна абляція** (ізоляція легеневих вен – руйнування зон фракціонованих електрограм, лінійні абляції, абляція автономних сплетінь. Рекомендована для пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь, яка протікає з суб'єктивними симптомами, якщо III клас лікарських засобів або >1 антиаритмічні ЛЗ виявився неефективним, а хворому необхідний подальший контроль ритму.

Виконання абляції може бути розглянуто у таких випадках:

1) Лікування першого вибору у пацієнтів, які ретельно підібрані з фібриляцією передсердь та клінічно значущою симптоматикою. Після оцінки користі та ризику такого втручання, та якщо пацієнт добровільно погоджується на таке лікування.

2) У хворих з персистуючою або ж тривало персистуючою фібриляцією, резистентною до фармакологічного лікування та у пацієнтів із серцевою недостатністю, особливо у таких, у яких є підозра на тахіаритмічну кардіоміопатію.

3) У хворих у яких брадикардія залежить від ФП.

**Черезшкірна абляція АВ-вузла з імплантацією електрокардіостимулятора:** якщо контроль частоти ритмів у пацієнтів з постійною ФП виявився неефективним, також показана пацієнтам з

синдромом “тахі-брадикардія” або з постійною ФП, яка супроводжується брадикардією симптоматичною.

**Хірургічна абляція:** показана при кардіохірургічних операціях, наприклад при ваді мітрального каналу чи коронарної хвороби.

### **1.8. Ускладнення**

У хворих можуть виникати серйозні ускладнення у вигляді тромбоемболії, перш за все ІХС. Такі ускладнення пов’язані з виникненням тромбу у лівому передсерді.

При довготривалому лікуванні ризику у хворих з ФП оцінюють за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Якщо за шкалою ризику інсульту оцінені на 0 балів, то визначається, що не потрібно назначати антикоагулянтну терапію. Але якщо ризик відсутній, то назначається довготривала антикоагулянтна терапія пероральними препаратами такими як: антагоністи вітаміну К; ривароксабаном.

Також перед призначенням хворим препаратів треба оцінити ризику кровотечі, якщо ж є ризику, то пацієнт повинен знаходитися під постійним контролем лікаря.



Рисунок 1.10. Профілактика інсульту у хворих з фібриляцією передсердь.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### **1. Клінічна характеристика обстеженого пацієнта з фібриляцією передсердя.**

Проведено аналіз історій захворювань пацієнтів кардіологічного відділення. Серед 652 пролікованих пацієнтів, 32 – мали фібриляцію передсердь. Середній вік пацієнтів  $74 \pm 5,3$  роки, серед них 19 чоловіків та 13 жінок.

Проаналізовано історію хвороби літньої жінки з миготливою аритмією, постійна форма. Описано кейс «Фібриляція передсердя» за результатами аналізу фармакологічного лікування пацієнтки 86 років.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 3.1. Аналіз супутньої патології у пацієнтів з миготливою аритмією

При аналізі 32 історій хвороб стаціонарних пацієнтів, які проходили лікування в кардіологічному відділенні з приводу миготливої аритмії, 8 пацієнтів мали супутні захворювання (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Аналіз супутньої патології у пацієнтів з мигливою аритмією.

Захворювання	n	%
АГ	6	19
БА	1	3
ЦД 2 тип	2	6
Артроз	4	13

19% пацієнтів (6 осіб) мали артеріальну гіпертензію, 3% пролікованих страждали на бронхіальну астму, 6% - на цукровий діабет 2 типу та 13% - на артроз. Всі пацієнти були старше 65 років.

В проаналізованій історії захворювань означена фармакотерапія основної кардіологічної патології. Таким чином, не знайдено ризиків небажаних лікарських взаємодій при лікуванні коморбідного стану, окрім артеріальної гіпертензії або ішемічної хвороби серця, що могли бути ускладнені розвитком серцевої аритмії.

#### 3.2. Аналіз історії хвороби пацієнтки похилого віку хворої на миготливу аритмію постійної форми

До стаціонару звернулась пацієнтка похилого віку зі скаргами на виражену задишку при мінімальному навантаженні, навіть іноді у стані спокою, головні болі, слабкість, головокружіння, емоційні порушення та серцебиття. В ході досліджень пацієнтки, завдяки ЕКГ в неї була виявлена миготлива аритмія, також гіпертрофія та перенавантаження лівого шлуночка;

АТ 160/100; ЧСС 86-105 за/хв.

ЕХОКГ: АК 1,4 см Висхідна аорта 3,46 см ЛП 5,76 см ПШ 2,8 см

МШП 1,42 см ЗСЛШ 1,1 см КДР 5,9-6,19 см КСР 4,46 см ФВ 49%

Вада МК 1 ст. Аортальний стеноз 1 ст.

Р-графія ОГП: Без вогнищево-інфільтративних змін легень. Корені розширені, синуси вільні. Застій по МКК. Серце збільшено за рахунок лівих відділів.

