

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
антиаритмічних лікарських засобів III класу у
вагітних жінок»

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи Ф1Б

Напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Мамчур Вікторія Миколаївна

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 АНТИАРИТМІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ	
ЗАСОБІВ ІІІ КЛАСУ	
	7
1.1. Клінічна практика застосування лікарського засобу аміодарон при різних видах аритмій, зокрема у вагітних жінок.....	
	12
1.2. Клінічна практика застосування лікарського засобу дронедаарон при різних видах аритмій, зокрема у вагітних жінок.....	15
1.3. Клінічна практика застосування лікарського засобу дофетилід при різних видах аритмій, зокрема у вагітних жінок.....	17
1.4. Клінічна практика застосування лікарського засобу соталол при різних видах аритмій, зокрема у вагітних жінок.....	19
1.5. Клінічна практика застосування лікарського засобу дигоксин при різних видах аритмій, зокрема у вагітних жінок.....	20
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	
	27
2.1. Методи дослідження.....	27
2.2. Цілі аналізу.....	27
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ....	
	29
3.1. Аналіз історій хвороб.....	29
ВИСНОВКИ.....	43
SUMMARY.....	44
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	46
ДОДАТКИ.....	49

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ЛЗ – лікарський засіб

НПР – несприятлива побічна реакція

ССС – серцево-судинна система

ББ – бета-блокатори

ІАПФ - інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту

БРА - блокатори рецепторів ангіотензину II

БКК - блокатори кальцієвих каналів

ЧСС — частота серцевих скорочень

ВСТУП

Аритмії матері та плода, що виникають під час вагітності, можуть загрожувати життю матері та плоду. Якщо аритмії добре переносяться і пацієнти мають мінімальні симптоми, слід застосувати консервативне лікування. Це звичайно спостереження та відпочинок або вагусні маневри (маневр Вальсальви). Якщо аритмії викликають виснажливі симптоми або тим паче викликають порушення гемодинаміки, показано лікування антиаритмічними (АА) лікарськими засобами (ЛЗ).

Хоча жоден антиаритмічний лікарський засіб не є повністю безпечним під час вагітності, більшість з них добре переносяться і можуть застосовуватися з відносно низьким ризиком. Зміни фізіологічних процесів, які відбуваються під час вагітності, вимагають високої уваги та обережності при призначенні антиаритмічних препаратів, з ретельним моніторингом концентрації в сироватці крові та персоналізованої реакції пацієнта. Якщо це взагалі здається можливим, потрібно уникати медикаментозного лікування протягом першого триместру вагітності та використовувати препарати з найкращими показниками безпеки як лікування першої лінії. [1, 2]

Існує кілька терапевтичних варіантів лікування більшості аритмій у матері та плода. З препаратів класу IA хінідин має найвищу безпеку під час вагітності та, як правило, добре переноситься. Прокаїнамід також добре переноситься і повинен бути препаратом першої лінії для невідкладної терапії недиагностованої ширококомплексної тахікардії. Усі препарати IA слід вводити в лікарні під кардіологічним моніторингом через потенційний ризик шлуночкових аритмій (*torsade de pointes*). Лікарський засіб класу IB, - має функцію місцевого анестетичного засобу, також зазвичай добре переноситься як антиаритмічний засіб. Слід уникати застосування фенітоїну через високий ризик вроджених вад розвитку та його обмежену роль як антиаритмічного засобу. З препаратів класу IC флекаїнід виявився дуже ефективним у лікуванні суправентрикулярної тахікардії плода, ускладненої водянкою.

Бета-блокатори - антиаритмічні засоби II класу, які, як правило, добре переносяться і можуть відносно безпечно використовуватися під час вагітності, хоча останні дані свідчать про те, що вони можуть спричинити затримку внутрішньоутробного розвитку, якщо застосовувати їх протягом першого триместру.

Аміодарон - препарат III класу з характеристиками інших класів антиаритмічних препаратів, викликає вроджені аномалії; Його слід уникати протягом першого триместру і використовувати лише для лікування небезпечних для життя аритмій, які не піддаються іншим методам лікування. Аденозин загалом безпечний під час вагітності та є препаратом вибору для гострого припинення суправентрикулярної тахікардії у матері. Дигоксин має довгу історію лікування аритмій у матері та плода і є одним із найбезпечніших антиаритмічних препаратів для використання під час вагітності. [3] Кардіоверсія постійним струмом для припинення аритмії у матері добре переноситься та ефективна, і її не слід відкладати, якщо є показання. Слід розглянути можливість використання імплантованого кардіовертера-дефібрилятора у жінок дітородного віку з небезпечними для життя шлуночковими аритміями. [4].

Мета роботи: розглянути менеджмент ризиків застосування антиаритмічних лікарських засобів III класу у вагітних жінок.

Задачі дослідження:

- Проаналізувати принципи медикаментозного лікування аритмій у вагітних жінок.
- Розглянути питання можливих ризиків взаємодії антиаритмічних лікарських засобів із іншими лікарськими засобами, що можуть бути призначені під час ведення вагітності.
- Вивчити питання фармацевтичної опіки та менеджменту ризиків застосування антиаритмічних лікарських засобів III класу у вагітних жінок.

Матеріали і методи: нами були обстежені 24 пацієнтки на різних триместрах вагітності, що мали в анамнезі аритмію та лікувалися антиаритмічними лікарськими засобами III класу.

Наукова новизна. Досліджено ризики при використанні антиаритмічних лікарських засобів III класу у вагітних жінок. Отримано нові дані щодо комбінацій ЛЗ, які несуть потенційні ризики НПР. Уточнено, що ризики спричинені в більшій мірі фармакодинімічною взаємодією, в меншій мірі - фармакокінетичною. Уточнено спектр ЛЗ із високою безпечністю використання (дигоксин) та ЛЗ, які мали високий ступінь зв'язку з білками крові, що потребувало корекції доз, що дозволило мінімізувати прояви побічних реакцій у вагітних жінок.

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 призначення антиаритмічних лікарських засобів III класу у вагітних жінок, що зумовить підвищення ефективності, безпечності лікування і знизить витрати на проведене лікування у майбутньому.

РОЗДІЛ 1. КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИАРИТМІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІІІ КЛАСУ

Нормальна вагітність частіше всього характеризується збільшенням серцевого викиду, також буде супроводжуватися зниженням системного опору судин та буде характеризуватися помірним зниженням артеріального тиску. Ці зміни пов'язані з тим, що буде відбуватися збільшення частоти серцевих скорочень на 10-15 ударів на хвилину. Потенційні фактори ризику, що ми можемо спостерігати під час вагітності і що будуть сприяти розвитку аритміям - це гіпердинамічні стани, зміна гормонального середовища та наявність основного захворювання серця. Терапія виправдана, коли є гемодинамічний компроміс, який може загрожувати матері та її плоду через супутнє зниження маткового кровотоку.

Надшлуночкові тахікардії

Пароксизмальна надшлунокова тахікардія (рис.1) відноситься до переміжної патологічної тахікардії, включає тріпотіння та фібриляцію передсердь, передсердну тахікардію. Достовірних даних щодо захворюваності пароксизмальної надшлунокової тахікардії у вагітних немає (захворюваність у загальній популяції становить 35 випадків на 100 000 людино-років). Основним механізмом розвитку надшлунокової тахікардії є re-entry (у 60% випадків). Відмічено, інші механізми, такі як мікро-повторне входження та вогнищева тахікардія, можуть мати місце.

Епізоди надшлунокової тахікардії частіше трапляються під час вагітності, а саме у тих, хто має структурну або вроджену хворобу серця.

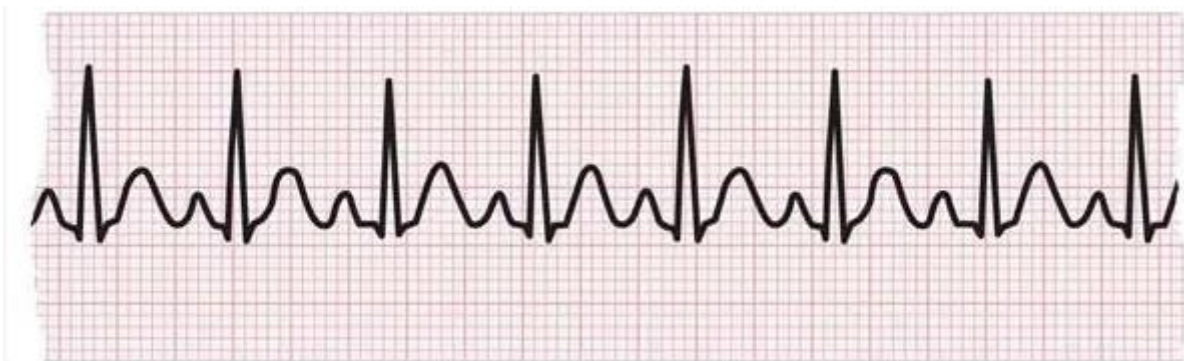


Рисунок 1. Надшлуночкова тахікардія

Атріовентрикулярна вузлова повторна тахікардія

Найпоширенішою надшлуночковою тахікардією у вагітних є атріовентрикулярна вузлова повторна тахікардія (рис. 2). Така тахікардія зазвичай не викликає значних проблем у вагітних жінок із фізіологічною вагітністю або їхніх плодів. Однак така тахікардія за наявності захворювання серця може викликати гемодинамічну нестабільність.

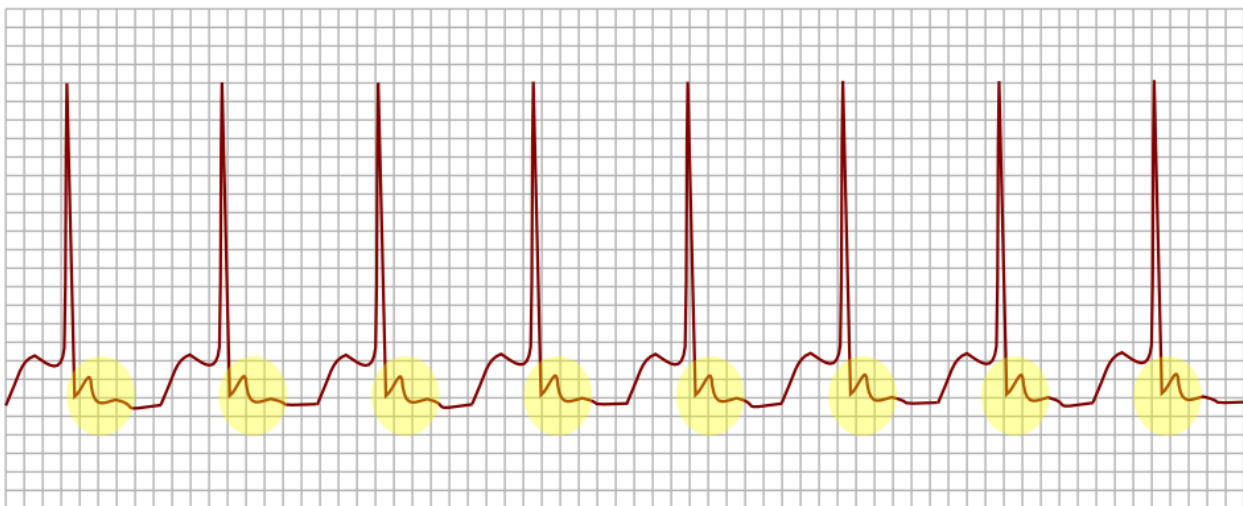


Рисунок 2. Вузлова повторна тахікардія

Атріовентрикулярна повторна тахікардія

Другою за поширеністю формою суправентрикулярної тахікардії є атріовентрикулярна повторна тахікардія (рис. 3).

