

Фармакотерапия нарушений сердечного ритма у беременных

👁 Е.А. Цеденова

*Кафедра клинической фармакологии Лечебного факультета Российского
национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

Использование лекарственных средств (ЛС) при беременности является одним из наиболее актуальных вопросов современной медицины, которому в настоящее время уделяют большое внимание. Нарушения ритма у беременных — довольно распространенная патология. Тактика ведения пациенток определяется тяжестью заболевания, вызвавшего аритмию, характером аритмии, состоянием гемодинамики, субъективной переносимостью данных нарушений. При необходимости назначения антиаритмических препаратов во время беременности подходы к лечению такие же, как и у небеременных женщин. Назначая антиаритмические препараты, необходимо учитывать особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛС во время беременности. Обязательным условием при назначении ЛС беременным является необходимость учитывать возможное влияние препарата на состояние плода, течение беременности и родов.

Ключевые слова: антиаритмические препараты, беременность, нарушение ритма сердца.

Сердечные аритмии у беременных являются довольно распространенной патологией. Их частота, по данным разных авторов, варьирует от 20 до 40%. Нарушения ритма развиваются преимущественно у женщин с заболеваниями сердца, предшествовавшими беременности, патологией щитовидной железы, электролитными нарушениями.

Наиболее часто нарушения ритма сердца у беременных представлены наджелудочковой и/или желудочковой экстрасистолью, распространенность которых, по разным данным, составляет 28–67 и 16–59% соответственно. Значительно реже во время беременности возникают пароксизмальные и устойчивые наджелудочковые и пароксизмальные желудочковые тахикардии.

Аритмии и блокады во время беременности могут приводить к развитию фатальных осложнений у матери, к задержке вну-

триутробного развития плода и различным осложнениям у новорожденных.

Для оптимального выбора антиаритмической терапии врачу необходимо учитывать характер нарушения ритма, срок гестации, а также возможное влияние лекарственного средства (ЛС) на плод и новорожденного.

Беременность даже у здоровых женщин может являться провоцирующим фактором для развития аритмий. Это происходит на фоне физиологических гестационных изменений в организме женщины, которые затрагивают гемодинамические, нейрогуморальные и электрофизиологические параметры (рисунок).

Во время беременности в организме женщины происходят выраженные гемодинамические изменения. Они связаны с увеличением массы тела за счет роста плаценты и плода, усиления обменных процессов, развития физиологической гиперволемии, формирования маточно-плацен-



Возможные причины развития аритмий во время беременности. ВНС – вегетативная нервная система, МО – минутный объем, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление, ОЦК – объем циркулирующей крови, ПСНС – парасимпатическая нервная система, САС – симпатoadrenalовая нервная система, УО – ударный объем, ЧСС – частота сердечных сокращений.

тарного кровотока. Повышение уровня эстрогенов и прогестерона способствует снижению реактивности сосудов и повышает чувствительность адренорецепторов к гормонам симпатoadrenalовой системы.

В группы риска развития нарушений ритма входят беременные с заболеваниями и синдромами, на фоне которых часто возникают нарушения ритма, потенциально опасные для жизни:

- врожденные и приобретенные пороки сердца, пролапс митрального и трикуспидального клапанов с регургитацией II–III степени;
- гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия;
- аритмогенная дисплазия правого желудочка;
- миксома сердца;
- артериальная гипертензия;
- наследственные синдромы: синдромы укороченного интервала PQ, длинный и короткий QT, синдром Бругада, синдром слабости синусового узла, блокады сердца;

- наследственные болезни и синдромы проводящей системы сердца – Ленегра, Лева, Фабри, Кернс–Сейра;
- идиопатические нарушения ритма.

Тактика ведения пациентов определяется тяжестью заболевания, вызвавшего аритмию, характером аритмии, состоянием гемодинамики, субъективной переносимостью данных нарушений.

Во время беременности при лечении нарушений ритма большое значение имеет исключение таких аритмогенных факторов, как психоэмоциональные стрессы, употребление кофе, никотина, алкоголя, применение некоторых лекарственных средств, в частности симпатомиметиков.

Основное правило в лечении аритмий у беременных – избегать назначения антиаритмических средств, если нарушения ритма не являются жизнеугрожающими. При необходимости назначения антиаритмических препаратов подходы к лечению такие же, как и у небеременных женщин. Вместе с тем необходимо учитывать возможное влияние препарата на состояние плода, течение беременности, родов.