Аналізи:

ПТІ 87% Фібриноген 2,9 г/л АЧТВ 58 сек

Загальний білірубін 18,8 мкм/л АСТ 19 Е/л АЛТ 22 Е/л

Сечовина 4,7 мм/л Креатинін 114 мкл/л Цукор 5,8 мм/л РМП – негатив

Загальний холестерин 7,0 мм/л Тригліцериди 2,29 мм/л ЛПНЩ 5,0 мм/л

ЛПВЩ 1,0 мм/л

Поставлений основний діагноз ІХС Дифузний кардіосклероз, вогнищевий фіброз передне-перетинкової ділянки та верхівки серця. Аортальний стеноз 1 ступені. Недостатність трикуспідального клапана 1 ступені, комбінована вада мітрального клапана 1 ступені.

Гіпертонічна хвороба 3 ст, 2 ступені, ризик 4.

Ускладнення: Миготлива аритмія, постійна форма.

Супутні: Хронічна недостатність мозкового кровообігу 1-2 ступені. Астено-невротичний стан.

Хворій було призначено: В/в левокарнітин, в/в адеметіонін, мельдоній.  
В/м венокор, ноотропний ЛЗ, П/шк еноксапарин.

В таблетках: Вальсартан, спіронолактон, аміодарон, торасемід, бісопролол, атероклін, амлодипін.

Частота виникнення фібриляції та тріпотіння передсердь у пацієнтів становить 1-2% загальної популяції та може підвищуватися з віком. У декілька разів, а точніше у 2-7 разів частіше у пацієнтів з цією патологією трапляється ішемічний інсульт. Персистуюча фібриляція передсердь наявна в 40% випадків.

ФП дуже часто наявна при ішемічній хворобі серця (стенокардії, кардіоміопатіях, постінфарктному кардіосклерозі, тиреотоксикозі, вроджених чи набутих вадах серця, алкогольному ураженні серця).

Існує декілька теорій виникнення причини ФП. Спричинити її може розвиток колового руху хвилі збудження, направлення котрого змінюється на постійній основі. Стосовно іншої теорії, то в передсердях один або ж декілька вогнищ ектотропного збудження виникають з частотою  $>350$  імпульсів/хв.

Для визначення ФП у пацієнтів необхідно оцінювати час коли починається епізод аритмії. У більшій кількості пацієнтів із фібриляцією передсердь тривалістю  $<48$  год, або якщо немає точного визначення часу епізоду аритмії, перед кардіоверсією можливо провести трансезофагеальну ехоКГ, щоб повністю виключити наявність внутрішньосерцевого тромбу.

План обстеження повинен складатися з теста на оцінку ТТГ; вимірювання рівня креатиніну у крові; вимірювання АТ ; виявлення показників функції печінки; розгорнутий аналіз крові; проведення навантажувальних проб; аналіз на протеїнурію;

Стратифікація ризику пацієнтів з постійною ФП згідно зі шкалою CHADS2 заснована на бальній системі, яка враховує наявність у пацієнтів СН (1 бал), АГ (1 бал), наявність ЦД (1 бал), вік  $>75$  (1 бал), наявність інсульту (2 бали). Така схема повинна бут використана як початковий простий та

обов'язковий інструмент для оцінки ризику інсульту. Пацієнти які отримують >2 балів за шкалою CHADS2, рекомендується постійна антикоагулянтна пероральна терапія – наприклад варфарином.

### 3.2.1. Аналіз взаємодії лікарських препаратів.

Майже всі пацієнти з фібриляцією передсердь мають супутні захворювання, тому доцільно проводити аналіз взаємодії між усіма лікарськими засобами, через те, що одні можуть пригнічувати дію інших ЛЗ.

В даному випадку в таблиці 3.1. ми будемо розглядати взаємодію між такими препаратами: вальсартан, спіронолактон, аміодарон (Аміодарон), Торасемід, бісопролол та аладін (амлодипін).

Таблиця 3.1.

Взаємодія лікарських засобів між собою

Лікарські засоби	Вальсартан	Спіронолактон	Аміодарон	Торасемід	Бісопролол	Амлодипін
Вальсартан	-	Можливий ризик розвитку гіперкаліємії	Метаболізм вальсартану може знижуватись	Метаболізм торасеміду може знизувати	Ризик виникнення ниркової недостатності, гіперкаліємії та АТ	-
Спіронолактон	Ризик розвитку гіперкаліємії	-	Ризик розвитку	Можливий ризик	Можливий ризик розвитку	Ризик гіперкаліємії



	емії		гіперкаліємії	розвитку гіперкаліємії	гіперкаліємії	
Аміодарон	Може знижуватись метаболізм вальсартану	Може підвищуватись ризик або тяжкість гіперкаліємії	-	Метаболізм Аміодарону може зменшуватись при поєднанні	Ризик виникнення та посилення побічних ефектів	При комбінації з Аміодароном може знижуватись метаболізм амлодипіну
Торасемід	Метаболізм може знижуватись	Торасемід може підвищувати гіпотензивну активність	Метаболізм аміодарону може знижуватись	-	Торасемід може збільшувати швидкість виведення, а це знижує рівень в крові та	Метаболізм Торасеміду може знижуватись

