

<https://doi.org/10.17116/rosakush20181805123>

Кордарон в акушерстве: можно или нельзя?

Д.м.н., проф. С.Р. МРАВЯН*

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (дир. — проф. В.А. Петрухин)
Минздрава Московской области, Москва, Россия

В представленном обзоре литературы обсуждается актуальный вопрос возможности использования в акушерстве наиболее эффективного антиаритмического препарата — кордарона (амиодарона). Отмечено, что данный препарат является йодсодержащим и относится к медикаментам группы D, т.е. его использование как в отечественной, так и в зарубежной медицине у беременных считается противопоказанным.

Тем не менее в клинической практике встречаются как случаи жизнеугрожающих тахикардий у беременных (во время беременности и во время родов), так и разнообразных тахикардий у плода, приводящих к сердечной недостаточности и его антенатальной гибели. В представленном обзоре литературы систематизирован мировой опыт практикующих врачей по использованию кордарона в этих неотложных ситуациях. Показано, что даже в случаях длительного назначения перорального приема препарата, гипотиреоз у новорожденного отмечается в 17—23%, легко поддается медикаментозному лечению и не приводит к физическому или умственному отставанию в развитии. Однократное внутривенное использование препарата как во время беременности, так и при лактации абсолютно безопасно.

При лечении тахикардий у плода препарат использовался различными авторами как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антиаритмическими препаратами, перорально беременной или с помощью введения в пупочную вену с одновременной эвакуацией асцита у плода, что было высокоэффективно в отношении восстановления ритма сердца и пролонгирования беременности.

Использование на практике отечественной медициной мирового опыта применения кордарона невозможно без пересмотра концепции препарата группы D (возможно — перевод в группу B), абсолютной и гарантированной правовой защищенности медицинского персонала и полного информированного согласия (прежде всего необходимо информирование о возможности гипотиреоза у новорожденного) пациентки. Альтернативой использования кордарона может быть только прерывание беременности по медицинским показаниям и/или невозможность кардиохирургического лечения, либо (в случае тахикардий у плода) — высокая вероятность его антенатальной гибели.

Ключевые слова: тахикардия у беременной, суправентрикулярная тахикардия плода, йодсодержащий эффективный антиаритмический препарат — кордарон, преходящий гипотиреоз у новорожденного, тенденция к пересмотру взглядов на применение кордарона у беременных.

Cordarone in obstetrics: may or not?

Prof. S.R. MRAVYAN, MD*

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow, Russia

The given literature review discusses the current issue of whether the most effective antiarrhythmic drug cordarone (amiodarone) can be used in obstetrics. This drug is noted to be an iodine-containing agent and belongs to group D, i.e. its use is considered to be contraindicated in pregnant women in both Russian and foreign medicine.

Just the same, in clinical practice, there are cases of both life-threatening tachyarrhythmias in pregnant women (during pregnancy and labor) and diverse tachyarrhythmias in the fetus, which lead to heart failure and its antenatal death. The presented literature review systematizes the world experience of practitioners in using cordarone during these emergency situations. It is shown that even when the drug is orally administered for a long time, neonatal hypothyroidism is noted in 17—23%, is easy to treat with medications, and does not result in physical or mental retardation. Single intravenous use of the drug is absolutely safe during pregnancy and lactation.

When treating fetal tachyarrhythmias, various authors used the drug both alone and in combination with other antiarrhythmic drugs orally in a pregnant woman or by injection into the umbilical vein with simultaneous fetal ascites evacuation, which was highly effective in restoring heart rhythm and in prolonging pregnancy.

The world experience with cordarone cannot be used in the practice of Russian medicine, without revising the concept of a group D drug (possibly, by transferring to group B), the absolute and guaranteed legal protection of medical staff, and a full informed patient consent (first of all, it is necessary to inform that there may be hypothyroidism in a newborn). The alternative to cordarone may be abortion only for medical reasons and/or the impossibility of performing cardiac surgery, or, in case of tachyarrhythmia in the fetus, the high probability of its antenatal death.

Keywords: tachyarrhythmia in a pregnant woman, fetal supraventricular tachycardia, the effective iodine-containing antiarrhythmic drug cordarone, transient hypothyroidism in the newborn, trend toward revising the views on the use of cordarone in pregnant women.

Нарушения сердечного ритма в акушерстве представляют собой подчас существенную опасность не только для беременной, но и для плода. Наиболее эффективным антиаритмическим препаратом является кордарон (амиодарон) [1].