Таблица 1. Особенности некоторых фармакокинетических показателей ЛС в период беременности

Показатели	Особенности фармакокинетики ЛС у беременных
Физиологическая гиперволемия	Повышение объема распределения у некоторых препаратов; для достижения терапевтической концентрации таких препаратов в сыворотке крови необходимо повышать назначаемую дозу
Относительная гипопроотеинемия	Снижение содержания связанного препарата в плазме крови
Увеличение почечного кровотока, связанное с возрастанием сердечного выброса	Повышение скорости выведения препаратов
Усиление метаболизма в печени под влиянием прогестерона	Повышение элиминации лекарственных средств
Изменение всасываемости препарата в желудочно-кишечном тракте из-за изменения желудочной секреции и моторики кишечника	Увеличение или уменьшение концентрации препарата в сыворотке крови

Назначая антиаритмические препараты, необходимо также учитывать особенности фармакокинетики и фармакодинамики ЛС в период беременности (табл. 1).

Препараты I класса

Блокада быстрых натриевых каналов — главное свойство, определяющее принадлежность препарата к I классу. Некоторые из них одновременно оказывают блокирующее действие и на калиевые каналы. В зависимости от степени выраженности блокирования быстрых Na-каналов препараты I класса подразделяются на 3 подкласса (IA, IB и IC).

Препараты этих групп применяются для восстановления ритма при развитии фиб-

рилляции предсердий, для профилактики и лечения желудочковых аритмий.

Все препараты I класса способны проникать через плаценту и вызывать большее или меньшее число нежелательных реакций. По степени риска развития эмбриотоксических и тератогенных эффектов большинство препаратов I класса относятся к категории C по классификации FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США), лидокаин и морацизин — к категории B и только фенитоин — к категории D (табл. 2). Регулярное назначение фенитоина, особенно в I триместре, может замедлять внутриутробный рост, приводить к развитию врожденных аномалий или смерти плода. Однако кратковременное применение препарата, особенно во II и III триместрах, относительно безопасно. Препарат может назначаться беременным только в случае неэффективности более безопасных антиаритмиков.

Хининдин. Наибольший опыт применения с целью лечения аритмий у беременных и плода имеется в отношении препарата IA класса хинидина. Он оказывает прямое и не прямое (антихолинергическое) влияние на сердце. Прямой эффект заключается в снижении максимальной (фаза 0) и диастолической (фаза 4) скорости деполаризации, увеличении эффективного рефрактерного периода, продолжительности потенциала действия. Антихолинергическое действие препарата проявляется в снижении тонуса блуждающего нерва. Хининдин достаточно безопасен для плода. Возможные побочные эффекты хинидина у матери включают удлинение интервала QT, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, дискразии крови, нарушения слуха и зрения. Крайне редко на фоне его приема бывают спонтанные сокращения матки. При превышении средних терапевтических доз описаны случаи развития

Таблица 2. Характеристики антиаритмических препаратов I класса при беременности

Препарат	Прохождение через плаценту	Побочные эффекты	Тератогенный эффект	Категория FDA	Риск для плода
Хинидин	+	Тромбоцитопения, редко – стимуляция миомерия	–	C	Минимальный
Прокаинамид	+	Нет	–	C	Минимальный
Дизопирамид	+	Сокращение матки	–	C	Минимальный
Лидокаин	+	Брадикардия, центральные побочные эффекты	–	B	Минимальный
Мексилетин	+	Брадикардия, низкая масса тела при рождении, низкое количество баллов по шкале Апгар, низкий уровень глюкозы в крови	–	C	Минимальный
Фенитоин	+	Задержка умственного и физического развития, “гидантоиновый” синдром	+	D	Значительный
Пропафенон	+	Нет	–	C	Минимальный
Морацизин	Неизвестно	Неизвестно	–	B	Минимальный

тромбоцитопении и поражения VIII пары черепно-мозговых нервов.

Хинидин может накапливаться в грудном молоке, поэтому на время приема препарата рекомендуют прекратить грудное вскармливание.

Хинидин применяют по 0,2 г 3–4 раза в сутки внутрь, доза подбирается индивидуально.

