

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

На тему: «Менеджмент ризиків застосування
антигістамінних лікарських засобів 1 генерації у
вагітних жінок»

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи Ф1Б

Напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Спів'язана Іванна Вадимівна

Науковий керівник: к.мед.н., доцент Половинка В.О.

Рецензент: к.мед.н., доцент Шумейко О.В.

Київ-2023

ЗМІСТ

	стор.
ЗМІСТ.....	2
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГІСТАМІННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ВИКОРСТОВУЮТЬСЯ У ВАГІТНИХ.....	5
1.1. Загальна характеристика антигістамінних ЛЗ першої генерації та їх застосування під час вагітності.....	5
1.2. Клініко-фармакологічна характеристика гідроксизину та можливість його застосування у вагітних жінок.....	12
1.3. Клініко-фармакологічна характеристика хлорфенаміну та можливість його застосування у вагітних жінок.....	13
1.4. Клініко-фармакологічна характеристика дексхлорфеніраміну та можливість його застосування у вагітних жінок.....	17
1.5. Клініко-фармакологічна характеристика дифенгідраміну та можливість його застосування у вагітних жінок.....	18
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	21
2.1. Методи дослідження.....	21
2.2. Аналіз історій хвороб.....	22
2.3. Анкетування.....	22
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	25
3.1. Аналіз історій хвороб.....	26
3.2. Анкетування.....	27
ВИСНОВКИ.....	43
SUMMARY.....	44
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	46
ДОДАТКИ.....	

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ЛЗ – лікарський засіб

НПР – несприятлива побічна реакція

БА - бронхіальна астма

ШВ – шлях введення

АГЛЗ - антигістамінні лікарські засоби

МР - мускаринові рецептори

АХЕ - антихолінергічний

ХЛ - хлорфеніраміну малеат

ВСТУП

Антигістамінні лікарські засоби є одними з найпоширеніших у світі препаратів, що використовується у клінічній практиці при широкому спектрі дерматологічних і недерматологічних патологій. Застосування H1-антигістамінових лікарських засобів під час вагітності є дуже суперечливим через можливу тератогенність цих лікарських засобів. На сьогоднішній день, жоден з антигістамінних лікарських засобів не був класифікований як такий, що безпечний під час вагітності. Для певних лікарських засобів з антигістамінного ряду першого покоління доступні деякі контрольні дослідження щодо безпечності їх використання під час вагітності, але новітні лікарські засоби вимагають більших подальших досліджень, що може бути використано для визнання їх безпечними при використанні у вагітних жінок. Деякі лікарські засоби антигістамінного ряду вважаються більш безпечнішими при використанні у вагітних жінок кума ніж інші препарати. Кожний лікарський засіб, що використовується під час вагітності, завжди несе за собою ризик тератогенності, тому перед призначенням будь-якого такого лікарського засобу потрібно уважно оцінити співвідношення ризик/користь. [1]

Як відомо, бажано не приймати будь-які лікарські засоби, як і антигістамінні препарати у першому триместрі вагітності. Якщо призначення антигістамінних лікарських засобів є імперативним, то потрібно віддати перевагу препаратам першого покоління, серед яких ми можемо виділити хлорфенірамін, дексхлорфенірамін і гідроксизин. Також, вагітній жінці надається порада щодо вживання багатої кількості води під час прийому антигістамінних лікарських засобів, що дає змогу подолати антихолінергічні несприятливі побічні ефекти. Також вагітним жінкам радять негайно звернутися до гінеколога, якщо вони відмічають наявність будь-яких змін в частоті рухів дитини або збільшення кількості скорочень після прийому антигістамінних лікарських засобів.

Отже, антигістамінні лікарські засоби першого покоління, а саме хлорфенірамін і дексхлорфенірамін, вважаються найбезпечнішими серед антигістамінних першого покоління для використання під час вагітності.

Мета роботи: розглянути фармацевтичну опіку при застосуванні антигістамінних лікарських засобів першого покоління у вагітних.

Задачі дослідження:

- Проаналізувати принципи медикаментозного лікування алергічних реакцій у вагітних жінок.
- Вивчити питання менеджменту ризиків при застосуванні антигістамінних лікарських засобів першої генерації у вагітних жінок.
- Вивчити питання фармацевтичної опіки застосування антигістамінних лікарських засобів першої генерації, що можуть бути призначені під час ведення вагітності.

Матеріали і методи: нами було проаналізовано 20 історій хвороб, а також проведено анкетування лікарів, фармацевтів та пацієток на різних триместрах вагітності із дерматологічною патологією або алергічними реакціями, які проходили лікування антигістамінними лікарськими засобами.

Наукова новизна. Досліджено ризики при використанні антигістамінних лікарських засобів першої генерації у вагітних жінок. Уточнено спектр антигістамінних ЛЗ першої генерації із високою безпечністю використання у вагітних жінок із алергічними реакціями, фармакокінетичні та фармакодинамічні взаємодії, несприятливі побічні реакції та випадки поліфармації.

Апробація результатів. Результати роботи викладено і обговорено на науково-практичній конференції з міжнародною участю "Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку", присвяченої 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати

дослідження дозволять мінімізувати ризики при призначенні антигістамінних лікарських засобів першої генерації у вагітних жінок, що зумовить підвищення ефективності та безпечності лікування і знизить витрати на проведене лікування у майбутньому.

РОЗДІЛ 1. КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГІСТАМІННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ВИКОРСТОВУЮТЬСЯ У ВАГІТНИХ

1.1. Загальна характеристика антигістамінних ЛЗ першої генерації та їх застосування під час вагітності

Алергічні захворювання на даний час доволі часто зустрічаються у жінок дітородного віку. Це стосується того, що і астма і atopічний стан можуть як і покращуватися так і погіршуватися, також можуть залишатися незмінними під час вагітності. Лікарям первинної медичної допомоги зазвичай важко, тому що вони стикаються з жінками, які отримують декілька лікарських засобів від уже існуючих atopічних станів. Такі жінки потім вагітніють і вже починають потребувати зміни ліків, для того щоб уникнути потенційних пошкоджень плода або ще гірше розвитку вроджених вад. кожному лікарському засобу потрібно давати оцінку, наприклад, інгаляційні та інтраназальні стероїди будуть відносно безпечними для того щоби їх приймати під час вагітності (ЛЗ вибору будесонід), антигістамінними препаратами першого та другого покоління, антагоністи лейкотриєнових рецепторів, які вважаються безпечними. Це зробить непотрібним використання пероральних декогенстантів, які вагітна жінка може приймати протягом першого триместру, та, наприклад, омалізумабу, який рекомендується використовувати при неконтрольованій бронхіальній астмі та резистентній до антигістамінних лікарських засобів кропив'янці. Серед препаратів, які не бажано застосовувати під час вагітності, можна відмітити інтраназальні антигістамінні препарати, азатіопрін, циклоспорин. Треба завжди пам'ятати, що поширені алергічні захворювання під час вагітності можуть розвинути de novo. Прикладом такої ситуації буде анафілаксія.

Алергічні захворювання, такі як алергічні риніт, харчова алергія, астма, atopічний дерматит є дуже поширеними серед жінок дітородного віку та можуть становити 30% цієї категорії пацієнтів. [2] Лікування алергічних захворювань під час вагітності залишається дуже важливим та актуальним

питанням. Іде обговорення проблем консультування жінок з алергічними захворюваннями в дітородному періоді, включаючи проблеми пов'язані з пандемією SARS-CoV-2. [3] Для створення оптимального середовища для ще ненародженої дитини, під час вагітності в організмі матері відбувається безліч імунологічних змін, що можуть сприяти імунним відповідям другого типу і погіршувати фенотип будь-якого захворювання. Підвищена відповідь ТН2 у поєднанні з так званим субоптимальним контролем захворювання перед тим як буде зачата дитина. Це може посилити прояви алергічних реакцій під час вагітності та буде становити ризик для матері та її будучої дитини. Через обмеження проведення багатьох клінічних досліджень у вагітних жінок, безпекові дані щодо протиалергічних препаратів під час вагітності на даний час є дуже обмеженими. Також занепокоєння викликає відсутність інформації серед пацієнток дітородного віку є, які вимагають консультування стосовно переваг протиалергічних лікарських засобів та ризиків які потенційно вони можуть викликати. Ці дані можуть включати інформацію щодо ризиків загострення захворювань матері та / або дитини, які не будуть мати належного лікування. Завдяки цьому лікар може приймати належні та обґрунтовані рішення щодо подальшого лікування.

Для з'ясування виникнення вад розвитку, спричинених використанням антигістамінних засобів (H1 - блокаторів) у першому триместрі вагітності, проведений аналіз усіх досліджень, які проводились протягом 1960-1991 років та мали за мету дослідження зв'язку виникнення вад розвитку з використанням антигістамінних засобів, пізніше був проведений мета-аналіз. За допомогою методу Мантеля-Гензала визначався критерій шансів. Для цього використовували 24 контрольні дослідження, які охоплювали понад 200 000 жінок. У висновку, шанс виникнення основних вад розвитку, що спричинений використанням антигістамінних засобів протягом першого триместру, дорівнює 95%. Згідно цього дослідження виявлено, що H1 - блокатори, які приймають найчастіше для терапії ранкової нудоти першого триместру вагітності, не спричиняють підвищення тератогенного ризику у вагітних та

спричинені захисним ефектом. Для з'ясування, чи антигістамінні препарати, які запобігають блювоті, можуть покращити метаболічні умови плода, та одночасно з цим зменшити ймовірність виникнення вроджених вад розвитку плода необхідно провести додаткові дослідження. Також необхідно пам'ятати, що вагітність, яка протікає разом з симптомом блювання, може бути пов'язаною з гормональним статусом чи функцією плацента. Безпечно застосування антигістамінних засобів показане для вагітних жінок з ранковою нудотою, яка не зупиняється немедикаментозними методами. [6]

Для терапії блювання, нудоти, симптомів бронхіальної астми, алергічних реакцій, кропив'янки та полегшення симптомів застуди під час вагітності застосовують антигістамінні препарати. Загалом, H1-блокатори до сьогодення вважалися безпечними, але у зв'язку з тим, що велика кількість вагітних жінок використовують їх у першому триместрі, було проведено декілька досліджень для з'ясування питання безпечності їхнього прийому.