					ефективність препарату	
Бісоролол	Ризик ниркової недостатності, артеріальної гіпотензії та гіперкаліємії	Можливий ризик розвитку гіперкаліємії	Ризик виникнення та посилення побічних ефектів	Торасемід може збільшувати швидкість виведення, знижує ефективність препарату	-	-
Амлодипін	-	Можливий ризик розвитку гіперкаліємії	При комбінації з аміодароном може знижуватись	При комбінації може знизувати метаб	-	-

			метабо лізм	олізм		
--	--	--	----------------	-------	--	--

### 3.2.2. Взаємодія Вальсартану з іншими препаратами.

*Вальсартан* – специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Препарат селективно діє на підтип рецепторів AT1, які відповідальні за ефекти ангіотензину II. Через підвищенні рівні ангіотензину II у крові після того, як препарат блокує рецептори AT1, можуть стимулюватися рецептори AT2, що не заблоковані та регулюють дію рецепторів AT1. Препарат має більшу схожість з рецепторами AT1 ніж з AT2, та не проявляє ніякої агоністичної активності до рецепторів AT1 [18].

#### *Вальсартан/Спіронолактон*

Взаємодія між цими препаратами може призвести до розвитку гіперкаліємії [19]. Це пов'язано з тим, що препарати, які можуть підвищувати рівень калію в крові не сумісні зі спіронолактоном [20, 21].

#### *Вальсартан/Аміодарон*

Одночасний прийом цих препаратів може призвести до зниження метаболізму вальсартану. Препарат є інгібітором CYP2C9, а уражений препарат метаболізується, тому є ризик побічних дій препарату [22].

#### *Вальсартан/Торасемід*

Через те, що препарат є інгібітором CYP2C9, а уражений препарат метаболізується CYP2C9, то виникає знову ж таки ризик того, що будуть виникати побічні дії, або це може спричинити до тяжких побічних дій [23].

#### *Вальсартан/Бісопролол*

Одночасний прийом цих препаратів може призводити до адитивної токсичності через перекриття профілів побічних ефектів, це відбувається через те, що два препарати впливають на ренін-ангіотензинову систему. Можуть включати у себе підвищений ризик або тяжкість АТ, гіперкаліємії та гострої ниркової недостатності [24, 25].

### **3.2.3. Взаємодія Спіронолактону з іншими препаратами**

*Спіронолактон* – це конкурентний антагоніст альдостерону. Препарат впливає на дистальні каналці нирок.

Пригнічує затримку води та  $\text{Na}^+$  та утримання  $\text{H}^+$  через блокаду альдостерону, це призводить до екскреції  $\text{Na}^+$  та  $\text{Cl}^-$ , а також знижує екскрецію  $\text{K}^+$  разом з сечею, та ще знижує екскрецію  $\text{H}^+$ . Через таку фармакологічну дію препарат спричиняє гіпотензивну дію [26].

#### *Спіронолактон/Вальсартан*

Слід уникати одночасний прийом цих двох препаратів, через те, що вальсартан є калій зберігаючим ЛЗ і одночасний прийом підвищує концентрацію калію в сироватці крові та може призвести до небезпечної гіперкаліємії.

#### *Спіронолактон/Аміодарон*

Препарати які мають властивість зберігати калій не можуть прийматися разом із калій зберігаючими препаратами, тому що це може призвести до гіперкаліємії, що веде за собою ризики побічних дій, інколи навіть тяжких.

#### *Спіронолактон/Торасемід*

Одночасне застосування антигіпертензивних засобів може призводити до синергічного, адитивного зниження АТ, хоча пацієнтам інколи назначають декілька таких препаратів, це всеодно може призводити до тяжкої гіпотензії у пацієнтів [27].

#### *Спіронолактон/Бісопролол*

Бісопролол відноситься до препаратів які можуть підвищувати калій, тому одночасне застосування не бажане через ризик розвитку гіперкаліємії.

#### *Спіронолактон/Амлодипін*

Прийом цих препаратів разом також веде за собою ризик розвитку гіперкаліємії [28].

### **3.2.4. Взаємодія Амідарону з іншими препаратами**

*Амідарон* – сприяє на даю 3 потенціалу дії міокарда, внаслідок інгібування кальцієвих каналів. Головним чином препарата метаболізується за участю цитохрому СYP 3A4 та СYP 2C8. Уповільнення серцевого ритму відбувається через те, що йде пригнічення автоматизму синусового вузла. Таки ефект не може блокуватися атропіном. Неконкурентна  $\beta$ - та  $\alpha$ -антиадренергічна дія. Зниження збудливості міокарді на шлуночковому, передсердному та вузловому рівнях та збільшення рефрактерного періоду. Уповільнення передсердної, синоатріальної та вузлової провідності, яке при прискоренні серцевого ритму стає вираженим. Через те, що препарат діє на на гладкі м'язи судин міокарда то збільшується коронарний кровоток.