Лидокаин является одним из основных антиаритмических препаратов для купирования желудочковых нарушений ритма. Однако для терапии аритмий у беременных он используется значительно реже. Опыт применения лидокаина у беременных женщин связан с обезболивающей терапией во время родов. По данным литературы, препарат хорошо переносится как матерью, так и плодом.

Лидокаин быстро проникает через плаценту к плоду, появляется в его крови уже через несколько минут после приема препарата матерью. Отношение концентраций препарата в пуповинной и материнской

сыворотке составляет 0,5–0,7 после внутривенного введения и эпидуральной анестезии. Как у плода, так и у новорожденного лидокаин может метаболизироваться. Период полувыведения препарата у новорожденного после эпидуральной анестезии превышает 3 ч. После местной инфильтрации при эпизиотомии лидокаин обнаруживается в моче новорожденного в течение 48 ч после родов.

Безопасность применения лидокаина у беременных изучалась во многих клинических исследованиях. В одном сообщении новорожденные, матери которых получали длительную эпидуральную анестезию лидокаином, имели более низкие баллы по шкале Апгар по сравнению с группой контроля. В других 4 исследованиях не были выявлены какие-либо изменения нейрорповеденческих тестов и балльной оценки по шкале Апгар у новорожденных, матери которых получали лидокаин. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что продолжительная эпидуральная аналгезия

лидокаином не влияет на плод и новорожденного. Тем не менее при создании высоких концентраций препарата в сыворотке крови новорожденного наступает угнетение центральной нервной системы.

В объединенном перинатальном проекте (Collaborative Perinatal Project, 1977) наблюдались 50 282 пары мать—дитя, из которых 293 женщины в I триместре беременности получали по разным причинам лидокаин. Связи приема препарата с возникновением больших пороков развития у новорожденных не выявлено. В целом по группе в различные периоды беременности препарат принимали 947 женщин, у их детей не отмечено связи приема препарата с возникновением больших и малых пороков или индивидуальных пороков развития.

Введения лидокаина следует избегать при длительных родах и дистрессе плода. Концентрации лидокаина в крови могут увеличиваться в случае ацидоза плода, приводя к развитию токсических реакций со стороны сердца и центральной нервной системы. Учитывая то, что лидокаин метаболизируется в печени, женщинам с нарушением функции печени и сердечной недостаточностью рекомендуется снижать нагрузочную и поддерживающие дозы препарата.

Лидокаин в небольшом количестве выделяется с грудным молоком. Американская академия педиатрии относит лидокаин к препаратам, прием которых разрешен во время грудного вскармливания.

Лидокаин вводят внутривенно болюсно в дозе 1–1,5 мг/кг массы тела.

Пропафенон относится к препаратам IC класса. Он ингибирует быстрые натриевые каналы, вызывая уменьшение максимальной скорости деполяризации, значительно снижает скорость реполяризации и замедляет проведение возбуждения во всей проводящей системе сердца. Пропафенон рассматривают в качестве препарата первого ряда для лечения суправентрикулярной тахикардии, развивающейся на

фоне водянки плода. Имеются только единичные сообщения о применении пропафенона во время III триместра беременности, в которых не было обнаружено развитие побочных реакций ни у матери, ни у плода. Безопасность назначения препарата в I триместре беременности не определена.

В экспериментальных исследованиях на кроликах и крысах не выявлен тератогенный эффект при введении пропафенона. Эмбриотоксический эффект у обоих видов животных обнаружен только при использовании препарата в дозировке, соответствующей 10 и 40 максимально разрешенным дозам (МРД). Данные о применении пропафенона в период лактации отсутствуют.

Пропафенон назначают по 150–300 мг 3 раза в сутки внутрь.

Препараты II класса (β-адреноблокаторы)

Механизм действия препаратов данной группы обусловлен блокадой связывания катехоламинов с β-адренорецепторами. В зависимости от того, какие β-адренорецепторы преимущественно блокируются, выделяют селективные (β₁) и неселективные (β₁, β₂) β-адреноблокаторы. В сердце преимущественно располагаются β₁-адренорецепторы, поэтому их действие на сердечно-сосудистую систему выражается в уменьшении частоты сердечных сокращений, снижении автоматизма атриовентрикулярного (АВ) узла и возбудимости миокарда, снижении скорости проведения импульсов, подавлении сократительной способности миокарда, увеличении рефрактерного периода. Блокирование β₂-адренорецепторов вызывает увеличение общего периферического сопротивления сосудов, бронхоспазм, повышение тонуса матки при беременности, подавление печеночного гликогенолиза.