Повідомлялося про цю тахікардію під час вагітності у пацієнок, що мають синдром попереднього збудження. Таке може бути викликано додатковими шляхами, а в деяких випадках пов'язаним з певними формами вроджених вад серця. Такий стан може призвести до серйозного погіршення гемодинаміки у пацієнтів із СН через наявну систолічну або діастолічну дисфункцію, швидко провідний антеградний додатковий шлях або вроджену ваду серця.



Рисунок 3. Атріовентрикулярна повторна тахікардія

Миготлива аритмія

Фібриляція передсердь зазвичай виникає при наявності вроджених або клапанних вад серця. Якщо фібриляція передсердь виникає під час здорової вагітності, зазвичай вона добре переноситься.



Рисунок 4. Миготлива аритмія

Проте фібриляція передсердь (рис. 4) часто зустрічається у вагітних із захворюваннями серця або тиреотоксикозом. Такі лікарські засоби, як аденозин, прокаїнамід і флекаїнід, дигоксин, пропранолол, відносно безпечні.

Рекомендоване застосування прямої кардіоверсії: можливість появи значних ускладнень рідка.

Шлуночкові тахікардії

Стійка шлуночкова тахікардія (рис. 5) - тривалість >30 секунд – буде рідко зустрічатися у вагітних жінок.



Рисунок 5. Шлуночкова тахікардія у п'ятому відведенні

Однак є дані про те, що шлуночкова тахікардія, коли виникає, у пацієнтів із нормальним серцем, головним чином походить із вихідного тракту правого шлуночка. Ідіопатична шлуночкова тахікардія зліва також виникає у вагітних із нормальним структурно серцем, але прогноз є на жаль не дозадовільний, коли шлуночкова тахікардія пов'язана зі структурним захворюванням серця. За класифікацією Вона-Вільямса антиаритмічні лікарські засоби поділяються на чотири класи (I клас - блокатори натрієвих каналів, II клас – бета-блокатори, III клас - блокатори калієвих каналів, IV клас - блокатори кальцієвих каналів). [5]

При нормальному фізіологічному стані основна роль калію - реполяризація. Серцеві калієві канали відкриті, відбувається ефлюкс калію та, як результат, відбувається реполяризація клітини.

На рис. 6 продемонстрований механізм дії блокаторів K-каналів:

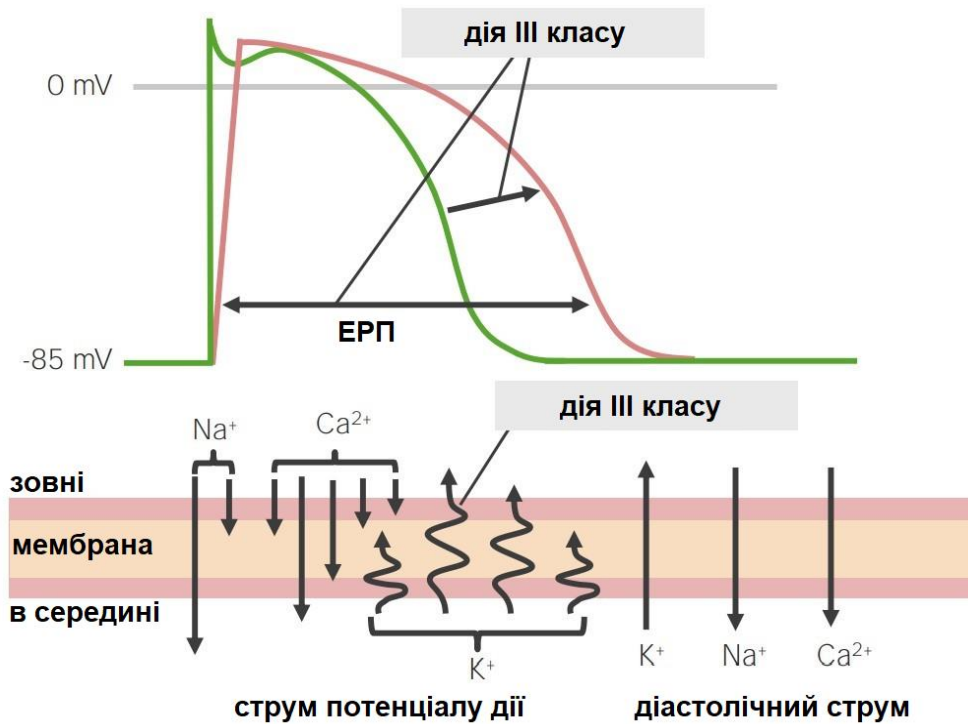


Рисунок 6. Механізм дії антиаритмічних препаратів III класу - блокатори калієвих каналів. ЕРП - ефективний рефрактерний період.

- Вони зв'язуються із калієвими каналами, що призводить до блокування руху калію
- Це призводить до ефлюксу калію, що призводить до подовження реполяризації
- В результаті збільшується тривалість потенціалу дії і підвищується ефективний рефрактерний період
- Ефект від електросудомної терапії – збільшення інтервалу QT

До антиаритмічних лікарських засобів III класу відносять аміодарон, соталол, дигоксин. [6]

Таблиця 1.

Класифікація лікарських препаратів щодо безпеки для плода (FDA, США, 2002)

Категорії	Визначення	Антиаритмічний препарат
A	Контрольовані дослідження у вагітних не виявили ризику для плода	
B	Ризик не доведений. За результатами рандомізованих контрольованих досліджень у вагітних фетотоксичність препарату не виявлена, але в експерименті токсичну дію описано, або за результатами експерименту фетотоксичність не спостерігалася, але досліджень у вагітних не проводилося. Ризик фетотоксичності є, але він незначний	Лідокаїн, соталол, ацебутолол
C	Ризик не може бути адекватно оцінений. Фетотоксичність препарату не була досліджена в рандомізованих контрольованих дослідженнях, або в експериментах показано токсичну дію препарату. Потенційний ефект препарату перевищує ризик фетотоксичності	Хінідин, дизопірамід, прокаїнамід, флекаїнід, пропafenон, пропранолол, метопролол, верапаміл, дилтіазем, дигоксин, аденозин, ібутилід
D	В експериментальних клінічних дослідженнях доведено ризик для плода. Препарат розцінюється як небезпечний, але може призначатися вагітним за життєвими показаннями, а також у випадках неефективності або неможливості використання препаратів, що належать до класів A, B, C	Аміодарон, атенолол
X	Небезпечний для плода засіб. Негативний вплив цього лікарського препарату на плід перевищує потенційну користь для майбутньої матері	

Таблиця 2. Антиаритмічні лікарські засоби III класу на основі властивостей

Клас	Препарат	Місце дії	ЕКГ-ефекти	Сфера застосування
III	Аміодарон (кордарон); дронедазон (мультак), соталол (гілукор); дофетилід (тикосин); ібутилід (корверт); бретилій (бретилон)	СВ, АВ, П, ГП, Ш	↑PQ, ↑QRS, ↑QT	ША, НША

Примітки: АВ – атріовентрикулярний вузол, ГП – система Гіса – Пуркін'є, НША – надшлуночкові аритмії, П – передсердя, СВ – синусовий вузол, Ш – шлуночки, ША – шлуночкові аритмії.

1.1. Клінічна практика застосування лікарського засобу аміодарон при різних видах аритмій, зокрема у вагітних жінок.

Аміодарон має симпатолітичні, натрієві та кальцієві антагоністи, що знижує атріовентрикулярну та синусову вузлову провідність (Рис. 2). Цей ЛЗ рекомендований пацієнтам з фібриляцією передсердь (застаріле миготлива аритмія) для підтримки синусового ритму, особливо у пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Це також лікарський засіб вибору при фармакологічній кардіоверсії. Цей засіб можна використовувати у важкохворих пацієнтів без попереднього збудження для досягнення контролю ЧСС, хоча він менш ефективний, ніж недигідропіридинові блокатори

кальцієвих каналів. Амідарон є найпоширенішим антиаритмічним лікарським засобом, який використовується для пригнічення ВА.

Застосування амідарону поза медичними показаннями охоплює ряд застосувань, окрім основних показань, включаючи лікування фібриляції передсердь у дорослих пацієнтів, лікування суправентрикулярних аритмій у дітей, лікування надшлуночкових тахікардій (SVT). [11]

Амідарон продемонстрував ефективний контроль частоти скорочення шлуночків та успішне перетворення та підтримку синусового ритму у пацієнтів із фібриляцією передсердь та швидкою шлуночковою реакцією. [12]

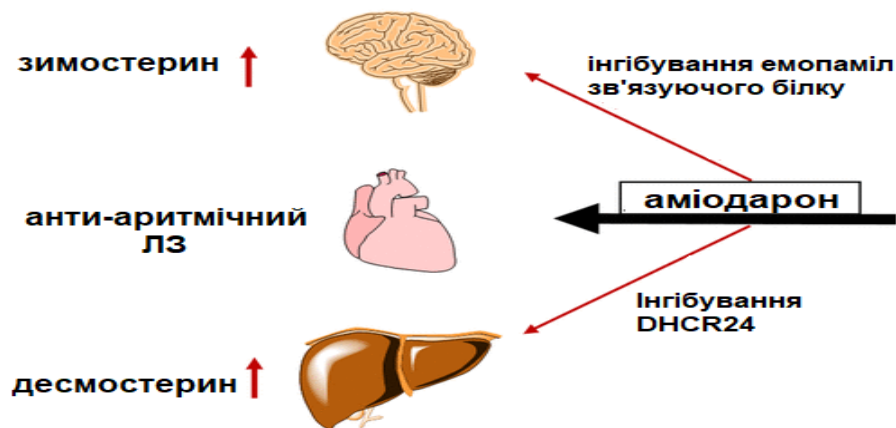


Рисунок 7. Амідарон порушує біосинтез холестерину через тканинозалежне інгібування білка, що зв'язує емопаміл, і дегідрохолестеринредуктазу 24.

Незважаючи на ефективність у клінічній практиці, тривале застосування амідарону має багато небажаних побічних ефектів, включаючи серцеву, легеневу, печінкову та неврологічну токсичність. Новітні дослідження з'ясували вплив амідарону на метаболізм холестерину в зрощених нейронних і не-нейронних клітинах, а також в осіб, які приймають амідарон. [7] Було встановлено, що у зразках сироватки пацієнтів, які містять визначувану кількість амідарону, є підвищені рівні попередників стеролів зимостерину, 8-DHC і десмостерину. [8]

Аміодарон доступний у формі таблеток для перорального прийому по 100 мг, 200 мг і 400 мг, а також у формах для ін'єкцій різної концентрації.

- Педіатричне дозування: Усі педіатричні показання до застосування аміодарону вважаються не за призначенням. Щоб визначити точні протоколи дозування, медичні працівники повинні звертатися до інституційних рекомендацій PALS (педіатрична розширена підтримка життя (англ. Pediatric advanced life support)).

Аміодарон пов'язаний із відносно широким діапазоном лікарських взаємодій, включаючи певні препарати, що використовуються для лікування гепатиту С, такі як ледіпасвір/софосбувір. [14] Слід уникати або протипоказано одночасного застосування аміодарону з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT. Ці засоби включають дофетилід, хінідин, соталол і пімозид, а також деякі макролідні антибіотики, такі як еритроміцин або кларитроміцин, хінолонові антибіотики та деякі інші.