По показникам метааналізу який був проведений на пацієнтах, які перенесли інфаркт міокарда(78%) або хронічну серцеву недостатність(22%) виявлено, що препарат статистично знижує частоту летальних випадків на 13%. Середня тривалість спостереження становила близько 0,4-2,5 року, а середня доза препарату не перевищувала дозу в 400 мг, та варіювалася в межах 200 до 400мг.

Але при прийому цього препарату та плацебо, то у 7% пацієнтів було виявлено гіотиреоз, у той час як тих, хто приймав плацебо не було виявлено ознак гіпотиреозу [29, 30].

#### *Амідарон/Вальсартан*

Одночасний прийом препаратів може призвести до побічних реакцій, іноді навіть тяжких через несумісність, тому що вальсартан метаболізується СYP2C9, а Амідарон є помірним інгібітором СYP2C9 [36].

#### *Амідарон/Спіронолактон*

Одночасне застосування може призвести до розвитку гіперкаліємії, тому що препарат спіронолактон вважається калій зберігаючим діуретиком, а аміодарон підвищує калій у крові, а це призводить до тяжких наслідків.

#### *Аміодарон/Торасемід*

Коли субстрат CYP2C8 вводиться в організм с іншим субстратом CYP2C8, то ці два субстрати починають конкурувати один з одним та через це може метаболізуватися лише обмежена кількість ізоферментів CYP2C8, які присутні в організмі. Потім за допомогою CYP2C8 метаболізм одного із субстратів зупиняється, через те, що інший субстрат починає «випереджати» його, що веде до підвищення концентрації субстрату в сироватці крові. Підвищення або зміна концентрації субстрату в крові може призвести до занепокоєння через підвищення ризику побічних ефектів або частоти побічних ефектів, або ж токсичності.

#### *Аміодарон/Бісопролол*

Одночасне застосування препаратів може призводити до тяжкої артеріальної гіпотензії [31].

#### *Аміодарон/Амлодипін*

При комбінації амлодипіну та Аміодарону метаболізм першого може знижуватись та можливе накопичення амлодипіну який є субстратом CYP3A4. Це може призвести до ризиків побічних ефектів а також артеріальної гіпотензії [32].

### **3.2.5. Взаємодія Торасеміду з іншими лікарськими препаратами.**

*Торасемід* – діуретичний препарат, основна дія якого полягає в зворотньому зв'язуванні із котранспортером  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$  в апікальній частині петлі Генле, через що або пригнічується або знижується ренальна реабсорбція іонів хлору і натрію у висхідній частині петлі Генле, реабсорбція рідини та внутрішньоклітинний осмотичний тиск зменшується. Препарат усуває набряки, має антигіпертензивну дію, яка зумовлена зниженням опору

переферичних судин, через те, що у клітинах м'язового шару артерій знижується вміст вільного кальцію. Через це знижується реакція та контрактильність судин на власні пресорні речовини організму, в основному катехоламіни.

#### *Торасемід/Вальсартан*

Спіронолактон це калій зберігаючий діуретик який не сумісний з препаратами, які зберігають калій, тому при взаємодії цих двох може розвинутих гіперкаліємія.

#### *Торасемід/Спіронолактон*

Ці два препарати взагалі не взаємодіють через те, що Торасемід може підсилювати гіпотензивну дію спіронолактону. Збільшує ризик у пацієнтів тяжкої гіпотензії, тому що комбінація препаратів може призвести до адитивного, синергічного зниження артеріального тиску [33, 34].

#### *Торасемід/Бісопролол*

Торасемід індукує діурез, а вальсартан буде виступати як уражений препарат через те, що він виводиться нирками, також що може впливати на ниркову канальцеву реабсорбцію деяких ліків, а це в свою чергу може призвести до зниження дії препарату.

#### *Торасемід/амлодипін*

Амлодипін може пригнічувати метаболізм Торасеміду, через те, що препарат є інгібітором CYP2C9, тоді як уражений препарат метаболізується CYP2C9 [35, 36]. Тому одночасне застосування цих препаратів веде до збільшення або частоти тяжкості побічних дій [37, 38].

### **3.2.6. Взаємодія бісопрололу з іншими препаратами.**

*Бісопролол* – високоселективний блокатор  $\beta$ -адренорецепторів. Препарат дуже споріднений з  $\beta_2$ -рецепторами гладкої мускулатури судин та бронхів та з рецепторами, які беруть участь у метаболічній регуляції. Вираженого інотропного ефекту препарат не має. Не впливає на опір

дихальних шляхів. При лікуванні пацієнтів з ІХС без серцевої недостатності зменшує потребу міокарда в кисні та зменшує серцевий викид завдяки тому, що в знижується ЧСС. Основою ще антигіпертензивної дії лежить те, що препарат знижує активність реніну у плазмі крові. Через блокаду бісопрололом  $\beta_1$ - рецепторів знижується скорочувальна функція та уповільнюється серцебиття. Має властивості амфотильності – здатність розчинятися у жирах та воді та має два шляхи елімінації. Цей препарат має збалансований кліренс та безпечний для застосування у хворих з помірною печінковою та нирковою недостатністю.