Досліджено та проведено систематичний аналіз всіх опублікованих статей будь-якою мовою до грудня 2015 року про вплив прийому H1-антигістамінних засобів під час вагітності. [7]

Висновок: відповідно до мета-аналізу досліджених статей можна дійти до висновку, що H1-антигістамінні препарати не спричиняють підвищення ризику виникнення вад розвитку чи ймовірності інших несприятливих впливів на розвиток плода. Тому, відповідно до цих даних, необхідно виокремити важливість інформації щодо ризику та безпеки прийому антигістамінних препаратів у перший триместр вагітності для медичних працівників та для вагітних жінок. [8]

Контроль лікарських препаратів, які використовують вагітні жінки, є важливим аспектом для перебігу вагітності. До остаточного висновку щодо профілактики сенсibiliзації плода харчовими елементами через матір не дійшли. Але необхідно пам'ятати про важливість виключення дефіциту харчування вагітної жінки та плода. Теж екологічна профілактика не має остаточного висновку.

Вагітні жінки, що страждають на бронхіальну астму, повинні дотримуватись терапії, тому що її відсутність чи недостатність є небезпечнішою як для плода, так і вагітної жінки, ніж виникнення можливої побічної дії лікарського засобу. Бронхіальна астма контролюється, та купується за допомогою глюкокортикостероїдів, важливо стабілізувати цей стан, оскільки пологи - це фізіологічний процес, який не може бути перерваним. H1-антигістамінний препарат, який рекомендовано приймати вагітним жінкам протягом перших двох третин періоду вагітності є деклорфенірамін та цетиризин, прийом якого показаний протягом останньої третини періоду вагітності.

Під час вагітності, свербіж був і залишається одним із найпоширеніших дерматологічних симптомів. Свербіж у вагітних жінок був складним завданням завжди для будь-якого лікаря як в діагностиці, так і в лікуванні. [4] Виникнення свербіжу має декілька причин, і він може виникати в будь який час під час вагітності. Причин дуже багато, а саме під час вагітності, від специфічних дерматозів до різних дерматологічних станів, серед яких можна виділити атопічний дерматит інфекції викликані лікарськими засобами та кропив'янку. Крім перерахованого вище сверблячка може проявлятися як результат деяких системних захворювань. Крім свербіжу антигістамінні лікарські засоби будуть застосовуватися при різних алергічних захворюваннях. Окрім цього антигістамінні лікарські засоби будуть використовуватися при блювоті вагітних. Алергічні реакції виникають приблизно 20-30% жінок під час вагітності. При кожній вагітності, що супроводжується свербіжом перед початком прийому антигістамінних препаратів потрібно завжди з'ясувати головну причину виникнення свербіжу. Мають бути виконані відповідні дослідження, аналізи. Перш ніж призначати будь-які ліки під час вагітності, лікар і його вагітна пацієнтка повинні обговорити співвідношення ризик/користь від прийняття таких лікарських засобів. Пацієнтам слід роз'яснювати, що хоча не повідомлялося про можливість тератогенних ефектів, що були пов'язані з прийомом

антигістамінних лікарських засобів під час вагітності, вони не є ліцензованими FDA як категорія А (безпечні). Якщо це може бути можливо, свербіж або будь-які інші алергічні прояви в першому триместрі вагітності слід лікувати за допомогою топічних лікарських засобів, наприклад застосовувати м'які пом'якшувальні засоби.

На даний час потрібно відмітити велику актуальність сверблячих вульводерматозів. Вони можуть становити проблему під час вагітності, як і специфічні сверблячі дерматози. Специфічні характеристики самої вульви та можливі гормональні зміни, які виникають в різні вікові періоди, будуть робити такі дерматози особливо важливими. Є дані, що можливі хвороби вульви на даний час недостатньо діагностуються та піддаються лікуванню. Сверблячі захворювання вульви на сьогоднішній день будуть мати величезний вплив на якість життя жінки, тим паче вагітної. Зараз іде мова про самі поширені стани, які можуть викликати свербіж, серед них треба відмітити контактний та атопічний дерматит, плоский лишай, лишайник, псоріаз, інфекційний вульвовагініт. Питання діагностики і лікування даних захворювань є дуже актуальним. [5]

На сьогоднішній день алергічний риніт вважається найпоширенішим алергічним захворюванням. Лікування даної патології, як правило, не застосовується під час вагітності через доволі негативну інформацію на етикетках ліків, та наявність інформації про пацієнтів, при існуючих доказах безпеки. У випадках алергічного риніту терапія з низьким рівнем ризику буде включати наприклад імунотерапію, інтраназальний кромоглікат натрію або кромалін натрію, будесонід, беклометазон, та антигістамінні лікарські засоби першого покоління.

Було проведено дослідження, яке вивчало безпечність антигістамінних лікарських засобів першого покоління під час вагітності. 200 000 прийомів у першому триместрі вагітності не змогли показати підвищеного тератогенного ризику. На сьогоднішній день лоратадин є найбільш дослідженим антигістамінним лікарським засобом другого покоління із когортою пацієнтів

2147 жінок, які зазнали впливу. Вважається, що він не підвищує ризик серйозних вроджених вад розвитку. Однак він теж не є добре вивченим, як і попередні антигістамінні лікарські засоби. Дезлоратадин, Як ми знаємо, є основним метаболітом уратадину. Дослідження робить припущення, що профіль безпеки дозволу ротадину буде такий же як і для лоратадину, дослідження на людях не проводилися. [11]

Також, не доведено, що деконгестанти можуть мати вплив на плід, тому допускається короточасне використання даних препаратів, якщо нема більш безпечних альтернатив. Інтраназальні кортикостероїди не асоціювалися із можливим збільшенням частоти вроджених вад. Виходячи з їх доведеної ефективності, та того, що системна абсорбція даного препарату буде незначною, вони будуть вважатися препаратами першої лінії або препаратами вибору у порівнянні з пероральними антигістамінними ліками, деконгестантами, стабілізаторами тучних клітин тощо. Потрібно відмітити, що кількість контрольованих досліджень вагітних жінок обмежена. Інтраназальні кортикостероїди пов'язують із мінімальними системними ефектами у дорослих і вважаються найбільш ефективною терапією алергічного риніту. Тому роблять акцент на тому, що треба враховувати співвідношення користі і ризику, але завжди віддається перевага їх використанню як лікарським засобам першої лінії під час вагітності. Завжди треба пам'ятати, що безпека плода має саме першочергове значення, рекомендації щодо використання тих чи інших лікарських засобів повинні ґрунтуватися як на безпеці під час вагітності, так і на порівняльній ефективності засобів у лікуванні основного захворювання. Також треба зауважити, що існує багато безпечних варіантів лікування алергічного риніту під час вагітності для грамотного клініциста

1.2. Клініко-фармакологічна характеристика лікарського засобу гідроксизин та можливість його застосування у вагітних жінок. Гідроксизин належить до групи антигістамінних препаратів першого

покоління. Зазвичай, його використовують при наявності симптомів свербіж, нудоти, напруги чи тривоги. Для гідроксизину не є характерними клінічні випадки вираженого гострого порушення функцій печінки.

Гідроксизин відносять до антигістамінних препаратів першого покоління, що найчастіше використовується для терапії нудоти та свербіж. У зв'язку з тим, що лікарський засіб характеризується седативною дією, він також показаний для лікування наступних станів: тривоги та напруги. Відповідно до цього, гідроксизин також є легким снодійним лікарським препаратом. Гідроксизин - це лікарський засіб піперазинового класу антигістамінних засобів, які найчастіше застосовуються при наявності у пацієнтів симптомів свербіж, нудоти, та неспокою, не так часто використовують для подолання симптомів алергічного риніту чи нежиті. До цієї групи препаратів також відносять циклізин та меклізин. Даний лікарський засіб був затверджений для використання у лікувальній практиці у 1957 році в США, і надалі широко використовується у сучасному світі. На даний момент фармацевтичні компанії виготовляють його у вигляді таблеток чи капсул, відповідно по 10, 25, 50 та 100 мг під торговими назвами Atarax і Vistaril. Також гідроксизин можна придбати у вигляді пероральної суспензії, сиропу, та рідини для ін'єкційного введення. Даний лікарський засіб доступний для відпуску без рецепта. Відповідно до інструкцій, рекомендована доза застосування гідроксизину дорівнює від 25 до 100 мг тричі чи чотири рази на день. При наявності у пацієнті свербіж, як правило, їм показані дози нижчі, порівняно з дозами які використовують при наявності тривоги чи напруги. Слід зазначити, що для даного препарату також характерна побічна дія, яка включає в себе: седативний ефект порушення рухової активності, запаморочення, порушення гостроти зору, виражена сухість у роті та першіння в горлі, сплутані свідомості, збільшення частоти серцевих скорочень, серцебиття. Також пацієнти, що приймають даний лікарський засіб, відзначають біль у животі, запор та головний біль. Також антигістамінні

препарати здатні впливати на діурез, викликаючи затримку сечі, та спричиняти глаукому.

Вплив на печінку та її функції: беручи до уваги широке використання гідроксизину, даний лікарський засіб не спричиняє порушення печінкових функцій чи морфологічне ураження печінки. Так, гідроксизин, зазвичай, використовується для терапії свербіжів, що може бути пов'язаний із захворюваннями печінки. Його безпечність спричинена низькою добовою дозою призначення та обмеженим періодом використання.