Оскільки аміодарон інтенсивно метаболізується через печінкову ферментну систему CYP450, деякі лікарські засоби можуть пригнічувати його метаболізм, що призводить до підвищення рівня препарату в сироватці крові. Ці засоби включають азольні антибіотики, такі як ітраконазол і циметидин, інгібітори протеази, такі як індинавір, рифампін та інші рифаміцини, і звіробій. Навпаки, аміодарон також може впливати на метаболізм інших препаратів, включаючи клопідогрель, фенітоїн, деякі статини, такі як ловастатин і аторвастатин, і варфарин.

Згідно класифікації ЛЗ щодо безпечності для плода FDA США, Аміодарон як і атенолол відносять до класу D - Існують позитивні докази ризику для плода у людини, засновані на даних побічних реакцій з дослідницького чи маркетингового досвіду або досліджень на людях, але потенційні переваги можуть виправдати використання препарату вагітними жінками, незважаючи на потенційні ризики.

Згідно інструкції дану лікарського засобу було проведено дослідження на тваринах, яке показало, що не виявлено ефектів жодних, і через це немає

очікування ефектів мальформації у людини. На даний час речовини, що спричиняють виникнення вад розвитку у людини, виявляються тератогенними у тварин, якщо дослідження були проведені добре у обох видів. На даний час відповідних клінічних даних не є достатньо для того, щоб оцінювати можливі тератогенні або фетотоксичні ефекти аміодарону, якщо він введений у лікувальній дозі вагітній жінці у першому триместрі. Вважається що щитовидна залоза плоду починає зв'язувати йод із 14-го тижня, тому є думка що немає ніякого впливу на ембріонально-щитовидну залозу, якщо вагітна приймає даний лікарський засіб до цього часу. Висока кількість йоду, яка може надходити до організму при використанні даного препарату, в період прийому лікарського засобу може привести до можливого виникнення гіпотиреозу у плоду або можливого розвитку клінічної картини гіпертиріозу (розвиток зоба). Зважаючи на все вище сказане і зважаючи на вплив на щитовидну залозу плода, аміодерон буде протипоказаний у період вагітності, але якщо випадок переважає користь над ризиком, то вживання даного лікарського засобу можливе.

1.2. Клінічна практика застосування лікарського засобу дронедарон при різних видах аритмій, зокрема у вагітних жінок.

Дронедарон знижує частоту госпіталізації з приводу фібриляції передсердь у пацієнтів із синусовим ритмом і непостійною фібриляцією передсердь в анамнезі. Однак лікар не повинен призначати дронедарон пацієнтам з фібриляцією передсердь, яка не може бути переведена на нормальний синусовий ритм (постійна фібриляція передсердь). Відповідно до огляду FDA, це подвоює рівень серцево-судинної смерті, інсульту та серцевої недостатності у цих пацієнтів. [15]

Дронедарон для перорального застосування є нейодованим похідним бензофурану, структурно близьким до аміодарону. Хоча він вважається антиаритмічним засобом III класу, як і аміодарон, він демонструє багатокласну електрофізіологічну активність. Дані дослідження ATHENA продемонстрували, що пацієнти, які отримували пероральний дронедарон 400

мг двічі на день протягом 12-30 місяців, мали значно нижчий ризик першої госпіталізації через серцево-судинну подію або смерть з будь-якої причини, ніж ті, хто отримував плацебо. У дослідженнях ADONIS і EURIDIS дронедарон демонстрував властивості контролю частоти та ритму у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) або тріпотінням передсердь, значно знижуючи ризик першого рецидиву ФП порівняно з плацебо після 12 місяців терапії. У дослідженні ERATO дронедарон також був значно ефективнішим, ніж плацебо, щодо контролю частоти серцевих скорочень. Крім того, сприятливий вплив перорального дронедарону на контроль частоти серцевих скорочень зберігався під час фізичних вправ і зберігався при продовженні терапії. Пероральний дронедарон загалом добре переносився при лікуванні дорослих пацієнтів із ФП та/або миготінням передсердь у клінічних дослідженнях. У великому дослідженні ATHENA частота діареї, нудоти, брадикардії, висипу та подовження інтервалу QT була значно вищою при пероральному прийомі дронедарону, ніж при плацебо; однак серйозні серцево-судинні побічні ефекти спостерігалися у <1% реципієнтів перорального дронедарону. [16]

Пацієнтів слід проінструктувати приймати дронедарон разом з їжею, щоб підвищити всмоктування, і уникати вживання грейпфрутового соку, який може підвищити рівень цього препарату в сироватці крові. На відміну від пацієнтів, які приймають аміодарон, пацієнтів, які приймають дронедарон, не потрібно контролювати щодо можливої токсичності щитовидної залози, печінки чи легенів. Очевидно, що пацієнти з тяжким вихідним порушенням функції печінки не повинні приймати дронедарон, оскільки препарат метаболізується системою CYP450. Як і всі антиаритмічні препарати, дронедарон не вивчався у вагітних жінок. Однак дослідження на тваринах показали тератогенність препарату. Тому дронедарон протипоказаний для застосування під час вагітності. У зв'язку з підвищеною смертністю серед пацієнтів, які отримували дронедарон у дослідженні ANDROMEDA, у листку-вкладиші міститься попередження про заборону використання препарату

пацієнтам із серцевою недостатністю IV класу або серцевою недостатністю II–III класу з нещодавною декомпенсацією, яка вимагає госпіталізації.

Щодо застосування даного лікарського засобу вагітних жінок, потрібно відмітити що дотепер достовірних доказових даних щодо застосування вагітним жінкам немає. Були проведені експериментальні дослідження на тваринах які показали токсичність лікарського засобу по відношенню до репродуктивних функцій жінки, а саме тератогенність у тварин. Тому дронедазон буде протипоказаний вагітним жінкам. Жінкам репродуктивного віку під час лікування дронедазоном слід використовувати ефективні методи контрацепції.

1.3. Клінічна практика застосування лікарського засобу дофетилід при різних видах аритмій, зокрема у вагітних жінок.

Дофетилід застосовують тільки при передсердних аритміях. Пероральний дофетилід корисний для гострої фармакологічної кардіоверсії у пацієнтів з фібриляцією або миготінням передсердь.

Клінічне застосування дофетиліду має на меті підтримку синусового ритму у пацієнтів що мають фібриляцію передсердь. Також, цей лікарський засіб показаний дорослим для лікування фібриляції або миготіння передсердь та перетворення у нормальний синусовий ритм, а також використовується для збереження нормального синусового ритму у пацієнтів із фібриляцією або миготінням передсердь із вираженою симптоматикою, що триває більше одного тижня, у яких патологічний синусовий ритм змінився на нормальний.

Застосування дофетиліду не за призначенням - лікування суправентрикулярних аритмій, шлуночкової тахікардії та синдрому Вольфа-Паркінсона-Уайта. [17].

Щодо механізму дії, як і інші АА препарати III класу, дофетилід виражає свою дію у блокуванні калієвих каналів у фазі 3 потенціалу дії а також чинить уповільнюючу дію на відтік катіону калію назад із міоцита, тим самим він уповільнює швидкість реполяризації клітини та буде розширювати фазу плато потенціалу дії. Збільшуються рефрактерні періоди клітин передсердь та

шлуночків, а також клітин Пуркіньє, що в кінцевому результаті призводить до подовження інтервалу QT на ЕКГ. Таке вагоме розширення інтервалу QT може також бути пов'язаним із інгібуванням фосфоінозитид-3-кінази, що збільшує пізній натрієвий струм.

Дозування дофетиліду буде звісно базуватися на кліренсі креатиніну: Кліренс креатиніну більше 60 мл/хв - 500 мкг 2 рази на день; Кліренс креатиніну від 40 мл/хв до 60 мл/хв - 250 мкг 2 рази на день; Кліренс креатиніну від 20 мл/хв до менше 40 мл/хв - 125 мкг 2 рази на добу; Кліренс креатиніну менше 20 мл/хв - дофетилід протипоказано.

Всмоктування при пероральному прийомі становить приблизно 100%. На біодоступність при пероральному прийомі не впливає їжа або антацидні лікарські засоби. Рівноважна концентрація в плазмі крові досягається протягом 2-3 днів. Концентрації в плазмі пропорційні дозі. Для досягнення максимальної концентрації в плазмі крові даного лікарського засобу рекомендується вживати натще, та після одноразової дози потрібно 2-3 години. Отже, це означає, що для початку дії дофетиліду потрібно 2-3 години. Є дані, що період напіввиведення дофетиліду становить від 4,8 до 13,5 години. [18] Найбільший період напіввиведення, що був зареєстрований у літературі становить 10 годин. З фармакокінетичного принципу для виведення приблизно 100% одноразової дози будь-якого препарату потрібно від 4,5 до 5 періодів напіввиведення. Таким чином, для виведення однієї дози дофетиліду з організму людини потрібно від 4,5 до 5 періодів напіввиведення, тобто від 45 до 50 годин. Тому тривалість дії одноразової дози дофетиліду становить від 45 до 50 годин. Об'єм розподілу: від 3,1 л/кг до 4,0 л/кг, що вказує на те, що дофетилід не секвеструється в жировій тканині. Зв'язування дофетиліду з білками плазми становить від 60% до 70%, не залежить від концентрації в плазмі та не впливає на порушення функції нирок — об'єм розподілу: від 3,1 до 4,0 л/кг. 50 % метаболізму дофетиліду відбувається в печінці до неактивних метаболітів. Дофетилід незначною мірою буде метаболізуватися ізоформою CYP3A4 цитохрому P450. Інгібітори ізоформи CYP3A4 можуть збільшити

системну експозицію дофетиліду. Інгібітори цієї ізоформи (такі як макролідні антибіотики, азольні протигрибкові препарати, інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори протеази, аміодарон, канабіноїди, нефазодон, норфлксацин, хінін, зафірлукаст, дилтіазем, грейпфрутовий сік) оскільки вони можуть потенційно поступово збільшити рівень дофетиліду. Цей лікарський засіб не є інгібітором CYP3A4 або інших ізоформ цитохрому P450 і не має даних, що він може підвищити концентрацію лікарських засобів, що метаболізуються CYP3A4.

1.4. Клінічна практика застосування лікарського засобу соталол при різних видах аритмій, зокрема у вагітних жінок.

Соталол має спільні ефекти класу II та класу III, некардіоселективних бета-блокаторів та блокаторів калієвих каналів. Тому цей лікарський засіб може бути використаний для лікування як шлуночкових, так і надшлуночкових аритмій. Він не ефективний для перетворення фібриляції передсердь на синусовий ритм, але може використовуватися для запобігання рецидиву фібриляції передсердь. Соталол також продемонстрував ефективність у пригніченні шлуночкової аритмії.