Кордарон (амиодарон), представляя собой йодированное производное бензофурана, был впервые использован в 1960 г. как антиангинальный препарат при ишемической болезни сердца, а с 1970 г. он широко применяется исключительно как высокоэффективный антиаритмик при суправентрикулярных и желудочковых аритмиях [1].

Кордарон (К) относится к препаратам группы D, использование которых у беременных и кормящих женщин противопоказано. Это связано с содержанием в молекуле препарата 37,5% йода и схожестью его молекулярной структуры с трийодтиронином и тетраiodтиронином [2]. Использование К в районах, эндемичных по дефициту йода, может привести к тиреотоксикозу у плода, а в регионах с достаточным содержанием йода — к гипотиреозу у него [3]. Препарат способен проходить плацентарный барьер и накапливаться в различных тканях, в основном, в жировой, печени, мозге и легких. Обладая длительным периодом полураспада (около 100 дней) и накапливаясь в жировой ткани, К может вызвать у плода развитие гипотиреоза, синдрома задержки роста, брадикардии и дисбактериоза [4].

Особое значение имеет действие К на щитовидную железу плода или новорожденного. Развитие щитовидной железы плода проходит в несколько этапов. До 11—12-й недели беременности выделение в плацентарную кровь соответствующих тиреоидных гормонов матери является для плода обязательным. После этого щитовидная железа плода способна к захвату йода, внутриклеточный избыток которого может привести к торможению синтеза ее гормонов (эффект Wolff—Chaikoff) [5]. Только в последние 4 недели беременности можно избежать этого эффекта.

Считается, что нарушение функции щитовидной железы не зависит от дозировки К, однако препарат в таблетированном виде имеет эффект накопления и обладает более выраженным тиреотропным действием. Препарат обладает ингибирующим действием на I тип 5'-дейоназы, препятствуя переходу тетраiodтиронина (T_4) в трийодтиронин (T_3). К способен воздействовать также на II тип 5'-дейоназы, нарушая взаимодействие T_3 с рецепторами в гипофизе и вызывая увеличение содержания тиреотропного гормона.

Тем не менее развитие тяжелых, а иногда и жизнеугрожающих, аритмий у беременных ставит практикующих врачей перед сложным выбором. В последние годы накапливаются литературные данные (пока — только в виде единичных описаний) о возможности использования К у беременных, а в этих наблюдениях развившийся гипотиреоз у детей подвергается на фоне лечения быстрому регрессу. С. Pavan-Senn и соавт. [6] описали 2 пациенток, получающих К, видимо, в таблетированном виде во время беременности. Назначение $L-T_4$ новорожденным в течение 10 и 16 дней привело к нормализации функции щитовидной железы с дальнейшим нормальным физическим и умственным развитием детей [6]. Аналогичные наблюдения приводят S. Grosso и соавт. [3].

J. Widerhorn и соавт. [7] сообщили о 3 (9%) наблюдениях гипотиреоза новорожденных у женщин, получающих К, а L. Bartalena и соавт. [8], проанализировав состояние 64 новорожденных, родившихся у матерей, которые использовали К во время беременности, отметили гипотиреоз

у 11 (17%) детей. Сходные цифры развития гипотиреоза у детей приводят L. Magee и соавт. [4]. Эти цифры существенно не отличаются от показателя частоты гипотиреоза у взрослых, получающих лечение К (5—8%).

Проанализировав 69 описанных в литературе наблюдений назначения К беременным, J. Lomenick и соавт. [9] приводят более высокий уровень гипотиреоза у младенцев — 23%. В случае развития гипотиреоза суточная дозировка К составляла от 200 до 1600 мг, а лечение им проводилось в течение от 2 до 40 нед. Во всех наблюдениях гипотиреоз носил преходящий характер и не зависел от дозировки или длительности лечения К.

Описание наблюдений малой массы плодов на фоне использования К может быть связано с имеющейся кардиологической патологией и терапией β -блокаторами [4].

L. Matsumura и соавт. [10] считают возможным использование К в дозе 200 мг/сут в случае тахикардии, устойчивой к лечению другими методами (при развитии гипотиреоза у 1 из 9 новорожденных).

Возможность лактации на фоне терапии К оценивается по-разному. Эксперты ВОЗ рекомендуют отказаться от таковой, в то время как Американская академия педиатрии считает возможным ее продолжать [11]. При приеме матерью К в молоке отмечено повышение его концентрации и содержания активного метаболита — дезэтиламиодарона вследствие высокой растворимости последнего в липидах. В случае решения вопроса о продолжении лечения К требуется контроль за функцией щитовидной железы ребенка [6]. Показано, что прием К в течение 8 дней в послеродовом периоде с его отменой через 16 дней приводит к нормализации содержания препарата и его метаболита в молоке, а в случае однократного внутривенного введения 150 мг препарата через 4—5 дней его концентрация в молоке становится крайне низкой и клинически незначимой. Авторы [12] делают вывод, что содержание К и его метаболита в молоке зависит от длительности лечения и дозы препарата.