При проведенні досліджень гідроксизину на тваринах визначили репродуктивно токсичність даного препарату. У зв'язку з тим що гідроксизин здатен проходити крізь плацентарний бар'єр концентрація даного препарату у плоді має вищі значення, ніж у материнському організмі. Внаслідок недостатнього дослідження даного препарату контрольних епідеміологічних даних щодо впливу гідроксизину під час вагітності жінки немає, тому даний за лікарський засіб протипоказаний вагітним жінкам.

У немовлят, матері яких приймали даний лікарський засіб в пізні терміни вагітності, під час пологів була виявлена специфічна симптоматика відразу чи через деякий період після народження. Вона включала в себе наступну клінічну картину: порушення рухової активності, клонічні судоми, гіпотонія, гіпоксичні стани, екстрапірамідні розлади, також визначались порушення діяльності центральної нервової системи та ішурія. Відповідно, цей лікарський засіб є протипоказаний під час вагітності. [9]

1.3. Клініко-фармакологічна характеристика лікарського засобу хлорфенамін та можливість його застосування у вагітних жінок.

Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG) і Американський коледж алергології, астми та імунології (ACAAI) у своїх гайдлайнах хлорфенамін і трипеленамін як антигістамінні лікарські засоби вибору для вагітних жінок. Про хлорфенірамін кажуть: старий лікарський засіб з новим

потенціалом клінічного застосування. Хлорфеніраміну малеат, відомий більше як просто хлорфенірамін являє собою потужний алкіламіновий антигістамінний лікарський засіб першого покоління, який найчастіше буде використовуватися для лікування алергічних станів, беручи до уваги його антигістамінні властивості.



Рис. 1. Форми випуску хлорфенаміну

В основному даний лікарський засіб використовується для безрецептурного лікування кашлю та застуди, однак є дані літератури та різних дослідженні, які обговорюють широкий спектр клінічного використання хлорфенаміну, наприклад, для лікування бронхіальної астми, хронічної кропив'янки, депресії, плазматичних гінгівітів тощо. Фармакокінетика хлорфенаміну вказана у таб. 1.1. Даний антигістамінний лікарський засіб приймають всередину через рота, проте є свідчення про його внутрішньовенне внутрішньом'язове та підшкірне застосування. (Рис. 1.) Дослідження останніх п'яти років також показали доцільність інтраназального шляху введення, особливо через його

протівірусні властивості, особливо при лікуванні важкого гострого респіраторного синдрому, який був викликаний коронавірусом 2 (SARS-CoV-2). Отже, враховуючи широкий медичний досвід застосування і безпечний профіль хлорфенаміну було досліджено поточні та потенційні можливості клінічного застосування даного універсального антигістамінного препарату. Незважаючи на його широке використання в основному для лікування застуди та алергічних станів, також вважається доцільним що хлорфенамін може бути використаний для інших клінічних показань. Перепрофілювання хлорфенаміну для інших клінічних показань, таких як наприклад лікування ковід-19, потребує подальшого вивчення та проведення більш широких досліджень.

Таблиця 1.1.

Фармакокінетика хлорфенаміну

Параметр	Значення
Всмоктування	Швидко
Біодоступність	25-50%
Всмоктування зі шлунку	Не зменшується в присутності їжі
Ступінь зв'язування з білками плазми	72%
Період напіввиведення	27 год.

Щодо можливих взаємодій хлорфеніраміну, потрібно відмітити, що його пригнічувальна активність може бути індукована одночасним застосуванням даного лікарського засобу із заспокійливими засобами, нейролептиками, барбітуратами, с надійними засобами, анестетиками комами наркотичними анальгетиками та алкоголем. В свою чергу хлорфонірамін буде підсилювати антихеологічну дію атропіну, три циклічних антидепресантів, проти паркінсонічних засобів та спазмолітиків.

Вважається, що невеликі дози хлорфеніраміну (2-4 мг) є допустимими під час годування груддю. Якщо дози будуть більшими або буде більш тривале застосування, то можливі негативні наслідки для немовляти, також можливо зменшення вироблення молока, особливо якщо даний лікарський засіб буде застосовуватися у комбінації із симпатоміметиками, наприклад псевдоефедрином, або до того, як лактація вже буде добре встановлена. [9] Дослідження встановили, що одноразові дози перед сном, і дуже важливо - після останнього годування на протязі дня є достатніми для багатьох жінок, та завдяки цьому будуть зводити до мінімуму будь-які негативні ефекти, що може мати цей лікарський засіб. Є інша думка, що не седативні антигістамінні лікарські засоби будуть кращою альтернативою.

1.4. Клініко-фармакологічна характеристика лікарського засобу дексхлорфенірамін та можливість його застосування у вагітних жінок.

Дослідження Michigan Medicaid recipients, що включило в себе 229101 вагітність протягом 1985-1992 роках, виявило 1080 новонароджених дітей, на яких вплинуло використання дексхлорфеніраміну вагітними жінками у першому триместрі.

З них 50 випадків припало на великі вроджені вади, що становить 4,6% від загальної кількості. Також це дослідження наводить дані для шести категорій вроджених дефектів, що включає виявленні та очікуванні показники вроджених вад розвитку: 10/11 припало на дефекти серцево-судинної системи, 3/3 збільшення у новонароджених кількості пальців, тобто полідактилія, 0/0,5 аномалії хребта - розщілини, 2/2 розщілини піднебіння та губи ("заяча губа"), 0/2 редуційні дефекти кінцівок, 4/3 гіпоспадія - зміщенням отвору сечовивідного каналу з верхівки статевого члена в бік нижньої поверхні та промежини.

Також відповідно до іншого дослідження визначено 14 кейсів, при яких було виявлено вплив дексхлорфеніраміну на плід в першому триместрі, проте без виникнення вродженої вади розвитку. [10]

Частота виникнення у недоношених дітей ретролентальної фіброплазії, матері яких приймали антигістамінні за препарати протягом останніх півмісяця вагітності дорівнює 22%, тобто 19 з 86-ти обстежених, проти 11%, тобто 324 з 2940 новонароджених немовлят, матері яких не приймали даний лікарський препарат у цей період вагітності.

1.5. Клініко-фармакологічна характеристика лікарського засобу дифенгідрамін та можливість його застосування у вагітних жінок.

Дифенгідрамін, більш відомий як димедрол є доступним безрецептурним лікарським засобом та антигістамінним першого покоління. Дифенгідрамін використовується при різних станах для лікування та профілактики безсоння, свербіжжю, кропив'янки, дистонії, запаморочення та заколисування. Даний лікарський засіб також має місцево-анестезуючі властивості для пацієнтів з алергією на інші лікарські засоби, що більш часто використовуються як місцеві анестетики. Однак таке використання вважається як не за призначенням. Також він використовується для лікування мукозиту ротової порожнини.

Дифенгідрамін в основному діє через антагонізм рецептора H₁ або гістаміну 1, хоча він має і інші механізми дії. Рецептор H₁ розташований в основному на гладких м'язах органів дихання, шлунково-кишкового тракту, серцевій тканині, ендотеліальних клітинах судин, імунних клітинах, матці, нейронах центральної нервової системи. За умови якщо H₁ рецептор буде стимулюватися в цих тканинах, то він буде викликати широкий спектр дії, а саме сприяння вазодилатації через підвищення проникності судин, а це в свою чергу буде викликати приливи, зменшення часу провідності атріовентрикулярного вузла, стимуляцію чутливих нервів дихальних шляхів, що викличе кашель та скорочення гладких м'язів бронхів і шлунково-кишкового тракту і еозинофільний хемотаксис, що в кінці кінців і приведе до алергічної імунної відповіді. Дифенгідрамін діє як зворотній агоніст H₁

рецепторів, що буде сприяти усуванню впливу гістаміну на капіляри та буде зменшувати симптоми алергічної реакції.

З урахуванням того, що дифенгідрамін є антигістамінним лікарським засобом першого покоління, то він буде легко проникати через легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр і, навпаки, буде чинити агонізуючу дію на H₁ рецепт центральної нервової системи, що в свою чергу буде призводити до сонливості та пригнічення медулярного центру кашлю. H₁ рецептор дуже подібний до мускаринових рецепторів, тому дифенгідрамін також діє як антимускариновий засіб. Він являє собою конкурентного антагоніста мускаринових ацетилхолінових рецепторів, що дозволяє його використовувати як протипаркінсонічний лікарський засіб.

І нарешті, дифенгідрамін буде діяти як блокатор внутрішньоклітинних натрієвих каналів, а це буде призводити до місцевого анестезуючого ефекту. У печінці метаболізується дифенгідрамін за допомогою CYP450.

Незважаючи на те, що дифенгідрамін є одним із найпоширеніших антигістамінних лікарських засобів, що використовується із давна, він має багато побічних ефектів. Треба відзначити і седативний ефект, і ризик сильної токсичності при передозуванні, включаючи серцеву токсичність. Дифенгідрамін дуже часто використовують неналежним чином, при тому що є більш доступні, більш нові, та більш ефективні антигістамінні лікарські засоби. Наприклад антигістамінні препарати другого покоління також мають широку доступність і доступні за ціною, мають багато таких же бажаних як і дифенгідрамін властивостей, але меншою кількістю небажаних побічних ефектів, якщо вони взагалі є. Через негативні побічні ефекти та доступність інших антигістамінних лікарських засобів дифенгідрамін У даний час використовується дуже рідко при специфічних ситуаціях.

Згідно досліджень періодичне застосування дифенгідраміну в рекомендованих дозах не спричинить проблем під час вагітності. Однак є повідомлення про проблеми із застосуванням димедролу в третьому

триместрі. Ці звіти зазвичай стосуються використання більшої кількості ліків, ніж рекомендовано, або використання їх довше рекомендованого часу.

По даним чинних українських інструкцій лікарських засобів протипоказаний під час вагітності, так як він не має достатніх даних щодо його безпечності та ефективності при застосуванні. При необхідності використання даного лікарського засобу слід припинити годування груддю.