Соталол, блокатор бета-адренорецепторів, вводили 6 здоровим вагітним жінкам-добровольцям між 32-36 тижнями вагітності та принаймні через 6 тижнів після закінчення вагітності та пологів. В обох випадках кожній жінці вводили 100 мг внутрішньовенно та перорально 400 мг у випадковому порядку з обов'язковим витримуванням принаймні 1-тижневого підготовчого періоду між ними. Зразки плазми аналізували за допомогою флуориметричного методу та досліджували фармакокінетичні профілі. Було помічено, що системний кліренс лікарського засобу соталол був набагато вищим у антенатальний період ($2,4 \pm 0,3$ мл/хв/кг), ніж у постнатальний період ($1,5 \pm 0,1$ мл/хв/кг). Такий значущий об'єм розподілу був подібним у два періоди: саме коли період напіввиведення становив $6,6 \pm 0,6$ години до пологів, а також $9,3 \pm 0,7$ години після пологів після внутрішньовенного введення препарату, але тенденція до швидшого виведення лікарського засобу не була значною. Період

напіввиведення після перорального прийому (що становить приблизно 10 годин) і біодоступність лікарського засобу (приблизно 90%) не зазнавали істотних змін під час вагітності. Деякі джерела літератури вважають, що більш швидкий кліренс соталолу під час вагітності може бути зумовлений збільшенням ниркового плазмотоку та швидкості клубочкової фільтрації. [19]

На даний час немає достатнього досвіду, щодо застосування даного лікарського засобу у період вагітності, лікарський засіб соталол можна призначати тільки тоді, коли користь, що очікується для матері буде перевищувати потенційний ризик для плода. Даний лікарський засіб буде проникати через плаценту і буде досягати фармакологічно ефективних концентрацій у тканинах плода, тому для немовляти та плода будуть очікувані наступні побічні реакції: брадикардія, гіпоглікемія, артеріальна гіпотензія. Саме з цих причин терапія повинна бути перервана за 48 або 72 години до дати пологів. Бета-блокатори будуть спричиняти зниження плацентарного кровотоку, що буде призводити до передчасних пологів та навіть можливої внутрішньоутробної загибелі плода. Після народження деякий час необхідно проводити ретельне спостереження за немовлятами через можливість блокади бетарецепторів. Соталол проникатиме в грудне молоко, і навіть досягати концентрації, які у п'ять разів перевищують концентрацію у плазмі крові матері. Щодо годування груддю, потрібно відмітити, що лікування даним лікарським засобом необхідно припинити.

1.5. Клінічна практика застосування лікарського засобу дигоксин при різних видах аритмій, зокрема у вагітних жінок.

Дигоксин є одним із найстаріших серцево-судинних лікарських засобів, що використовуються на сьогоднішній день. Це дуже поширений лікарський засіб, який використовується для лікування таких серцевих патологій як фібриляція передсердь та симптомів серцевої недостатності. Дигоксин буде класифікуватися як серцевий глікозид і вперше був схвалений FDA у 1954 році. Найчастіше дигоксин використовується для лікування аномальних серцевих ритмів (аритмій), включаючи фібриляцію передсердь, а також як

частину протоколу лікування уповільнення серцевого ритму. Мета полягає в тому, щоб зменшити навантаження на серце, оскільки з часом це може зношувати серцевий м'яз і призводити до серцевої недостатності.

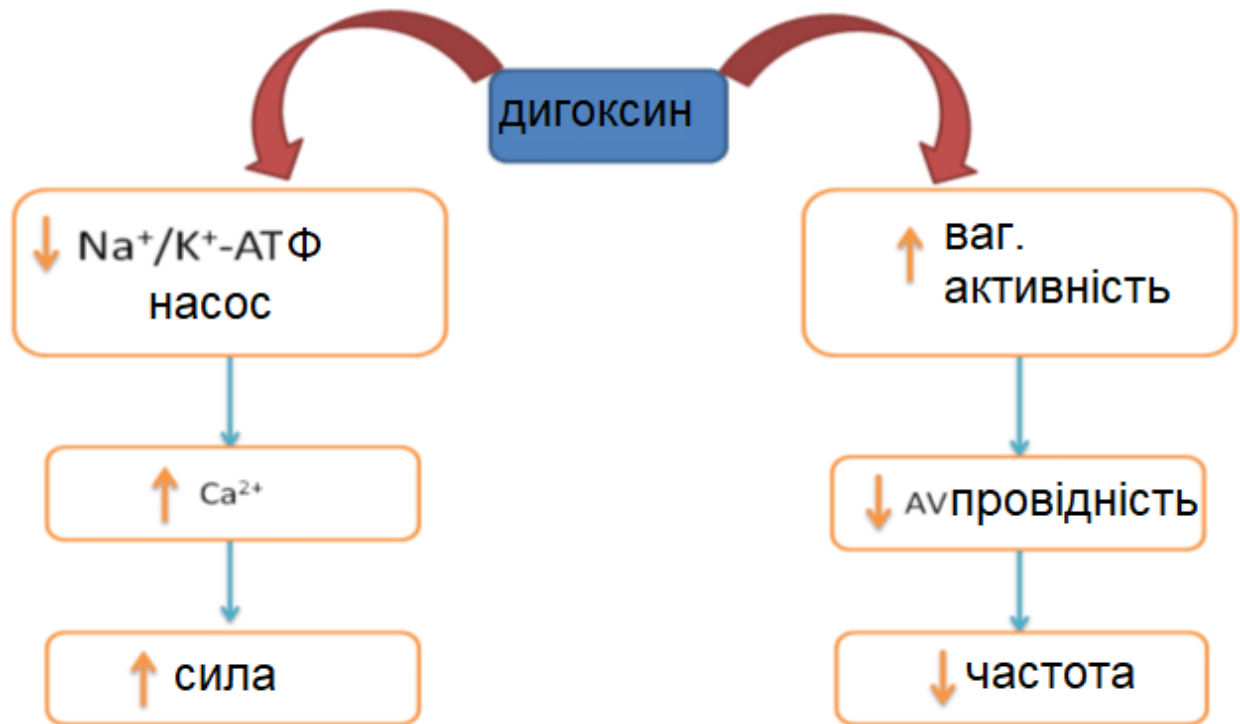


Рис. 8. Механізм дії дигоксину

Дигоксин походить із рослини наперстянки, також широко відомої як *Digitalis lanata*. Це кардіотонік та глікозид, що належить до класу наперстянки. Хімічна формула дигоксину наступна: $C_{41}H_{64}O_{14}$. Серцеві глікозиди, включаючи дигіталіс і дигоксин, уже давно та широко використовуються в клінічній практиці. Цей лікарський засіб використовується для лікування патологій та станів серця, таких як миготіння передсердь, фібриляція передсердь і серцева недостатність із пов'язаними з цим симптомами, а також даний лікарський засіб використовується для викликання загибелі плоду перед абортom. На зміну йому прийшли найкращі методи лікування з більш м'якими побічними ефектами та кращими профілями безпеки, такі як блокатори кальцієвих каналів та бета-блокатори. У сучасній практиці його використовують як резервний препарат, коли засоби першого ряду можуть

бути мало- або не-ефективними. Оптимальне застосування даного лікарського засобу при лікуванні серцевої недостатності легкого та середнього ступеня у дорослих пацієнтів і для посилення скорочення міокарда. Дигоксин є корисним для пацієнтів із систолічною серцевою недостатністю, що є широко відомою як серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду (HFrEF), тобто це буде означати із фракцією викиду нижче 40%.[20] Однак це не може в кінцевому результаті приносити користі для зниження смертності.

Також, дигоксин використовується для контролю частоти серцевих скорочень при фібриляції або миготінні передсердь, коли звичайні методи лікування не можуть допомогти досягти цільової частоти серцевих скорочень. Дигоксин заборонено призначати у випадках попереднього збудження, спричиненого допоміжними шляхами, оскільки цей лікарський засіб індукує AV-блокаду та може викликати шлуночкову тахіаритмію. Він також не є ефективний при станах підвищеної симпатичної активності. У таких випадках краще використовувати лікарські засоби класу бета-блокаторів. При надшлуночкових тахікардіях, частота яких не може бути контрольована традиційними методами лікування, дигоксин може бути корисним.

Застосування дигоксину показало певний успіх у лікуванні суправентрикулярної тахіаритмії плода. Матері слід призначати найменшу ефективну дозу, оскільки дигоксин може викликати скорочення матки та призвести до аборту.

Дигоксин має два основні механізми дії, які будуть застосовуються за вибором та потребою залежно від показань:

- Позитивний іотропний: збільшується сила скорочення серця шляхом оборотного інгібування активності міокардіальної Na-K АТФ-азної помпи, а також ферменту, який контролює рух іонів до серця. Дигоксин буде індукувати збільшення внутрішньоклітинного натрію, що в свою чергу буде спричиняти приплив кальцію до серця та буде спричиняти збільшення скорочувальної здатності. Серцевий викид збільшується з подальшим зниженням тиску наповнення шлуночків.[21]

- Пригнічення AV вузла: дигоксин має так званий вагоміметичний ефект на AV вузол. Стимулюючи парасимпатичну нервову систему, він в свою чергу буде уповільнювати електричну провідність у атріовентрикулярному вузлі, а, отже, зменшувати частоту серцевих скорочень. Підвищення рівня кальцію буде спричиняти подовження фази 4 і фази 0 потенціалу серцевої дії, таким чином збільшуючи рефрактерний період AV-вузла. Більш повільне проведення через AV-вузол призводить до зниження відповіді шлуночків.[21]

Нирки виділяють дигоксин прямо пропорційно швидкості клубочкової фільтрації; печінка буде метаболізувати 16% лікарського засобу. Період напіввиведення дигоксину буде становити від 36 до 48 годин, що може збільшуватися у випадках ниркової недостатності. [22]

Найкраще вводити дигоксин внутрішньовенно, для досягнення швидкої дигіталізації. Внутрішньом'язові ін'єкції даного лікарського засобу викликають широке обговорення через доцільність. В одне й те саме місце слід вводити не більше 2 мл даного лікарського засобу. Ін'єкцію слід робити глибоко в м'яз, після ін'єкції помасажувати прилеглу область. Внутрішньовенні ін'єкції метаболізуються ефективніше, ніж внутрішньом'язові ін'єкції, і будуть вважатися кращим шляхом введення, оскільки лише близько 80% препарату всмоктується під час внутрішньом'язових ін'єкцій порівняно з внутрішньовенним введенням. Існує ризик місцевого подразнення або міонекрозу пов'язаним із внутрішньовенним введенням. Біодоступність дигоксину при пероральному прийомі буде становити біля 75%, хоча ефективність прийому може зменшитися при прийомі дигоксину з продуктами, що мають високий вміст клітковини. Деякі пацієнти мають кишкову флору, що буде метаболізувати дигоксин до його метаболіту дигідродигоксину, тим самим зменшуючи всмоктування препарату. Макроліди перешкоджають нормальній кишковій мікробіоті, яка нормально метаболізує дигоксин, що в свою чергу призведе до збільшення абсорбованих концентрацій. Метоклопрамід знижує всмоктування дигоксину. Індометацин і спіронолактон знижують кліренс лікарського засобу.

Токсичність дигоксину буде мати клінічне значення, оскільки може призвести до летальних серцевих аритмій. Приблизна частота виникнення такої небажаної побічної реакції становить від 0,8 до 4% пацієнтів, які постійно приймають дигоксин. Швидкість токсичності зростає, якщо буде в сироватці крові концентрація дигоксину перевищувати 2,0 нг/мл. Однак також токсичність може виникнути на більш низьких рівнях, а також в умовах інших факторів ризику, таких як низька маса тіла, літній вік, зниження функції нирок і гіпокаліємія. Симптоматика токсичності дигоксину може бути легкою та включати нудоту, блювання та анорексію. Візуальні (офтальмологічні) побічні ефекти можуть включати зміни кольору, також відомі як ксантопсія. Однак, жовтий або зелений колір що змінюються, зазвичай пов'язаний з токсичністю дигоксину. Пацієнти також можуть відзначити розмитість зору або фотопсію. При токсичних рівнях у крові лікарський засіб дигоксин є проаритмічним. Вражений шлуночок більш схильний до шлуночкових тахіаритмій і ектопії. Аномально високі рівні дигоксину стимулюють активацію передсердь; таким чином, можна вважати, що тахікардія передсердь у пацієнта, який приймає дигоксин, вже буде вказувати на токсичність. Такі передсердні тахікардії є стійкими та можуть повністю зникати зі зниженням рівня дигоксину в сироватці крові.