При беременности β-адреноблокаторы применяют для профилактики суправент-

рикулярной тахикардии и желудочковых аритмий, для контроля частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий, а также для устранения суправентрикулярных экстрасистол.

Все β -адреноблокаторы легко проходят через плацентарный барьер.

По риску развития неблагоприятных воздействий на плод большинство β -адреноблокаторов относятся к категории C по классификации FDA. Показано, что при использовании этих препаратов во время беременности возможна задержка внутриутробного развития плода вследствие снижения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, а также имеется риск стимуляции преждевременной родовой деятельности. Наиболее опасным в этом отношении является атенолол (категория D), поэтому его не рекомендуется назначать в I триместре беременности. На фоне приема β -адреноблокаторов у плода может развиваться брадикардия, гипогликемия, апноэ, метаболические расстройства. Однако потенциальная польза, связанная с применением β -адреноблокаторов у беременных, может оправдывать их использование, несмотря на возможный риск. При этом предпочтение следует отдавать β_1 -селективным адреноблокаторам или препаратам с внутренней симпатомиметической активностью, так как они вызывают меньше побочных эффектов.

Метопролол относится к селективным β_1 -адреноблокаторам без внутренней симпатомиметической активности. В исследованиях препарата, проведенных на мышах и крысах, не было выявлено очевидных нарушений фертильности и тератогенного воздействия. Препарат легко проникает через плаценту, достигая практически одинаковой концентрации в материнской сыворотке и плазме плода. На данный момент отсутствуют данные о мальформации плода, вызванной приемом метопролола, но

опыт применения препарата в I триместре беременности ограничен.

По данным, полученным в наблюдательном исследовании, проведенном в Мичигане (1985–1992) и включавшем 229 101 наблюдение с завершенной беременностью, из 52 новорожденных, матери которых получали метопролол с I триместра, значительные врожденные дефекты отмечены у 3 (5,8%), из них у 2 — ожидаемые. По классификации FDA метопролол относится к категории риска C.

Метопролол накапливается в грудном молоке, и концентрация его в молоке почти в 3 раза превышает концентрацию в плазме. У новорожденных, вскармливаемых таким молоком, побочные эффекты не выявлялись. Американская академия педиатрии относит метопролол к препаратам, которые разрешено применять во время грудного вскармливания.

Метопролол используется внутрь в дозах 25–100 мг 2 раза в сутки.

Атенолол является селективным β_1 -адреноблокатором, не обладающим внутренней симпатомиметической активностью.

При исследовании препарата на беременных крысах и кроликах структурных аномалий у них не наблюдалось. Однако в обзоре S.A. Tabacova et al. (2002), посвященном оценке токсического влияния атенолола на развитие плода, было показано, что препарат вызывает задержку роста плода как у животных, так и у человека, что связано со снижением плацентарного кровотока и кровоснабжения плода под действием атенолола.

У человека атенолол быстро проникает через плацентарный барьер к плоду, достигая практически такой же концентрации, как и в материнской сыворотке.

В открытом плацебоконтролируемом ретроспективном исследовании (1997), в котором наблюдали 398 беременных женщин, получавших гипотензивную терапию, было показано, что масса плода и плацен-

ты была достоверно ниже в группе беременных, получавших атенолол, чем в других анализируемых группах. На основании полученных результатов было сделано заключение, что использования атенолола следует избегать женщинам, планирующим беременность, и женщинам, находящимся на ранних сроках гестации. По классификации FDA атенолол относится к категории риска D.

Атенолол накапливается в грудном молоке, и концентрация его в молоке примерно в 3 раза превышает концентрацию в плазме. У новорожденных, получавших такое молоко, побочных эффектов выявлено не было, тем не менее для минимизации воздействия препарата на состояние новорожденного рекомендуют начинать кормление спустя 3–4 ч после приема атенолола. Американская академия педиатрии относит атенолол к препаратам, применение которых разрешено во время грудного вскармливания.