Висновки до розділу: Застосування H1-антигістамінових лікарських засобів під час вагітності є дуже суперечливим через можливу тератогенність цих лікарських засобів. На сьогоднішній день, жоден з антигістамінних лікарських засобів не був класифікований як такий, що безпечний під час вагітності, але відносно безпечним ЛЗ є хлорфенірамін.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Методи дослідження

Аналіз 20 історій хвороб вагітних жінок із алергічною ти дерматологічною патологією проводився у пологовому відділенні Шепетівської ЦРЛ. Широта дослідження історій хвороб збільшена за рахунок відбору різного періоду, вагітних різного віку, з різними коморбідними патологіями.

В нашому дослідженні брали 10 жінок віком 20-30 років, 5 жінок віком 30-40 років і 5 вагітних жінок старше 40 років.

Також було проведене анкетування лікарів, фармацевтів ти пацієнток на різних триместрах вагітності із дерматологічною патологією або алергічними реакціями, які проходили лікування антигістамінними лікарських засобами для визначення ризиків побічних реакцій, взаємодій та/або поліфармації.

Нами використовувався схема анкетування «лікар-пацієнт-фармацевт».

Анкетування проходило на платформі Google forms.

Алгоритм анкетування включав три етапи (рис. 2.1).

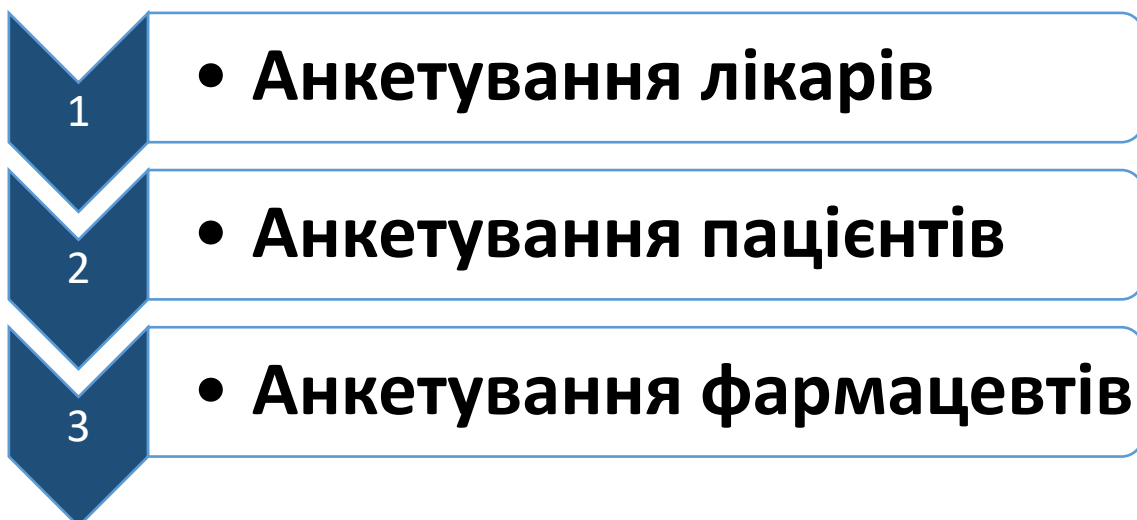


Рисунок 2.1 – Алгоритм анкетування

Для реалізації поставлених цілей і завдань дослідження використані наступні загальнонаукові методи дослідження:

1. бібліосемантичний – для аналізу літературних джерел та інтернет-ресурсів;
2. соціологічні (опитування) – для визначення думки респондентів про застосування ЛС та наявності НПР;
3. варіаційна статистика – для обробки результатів анкетування;
4. графічні – для представлення матеріалу та систематизації результатів дослідження.

2.2. Аналіз історій хвороб

Цілями аналізу було визначення:

1. Віку вагітної
2. Алергічна / дерматологічна патологія
3. Покоління антигістамінного ЛЗ
4. Антигістамінний ЛЗ вибору
5. Наявність поліфармації
6. Наявність побічних реакцій
7. Наявність взаємодій
8. Чи була проведена фармацевтична опіка
9. Результат лікування – одужання / ускладнення

2.3. Анкетування

2.3.1 Анкетування лікарів. Проведено анкетування 15 лікарів акушерів гінекологів, що включало 10 питань (таб.2.1.).

Питання та відповіді при анкетуванні лікарів

Таблиця 2.1.

Питання	Варіанти відповідей
Які алергічні реакції Ви лікували?	Алергічний риніт Свербіж

	Харчова алергія Астма
Який ЛЗ вибору був при лікуванні алергічного риніту?	Будесонід Беклометазон Антигістамінні ЛЗ
Який ЛЗ вибору був при лікуванні свербезу?	Топічний (мазь) Антигістамінні ЛЗ
Який ЛЗ вибору був при лікуванні харчової алергії?	Дієта Антигістамінні ЛЗ Обидві відповіді
Який ЛЗ вибору був при лікуванні харчової астми?	Бронходилататор Кортикостероїди Обидві відповіді
Чи призначали Ви антигістамінні ЛЗ першого покоління? (хлорфенірамін)	Так Ні
При виборі ЛЗ для лікування чи враховувались ризики взаємодії?	Так Ні
При виборі ЛЗ для лікування чи враховувались ризики поліфармації?	Так Ні
Чи Ви призначали вагітним димедрол?	Так Ні
Чи звертаєтесь Ви при призначенні лікування до клінічного фармацевта з метою проведення фармопіки?	Так Ні

2.3.1 Анкетування вагітних. Проведено анкетування 10 пацієток на різних триместрах вагітності, яке включало 8 питань (таб.2.2.).

Питання та відповіді при анкетуванні вагітних

Таблиця 2.2.

Питання	Варіанти відповідей
Чи маєте алергічні реакції / патології ?	Алергічний риніт Свербіж Харчова алергія Астма Не маю
Якщо відповідь алергічний риніт, який ЛЗ був призначений?	Будесонід Беклометазон Антигістамінні ЛЗ Не знаю ЛЗ
Якщо відповідь свербіж, який ЛЗ був призначений?	Топічний (мазь) Антигістамінні ЛЗ
Якщо відповідь харчова алергія, який ЛЗ був призначений?	Дієта Антигістамінні ЛЗ Не знаю ЛЗ
Якщо відповідь астма, який ЛЗ був призначений?	Бронходилататор Кортикостероїди Не знаю ЛЗ
Чи призначали вам антигістамінні ЛЗ першого покоління? (хлорфенірамін)	Так Ні Не знаю ЛЗ
Чи зверталися Ви до аптеки з метою самостійного придбання ЛЗ без призначення лікаря?	Так Ні
Який результат лікування Ваших алергічних реакцій?	Одужання Ускладнення

2.3.1 Анкетування фармацевтів. Проведено анкетування 15 фармацевтів, які працюють у аптеках та відпускали антигістамінні лікарські засоби першої генерації та включало 10 питань (таб.2.3.).

Питання та відповіді при анкетуванні фармацевтів

Таблиця 2.3.

Питання	Варіанти відповідей
З якими алергічними реакціями до вас зверталися вагітні?	Алергічний риніт Свербіж Харчова алергія Астма Немає
Який ЛЗ рекомендували при лікуванні алергічного риніту?	Будесонід Беклометазон Антигістамінні ЛЗ Звернутися до лікаря
Який ЛЗ рекомендували при лікуванні свербіжів?	Топічний (мазь) Антигістамінні ЛЗ Звернутися до лікаря
Який ЛЗ рекомендували при лікуванні харчової алергії?	Дієта Антигістамінні ЛЗ Звернутися до лікаря
Який ЛЗ рекомендували при лікуванні астми?	Бронходилататор Кортикостероїди Звернутися до лікаря
Чи рекомендували Ви будь-які ЛЗ вагітним без призначення лікаря?	Так Ні
Чи рекомендували Ви антигістамінні ЛЗ першого покоління (хлорфенірамін)?	Так (як антигістамінний) Так (комбінований протизастудний) Ні (звернутися до лікаря)

При відпуску ЛЗ чи Ви враховували ризики взаємодії?	Так Ні
При виборі ЛЗ для лікування чи Ви враховували ризики поліфармації?	Так Ні
Чи Ви рекомендували вагітним димедрол?	Так Ні

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Аналіз історій хвороб вагітних жінок.

Було проаналізовано 20 історій хвороб (таб. 3.1.). Віковий сенс досліджуваних вагітних жінок наступний: 10 жінок віком 20-30 років, 5 жінок віком 30-40 років і 5 вагітних жінок старше 40 років.

Патології: алергічний риніт - 13 пацієток (65%); свербіж вагітних - 5 пацієток (25%) (один випадок свербіжу результат атопічного дерматиту); кон'юнктивіт – 1 пацієнтка (5%); бронхіальна астма (БА) – 1 пацієнтка (5%).

В 95% призначалися антигістамінні лікарські засоби різних поколінь, а саме друге покоління 13 пацієток (65%), перше покоління 6 пацієток (30%), глюкокортикоїди одна пацієнтка 5%.

Нами було відмічено несприятливі побічні реакції – 9 пацієток (45%); випадки взаємодії - 6 пацієток (30%), а саме фармакокінетична взаємодія – 2 пацієтки (10), фармакодинамічна взаємодія – 4 пацієтки (20%).



Рисунок 3.1. Алергічні стани та відповідні покоління АГЛЗ

Таблиця 3.1.