Необхідність комбінувати  $\beta$ -адреноблокатори виикає дость часто, тому що лікування повинно призводити до зниження ризику серцево-судинних ускладнень, а не тільки до клінічного поліпшення.

Дуже добре  $\beta$ - адреноблокатори поєднуються з більшою кількістю кардіологічних препаратів. Наприклад у хворих зі стенокардією в комбінації з нітратами вони підсилюють антиангінальний ефект тим самими ще зменшують ЧСС.

Препарат також добре поєднується з діуретиками. Сечогінна та вазодилатуюча дія діуретиків посилює дію  $\beta$ - адреноблокаторів, а також може зменшити, або запобігти негативних реакцій останніх. Тоді як  $\beta$ - АБ пригнічують активність САС та РААС, і тим самим посилюють дію діуретиків. Також є докази, що застосування  $\beta$ -АБ може перешкоджати розвитку гіпокаліємії, що виникають при застосуванні сечогінних препаратів. Основний недолік комбінації бісопрололу та діуретиків полягає у тому, що препарати впливають на вуглеводний та ліпідний обмін і знижують потенцію у чоловіків [43].

#### *Бісопролол/Вальсартан*

Препарати, які діють на ренін-ангіотензинову систему разом не сумісні, тому що це може призвести до адитивної токсичності [44]. Такі синергічні побічні ефекти узгоджуються з побічними ефектами окремих ЛЗ, які залучені до цієї взаємодії та можуть призвести до побічних реакцій, ниркової



недостатності, гіперкаліємії та тяжкої артеріальної гіпотензії [45]. Але препарати можуть використовуватись в комбінації при боротьбі з високим АТ, але тільки під наглядом лікаря.

#### *Бісопролол/Спіронолактон*

Бісопроло підвищує рівень калію у крові тому препарати не сумісні між собою. Призводять до підвищеного рівня гіперкаліємії. Можуть призвести до таких побічних ефектів як запаморочення, нудота, блювання та слабкість.

#### *Бісопролол/Тосид*

Торасемід буде збільшувати виведення вальсартану з організму, тому кількість препарату у сироватці крові буде зменшуватись, а це призводить до потенційного зниження лікарської дії препарату. Комбінування цих препаратів вимагає постійного моніторингу їхньої взаємодії, та нагляд лікаря [39, 40].

#### *Бісопролол/Амлодипін*

Амлодипін є кальцієвим антагоністом, він розширює судини та полегшує роботу серця, при цьому зменшує його потребу в кисні. Ці два препарати можуть бути призначені у комбінації тому що не мають побічних дій при сумісному прийомі. Але в будь-якому разі можуть виникати побічні дії від одного із цих препаратів. Якщо монотерапія високого тиску не допомагає, в комплексі можуть бути застосовані разом [41, 42].

### **3.2.7. Взаємодія амлодипін з іншими лікарськими препаратами.**

*Амлодипін* – це препарат антагоніст кальцію, він блокує надходження іонів кальцію до клітин гладких м'язів та до міокарду. Він зумовлює розслаблюючу дію на гладкі м'язи судин. Амлодипін розширює периферичні артеріоли і знижує периферичний опір. Через те, що препарат знижує навантаження на серце, то серцевий ритм залишається стабільним. Також препарат має дію на головні коронарні артерії та артеріоли розширюючи їх, така дія підвищує насиченість міокарді киснем у тих пацієнтів, які мають спазм коронарної артерії.

У дослідженнях VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis), ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm) і ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) була підтверджена безпека та ефективність лікування пацієнтів з ІХС та АГ [43, 44].

Амлодипін добре комбінується з іншими препаратами при лікуванні АГ, його можна поєднувати з такими препаратами як діуретики, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, серцеві глікозиди, сартани, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, статини, антитромбоцитарні засоби, нітрати, антагоністи альдостерону [45].

#### *Амлодипін/Вальсартан*

Поєднання цих препаратів може бути корисно для пацієнтів у яких немає ніяких результатів у монотерапії, складна гіпертензія купірується взаємодією цих препаратів, зменшуючи тиск. Також в комбінації можна зменшувати дозу кожного з препаратів, та можливо уникнути подібних дій від кожного з них.

#### *Амлодипін/Спіронолактон*

Спіронолактон може підвищувати рівень калію у сироватці крові, у той час як амлодипін не впливає на рівень калію. Для того, щоб назначати ці препарати разом треба постійно контролювати рівень калію у крові, щоб не розвинулась гіперкаліємія. Також деякі дослідження говорять про те, що одночасне застосування може призвести до зменшення антигіпертензивної дії амлодипіну [46].