При використанні дигоксину у вагітних, які лікуються з приводу надшлуночкової тахікардії плода, ми можемо охарактеризувати фармакокінетику (ФК) даного лікарського засобу у вагітних жінок та її потенційний вплив на дозування препарату. Згідно досліджень ретроспективно зібрані концентрації дигоксину в сироватці крові, отримані у вагітних жінок, які отримували лікування надшлуночкової тахікардії плода (SVT). Фармакокінетичний аналіз проводили порівняльно з використанням двоетапного підходу (PKSTM) і популяційного фармакокінетичного підходу (NONMEMTM). Як клінічний результат реєстрували ЧСС плода. [23] Згідно результатів загалом було отримано 42 концентрації дигоксину в сироватці крові від 8 жінок у 3-му триместрі вагітності (середній вік 33,0 року).

Фармакокінетичні параметри, оцінені як двоетапним (об'єм розподілу (V_d) = 682,0 л, $CV = 47,5\%$; сироватковий кліренс (CL) = 16,1 л/год, $CV = 19\%$), так і популяційним підходами ($V_d = 731,3$ л, $CV = 30,5\%$; $CL = 18,7$ л/год, $CV = 17,8\%$). Такі результати дуже схожі та демонструють чітку тенденцію до збільшення розподілу ліків у третьому триместрі вагітності. Для початку лікування рекомендована пероральна навантажувальна доза 0,5 мг/8 год протягом перших 24 годин із використанням подальшого підтримуючого режиму 0,5 мг/12 год. Було встановлено, що ці параметри потрібно використовувати для орієнтовного розрахунку початкових доз, необхідних у третьому триместрі вагітності для лікування надшлуночкової тахікардії плода. Крім того, слід регулярно контролювати концентрації дигоксину в сироватці крові матері для коригування дози.

Загальний висновок до розділу. З огляду на моніторинг результатів практики застосування різних антиаритмічних лікарських засобів при лікуванні аритмії у вагітних жінок було встановлено:

- якщо має місце тривала надшлуночкова тахікардія доведена ефективність використання дигоксину перорально;
- для лікування надшлуночкової тахікардії також раціонально використати бета-блокатори внутрішньовенно, - метопролол або пропранолол;
- при відсутності ефективності дигоксину або бета-адреноблокаторів для профілактики надшлуночкової тахікардії препаратом вибору буде соталол;
- при наявності нестабільної гемодинаміки при будь-якій тахікардії, показанням є негайне здійснення кардіоверсії;
- для лікування стійкої мономорфної шлуночкової тахікардії, яка буде супроводжуватися стабільною гемодинамікою потрібно використовувати соталол внутрішньовенно;
- при відсутності ефективності електричної кардіоверсії або антиаритмічних препаратів при лікуванні стійкої мономорфної шлуночкової тахікардії, що супроводжується нестабільною гемодинамікою призначають аміодарон внутрішньовенно;

- при відсутності ефективності інших лікарських засобів для тривалого лікування ідіопатичної стійкої шлуночкової тахікардії потрібно призначити соталол перорально.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Методи дослідження

Аналіз 24 історій хвороб вагітних жінок із аритміями проводився на базі Рівненського міського пологового будинку. Широта дослідження історій хвороб збільшена за рахунок відбору різного періоду, вагітних різного віку, з різними патологіями.

В нашому дослідженні брали 20 жінок віком 20-30 років, двоє жінок віком 30-40 років і десять вагітних жінок старше 40 років. Серед коморбідних станів у вагітних в проаналізованих історіях хвороби найчастіше зустрічалася:

- Анемія вагітних – 30%
- Нудота вагітних – 20%
- Алергічні реакції – 20%
- Сонливість – 35%
- набряки – 15%
- Варикозне розширення вен – 20%

2.2. Цілі аналізу

Цілями аналізу було визначення:

1. Віку вагітної
2. Типу аритмії
3. Кореляції типу аритмії і віку
4. Причини виникнення аритмії у вагітної
5. Наявності коморбідної патології
6. Вибору ЛЗ III класу
7. Аналіз безпечності ЛЗ III класу
8. Аналіз ефективності ЛЗ III класу
9. Потреба заміни ЛЗ III класу
10. Наявність поліфармації

11. Наявність побічних реакцій
12. Наявність взаємодій
13. Тип взаємодії
14. Чи була потрібна консультація суміжного спеціаліста
15. Чи була потрібна консультація клінічного фармаколога
16. Чи була реально проведена фармацевтична опіка
17. Результат лікування

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

1. бібліосемантичний – для аналізу інтернет-ресурсів та літературних джерел;
2. соціологічні (опитування) – для визначення відповідей респондентів про застосування ЛЗ та наявності НПР;
3. варіаційна статистика – для розуміння та оброблення результатів анкетування;
4. графічні – для викладення результатів матеріалу дослідження.

Висновки до розділу. Нами було проаналізовано 24 історії хвороби вагітних із аритміями в пологовому будинку м. Рівне. Використані методи: бібліосемантичний, соціологічний, варіаційна статистика, графічний.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Аналіз історій хвороб

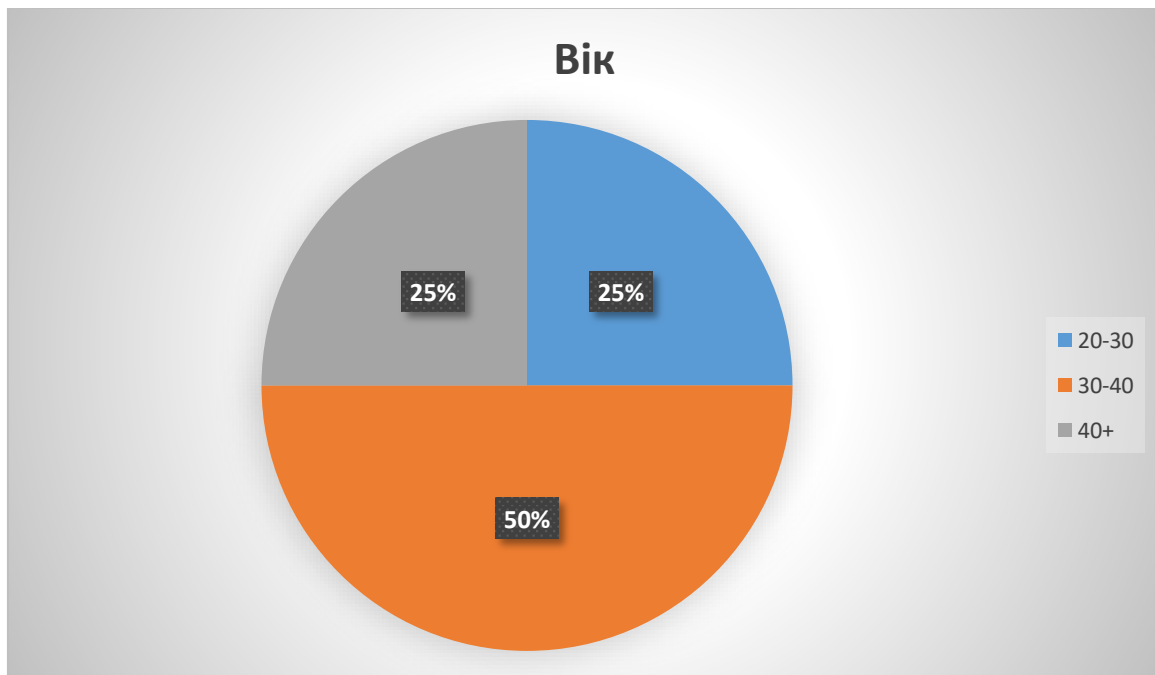


Рисунок 3.1. Вік вагітних пацієток із аритмією із 24 проаналізованих історій хвороб

На рис. 3.1. вік пацієток із аритмією у проаналізованих історіях хвороб Від 20 до 30 років складає 25%, від 30 до 40 років складає 50% і у вагітних жінок старше 40 років 25%. Тож ми можемо побачити що основна група ризику для розвитку аритмії вагітної - це жінки середнього віку. Це може бути зв'язано з наявністю коморбідних патологій або патології вагітності.

Жінка народжується з усіма яйцеклітинами, які у неї коли-небудь будуть, а їх при народженні зазвичай становить близько 1 мільйона. До статевого дозрівання вона зазвичай має половину цього, і щомісяця після статевого дозрівання вона втрачає до 1000 яєць. З них тільки одна яйцеклітина дозріває і овулюється щомісяця. Для жінок, які завагітніли, ймовірність генетичної аномалії — що призведе до викидня або таких розладів, як синдром Дауна — експоненціально зростає з віком жінки, від 0,2% у віці 20 років до 5% у віці 40 років. Ось чому яйцеклітини, заморожені жінці у віці 20 або 30 років,

мають набагато більше шансів на здорову вагітність, навіть якщо використовувати їх пізніше.

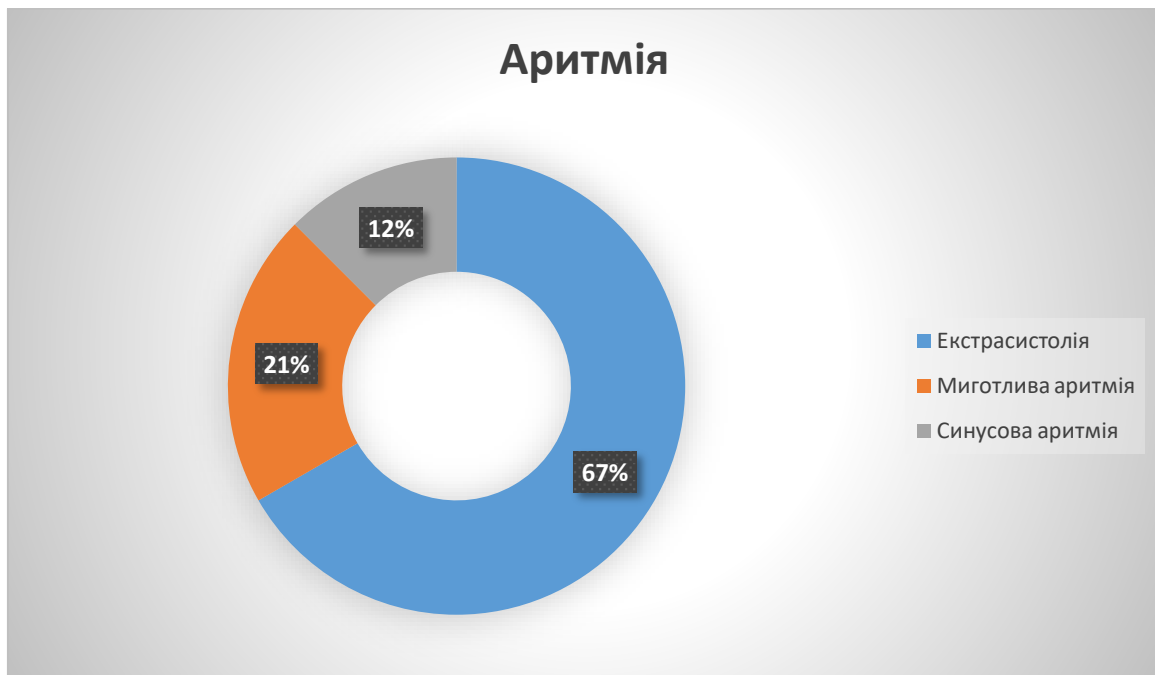


Рисунок 3.2. Тип аритмії вагітних

Відомо, що тривалі аритмії виявляються у 2–3 з 1000 вагітних. Як ми бачимо із нашого дослідження екстрасистолія займає переважну позицію серед досліджуваних вагітних жінок із показником 67%, далі йде миготлива аритмія з показником 21% і лише у трьох вагітних жінок була встановлена синусова аритмія. Хочеться зазначити, що екстрасистолія дійсно є найбільш поширеною формою аритмії, яка найчастіше буде проявлятися ледь відчутними болями за грудиною і перебоями у роботі серця. Миготлива аритмія буде більш небезпечною і провокуватиме кисневе голодання у дитини. Ця форма аритмії у вагітної жінки повинна знаходитися під постійним контролем лікарів. Синуса аритмія є найбільш небезпечною і може призвести до важких наслідків і загрожувати розвитком серйозних захворювань ССС. Основний симптом синусової аритмії - це нестабільний ритм, що відчувається незалежно від оточуючих умов і може або різко сповільнюватися або різко частішати.