Атенолол назначают по 25–50 мг 1–2 раза в сутки внутрь.

Бисопролол — кардиоселективный β_1 -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. При изучении препарата на животных тератогенного и фетотоксического действия отмечено не было. При использовании сверхвысоких доз у кроликов наблюдалось увеличение частоты эмбриональной летальности. По классификации FDA бисопролол относится к категории риска C.

Сообщений об использовании бисопролола во время вскармливания новорожденных женщинами нет.

Бисопролол назначается по 5–10 мг 1–2 раза в сутки внутрь.

Пропранолол является неселективным β -адреноблокатором без внутренней симпатомиметической активности. В исследованиях, проведенных на крысах, выявлен эмбриотоксический эффект, характеризующийся уменьшением численности припло-

да и снижением неонатальной выживаемости. Однако по классификации FDA пропранолол относится к категории риска C.

К возможным осложнениям, возникающим на фоне приема пропранолола, можно отнести задержку внутриутробного развития плода и преждевременные роды. Концентрация препарата в плазме и выведение его при беременности существенно не изменяются. Пропранолол выделяется с грудным молоком, отношение молоко/плазма составляет 0,2–1,5. Американская академия педиатрии относит пропранолол к препаратам, которые разрешены к применению во время грудного вскармливания.

Пропранолол назначают по 10–80 мг 3–4 раза в сутки внутрь.

Пиндолол является неселективным β -адреноблокатором с внутренней симпатомиметической активностью. Исследования препарата на кроликах и крысах не выявили тератогенного и эмбриотоксического действия. Отношение концентраций в пуповинной и материнской сыворотке через 2 ч после приема препарата составляет 0,37, а через 6 ч — 0,67. Сообщений о мальформациях плода, обусловленных приемом пиндоллола, нет, но применение его в I триместре беременности еще недостаточно изучено.

По критериям FDA пиндолол относится к группе риска B.

Пиндолол выделяется с грудным молоком, но безопасность грудного вскармливания при назначении этого препарата еще не изучена.

Пиндолол назначают по 5–10 мг 2 раза в сутки внутрь.

Препараты III класса

К III классу антиаритмических средств относятся разные по механизму действия и фармакодинамическим свойствам препараты. Всех их объединяет способность блокировать калиевые каналы клеточных мембран. Опыт применения большинства пре-

Таблица 3. Характеристики антиаритмических препаратов III класса при беременности

Препарат	Прохождение через плаценту	Побочные эффекты	Тератогенный эффект	Категория FDA	Риск для плода
Соталол	+	β -блокирующий эффект, torsades de pointes	—	B	Минимальный
Амиодарон	+	Гипотиреоз, задержка роста, преждевременные роды, большой родничок	+	D	Значительный
Бретилий	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	C	Неизвестно
Ибутилид	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	C	Неизвестно

паратов этой группы во время беременности ограничен. Наиболее безопасным для назначения у беременных считается соталол. Применение амиодарона, напротив, связано с развитием значимого риска для плода. Безопасность многих других препаратов этой группы еще неизвестна (табл. 3).

Амиодарон. По своему химическому строению амиодарон имеет сходство с молекулой тироксина, гормона щитовидной железы, и содержит 37% йода. Хотя амиодарон и относится к препаратам III класса, его эффекты не ограничиваются блокадой калиевых каналов. Амиодарон сочетает в себе свойства препаратов I, II, III и IV классов. Он частично блокирует кальциевые каналы, медленные натриевые каналы. Кроме этого, амиодарон снижает активность α - и β -адренорецепторов, защищая миокард от избыточной активности симпатической системы. Препарат оказывает отрицательное хронотропное действие, увеличивает длительность интервала PQ и комплекса QRS. Одной из значимых характеристик амиодарона является то, что он практически не влияет на сократительную способность миокарда, что позволяет применять его у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Важная особенность фармакокинетики амиодарона заключается в том, что он обладает длительным периодом полувыведения (14–58 дней), поэтому препарат может накапливаться в организме.

При проведении испытаний на крысах был выявлен эмбриотоксический эффект, задержка внутриутробного развития, уменьшение численности приплода, нарушение ossификации грудины и пястных костей. При применении амиодарона во время беременности у плода и/или новорожденного регистрировались гипотиреоз, брадикардия, удлинение интервала QT, низкая масса тела при рождении, а также отмечались преждевременные роды. Из-за высокого риска развития побочных эффектов и возможного эмбриотоксического и тератогенного эффектов назначение препарата в I триместре беременности считается нежелательным.