№ п/п	Вік	Патологія	Покол. АГЛЗ	АГЛЗ вибору	НПР	Взаємодія	Фармопіка	Результат
1	22	алерг. риніт	2	лоратадин	ні	ні	не провод.	одужання
2	26	свербіж	1	хлорфенірамін	ні	ф/динам.	не провод.	одужання
3	22	алерг. риніт	2	лоратадин	так	ф/динам.	не провод.	одужання
4	24	алерг. риніт	2	цитеризин	ні	ні	не провод.	одужання
5	20	алерг. риніт	2	терфенадин	так	ф/динам.	не провод.	одужання
6	25	алерг. риніт	2	терфенадин	ні	ф/динам.	не провод.	одужання
7	24	кон'юнктивіт	2	лоратадин	ні	ні	не провод.	одужання
8	28	алерг. риніт	1	хлорфенірамін	так	ні	заміна ЛЗ	ускладнен
9	24	алерг. риніт	2	цитеризин	ні	ні	не провод.	одужання
10	20	алерг. риніт	2	цитеризин	так	ні	не провод.	одужання
11	32	ат. дерм., свербіж	2	дезлоратадин	ні	ні	не провод.	одужання
12	33	свербіж	1	хлорфенірамін	так	ні	не провод.	одужання
13	31	алерг. риніт	2	цитеризин	так	ф/кінет.	заміна ЛЗ	ускладнен.
14	30	свербіж	1	хлорфенірамін	так	ні	не провод.	одужання
15	30	алерг. риніт	1	хлорфенірамін	так	ні	не провод.	одужання
16	41	свербіж	1	хлорфенірамін	так	ф/кінет.	заміна ЛЗ	ускладнен
17	42	алерг. риніт	2	лоратадин	ні	ні	не провод.	одужання
18	40	алерг. риніт	2	лоратадин	ні	ні	не провод.	ускладнен
19	40	БА	ГК	метилпреднізолон	ні	ні	не провод.	ускладнен
20	40	алерг. риніт	2	терфенадин	ні	ні	не провод.	одужання

3.2. Анкетування.

3.2.1. Анкетування лікарів.

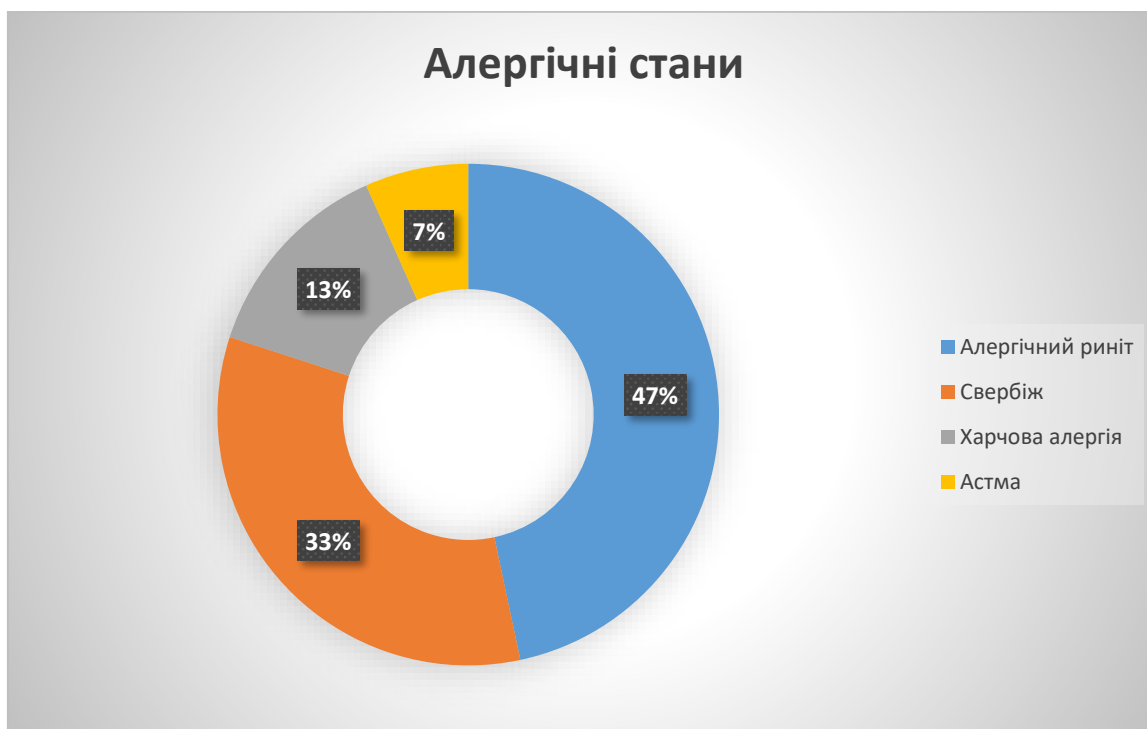


Рисунок 3.2. Алергічні стани, які лікували опитані лікарі.

Як ми можемо бачити у результатах нашого опитування лікарів, на першому місці знаходиться алергічний риніт: 47%, на другому місці знаходиться свербіж вагітних: 33%, далі йде харчова алергія та астма.

Даний розподіл відповідей лікарів взагалі відповідає статистичній картині алергічних захворювань вагітних жінок. Алергічний риніт на сьогодні дійсно є важливою проблемою вагітної жінки, так який свербіж вагітних, який у них дійсно викликає сильно занепокоєння. Окрім цього, в нашому опитуванні йде харчова алергія для вагітних і бронхіальна астма. Тут також треба відмітити сонливість вагітних, набряки та варикозне розширення вен.

Треба відмітити що при призначенні антигістамінних лікарських засобів першої генерації треба робити диференційовану діагностику з можливою сонливістю вагітності, тому як антигістамінні ЛЗ першого покоління також викликають сонливість.



Рисунок 3.3. ЛЗ вибору при лікуванні алергічного риніту.

Як ми бачимо по результатах нашого опитування більшість лікарів віддає перевагу антигістамінним лікарським засобам: 62%, і лише по одному лікарю віддали перевагу кортикостероїдам.

Будуть скарги на ускладнення дихання носом, його закладеність, з'являється рясне виділення слизового секрету, слизові носа набрякають, виникає печіння в горлі та чхання. У деяких випадках може спостерігатися так званий «цілорічний алергічний риніт». Він вважається ускладненням алергічного риніту у вагітних.

Під час вагітності рекомендується лікування алергічного риніту терапією з низьким рівнем ризику, що може включати імунотерапію, кромоглікат натрію в ніс, кромалін натрію чи антигістамінні лікарські засоби першого покоління. Кортикостероїди не виявилися ефективними при риніті вагітних, тому слід уникати їх системного застосування під час вагітності. Назальні кортикостероїди можна призначати вагітним жінкам, якщо це показано при інших видах риніту. Судинно-розширювальні ЛЗ та сольові розчини є безпечними засобами для полегшення закладеності носа, але остаточне лікування риніту під час вагітності визначається індивідуально. У деяких випадках лікування алергічного риніту у вагітних жінок, для акушера-

гінеколога буде мати сенс звернутися до алерголога імунолога для суміжної консультації.



Рисунок 3.4. ЛЗ вибору при лікуванні свербезу.

Опитані нами лікарі використовують як топічну форму лікарських засобів, так і антигістамінні препарати.

Сверблячка під час вагітності може мати численні причини, пов'язані в основному з інфекціями, інвазіями, певними системними розладами (наприклад, дисфункція печінки або нирок), специфічними для вагітності дерматозами та загостренням існуючих дерматологічних захворювань, таких як атопічний дерматит. Свербіж під час вагітності є комплексним симптомом. Лікарі, які доглядають за вагітними жінками, ураженими сверблячкою, повинні здійснювати належне клінічне лікування, оскільки це важливо для благополуччя не лише майбутньої матері, а й плоду. Додаткові лабораторні результати та ретельний анамнез з акцентом на локалізації та часі свербіння часто виявляють важливі підказки, які можуть полегшити діагностику та ефективне лікування. Однак, оскільки багато вагітних жінок також можуть страждати від сверблячки невідомого походження, як і в нашій групі, необхідні подальші дослідження, щоб краще охарактеризувати цю групу пацієнтів і визначити найкращі варіанти лікування.

Слід підкреслити, що свербіж є серйозною проблемою в нічний час, спричиняючи значні порушення сну у однієї п'ятої вагітних жінок із сверблячкою. Деякі дослідження показують, що сон менше 8 годин на добу протягом 1-го та 2-го триместру є фактором ризику викидня, тому важливо контролювати нічний свербіж.

Для проведення фармацевтичної опіки потрібно зауважити, що для лікування свербіжів вагітних рекомендуються лікарські засоби топічного характеру, а саме м'які пом'якшувальні засоби.



Рисунок 3.5. ЛЗ вибору при лікуванні харчової алергії.

Відомо, що харчова алергія під час вагітності має генетичну природу. Це реакція імунної системи організму, яка виникає після вживання певних продуктів. Під час певних фізіологічних термінів вагітності жінки більш схильні до різних алергічних реакцій, і в основному ці реакції можуть продовжуватися і мати віддалені наслідки. Вагітній жінці слід дотримуватися збалансованої дієти та уникати вживання продуктів, які, як відомо, викликають алергію, щоб мінімізувати ризик і ускладнення. Можливо, потрібно з'ясувати певну їжу, яка може бути причиною виникнення алергії.

Хоча харчова алергія зустрічається рідко, у дитини матері, у якої діагностовано алергію, більша ймовірність її розвитку з подібними

симптомами. Куріння під час вагітності також може зробити плід сприйнятливим до алергії. У наших респондентів обидві відповіді були переважаючими: 60%, лікарі пояснили це тим що допомагає і дієта і антигістамінні лікарські засоби.



Рисунок 3.6. ЛЗ вибору при лікуванні бронхіальної астми.

Статистично ми бачимо що лікарі можуть в залежності від ситуації вибрати чи той чи той вид лікування для вагітної жінки, але деякі лікарі вибрали бронходилататор як більш прийнятний для них варіант, а деякі лікарі все ж таки користуються кортикостероїдами, але із зауваженнями та обережністю.