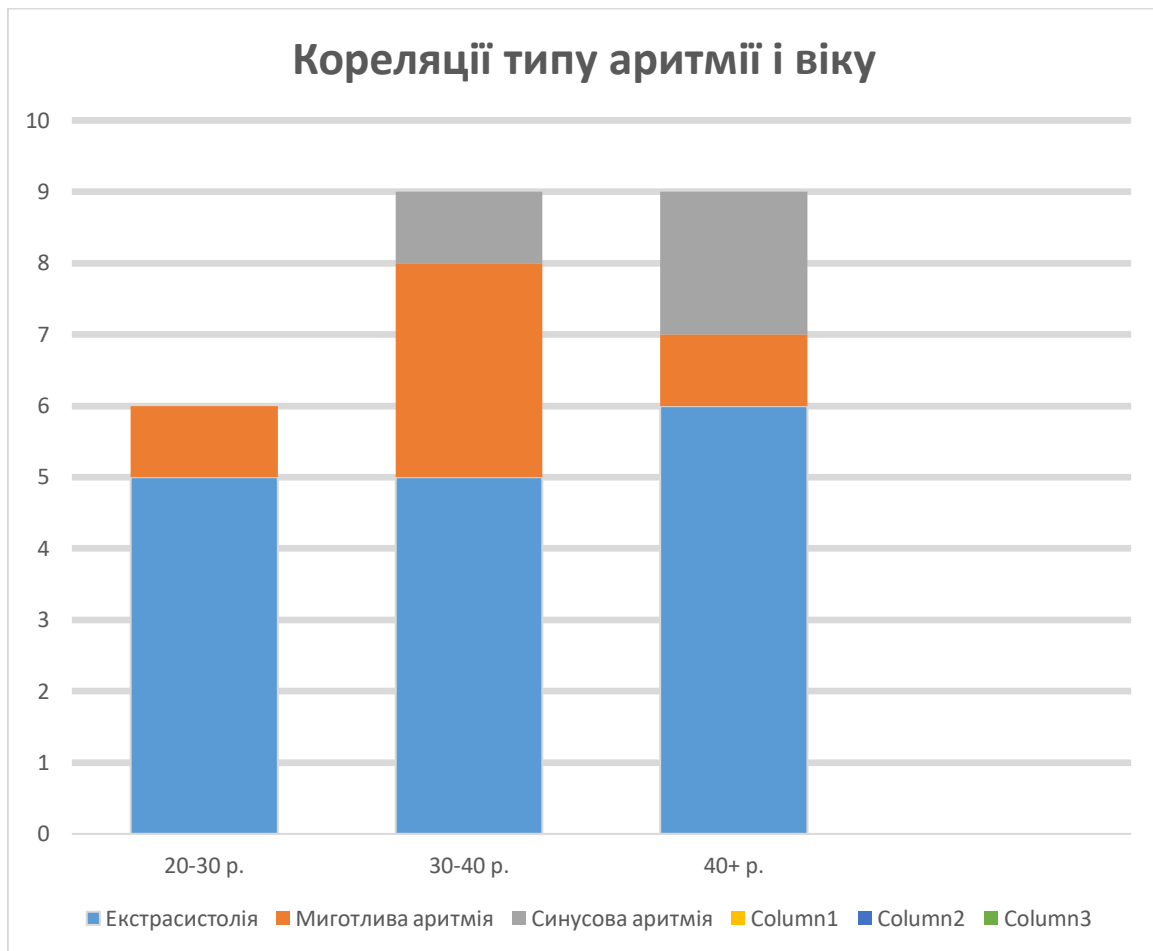


Рисунок 3.3. Кореляції типу аритмії і віку

Проаналізовано кореляцію типу аритмії вагітної жінки та її віку. Як вже було нами встановлено, синусова аритмія буде найбільш небезпечною, але і найбільш рідкою, і як ми бачимо вона буде зустрічатися переважно у жінок старшого віку. Екстрасистолія як найпоширеніша аритмія буде зустрічатися у найбільшого розрізу наших вагітних жінок незалежно від їх віку. Миготлива аритмія дійсно присутня незалежно від віку і у невеликої кількості пацієнтів. У той час як брадіаритмії рідко вимагають лікування під час вагітності, для тахіаритмій часто потрібна фармакотерапія. Електрофізіологічні процедури, включаючи кардіоверсію, абляцію та встановлення пристрою, іноді потрібні під час вагітності, і їх можна безпечно виконувати за належних запобіжних заходів. Кардіоверсія - аномально швидке серцебиття або інша серцева аритмія перетворюється на нормальний ритм за допомогою електрики або ліків.



Рисунок 3.4. Причини виникнення аритмії при вагітності

Далі нами вивчалися причини виникнення аритмії при вагітності. Зазвичай серед причин виникнення аритмії виділяють раніше наявні захворювання ССС, будь-які вроджені та набуті вади, можливість виникнення генетичної схильності до аритмії, захворювання ендокринної системи, захворювання судин і захворювання ЦНС. В нашому дослідженні 24 історій хвороби ми виявили, що переважну більшість аритмій виявили у жінок, які до вагітності вживали алкоголь або палили. Також треба виділити захворювання серцево-судинної системи в анамнезі, в нашому дослідженні генетична схильність до захворювання, захворювання ендокринної системи або дихальна недостатність показали найнижчі показники. Потенційні фактори, які можуть сприяти розвитку аритмій під час вагітності та під час пологів, включають прямі електрофізіологічні ефекти гормонів на серце, зміни вегетативного тону, гемодинамічні порушення, гіпокаліємію під час вагітності та основне захворювання серця. Ці причини потребують розуміння для того, щоби запропонувати найкраще лікування аритмій вагітних.



Рисунок 3.5. Наявність коморбідних станів у вагітних нашої вибірки

Серед коморбідних патологій, що фігурували у нашій вибірці історій хвороби найбільш часто зустрічалась сонливість, вона становила 35%, на другому місці анемія вагітних 30%, також нудота вагітних та алергічні реакції і варикозне розширення вен по 20%. Як ми бачимо сонливість вагітних є досить поширеним станом, яка може бути наслідком виснаження енергії в результаті фізіологічних і психологічних змін, що відбуваються протягом першого триместру. Враховуються такі зміни: споживання кисню; ріст і розвиток плода; серцево-судинні, дихальні, сечовивідні шляхи, метаболічні та психологічні процеси. Також потрібно відзначити дуже часто нудоту вагітних. Нудота та блювота є звичайними явищами під час вагітності, які вражають від 70% до 80% усіх вагітних жінок. Різні метаболічні та нервово-м'язові фактори беруть участь у патогенезі нудоти та блювання під час вагітності (NVP) і гіперемезису вагітних (HG), що є відмінною від NVP.

Дослідження проведене у сполученому королівстві у 2019 році в якому брали участь 17729 пологів жінок у яких є вроджені вади серця показало у результаті що ця патологія також вносить високий вклад в розвиток супутніх патологій вагітних жінок. Було встановлено, що наявність вроджених вад

серця буде впливати на можливі проблеми під час пологів. Такі жінки потребують додаткового спостереження і догляду.



Рисунок 3.6. Вибір антиаритмічного ЛЗ третього класу вагітним

Як ми можемо бачити з цього графіку більшість лікарів а саме 90% віддали перевагу дигоксину. Але деяким пацієнткам з наших історій хвороб, лікарі призначили бета-блокатор соталол у випадках наявності протипоказань до застосування дигоксину або у випадку можливого ризику взаємодії з іншими препаратами.

Питання ефективності і безпечності призначення обох лікарських засобів ми розглядали в огляді літератури. Треба відзначити що дигоксин буде більш безпечним для призначення вагітним жінкам, ніж бетаблокатори через можливість останнього проникати через плаценту і досягати фармакологічно ефективних концентрацій у тканинах плоду, тому для немовляти та плода будуть очікувані побічні реакції.

Як відомо, безпечність лікарських засобів визначається наказом МОЗ України номер 543 від 2008 року, в якому сказано що безпека ліків - це

характеристика препарату заснована на порівняльній оцінці користі і потенціальної шкоди, що може бути завдана пацієнту при застосуванні даного лікарського засобу. На даний час Виділяють три методи оцінки безпечності лікарських засобів, а саме лабораторні, наприклад аналіз біологічного матеріалу або визначення концентрації в крові, параклінічні - такі як інструментальний аналіз і клінічні такі як оцінка самопочуття хворого або врахування динаміки лікаря. Також визначено що препарати оцінюються за критеріями абсолютної безпечності, за довільної безпечності та незадовільної безпечності



Рисунок 3.7. Потреба заміни антиаритмічного ЛЗ третього класу вагітним

Виходячи із проаналізованих нами історій хвороби, жоден з лікарів і жоден з пацієнтів не відчував необхідність заміни лікарського засобу антиаритмічної дії третього класу на інший лікарський засіб даного класу. Насамперед, це обумовлено ефективністю і безпечністю застосованого лікарського засобу вагітній, що було нами продемонстровано на попередньому слайді. Заміна лікарського засобу була би доцільна при наявності важливих побічних реакцій, або при значних взаємодіях лікарських засобів.