Амиодарон назначают только в тех случаях, если другие антиаритмические средства неэффективны. По критериям FDA амиодарон относится к группе риска D. При планировании беременности женщинам, принимающим амиодарон, рекомендуется отменить его или заменить на другой антиаритмический препарат за несколько месяцев до предполагаемой беременности.

Амиодарон выделяется с грудным молоком. В контролируемом исследовании на крысах амиодарон, выделяемый с грудным молоком, вызывал снижение прибавки массы тела у новорожденного помета. Кроме того, было зарегистрировано накопление препарата и его метаболита в легких и печени новорожденных. Амиодарон способен накапливаться в грудном мо-

локе. На 9-й неделе послеродового периода его содержание в грудном молоке женщины в 2–9 раз превышает концентрацию препарата в плазме матери.

Американская академия педиатрии относит амиодарон к препаратам, побочные эффекты которых у младенцев неизвестны, но применение во время грудного вскармливания считается крайне опасным.

Существуют различные схемы назначения амиодарона, учитывая его фармакологические особенности. Поддерживающая доза препарата составляет 200 мг.

Соталол — некардиоселективный β -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности, обладающий также антиаритмическими свойствами препаратов III класса.

В исследованиях, проведенных на кроликах и крысах, соталол не оказывал тератогенного действия на плод.

Соталол быстро и полностью проходит через плацентарный барьер.

Как и все остальные представители группы β -адреноблокаторов, соталол теоретически может вызывать задержку внутриутробного развития плода и снижение плацентарной массы. Наиболее опасным побочным эффектом, связанным с приемом соталола, является развитие желудочковой тахикардии типа “пируэт”. Для снижения риска развития данного осложнения необходимо регулярно контролировать ЭКГ. По классификации FDA соталол относится к препаратам категории В, хотя опыт применения его у беременных ограничен.

Соталол накапливается в грудном молоке. Концентрация препарата в грудном молоке превышает его концентрацию в плазме крови матери в 3–5 раз.

Американская академия педиатрии относит соталол к препаратам, применение которых разрешено во время грудного вскармливания. Препарат показал высо-

кую эффективность в лечении трепетания предсердий у новорожденных.

Соталол назначают по 80–160 мг 2 раза в сутки внутрь.

Ибутилид является новым представителем III класса антиаритмических средств. Его применяют для купирования фибрилляции желудочков и мерцания предсердий. Основным побочным эффектом ибутилида является желудочковая аритмия *torsades de pointes* как проявление аритмогенного эффекта.

В экспериментальных исследованиях препарат приводил к развитию врожденных аномалий у животных. Механизм его тератогенного действия аналогичен таковому для фенитоина. Клинический опыт применения ибутилида у беременных отсутствует, поэтому рекомендуется избегать его назначения данной категории пациентов. FDA относит ибутилид к категории безопасности С.

Препараты IV класса (антагонисты кальция)

Из группы антагонистов кальция антиаритмическими эффектами обладают лишь верапамил и дилтиазем, поскольку производные дигидропиридинов действуют в основном на кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудов. Механизмом антиаритмического действия верапамила и дилтиазема является блокада медленных кальциевых каналов кардиомиоцитов, ответственных за деполяризацию структур с “медленным” ответом.

В основном во время беременности применяются верапамил и дилтиазем. Они эффективны при атриовентрикулярной узловой тахикардии и при тахиформам мерцания и трепетания предсердий для урежения ритма сокращений желудочков. Для этих препаратов не описаны негативные эффекты для плода, а для матери существует опасность гипотензии, особенно при внутривенном введении (табл. 4).

Таблица 4. Характеристики антиаритмических препаратов IV класса при беременности

Препарат	Прохождение через плаценту	Побочные эффекты	Тератогенный эффект	Категория FDA	Риск для плода
Верапамил	+	Брадикардия, АВ-блокада, гипотензия	—	C	Умеренный
Дилтиазем	—	Неизвестно	Неизвестно	C	Умеренный

Верапамил. При исследовании препарата на крысах и кроликах в дозах 6 и 1,5 МРД тератогенного эффекта не обнаружено. Однако у крыс при данных дозах отмечалась задержка роста и развития плода.