Інгаляційні бронходилататори та кортикостероїди будуть базовою терапією і першою лінією при бронхіальній астмі вагітних жінок. Препаратом вибору буде будесонід, адже він вважається кращим інгаляційним кортикостероїдом. Виходячи із даних що маються у літературі, інгаляційний будесонід не буде підвищувати ризик вроджених вад. Також треба відмітити, що при гострому стані можна застосувати метилпреднізолон у дозі 60 мг внутрішньовенно кожні 6 годин протягом доби або двох із подальшим прийомом перорально у зниженій дозі.

Важливо пам'ятати, що жінки, які на даний час отримують або нещодавно отримували системні кортикостероїди, повинні їх отримувати

внутрішньовенно під час пологів, а потім ще 24 години після них, щоб запобігти наднирковому кризу.

Наступне питання щодо призначення антигістамінних ЛЗ першого покоління (хлорфенірамін).

Відповідь позитивна. Але більшість лікарів висловили думку, що на даний час частіше призначаються вагітним антигістамінні лікарські засоби другої генерації, але в деяких випадках, з урахуванням персоніфікованої медицини, йдеться про призначення лікарських засобів першого покоління, а саме хлорфеніраміну. Його призначають при індивідуальних особливостях та непереносимості лікарських засобів другої генерації.

На питання щодо ризиків взаємодії нам відповіли, що антигістамінні препарати, особливо першого покоління призначають з обережністю, через ризики фармакодинамічної взаємодії з лікарськими засобами, що можуть викликати пригнічення нервової системи, сонливість, барбітуратами та анестетиками.

Поліфармація зустрічається доволі часто, незважаючи на те, що зі слів наших респондентів зараз вагітним намагаються призначити мінімальну кількість ЛЗ. Переважає велика кількість вітамінних комплексів.

Тим не менш, за даними Відділення внутрішньої патології вагітних ДУ ПАГ НАМНУ, на жаль, на сьогодні питання по поліфармації в акушерстві набуло загрозливих масштабів. Було проведене спеціальне дослідження у якому велика вагітних жінок в Україні приймають лікарські засоби в дуже великій кількості, яка доходить до 15 серед основних лікарських засобів виділяють звісно полівітаміни, окремо вітаміни С та В12, папаверин, вінпоцетин, екстракт артишоку тощо без доказової бази ефективності та безпечності.

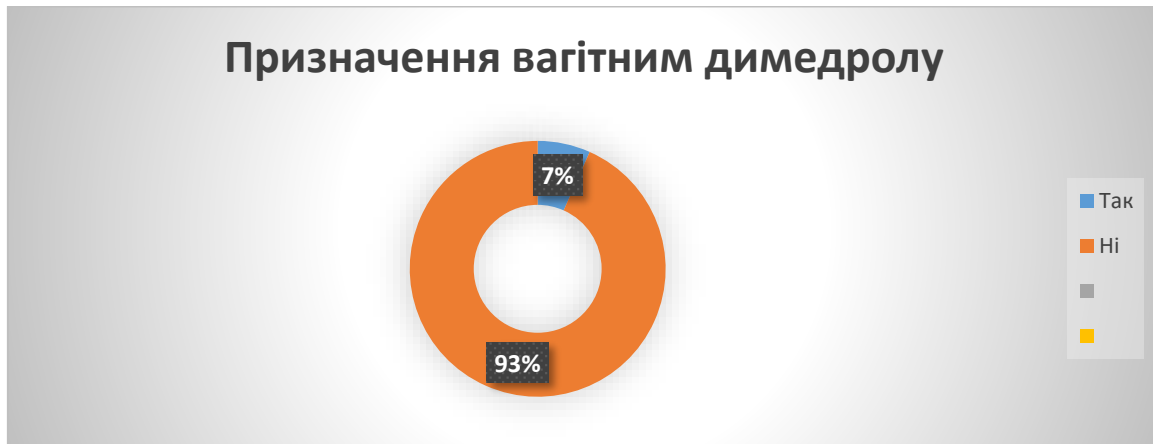


Рисунок 3.7. Призначення вагітним дифенгідраміну

Лише один лікар відповів позитивно, цей лікарський засіб був призначений за життєвими показаннями при шоківому стані.

Питання призначення дифенгідраміну все ще актуальне. Окрім згаданого вище шоківому стану, при якому дифенгідрамін є частиною комплексної терапії, він і на даний час використовується при кропив'янці, сінній гарячці, сироватковій хвороби, капіляротоксикозі, набряку Квінке, сверблячому дерматозі тощо.



Рисунок 3.8. Звернення до клінічного фармацевта з метою проведення фармопії.

Серед опитаних нами лікарів лише двоє, тобто 13%, мали змогу

отримати консультацію клінічного фармацевта з метою проведення фармацевтичної опіки для запобігання несприятливих побічних реакцій, можливих фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій, та або поліфармації. У випадку із вагітними зрозуміло, що фармакокінетична реакція переважає над фармакодинамічною. Адже вагітним лікарські засоби призначаються в мінімальних кількостях та за строгими показаннями, саме тому зрозуміло що реакція між двома ліками буде менш вірогідною ніж реакція, що буде викликана впливом організму вагітної жінки на ЛЗ.

Але звернення до клінічного фармацевту не стосувалося жодної патології, що згадується у даному опитуванні.

3.2.2. Анкетування вагітних жінок.

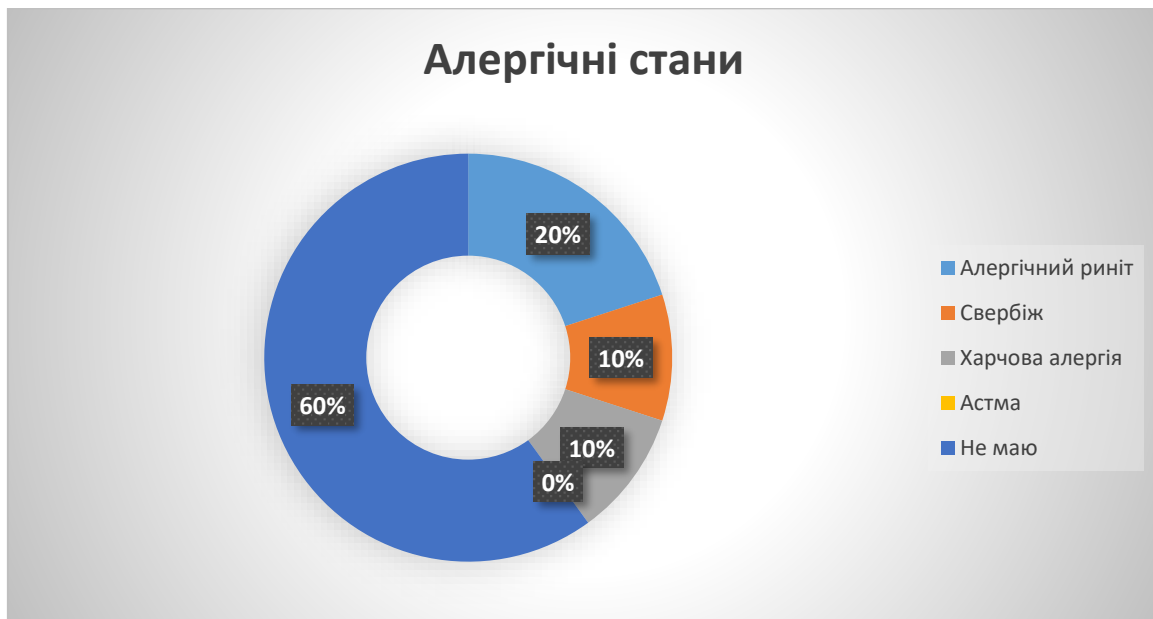


Рисунок 3.9. Наявність у вагітних алергічних станів

Спектр опитаних вагітних жінок показав, що більшість з них не мали жодних алергічних станів. Дві жінки у нашій маленькій когорті мали алергічний риніт, одна жінка мала свербіж вагітних, і одна жінка мала харчову алергію. Не дивлячись на це, дана вибірка буде репрезентативною серед вагітних жінок.



Рисунок 3.10. ЛЗ, що був призначений вагітній при лікуванні алергічного риніту.

Серед наших респондентів лише дві вагітні жінки мали алергічний риніт. Лікування глюкокортикоїдами не проводилося жодній з них. Обидвом вагітним були призначені антигістамінні лікарські засоби другого покоління. Зі слів респонденток лікар чітко пояснив, чому саме був призначений антигістамінний лікарський засіб другого покоління. Вони обидві не мали жодних протипоказань проти прийому цих лікарських засобів, застосування антигістамінних препаратів першого покоління було недоцільним в даному випадку.

Щодо питання ЛЗ, що був призначений вагітній при лікуванні свербіжув вагітних, опитані нами пацієнтки мали лише одну респондентку з даною патологією. Дані пацієнтці лікар вибрав тактику лікування топічною лікарською формою. В нашому випадку був призначений комбінований препарат Меновазан мазь, властивості якого зумовлені дією активних компонентів. Він містить ментол, новокаїн, та анестезин.

Питання по призначенню вагітній при харчовій алергії.

Відомо, що харчова алергія під час вагітності має генетичну природу.

Хоча харчова алергія зустрічається рідко, у дитини матері, у якої діагностовано алергію, більша ймовірність її розвитку з подібними симптомами. Куріння під час вагітності також може зробити плід сприйнятливим до алергії.

Опитані нами вагітні мали лише одну респондентку із харчовою алергією. В її випадку лікар вибрав тактику подвійного лікування, а саме: дієта і застосування антигістамінного лікарського засобу. Пацієнтці була призначена протиалергічна дієта, що виключала специфічні харчові продукти, що могли викликати алергію. Також застосовувалася лікарські засоби антигістамінного ряду другого покоління. Як ми говорили раніше харчова алергія у вагітних є генетичним захворюванням. Лікар звернув увагу вагітної на цей нюанс та це було зауважено у її лікуванні.

ЛЗ, що був призначений вагітній при лікуванні бронхіальної астми.