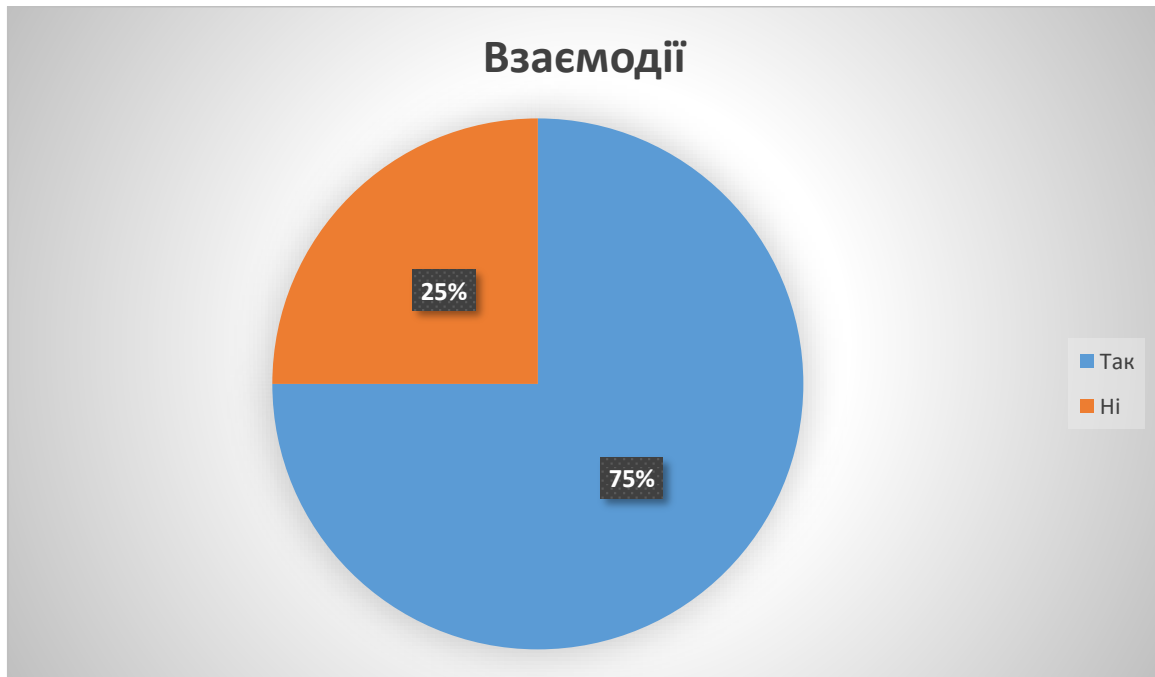


Рисунок 3.8. Наявність взаємодій лікарських засобів

Нами був проведений ґрунтовний аналіз історії хвороб вагітних жінок при якому ми використовували в основному канадський сайт drugbank для визначення можливості і ризику фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії лікарських засобів, що були призначені. В нашому випадку фармакокінетична взаємодія втричі перевищує фармакодинамічну взаємодію. Хотілось би зазначити що у випадку із вагітними жінками фармакокінетична взаємодія буде зрозуміло більш вірогідна, ніж фармакодинамічна. Взаємодії можуть бути фармакодинамічними, коли взаємодія є близькою до цільового органу та передбачає прямий антагонізм або додавання фармакологічних властивостей. Альтернативно взаємодія може бути фармакокінетичною, коли препарат або дієтична добавка змінює всмоктування, розподіл, метаболізм або виведення іншого препарату.

В нашому дослідженні ми розуміємо чому фармакокінетична реакція переважає над фармакодинамічною. Адже вагітним жінкам лікарські засоби призначаються за дуже вузькими та дуже строгими показаннями, саме тому зрозуміло що реакція між двома ліками буде менш вірогідною ніж реакція, що буде викликана впливом організму вагітної жінки на лікарський засіб.

Як і було на жаль очікувано ризики взаємодії спостерігалось у переважної кількості пацієток, саме у 18 і 24. У шести вагітних жінок були відсутні ризики взаємодії при призначенні лікарських засобів, але могли спостерігатися інші фактори, наприклад поліфармація у вигляді призначення 5 або більше ЛЗ, особливо якщо їх призначення недоцільне, або викликає ризики.

Так як у більшості випадків наші пацієнтки лікувалися або дигоксином або в крайньому випадку соталолом, то ми звернули увагу на лікарські засоби, що будуть входити в взаємодію з тими препаратами. Дигоксин має вузький терапевтичний індекс та потенційно небезпечні для життя серцеві побічні ефекти. Шлунково-кишкові розлади, нервово-психічні розлади та брадикардія є тривожними сигналами. Деякі комбінації лікарських засобів можуть посилювати побічні ефекти дигоксину з боку серця або знижувати його ефективність. Побічні ефекти дигоксину посилюються нирковою недостатністю, яка може бути наявною або спричинена нефротоксичними препаратами, такими як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II та циклоспорин.

Дигоксин має багато взаємодій, зокрема:

- Еритроміцин і тетрациклін (антибіотики)
- Антиаритмічні засоби (аміодарон)
- Блокатори кальцієвих каналів.
- Безрецептурні антациди.
- Глід (засіб рослинного походження)
- Велика кількість вівсяної каші, молока і каш з високим вмістом клітковини.

В даному випадку і постає особливо гостро питання клінічного фармацевта, який може надати фармацевтичну опіку щодо взаємодії лікарських засобів як фармакокінетичної так і фармакодинамічної.



Рисунок 3.9. Проведення консультація суміжного спеціаліста, зокрема клінічного фармацевта.

Аналізуючи історії хвороб наших вагітних жінок, було нами помічена тенденція до відсутності консультації із суміжними спеціалістами. На жаль в історія хвороби відсутня інформація про можливість або присутність консультації із клінічним фармакологом. Історії хвороби показали, що консультація була надана лише вісьмом жінкам, які знаходилися у пологовому будинку. Так як наша робота вивчає питання аритмії, що звичайно відноситься до кардіологічної патології насамперед, у нас визвало здивування що лікарі акушери гінекологи не зверталися до кардіологів за допомогою. Ми зробили висновок що необхідність консультації є дуже рідкою, наприклад, при виникненні суміжної патології, що викликає серйозне стурбування здоров'ям вагітної жінки, або у випадку, коли аритмія є важкою та потребує додаткової консультації кардіолога. У більшості випадків як ми бачили на попередніх слайдах, вагітні жінки мають аритмії більш легкого характеру, що не потребує зусиль в лікуванні при вірному застосуванні препаратів, що показані для лікування аритмії вагітним жінкам. У проаналізованих нами історіях хвороб, де була потрібна суміжна консультація, - це переважно були лікарі кардіологи або лікарі-терапевти

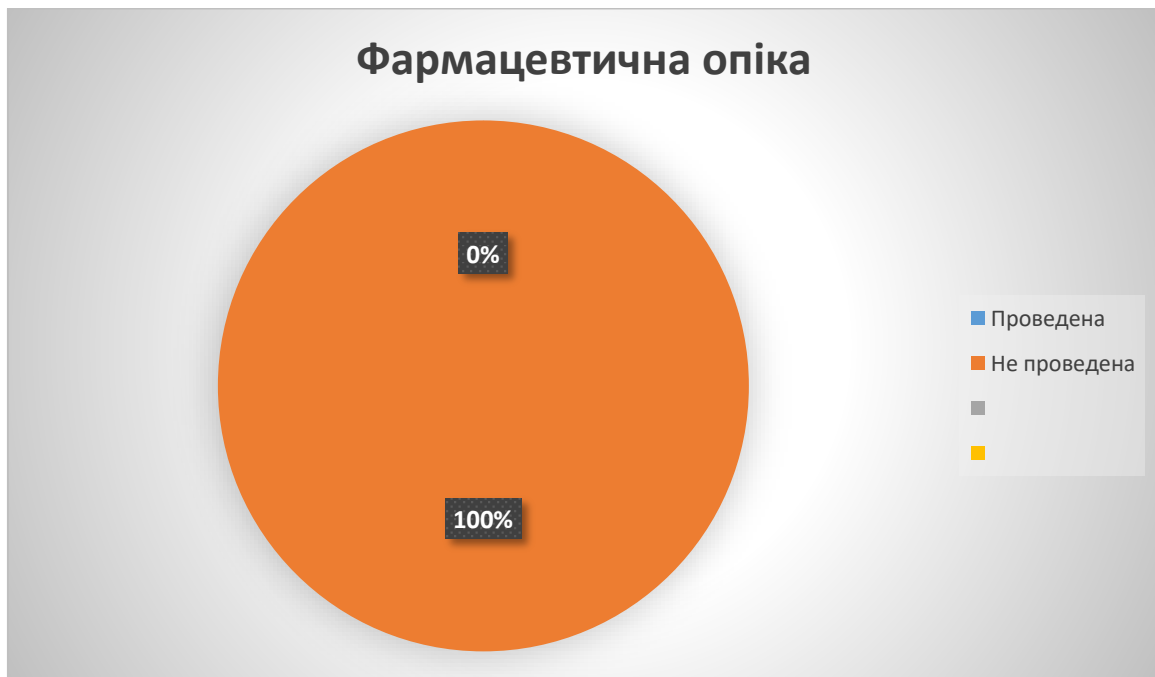


Рисунок 3.10. Факт проведення фармацевтичної опіки.

Зважаючи на інформацію, що була викладена у попередньому слайді, було прогнозовано, що питання фармацевтичної опіки не поставало, і вагітним жінкам фармацевтична опіка не надавалась.

З тих пір, як концепція Pharmaceutical Care була введена в США близько двадцяти років тому, ця ініціатива стала домінуючою формою практики для тисяч фармацевтів у всьому світі. Було проведено багато досліджень, які показують, що надання фармацевтичної допомоги має свою цінність при поширених патологіях, таких як діабет, гіпертонія, астма, гіперліпідемія, хронічний біль, ревматичні захворювання або психічні розлади, а також у пацієнтів, які отримують багатодіапазонне лікування. Велика кількість даних наразі публікується в біомедичних журналах з метою встановлення клінічної, економічної та гуманістичної життєздатності фармацевтичної допомоги.

В нашому випадку хотілося би відзначити важливість фармацевтичної опіки, яка повинна надаватися вагітним жінкам для запобігання несприятливим побічним реакціям та взаємодіям лікарських засобів, приділення уваги персоніфіковані медицині для максимальної користі хворому.



Рисунок 3.11. Результат лікування

У випадках з вагітними жінками, історії хвороб яких ми досліджували, дуже приємною новиною є те, що всі жінки отримали гідне лікування, яке призвело до згасання синдромів аритмії. Випадки серйозних несприятливих побічних реакцій, що могли призвести до переривання вагітності або нанести шкоду плоду не виявлено.

Відомо, що також гостро постає питання аритмії плода. Найчастішими порушеннями ритму є передсердні або шлуночкові екстрасистоли. У 25% випадків аритмія може викликати водянку плода. Стійка тахікардія потребує негайного лікування, оскільки при появі водянки плода прогноз гірший. Основним прогностичним фактором для атріовентрикулярної блокади є асоціація з вадю розитку серця.

Прогноз тахікардії плода хороший, навіть у випадках водянки плода. Прогноз при брадикардії внаслідок аномалій серця несприятливий.

Висновки до розділу. Нами Був проведений аналіз 24 історії хвороб вагітних жінок, переважність яких були у молодому віці з переважанням екстрасистолії. Нами були відмічені коморбідні стани, які найчастіше

зустрічаються та вибір препаратів для лікування аритмії серед лікарських засобів третього класу. Хронічна медикаментозна терапія під час вагітності повинна призначатися лише для частих, гемодинамічно значущих епізодів аритмії. Відмічена відсутність запитів до клінічних фармацевтів щодо фармацевтичної опіки.

ВИСНОВКИ

Аналіз 24 історій хвороби вагітних жінок продемонстрував, що у 12% вони мали синусову аритмію, частіше (21%) миготливу аритмію та найчастіше екстрасистолю (67%)

У результаті моніторингу розвитку взаємодії було виявлено, що у 75% призначень антиаритмічних лікарських засобів існувала взаємодія із іншими лікарськими засобами, що потребує детальнішого вивчення.