С. Hall и К. McCormick [13] описали наблюдение пациентки, получавшей К во время беременности в дозе 200 мг/сут и прекратившей его прием после родов. Концентрация препарата в молоке, как и жирность молока на 11-й день были выше, чем на 5-й, что может быть связано с распределением К. Ребенок находился на грудном вскармливании, здоров. Авторы считают, что в ряде случаев при условии отмены К и контроля за функцией щитовидной железы ребенка, грудное вскармливание может быть сохранено [13].

Другим аспектом использования К является лечение пароксизмальных тахикардий у плода. Тахикардия у плода впервые была описана с помощью фонографии А. Нупта в 1930 г. [14], и только в 1969 г. была установлена связь между тахикардией плода и его антенатальной гибелью с развитием водянки [15]. Суправентрикулярная тахикардия (СВТ) плода протекает с частотой сердечных сокращений около 200 в 1 мин, соотношением сокращений предсердий и желудочков 1:1, составляет 60—80% всех тахикардий плода и встречается с частотой 1 на 10—25 тыс. беременностей [16]. Факторами риска СВТ являются чрезмерное употребление матерью кофеина или неразрешенных препаратов, курение. Со стороны плода это могут быть врожденные дефекты развития, такие как диафрагмальная грыжа, ведущая сначала к предсердной экстрасистолии, а затем — к СВТ. Клинические проявления СВТ плода могут быть очень широки: от преходящей тахикардии без гемодинамических нарушений до постоянной ее формы с развити-

ем сердечной недостаточности и водянки [17]. Риск развития водянки связан с гестационным возрастом (при малом возрасте плод более восприимчив к СВТ) и длительностью аритмии, которую возможно диагностировать только с 13-й недели беременности [18].

Ключевым методом диагностики ритма плода является эхокардиография. М- и доплер-режимы позволяют определить соотношение активации предсердий и желудочков, а также сопутствующую органическую патологию сердца. Более тонкий метод с использованием доплер-эхокардиографии и оценкой кровотока в верхней полой вене и аорте плода позволяет дифференцировать предсердную тахикардию, тахикардию с участием дополнительных проводящих путей и трепетание предсердий с дифференцированным лечением их дигоксином или соталолом. Авторы [19, 20] предпочитали использовать соталол вместо К, учитывая, что первый проходит трансплацентарный барьер, обладает коротким периодом полураспада и β -блокирующим действием.

Другими видами аритмий являются трепетание предсердий, при котором соотношение сокращений предсердий и желудочков составляет 2:1, и желудочковая тахикардия, протекающая с атриовентрикулярной диссоциацией. Оба вида тахикардий легко определяются при М- и доплер-эхокардиографии.

Необходимо отметить, что отсутствуют стандартизированные исследования для определения клинических рекомендаций в лечении СВТ плода [21].

При выборе медикаментозного препарата необходимо учитывать следующие условия: срок гестации, механизм аритмии, частоту сердечных сокращений плода и соотношение риск/польза (обычно присутствует водянка) [22]. Препаратом выбора является дигоксин, хорошо проходящий через плацентарный барьер и способствующий восстановлению синусового ритма в 50% наблюдений у плодов без водянки [23]. Возможно снижение частоты сердечных сокращений плода только на 15–20% при СВТ, осложненной водянкой и/или сердечной недостаточностью. Это, по-видимому, связано с индивидуально слабым прохождением дигоксина через плацентарный барьер [24].

Второй линией препаратов являются К, соталол и флекаинид. Они могут использоваться как в виде монотерапии, так и в сочетании с дигоксином [17, 25, 26]. Причем в случае сочетания с К авторы [27] стояли перед выбором прервать беременность или продолжать лечение. Неэффективное использование при СВТ комбинации соталола и дигоксина, начиная с 20-й недели гестации, сопровождающееся усилением водянки, заставило авторов перейти на прием высоких доз К в течение длительного периода вре-

мени, что позволило снизить частоту сердечных сокращений плода. Через 3 года наблюдения ребенок признан здоровым [28]. Из 9 наблюдений назначения К в виде монотерапии или в сочетании с дигоксином восстановление ритма произошло у 5 плодов. Всего среди 18 выживших детей, матери которых получали К, у 3 на 3–4-й день рождения выявлен рост ТТГ, что потребовало заместительной терапии в течение 2–6 мес с хорошим дальнейшим прогнозом.