В упоминавшемся выше мичиганском наблюдательном исследовании (1985–1992) было обследовано 76 новорожденных, матери которых с I триместра беременности принимали верапамил. Выявлен всего 1 значительный врожденный сердечно-сосудистый дефект, при этом его связь с приемом препарата не была подтверждена. В другом проспективном когортном многоцентровом исследовании (1996) 78 женщин принимали антагонисты кальция, включая верапамил, с I триместра беременности без каких-либо побочных эффектов со стороны плода.

Верапамил показал высокую эффективность в лечении суправентрикулярной тахикардии у беременных женщин. Однако при назначении верапамила с целью лечения суправентрикулярной аритмии у плода регистрировались различные побочные эффекты: брадикардия, развитие блокад, угнетение сократимости, гипотензия, аритмии и внутриутробная смерть.

По классификации FDA верапамил относится к категории C.

Верапамил накапливается в грудном молоке. При ежедневном приеме верапамила в суточной дозе 240 мг его концентрация в молоке составляла 23% от таковой в плазме крови матери. Концентрация препарата в сыворотке у новорожденных составляла 2,1 нг/мл, а через 38 ч после приема последней дозы его наличие уже не определя-

лось. Побочные эффекты, связанные с приемом препарата, у новорожденных не наблюдались.

Американская академия педиатрии относит верапамил к препаратам, применение которых разрешено во время грудного вскармливания.

Для купирования пароксизма наджелудочковой тахикардии верапамил вводят внутривенно в дозе 5–10 мг за 2 мин под контролем артериального давления. С целью профилактики нарушений ритма препарат назначают в дозе 40–80 мг 3 раза в сутки.

Дилтиазем. Опыт применения дилтиазема у беременных значительно меньше. В исследованиях на мышах, крысах и кроликах показано, что применение дилтиазема в дозах, в 5–10 раз превышающих МРД, приводит к увеличению эмбриональной и фетальной летальности. Эти же дозы вызывают развитие аномалий со стороны опорно-двигательного аппарата. В опытах на животных отмечалось увеличение числа мертворожденных при использовании доз, превышающих 20 МРД.

В мичиганском наблюдательном исследовании (1985–1992) 27 новорожденных подвергались воздействию дилтиазема в I триместре беременности. Всего отмечено 4 значительных врожденных дефекта, включая 2 сердечно-сосудистых.

Дилтиазем относится к категории риска C по критериям FDA.

Препарат выделяется с грудным молоком. Концентрации дилтиазема в грудном молоке и плазме матери практически идентичны во всех временных интервалах.

Американская академия педиатрии относит дилтиазем к препаратам, применение которых разрешено во время грудного вскармливания.

Дилтиазем назначают по 60 мг 3 раза в сутки.

Препараты, не вошедшие в классификацию E. Vaughan-Williams

Дигоксин является представителем группы сердечных гликозидов, механизм действия которых связан с блокадой Na^+/K^+ -АТФазы. Этот препарат в течение длительного времени использовался для лечения суправентрикулярных аритмий у матери и плода. В исследованиях на животных у дигоксина не выявлено тератогенного действия. Препарат хорошо проникает через плаценту. В терапевтических дозах дигоксин практически не вызывает побочных эффектов у матери и плода. При передозировке описаны спонтанный аборт и смерть плода, связанная с внутриматочной гипоксией. Учитывая, что дигоксин относится к ЛС с узким терапевтическим диапазоном, следует контролировать концентрацию препарата в плазме крови. Необходимо учитывать вопросы взаимодействия ЛС, особенно это касается препаратов, повышающих концентрацию дигоксина в крови. В этом случае требуется коррекция дозы препарата. Дозу дигоксина следует корректировать и при нарушении выделительной функции почек.

Хотя дигоксин и относится к классу С по классификации FDA, он широко используется при мерцательной аритмии у беременных. Многолетний опыт применения дигоксина позволяет сделать вывод о том, что он является одним из самых безопасных антиаритмических препаратов в период беременности.