#### *Амлодипін/Аміодарон*

Інгібітори калієвих каналів такі як Аміодарон можуть підвищувати рівень калію у організмі, у той час як Амлодипін ніяк не впливає на калій, тому при одночасному прийому підвищений ризик утворення гіперкаліємії.

Лікар повинен назначати контрольовані дози та слідкувати за рівнем калію у організмі. Також інгібітори калієвих каналів знижують тиск, тому така комбінація ЛЗ може призвести до посилення гіпотензивної дії [47].

*Амлодипін/Торасемід*

Амлодипін має гіпотензивний ефект у той час як Торасемід діє як діуретик. Препарати можуть поєднуватись у комплексному підході у лікуванні, але можуть призвести до посиленої гіпотензивної дії, тому що діуретики можуть впливати на зниження АТ. Торасемід виводить зайву рідину з організму а також калій, тому одночасний прийом може вплинути на електролітний баланс організму.

## ВИСНОВКИ

1. У пацієнтки з фібриляцією передсердя при комбінації бісопрололу з вальсокором, амлодипіну із спіронолактоном, аміодарону із спіронолактоном вальсокору із спіронолактоном, торасеміду із спіронолактоном - існує ризик розвитку гіперкаліємії.

2. У пацієнтки літнього віку з миготливою аритмією та проявами серцевою недостатності і артеріальною гіпертензією при посиленні антигіпертензивної терапії та діуретичного ефекту за мов застосування аміодарону існує ризик зміни концентрації лікарських засобів через інгібіцію ферменту метаболізму CYP2C9 та CYP2C8.

## **ПРАКТИЧНА РЕКОМЕНДАЦІЯ**

У пацієнтів з миготливою аритмією та артеріальною гіпертензією слід проаналізувати ризик розвитку гіперкаліємії та проводити контроль рівню калію в крові.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Аритмія - Причини, симптоми і лікування аритмії серця | IMPULS 24/7
2. Синусова Брадикардія | Причини та Як Лікувати Брадикардію Серця (omegamc.ua)
3. Що таке брадикардія? ~ 【Симптоми і лікування в Києві】 (medikom.ua)
4. Миготлива аритмія: що це за порушення серцевого ритму, які його симптоми та лікування | Українська правда \_Життя (pravda.com.ua)
5. Що таке екстрасистолія? ~ 【Лікування екстрасистолії】 (medikom.ua)
6. Фібриляція передсердь (ФП) - Порушення серцевого ритму - Хвороби системи кровообігу - Хвороби - Внутрішні хвороби (empendium.com)
7. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-193940-fibrilyatsiya-peredserd-kompleksnij-pidhid-do-menedzhmentu-patsiyentiv-u-svitli-ostannih-mizhnarodnih-rekomendatsij>
8. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-193940-fibrilyatsiya-peredserd-kompleksnij-pidhid-do-menedzhmentu-patsiyentiv-u-svitli-ostannih-mizhnarodnih-rekomendatsij>
9. <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/download/260847/266342/624473>
10. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in treatment naïve non-valvular atrial fibrillation patients in the US Department of defense population / K. Gupta et al. BMC cardiovascular disorders. 2019. Vol. 19, Iss. 1. P. 142. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1116-1>
11. Freedman, B., Hindricks, G., Banerjee, A., Baranchuk, A., Ching, C. K., Du, X., Fitzsimons, D., Healey, J. S., Ikeda, T., Lobban, T., Mbakwem, A., Narasimhan, C., Neubeck, L., Noseworthy, P., Philbin, D. M., Jr, Pinto, F. J.,

Rwebember, J., Schnabel, R. B., Svendsen, J. H., Aguinaga, L., ... Stepinska, J. (2021). World Heart Federation Roadmap on Atrial Fibrillation – A 2020 Update. *Global heart*, 16(1), 41. <https://doi.org/10.5334/gh.1023>

12. World Heart Federation Roadmap on Atrial Fibrillation – A 2020 Update / B. Freedman et al. *Global heart*. 2021. Vol. 16, Iss. 1. P. 41. <https://doi.org/10.5334/gh.1023>

13. СК-природничо-наукових-Сорговска-1-Фа-фармакологија-06.04-24.04.pdf

14. Alobaida M., Alrumayh A. Rate control strategies for atrial fibrillation. *Annals of medicine*. 2021. Vol. 53, Iss. 1. P. 682-692. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1930137>

15. Фібриляція передсердь (ФП) - Порушення серцевого ритму - Хвороби системи кровообігу - Хвороби - Внутрішні хвороби (empendium.com)

16. Lau, D. H., Linz, D., & Sanders, P. (2019). New Findings in Atrial Fibrillation Mechanisms. *Cardiac electrophysiology clinics*, 11(4), 563-571. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2019.08.007>

17. Elliott, A. D., Linz, D., Verdicchio, C. V., & Sanders, P. (2018). Exercise and Atrial Fibrillation: Prevention or Causation?. *Heart, lung & circulation*, 27(9), 1078-1085. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.04.296>