Лікування бронхіальної астми у вагітних жінок ми обговорили вище. Треба ще зазначити що якщо астму не лікувати, то вагітна жінка може мати негативні наслідки: підвищення артеріального тиску, та можливий розвиток преєклампсії. Для плода невилікувана бронхіальна астма може викликати уповільнений внутрішній розвиток, низьку вагу при народженні, передчасні пологи, а також можлива висока вірогідність перинатальної смертності. Респондентки з даною патологією у нашій вибірці відсутні.

На запитання чи був вам призначений антигістамінний ЛЗ першого покоління? (хлорфенірамін) всі респондентки дали варіант відповіді «не знаю». Вагітні жінки-респонденти, які давало більш розлогі відповіді зауважили, що дуже часто не розумієш який саме лікарський засіб приймаєш, тому що існує багато комерційних назв. В даному випадку, тим паче - цей засіб використовується, але він назначається при специфічних показаннях і як ми бачили із опитування лікарів доволі рідко. Тому жінка може приймати препарат і першого і другого покоління із антигістамінного ряду і не знати ні

назви діючої речовини, ні пам'ятати комерційну назву. Лікар призначив - пацієнт приймає.



Рисунок 3.11. Самостійна купівля вагітною жінкою лікарського засобу в аптеці.

Як ми можемо бачити, незважаючи на такий делікатний та важливий період у житті будь-якої жінки, переважна більшість зверталася до аптечної мережі з метою самостійної купівлі лікарського засобу. Звичайно, ми розуміємо, що жінка могла звертатися і за серйозними ліками (антибактеріальні лікарські засоби, гормональними, проаритмічними тощо), але в той же час жінка могла звернутися в аптечну мережу з метою купівлі наприклад вітаміну С. Також, звичайно, можлива покупка лікарських засобів наприклад матері чи чоловіку. Це питання розуміється потребує більш детального і розлого вивчення.

Ось тут постає дуже важливе питання своєчасної освіти фармацевтів для того щоб вони були по-перше - кваліфіковані і по-друге – могли вчасно і компетентно надавати фармацевтичну опіку.



Рисунок 3.12. Результат лікування (одужання, ускладнення)

Всі респондентки нашого анкетування, окрім однієї, відповіли що в них відбулося повне звільнення симптоматики та родорозрішення. Результат відповіді на це питання: виздоровлення та родорозрішення - 100%, Подальше лікування та / або переривання вагітності – 0%.

У однієї пацієнтки спостерігалася незначне ускладнення. У результаті індивідуальної непереносимості був замінений антигістамінний препарат. Випадків будь-яких значущих несприятливих побічних реакцій, що призвели до переривання вагітності не було.

3.2.3. Анкетування фармацевтів

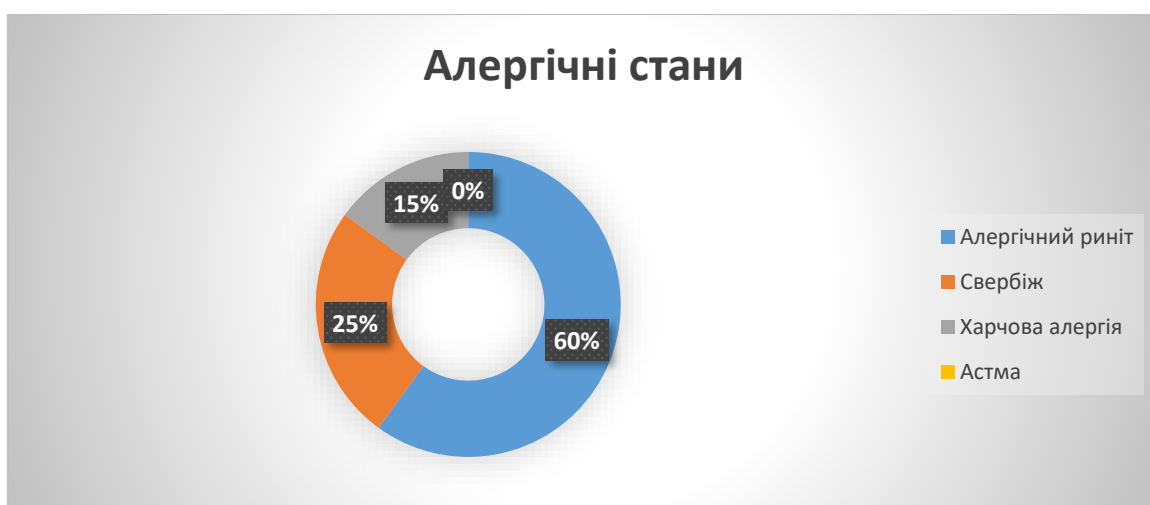


Рисунок 3.13. Алергічні стани, з якими до вас зверталися в аптеку вагітні.

Як ми можемо бачити у результатах нашого опитування фармацевтів,

статистика співпадає з тими відповідями, які надали лікарі на аналогічне питання. На першому місці знаходиться алергічний риніт: 60%, на другому місці знаходиться свербіж вагітних: 25%, далі йде харчова алергія та астма. Можна зробити висновок, що дійсно, алергічний риніт у вагітних зустрічається найчастіше.



Рисунок 3.14. ЛЗ, що ви рекомендували для симптоматичного лікування алергічного риніту.

Більшість фармацевтів відповіли, що рекомендували своїм відвідувачам аптеки лікарські засоби антигістамінового ряду, другого чи третього покоління. У якості симптоматичного лікування алергічного риніту, опитані нами фармацевти в окремих випадках, звісно рекомендували зволожуючі краплі, судинозвужувальні препарати, препарат на рослинній основі тощо. Респонденти фармацевти не змогли уточнити чи розуміли вони, що їх відвідувачка є вагітною.

Деякі респонденти фармацевти рекомендували все ж таки звернутися до лікаря. Це є важливим у плані фармацевтичної опіки. Питання фармацевтичної опіки «звернутися до лікаря» в даному випадку дуже важливе, тому що алергічний риніт може бути спричинений багатьма факторами, наприклад пилу пліснявою, пухом тварин, іншими вдиханими алергенами. Тому для того,

щоб встановити причину алергічного риніту вагітних потрібно досконало вивчити це питання і цим повинен займатися лікар.



Рисунок 3.15. ЛЗ, що ви рекомендували для симптоматичного лікування свербіж вагітних.

Опитані нами фармацевти рекомендували як топічну форму лікарських засобів, так і антигістамінні препарати. Тотожня кількість фармацевтів респондентів рекомендувала звернутися до лікаря. В даному випадку фармацевтична опіка проведена вірно.

Окремим питанням можна виділити свербіння шкіри живота під час вагітності. Цей стан розвивається звісно через розтягуванням шкіри живота через збільшення розміру матки. Якщо у вагітної шкіра живота еластична, то ризик виникнення свербіж набагато менший. У разі виникнення свербіж шкіри живота вагітної призведе до неприємних для жінки розтяжок в майбутньому. Іншим фактором розвитку свербіж шкіри живота може бути алергічна реакція. Вона може бути викликана вживанням тих чи інших продуктів, носінням одягу і використанням прального порошку з добавками.



Рисунок 3.16. ЛЗ, що ви рекомендували для симптоматичного лікування харчової алергії.

Лише один фармацевт у якості симптоматичного лікування рекомендував відвідувачці аптеки антигістамінний лікарський засіб, всі інші фармацевти здійснили вірну фармацевтичну опіку та рекомендували звернутися до лікаря.

ЛЗ, що ви рекомендували для симптоматичного лікування бронхіальної астми.

Всі опитані фармацевти здійснили вірну фармацевтичну опіку та рекомендували звернутися до лікаря.

Рекомендації будь-яких ЛЗ вагітним без призначення лікаря.

На це важливе питання всі фармацевти відповіли «звернутися до лікаря». Це дуже важливо з точки зору правильної поведінки фармацевта у аптеці та фармацевтичної опіки.

У додатковому полі Google forms деякі фармацевти також зазначили, що вагітним жінкам вони пропонували вітамінні ЛЗ, креми, та інші косметичні засоби тощо.

При відпуску ЛЗ чи враховані ризики взаємодії з антигістамінними ЛЗ, можливої поліфармації.

Переважає більшість респондентів фармацевтів відповіли, що практично всі лікарські засоби відпускали за запитом клієнта. В деяких випадках вони задавали додаткове питання: «чи ЛЗ для вас?», «чи ЛЗ призначений вам вашим лікарем?», «чи ви приймаєте інші лікарські засоби?» тощо. Дійсно, на даний час більшість безпечних ліків можна продавати в аптеці без рецепта лікаря.

Питання рекомендації чи відпуску дифенгідраміну вагітним жінкам за запитом.

Як і було прогнозовано всі фармацевти відповіли негативно. Як відомо згідно наказу МОЗ України № 360 19.07.2005 «Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і медичні вироби, Порядку відпуску лікарських засобів і медичних виробів з аптек та їхніх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків» димедрол відпускається суворо за рецептом.

Висновки до розділу. Проведене опитування 15 лікарів, 10 вагітних жінок та 15 фармацевтів. Більшість опитаних лікарів назвали алергічний риніт вагітних як основне алергічне захворювання, з яким до них зверталися. Таку ж відповідь дали фармацевти. Лікування алергічного риніту проходило в основному антигістамінними лікарськими засобами.

Застосування антигістамінних лікарських засобів першого покоління відбувається за показаннями в окремих випадках.

Дифенгідрамін не призначається, лише в крайніх випадках за життєвими показниками.

ВИСНОВКИ

Було проаналізовано принципи медикаментозного лікування алергічних реакцій у вагітних жінок та встановлено, що у 90% випадків лікарі призначали антигістамінні препарати. Препарати першого покоління призначалися при наявності індивідуальних показань, та при непереносимості ЛЗ другого покоління.