Дигоксин выделяется с грудным молоком. Отношение молоко/плазма для дигоксина составляет 0,6–0,9, при этом побочные эффекты у вскармливаемых ново-

рожденных не выявлялись. Американская академия педиатрии относит дигоксин к препаратам, совместимым с грудным вскармливанием.

Трифосаденин — метаболическое средство, оказывает гипотензивное и антиаритмическое действие, расширяет коронарные и мозговые артерии. Является естественным макроэргическим соединением. Под влиянием аденозинтрифосфата происходит снижение артериального давления и расслабление гладкой мускулатуры, улучшается проведение нервных импульсов в вегетативных ганглиях и передача возбуждения с блуждающего нерва на сердце, повышается сократимость миокарда. Аденозинтрифосфат подавляет автоматизм синусового узла и АВ-проведение (блокада кальциевых каналов и увеличение проницаемости для K^+).

Аденозин успешно применяется для купирования суправентрикулярной тахикардии у беременных женщин в дозах до 24 мг. На фоне введения препарата у женщин регистрировались следующие побочные реакции: повышение тонуса матки, брадикардия, гипотензия, диспноэ, однако эти изменения носили кратковременный характер (несколько минут). У плода также отмечалась кратковременная брадикардия. Опыт применения препарата в I триместре ограничен, поэтому от назначения трифосаденина на ранних сроках беременности следует воздерживаться.

Для купирования наджелудочковых аритмий трифосаденин применяется внутривенно, в дозе 0,01–0,02 г, в течение 5–6 с (эффект наступает через 30–40 с), при необходимости возможна повторная инъекция через 2–3 мин.

Побочные реакции, связанные с применением трифосаденина: аллергические реакции (зуд, гиперемия кожи), при внутривенном введении препарата может развиваться тошнота, гиперемия кожи лица, головная боль, слабость.

Таблица 5. Рекомендации Американской академии педиатрии по применению антиаритмических препаратов в период грудного вскармливания

Препарат	Разрешен / не разрешен к применению в период грудного вскармливания
Хининидин	—
Лидокаин	+
Этацизин	0
Пропафенон	0
Метопролол	+
Атенолол	+
Бисопролол	0
Пропранолол	+
Пиндолол	0
Соталол	+
Амиодарон	—
Верапамил	+
Дилтиазем	+
Дигоксин	+

Обозначения: “+” — разрешен, “—” — не разрешен, “0” — нет данных.

Таким образом, несмотря на то что не существует ни одного абсолютно безопасного в период беременности антиаритмического препарата, большинство из них переносятся достаточно хорошо, и их применение не

сопряжено с высоким риском осложнений для плода и матери (табл. 5). Лекарственной терапии следует, по возможности, избегать в I триместре. При необходимости назначения лекарственных средств на ранних сроках беременности предпочтение следует отдавать препаратам, безопасность которых была подтверждена широким и длительным опытом применения у данной категории пациентов. В случае, когда нет альтернатив, препарат, который может помочь матери, назначают вне зависимости от его токсичности и потенциального вреда для плода. Лечение беременных следует начинать с минимальной рекомендуемой дозы с последующей ее коррекцией на основании клинических симптомов, показателей ЭКГ и данных мониторинга концентраций препаратов в крови.

Рекомендуемая литература

- Стрюк Р.И. Нарушения сердечного ритма при беременности. М.: Гэотар-Медиа, 2007. 128 с.
- Ушколова Е.А. Лечение сердечных аритмий во время беременности // Фарматека. 2003. № 6(69). С. 80–87.
- Явлов И.С. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний у беременных: рекомендации комитета экспертов Европейского кардиологического общества // Consilium Medicum. 2003. Т. 5. № 11. С. 615–620.

Medical Treatment of Cardiac Arrhythmias in Pregnancy

Е.А. Tzedenova

Use of medical treatment in pregnancy period is one of the most actual problems in current medicine. Cardiac arrhythmia in pregnant females is a widespread abnormality. Management strategy depends on severity of underlying disease, type of arrhythmia, haemodynamic parameters and subjective symptoms of disorder. If pregnant female needs antiarrhythmic medical treatment, her management strategy is the same as in non-pregnant one. On prescription of antiarrhythmic medications doctor must consider features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug in pregnancy. It is necessary to consider possible influence of medication on fetus, pregnancy, and delivery.

Key words: antiarrhythmic medications, pregnancy, cardiac arrhythmias.