18. Вальсартан ®: інструкція, ціна, аналоги, форми випуску (compendium.com.ua)

19. Патібандла С., Хітон Дж., К'яу Х. Спіронолактон. . [Стаття]

20. Surabenjawong U, Thunpiphat N, Chatsiricharoenkul S, Monsomboon A: Поширеність гіперкаліємії у дорослих пацієнтів, які приймають інгібітори спіронолактону та ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину. *J Med Assoc Thai*. 2013 Aug; 96(8):905-10. [Стаття]

21. Лікарські засоби, схвалені FDA: таблетки ALDACTONE (спіронолактон) для перорального застосування (грудень 2022 р.) [посилання]

22. Ван Бовен Д., Марш С., Маклеод Х., Каррільо М.В., Сангкуль К., Кляйн Т.Е., Альтман Р.Б.: Цитохром P450 2C9-CYP2C9. Фармакогенетна геноміка. квітень 2010 р.

23. Рендіч С.: Короткий виклад інформації про ферменти CYP людини: дані метаболізму P450 людини. Drug Metab Rev. 2002 лютий-травень;

24. Громотович-Поплавська А., Шока П., Колодзейчик П., Крамковський К., Воєводська-Железнякович М., Чабельська Е.: Нові агенти, що модулюють ренін-ангіотензин-альдостеронову систему-Чи буде новий терапевтичний варіант? Експ Біол Мед (Мейвуд). листопад 2016 р.; 241(17):1888-1899. DOI: 10.1177/1535370216660211. Електронна публікація 2016 липня 19 р. [Стаття]

25. Роблес Н.Р., Серезо І., Ернандес-Гальєго Р.: Препарати, що блокують ренін-ангіотензинову систему. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2014 січень; 19(1):14-33. DOI: 10.1177/1074248413501018. Електронна публікація 2013 вересня 13 р. [Стаття]

26. Спіронолактон Сандоз: інструкція, ціна, аналоги, форми випуску (compendium.com.ua)

27. Паулісон Б., Леос К.Л.: Потенційна кардіотоксична реакція за участю ривастигміну та бета-блокаторів: клінічний випадок та огляд літератури. Кардіоваск токсикол. грудень 2010 р.; 10(4):306-10. DOI: 10.1007/s12012-010-9088-5. [Стаття]

28. Тавассолі Н., Соммет А., Лапейр-Местре М., Багері Х., Монтраструк Дж.Л.: Лікарська взаємодія з інгібіторами холінестерази: аналіз французької бази даних фармаконагляду та порівняння двох національних формулярів лікарських засобів (Vidal, British National Formulary). Препарат Саф. 2007; 30(11):1063-71. [Стаття]

29. Амідарон таблетки: інструкція, ціна, аналоги, форми випуску (compendium.com.ua)



30. Кіношіта Х., Танігучі Т., Нішігучі М., Оучі Х., Мінамі Т., Уцумі Т., Мотомура Х., Цуда Т., Охта Т., Аокі С., Комеда М., Камамото Т., Кубота А., Фуке С., Арао Т., Міядзакі Т., Хісіда С.: Випадок аутопсії комбінованої наркотичної інтоксикації із застосуванням верапамілу, метопрололу та дигоксину. Криміналістика Ін-т 2003 Кві 23; 133(1-2):107-12. [Стаття]

31. Штраус В.Е., Парізі А.Ф.: Комбіноване застосування блокаторів кальцієвих каналів та бета-адренорецепторів для лікування хронічної стабільної стенокардії. Обґрунтування, ефективність та побічні ефекти. *Ann Intern Med.* 1988 Oct 1; 109(7):570-81. [Стаття]

32. Девіс Дж.С., Рейфель Дж.А., Біггер Дж.Т.-молодший: Дисфункція синусового вузла, спричинена метилдопою та дигоксином. ДЖАМА. 1981 р., 27 березня; 245(12):1241-3. [Стаття]

33. Патібандла С., Хітон Дж., К'яу Х. Спіронолактон. . [Стаття]

34. Surabenjawong U, Thunpriphath N, Chatsiricharoenkul S, Monsomboon A: Поширеність гіперкаліємії у дорослих пацієнтів, які приймають інгібітори спіронолактону та ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину. *J Med Assoc Thai.* 2013 Aug; 96(8):905-10. [Стаття]

35. Ван Бовен Д., Марш С., Маклеод Х., Каррільо М.В., Сангкуль К., Кляйн Т.Е., Альтман Р.Б.: Цитохром P450 2C9-CYP2C9. Фармакогенетна геноміка. квітень 2010 р.; 20(4):277-81. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283349e84. [Стаття]

36. Лінч Т., Ціна А: Вплив метаболізму цитохрому P450 на реакцію на ліки, взаємодію та побічні ефекти. *Я сімейний лікар.* 2007 серпня 1 р.; 76(3):391-6. [Стаття]