Спираючись на аналіз історій хвороби вагітних жінок, яким призначали антигістамінні препарати першої та другої генерації визначена необхідність здійснювати координований менеджмент ризиків виникнення взаємодій та несприятливих побічних реакцій у спільній практиці лікарів та клінічних фармацевтів.

Лише 13% лікарів мали змогу отримати консультацію клінічного фармацевта з метою проведення фармацевтичної опіки для запобігання несприятливих побічних реакцій, можливих фармакокінетичних та фармакодинамічних взаємодій, та або поліфармації. Аналіз анкетних даних довів необхідність здійснення фармацевтичної опіки застосування антигістамінних лікарських засобів першої генерації, що призначаються лікарями під час ведення вагітності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Fein MN, Fischer DA, O'Keefe AW, Sussman GL. CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019 Oct 1;15:61. doi: 10.1186/s13223-019-0375-9. PMID: 31582993; PMCID: PMC6771107.
2. Pfaller B, Bendien S, Ditisheim A, Eiwegger T. Management of allergic diseases in pregnancy. *Allergy.* 2022 Mar;77(3):798-811. doi: 10.1111/all.15063. Epub 2021 Sep 4. PMID: 34427919.
3. Izquierdo-Domínguez A, Rojas-Lechuga MJ, Alobid I. Management of Allergic Diseases During COVID-19 Outbreak. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021 Feb 9;21(2):8. doi: 10.1007/s11882-021-00989-x. PMID: 33560451; PMCID: PMC7871519.
4. Rudder M, Lefkowitz EG, Ruhama T, Firoz E. A review of pruritus in pregnancy. *Obstet Med.* 2021 Dec;14(4):204-210. doi: 10.1177/1753495X20985366. Epub 2021 Jan 21. PMID: 34880932; PMCID: PMC8646210.
5. Raef HS, Elmariah SB. Vulvar Pruritus: A Review of Clinical Associations, Pathophysiology and Therapeutic Management. *Front Med (Lausanne).* 2021 Apr 7;8:649402. doi: 10.3389/fmed.2021.649402. PMID: 33898486; PMCID: PMC8058221.
6. Moe HW, Sharma S, Sharma AK. An evaluation of medication appropriateness in pregnant women with coexisting illness in a tertiary care hospital. *Perspect Clin Res.* 2021 Jan-Mar;12(1):21-26. doi: 10.4103/picr.PICR_22_19. Epub 2019 Dec 20. PMID: 33816205; PMCID: PMC8011518.
7. Mitrogiannis I, Evangelou E, Efthymiou A, Kanavos T, Birbas E, Makrydimas G, Papatheodorou S. Risk factors for preterm birth: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMC Med.* 2023 Dec 13;21(1):494. doi: 10.1186/s12916-023-03171-4. PMID: 38093369; PMCID: PMC10720103.

8. Mitrogiannis I, Evangelou E, Efthymiou A, Kanavos T, Birbas E, Makrydimas G, Papatheodorou S. Risk factors for preterm labor: An Umbrella Review of meta-analyses of observational studies. *Res Sq [Preprint]*. 2023 Mar 14;rs.3.rs-2639005. doi: 10.21203/rs.3.rs-2639005/v1. Update in: *BMC Med*. 2023 Dec 13;21(1):494. PMID: 36993288; PMCID: PMC10055511.

9. <https://compendium.com.ua/dec/338469/>

10. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006–. Dexchlorpheniramine. 2021 Sep 20. PMID: 30000848.

11. Ecevit MC, Özcan M, Haberal Can İ, Çadallı Tatar E, Özer S, Esen E, Atan D, Göde S, Elsürer Ç, Eryılmaz A, Uslu Coşkun B, Yazıcı ZM, Dinç ME, Özdoğan F, Günhan K, Bilal N, Korkut AY, Kasapoğlu F, Türk B, Araz Server E, Önerci Çelebi Ö, Şimşek T, Kum RO, Adalı MK, Eren E, Yüksel Aslıer NG, Bayındır T, Çakır Çetin A, Enise Göker A, Adadan Güvenç I, Köseoğlu S, Soylu Özler G, Şahin E, Şahin Yılmaz A, Güne C, Aksoy Yıldırım G, Öca B, Durmuşoğlu M, Kantekin Y, Özmen S, Orhan Kubat G, Köybaşı Şanal S, Altuntaş EE, Selçuk A, Yazıcı H, Baklacı D, Yaylacı A, Hancı D, Doğan S, Fidan V, Uygur K, Keleş N, Cingi C, Topuz B, Çanakçıoğlu S, Önerci M. Turkish Guideline for Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis (ART). *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2021 May;59(Suppl 1):1-157. doi: 10.4274/tao.2021.suppl.1. PMID: 34212158; PMCID: PMC8221269.

ДОДАТКИ

РИЗИКИ ПРИ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИГІСТАМІННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ 1 ГЕНЕРАЦІЇ У ВАГІТНИХ ЖІНОК

¹Спів'якіна І.В., ¹Половинка В.О., ²Щумейко М.В., ³Малигін О.П.

¹Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

²Кафедра аптечної та промислової технології ліків

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³Кафедра політичної психології та міжнародних відносин факультету психології

Український державний університет імені М.П. Драгоманова

Вступ. Антигістамінні лікарські засоби щільно увійшли у наше повсякденне життя. Застосування їх пов'язано як з алергічними реакціями, так із дерматозами різного походження. Однак їх застосування потребує розуміння наслідків, що можуть виникати. Також необхідно розуміти, що жоден з доступних на вітчизняному фармацевтичному ринку антигістамінних лікарських засобів, у повній мірі, не може вважатися безпечним для вагітних жінок. А ризики наявні та серйозні, як для самої жінки, так і для плода або немовляти, що годується грудним молоком.

Мета дослідження полягала у розгляді ризиків, які виникають при застосуванні антигістамінних лікарських засобів першої генерації у вагітних жінок.

Методи дослідження. Аналіз наукових джерел, що описують застосування антигістамінних лікарських засобів у вагітних жінок з метою встановлення ризиків.

Результати. Визначення лікарського засобу, який буде застосовуватися у терапії вагітної жінки завжди є складним завданням для спеціаліста. Виявлення побічних ефектів, дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами та харчовими продуктами є тими показниками що вивчаються постійно. Не виключенням є ситуації з антигістамінними лікарськими засобами першого покоління, дослідження яких вже має тривалу історію.

На даний час відомо, свербіж є одним із найпоширеніших дерматологічних симптомів у вагітних жінок. Свербіж під час вагітності завжди складав бездікий виклик для будь-якого лікаря як в діагностиці, так і в лікуванні. Виникнення

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

СЕРТИФІКАТ № 2023-1101- 5508998-100202

ЦИМ ПОСВІДЧУЄТЬСЯ, ЩО

СПІВ'ЯКІНА І.В.

БРАВ(ЛА) УЧАСТЬ У НАУКОВО-ПРАКТИЧНІЙ КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ, ПРИСВЯЧЕНІЙ 25-РІЧЧЮ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА, НАУКА ТА ПРАКТИКА: СТАН, ПРОБЛЕМИ, ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ

Форма участі: слухач

ТРИВАЛІСТЮ 15 ГОДИН (0.5 КРЕДИТА ЄКТС)

ГОЛОВА ОРГАНІЗАЦІЙНОГО КОМІТЕТУ,
РЕКТОР НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,
ОСВІТИ НМУ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,
ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТ НАМН УКРАЇНИ,
Д.МЕД.Н., ПРОФЕСОР



ЮРІЙ КУЧИН

ЦІЛЬОВА АУДИТОРІЯ: АНАЛІТИЧНО-КОНТРОЛЬНА ФАРМАЦІЯ, ЗАГАЛЬНА ФАРМАЦІЯ, КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ, ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦЕЮ, ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ОХОРОНОЮ ЗДОРОВ'Я, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОСМЕТОЛОГІЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

19-20 грудня 2023 року

SUMMARY

Spivyakina Ivanna

RISK MANAGEMENT OF THE USE OF ANTIHISTAMINE DRUGS OF THE 1ST GENERATION IN PREGNANT WOMEN

Department of clinical pharmacology and clinical pharmacy

Scientific supervisor: assoc. prof. Polovynka Vladyslav

Keywords: antihistamine, pregnant, urticaria

Introduction. Antihistamine drugs are one of the most common drugs in the world, used in clinical practice for a wide range of dermatological and non-dermatological pathologies. The use of H1-antihistamine drugs during pregnancy is highly controversial due to the possible teratogenicity of these drugs. For certain first-generation antihistamines, some controlled studies are available regarding the safety of their use during pregnancy, but newer drugs require more follow-up studies, which can be used to determine their safety for use in pregnant women. Every drug used during pregnancy always carries a risk of teratogenicity, so the risk/benefit ratio must be carefully evaluated before prescribing any such drug.

Therefore, the first-generation antihistamines, namely chlorpheniramine and dexchlorpheniramine, are considered the safest of the first-generation antihistamines for use during pregnancy.

Materials and methods. The principles of medical treatment of allergic reactions in pregnant women were analyzed and it was established that in 90% of cases, doctors prescribed antihistamines. Drugs of the first generation were prescribed in the presence of individual indications, and in case of intolerance to drugs of the second generation.

Results. Based on the analysis of the medical histories of pregnant women who were prescribed antihistamines of the first and second generation, the need to carry out coordinated management of the risks of interactions and adverse side reactions in the joint practice of doctors and clinical pharmacists was determined.

Only 13% of doctors were able to obtain a consultation from a clinical pharmacist in order to conduct pharmaceutical care to prevent adverse side reactions, possible pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions, and/or polypharmacy. The analysis of the questionnaire data proved the need for pharmaceutical supervision of the use of antihistamine drugs of the first generation prescribed by doctors during pregnancy.

Conclusions. Obtained results of research will minimize the risks of prescribing first-generation antihistamine drugs to pregnant women, which will increase the effectiveness and safety of treatment and reduce the cost of treatment in the future.