Отримані результати переконливо свідчать про необхідність здійснення фармацевтичної опіки призначень антиаритмічних засобів для забезпечення ретельного менеджменту ризиків, які виявляються при поліфармацевтичних призначеннях лікарських та парафармацевтичних засобів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kugamoorthy P, Spears DA. Management of tachyarrhythmias in pregnancy - A review. *Obstet Med.* 2020 Dec;13(4):159-173. doi: 10.1177/1753495X20913448. Epub 2020 Apr 20. PMID: 33343692; PMCID: PMC7726166.
2. Lin J, Qian Y, Chen Q, Zhang M, Chen Y, Xu R, Chen J, Shi Y, Yang S, Luo X, Ding Q, Wu X, Wang J. The burden of premature ventricular contractions predicts adverse fetal and neonatal outcomes among pregnant women without structural heart disease: A prospective cohort study. *Clin Cardiol.* 2021 Jun;44(6):833-838. doi: 10.1002/clc.23612. Epub 2021 May 6. PMID: 33955019; PMCID: PMC8207974.
3. Hamilton D Sr, Nandkeolyar S, Lan H, Desai P, Evans J, Hauschild C, Choksi D, Abudayyeh I, Contractor T, Hilliard A. Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020 Dec;20(6):549-558. doi: 10.1007/s40256-020-00401-5. PMID: 32166725.
4. Yılmaz F, Beydilli I, Kavalcı C, Yılmaz S. Successful electrical cardioversion of supraventricular tachycardia in a pregnant patient. *Am J Case Rep.* 2012;13:33-5. doi: 10.12659/AJCR.882594. Epub 2022 Mar 9. PMID: 23569481; PMCID: PMC3615988.
5. King GS, Goyal A, Grigorova Y, et al. Antiarrhythmic Medications. [Updated 2023 Feb 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482322/>
6. Ferrari F, Santander IRMF, Stein R. Digoxin in Atrial Fibrillation: An Old Topic Revisited. *Curr Cardiol Rev.* 2020;16(2):141-146. doi: 10.2174/1573403X15666190618110941. PMID: 31237216; PMCID: PMC7460705.
7. ACS Chem. Neurosci. 2020, 11, 10, 1413–1423. Publication Date: April 14, 2020. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00042>

8. Marta Balog, Allison C Anderson, Marija Heffer, Zeljka Korade, Karoly Mirnics. Effects of Psychotropic Medication on Somatic Sterol Biosynthesis of Adult Mice. *Biomolecules* 2022, 12 (10) , 1535. <https://doi.org/10.3390/biom12101535>

9. Florek JB, Lucas A, Girzadas D. Amiodarone. [Updated 2023 Nov 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482154/>

10. Linton JJ, Eagles D, Green MS, Alchi S, Nemnom MJ, Stiell IG. Diagnosis and management of wide complex tachycardia in the emergency department. *CJEM*. 2022 Mar;24(2):174-184. doi: 10.1007/s43678-021-00243-3. Epub 2022 Jan 23. PMID: 35066789.

11. Florek JB, Lucas A, Girzadas D. Amiodarone. [Updated 2023 Nov 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482154/>

12. Voulgareli I, Chronaiou A, Tsoukalas D, Tsoukalas G. A rare case of lipoid pneumonia attributed to amiodarone. *Pneumonia (Nathan)*. 2018 Dec 5;10:12. doi: 10.1186/s41479-018-0056-3. PMID: 30534512; PMCID: PMC6280337.

13. Soar J, Perkins GD, Maconochie I, Böttiger BW, Deakin CD, Sandroni C, Olasveengen TM, Wyllie J, Greif R, Lockey A, Semeraro F, Van de Voorde P, Lott C, Bossaert L, Monsieurs KG, Nolan JP; European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2018 Update - Antiarrhythmic drugs for cardiac arrest. *Resuscitation*. 2019 Jan;134:99-103. doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.11.018. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30496838.

14. Yao X, Gao S, Wang J, Li Z, Huang J, Wang Y, Wang Z, Chen J, Fan X, Wang W, Jin X, Pan X, Yu Y, Lagrutta A, Yan N. Structural basis for the severe adverse interaction of sofosbuvir and amiodarone on L-type Cav channels. *Cell*. 2022 Dec 08;185(25):4801-4810.e13.

15. Larson J, Rich L, Deshmukh A, Judge EC, Liang JJ. Pharmacologic Management for Ventricular Arrhythmias: Overview of Anti-Arrhythmic Drugs. *J*

Clin Med. 2022 Jun 6;11(11):3233. doi: 10.3390/jcm11113233. PMID: 35683620; PMCID: PMC9181251.

16. Jost N, Christ T, Magyar J. New Strategies for the Treatment of Atrial Fibrillation. *Pharmaceuticals* (Basel). 2021 Sep 15;14(9):926. doi: 10.3390/ph14090926. PMID: 34577626; PMCID: PMC8466466.

17. Ahmad F, Abu Sneineh M, Patel RS, Rohit Reddy S, Llukmani A, Hashim A, Haddad DR, Gordon DK. In The Line of Treatment: A Systematic Review of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. *Cureus*. 2021 Jun 7;13(6):e15502. doi: 10.7759/cureus.15502. PMID: 34268033; PMCID: PMC8261787.

18. Drugs for atrial fibrillation. *Med Lett Drugs Ther*. 2019 Sep 9;61(1580):137-144. PMID: 31599871.

19. Dallmann A, Ince I, Coboeken K, Eissing T, Hempel G. A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Pregnant Women to Predict the Pharmacokinetics of Drugs Metabolized Via Several Enzymatic Pathways. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Jun;57(6):749-768. doi: 10.1007/s40262-017-0594-5. PMID: 28924743.

20. Grubb A, Mentz RJ. Pharmacological management of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: review of current knowledge and future directions. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2020 Feb;18(2):85-101.

21. Ren Y, Ribas HT, Heath K, Wu S, Ren J, Shriwas P, Chen X, Johnson ME, Cheng X, Burdette JE, Kinghorn AD. Na⁺/K⁺-ATPase-Targeted Cytotoxicity of (+)-Digoxin and Several Semisynthetic Derivatives. *J Nat Prod*. 2020 Mar 27;83(3):638-648.

22. Lunney M, Ruospo M, Natale P, Quinn RR, Ronksley PE, Konstantinidis I, Palmer SC, Tonelli M, Strippoli GF, Ravani P. Pharmacological interventions for heart failure in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Feb 27;2(2):CD012466.

23. Eke AC. An update on the physiologic changes during pregnancy and their impact on drug pharmacokinetics and pharmacogenomics. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021 Dec 8;33(5):581-598. doi: 10.1515/jbcpp-2021-0312. PMID: 34881531; PMCID: PMC9174343.

ДОДАТКИ

Апробація результатів

МОНІТОРИНГ РИЗИКІВ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИАРИТМІЧНИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІІІ КЛАСУ У ВАГІТНИХ ЖІНОК¹Мамчур В.М., ¹Половинка В.О., ²Шумейко М.В., ³Малигін О.П.¹Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації²Кафедра 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. Матір та дитина під час вагітності є єдиним цілим, а тому аритмія у одного з них відіб'ється на іншому. Консервативне лікування може підійти для випадків, коли аритмія переноситься легко з мінімальною кількістю симптомів. У випадку виснажливості симптомів та порушення гемодинаміки доречно призначення антиаритмічних лікарських засобів (ААЛЗ). За такої ситуації необхідно враховувати, які ризики виникають внаслідок призначення засобів цієї групи.

Метою дослідження було розглянути ймовірні ускладнення, що можуть виникати при застосуванні ААЛЗ ІІІ класу у вагітних жінок.

Методи дослідження. Дослідження здійснювалися шляхом аналізу відкритих джерел наукової літератури, які розглядали проблему, при активному скринінгу випадків виникнення негативних наслідків при застосуванні лікарських засобів, що належать до ІІІ класу антиаритмічних лікарських препаратів.

Результати. Дослідження абсолютно всіх випадків проявів небажаних наслідків при застосуванні антиаритмічних лікарських засобів ІІІ класу потребувало детального аналізу світової практики застосування ЛЗ цієї групи у вагітних жінок. Класифікація Вона-Вільямса передбачає розподіл антиаритмічних лікарських засобів на чотири класи серед яких блокатори калієвих каналів належать до ІІІ. Ця група препаратів є доволі обмеженою у своїй номенклатурі. Серед найбільш популярних ЛЗ, що до неї належить можна виділити аміодарон, дронедарон, дофетиліт, соталол та цілоксін. Популярність цих засобів обґрунтовано значною кількістю досліджень, що були проведені з метою виявлення ускладнень що можуть виникати внаслідок їх застосування. Однак застосування цих препаратів у вагітних жінок лишається малодослідженим питанням.

Аміодарон рекомендується пацієнтам з фібриляцією передсердь. Його застосування здійснюється з метою підтримки синусового ритму, особливо у пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка, а також він продемонстрував значну ефективність у пригніченні шлуночкової аритмії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця за умов постійного застосування при

лік
наз
нас

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

СЕРТИФІКАТ № 2023-1101- 5508998-100170

ЦИМ ПОСВІДЧУЄТЬСЯ, ЩО

МАМЧУР В.М.

БРАВ(ЛА) УЧАСТЬ У НАУКОВО-ПРАКТИЧНІЙ КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ, ПРИСВЯЧЕНІЙ 25-РІЧЧЮ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА, НАУКА ТА ПРАКТИКА:
СТАН, ПРОБЛЕМИ, ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ

Форма участі: слухач

ТРИВАЛІСТЮ 15 ГОДИН (0.5 КРЕДИТА ЕКТС)

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 ФАРМАЦІЄЮ, ОРГАНІЗАЦІЯ
УПРАВЛІННЯ ОХОРОНОЮ ЗДОРОВ'Я, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОСМЕТОЛОГІЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

19-20 грудня 2023 року

SUMMARY

Mamchur Victoria

RISK MANAGEMENT OF CLASS III ANTIARRHYTHMIC DRUGS IN PREGNANT WOMEN

Department of clinical pharmacology and clinical pharmacy

Scientific supervisor: assoc. prof. Polovynka Vladyslav

Keywords: antiarrhythmic, pregnant, hypertension

Introduction. Although no antiarrhythmic drug is completely safe during pregnancy, most are well tolerated and can be used with relatively low risk. If at all possible, drug treatment should be avoided during the first trimester of pregnancy and drugs with the best safety records should be used as first-line treatment.

Materials and methods. We analyzed 24 case studies of pregnant women, the majority of whom were at a young age with predominance of extrasystole. We noted the most common comorbid conditions and the choice of drugs for the treatment of arrhythmia among drugs of the third class. Chronic drug therapy during pregnancy should be prescribed only for frequent, hemodynamically significant episodes of arrhythmia. A lack of requests to clinical pharmacists regarding pharmaceutical care was noted.

Results. Analysis of 24 case histories of pregnant women showed that 12% had systolic arrhythmia, more often (21%) atrial fibrillation, and more often extrasystole (67%)

As a result of monitoring the development of the interaction, it was found that in 75% of prescriptions of antiarrhythmic drugs there was an interaction with other drugs, which requires a more detailed study.

Conclusions. The obtained results convincingly indicate the need for pharmaceutical supervision of prescriptions of antiarrhythmic drugs to ensure careful management of risks that are found in polypharmaceutical prescriptions of drugs and parapharmaceuticals.