37. Zhu Y, Wang F, Li Q, Zhu M, Du A, Tang W, Chen W: Метаболізм амлодипіну в мікросомах печінки людини та роль CYP3A4/5 у дегідрованні дигідропіридину. *Препарат Метаб Утилізація.* 2014 лютий; 42(2):245-9. DOI: 10.1124/DMD.113.055400. Електронна публікація 2013 грудня 3 р. [Стаття]Апо амлодипін таблетки, MedSafe NZ [Файл]Амлодипін Маркування FDA [Файл]

38. Торасемід ® таблетки: інструкція, ціна, аналоги, форми випуску (compendium.com.ua)
39. Рендіч С.: Короткий виклад інформації про ферменти CYP людини: дані метаболізму P450 людини. *Drug Metab Rev.* 2002 лютий-травень; 34(1-2):83-448. [Стаття]
40. Ван Бовен Д., Марш С., Маклеод Х., Каррільо М.В., Сангуль К., Кляйн Т.Е., Альтман Р.Б.: Цитохром P450 2C9-CYP2C9. Фармакогенетна геноміка. квітень 2010 р.; 20(4):277-81. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283349e84. [Стаття]
41. Лінч Т., Ціна А: Вплив метаболізму цитохрому P450 на реакцію на ліки, взаємодію та побічні ефекти. *Я сімейний лікар.* 2007 серпня 1 р.; 76(3):391-6. [Стаття]
42. Бета-адреноблокатори: механізми дії, класифікація, показання і протипоказання до застосування - [WebCardio.org](http://WebCardio.org)
43. Громотович-Поплавська А., Шока П., Колодзейчик П., Крамковський К., Воєводська-Железнякович М., Чабельська Е.: Нові агенти, що модулюють ренін-ангіотензин-альдостеронову систему-Чи буде новий терапевтичний варіант? *Експ Біол Мед (Мейвуд).* листопад 2016 р.; 241(17):1888-1899. DOI: 10.1177/1535370216660211. Електронна публікація 2016 липня 19 р. [Стаття]
44. Роблес Н.Р., Серезо І., Ернандес-Гальєго Р.: Препарати, що блокують ренін-ангіотензинову систему. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014 січень; 19(1):14-33. DOI: 10.1177/1074248413501018. Електронна публікація 2013 вересня 13 р. [Стаття]
45. Роблес Н.Р., Серезо І., Ернандес-Гальєго Р.: Препарати, що блокують ренін-ангіотензинову систему. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014 січень; 19(1):14-33. DOI: 10.1177/1074248413501018. Електронна публікація 2013 вересня 13 р. [Стаття] Хусейн А. і Грем Р. (2000). Ліки, ферменти та рецептори ренін-ангіотензинової системи: святкування сторіччя відкриття. Асоціація закордонних видавців. [ISBN:90-5823-038-4]

46. Воронков Л.Г. 2007 Клиническое использование хиральных молекул как новое направление в кардиоваскулярной медицине. Здоров'я України, 21(1): 31–32

47. Дядык А.И. и соавт., 2008. Посилання: ([www.umj.com.ua/uk/publikatsia-15417-efektivnist-s-amlodipinu-semlopinu-u-raciyentiv-iz-gipertonichnoyu-xvoroboyu](http://www.umj.com.ua/uk/publikatsia-15417-efektivnist-s-amlodipinu-semlopinu-u-raciyentiv-iz-gipertonichnoyu-xvoroboyu))

## SUMMARY

**Skibytska Anna**

### **PHARMACEUTICAL CARE OF ELDERLY PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION**

**Department of of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy**

**Scientific supervisor:** Potaskalova Viktoriia, Assistant Professor,  
Candidate of Medical Sciences

**Keywords:** Atrial fibrillation, pharmaceutical care, treatment risks.

**Introduction.** Atrial fibrillation (atrial fibrillation) is a frequent pathology among elderly patients, which can appear in the patient as a concomitant disease, and such a pathology can lead to more serious cases, or even death. Patients may develop serious complications in the form of thromboembolism, primarily coronary heart disease. Such complications are associated with the occurrence of a thrombus in the left atrium.

**Materials and methods.** An analysis of the disease histories of patients in the cardiology department was carried out. Among 652 treated patients, 32 had atrial fibrillation. Description of the case "Atrial fibrillation" based on the results of the analysis of the pharmacological treatment of an 86-year-old patient.

**Results.** The patient received 13 medicines at the same time. An analysis of the interaction of valsacor, spironolactone, amiodarone, torasemide, bisoprolol and amlodipine was carried out. Among the risks for the patient is the threat of hyperkalemia, the development of kidney failure, changes in the rate of metabolism of drugs and, as a result, a change in the concentration of drugs, which can be associated with toxic effects.

**Conclusions.** The frequency of atrial fibrillation in patients in the cardiology department of the hospital is 4.5%, and this type of arrhythmia is 1.5 times more common among men.

The greatest risk of treating patients with atrial fibrillation is the development of hyperkalemia.