Не выявлено наблюдений гипотиреоза и других побочных эффектов среди 26 детей, матери которых получали эффективное лечение К во время беременности по поводу различных тахикардий плода [29].

Трансплацентарная терапия СВТ у плода нашла успешное замещение в виде введения препаратов в пупочную вену. При неэффективном трансплацентарном лечении плода с тахикардией с заменой на введение К в пупочную вену и одновременной эвакуацией асцита удается добиться восстановления синусового ритма и пролонгирования беременности до родоразрешения. Преходящий гипотиреоз у новорожденного хорошо поддается лечению при нормальном в дальнейшем умственном и физическом развитии [21, 30, 31].

К сожалению, обоснованные (особенно в последнее время) опасения отечественных практикующих врачей в отношении применения препаратов группы D, даже в случае жизнеугрожающих аритмий у матери или СВТ плода, приводящих к сердечной недостаточности и его антенатальной гибели, не позволяют в ближайшем будущем даже рассматривать вопрос применения кордарона (амиодарона). В этих ситуациях либо назначаются малоэффективные антиаритмические препараты, либо беременность прерывается по медицинским показаниям. Тем не менее мы сочли необходимым ознакомить врачебную аудиторию с мировыми тенденциями к пересмотру взглядов на «опасность» одного из препаратов группы D.

Опыт зарубежных врачей (практически — с 90-х годов прошлого столетия) свидетельствует о том, что в условиях медицинского обоснования использования кордарона (амиодарона) у беременных, всеобъемлющего и объективного информированного согласия с их стороны, лабораторного контроля за экскреторной функцией щитовидной железы у младенца и особенно — полной правовой защищенности медицинского персонала препарат может применяться в акушерстве. Без сомнения, нет необходимости отказываться от лактации в случае однократного парентерального применения кордарона (амиодарона) во время беременности или родов.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Punnam SR, Goyal SK, Kotaru VP, Pachika AR, Abela GS, Thakur RK. Amiodarone — a «broad spectrum» antiarrhythmic drug. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2010;10:73-81.
2. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med*. 2005;118:706-714.
3. Grosso S, Berardi R, Cioni M, Morgese G. Transient neonatal hypothyroidism after gestational exposure to amiodarone: a follow-up of two cases. *J Endocrinol Invest*. 1998;21:699-702.
4. Magee LA, Downar E, Sermer M, Boulton BC, Allen LC, Koren G. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1307-1311.
5. De Wolff D, De Schepper J, Verhaaren H, Deneyer M, Smits J, Sacre-Smits L. Congenital hypothyroid goiter and amiodarone. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77:616-618.
6. Pavan-Senn CC, Nesi-França S, Pelaez J, Pereira RM, Boguszewski MC, Sandrini Neto R, Lacerda Filho Ld. Transient neonatal

- hypothyroidism due to amiodarone administration during pregnancy — two cases report and review of literature. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52:126-130.
7. Widerhorn J, Bhandari AK, Bughi S, Rahimtoola SH, Elkayam U. Fetal and neonatal adverse effects profile of amiodarone treatment during pregnancy. *Am Heart J.* 1991;122:(4 pt 1):1162-1166.
 8. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest.* 2001;24:116-130.
 9. Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol.* 2004;24:397-399.
 10. Matsumura LK, Born D, Kunii IS, Franco DB, Maciel RM. Outcome of thyroid function in newborns from mothers treated with amiodarone. *Thyroid.* 1992;2:279-281.
 11. Management of pregnancy in patients with complex congenital heart disease: Scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Mary M. Canobbio, Carole A. Warnes, Jamil Aboulhosen, Heidi M. Connolly, Amber Khanna, Brian J. Koos, Seema Mital, Carl Rose, Candice Silversides, Karen Stout. *Circulation.* 2017;135:00-00.
<https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000458>
 12. Khurana R, Bin Jordan YA, Wilkie J, Brocks DR. Breast milk concentrations of amiodarone, desethylamiodarone, and bisoprolol following short-term drug exposure: two case reports. *J Clin Pharmacol.* 2014;54:828-831. <https://doi.org/10.1002/jcph.272>
 13. Hall CM, McCormick KPB. Amiodarone and breast feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F255-F258.
 14. Hyman AS. Irregularities of the fetal heart: a phonocardiographic study of the fetal heart sounds from the fifth to eight months of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1930;2013:332-347.
 15. Silber DL, Durmin RE. Intrauterine atrial tachycardia, associated with massive edema in a newborn. *Am J Dis Child.* 1969;2013:722-726.
 16. Silver LE, Platt LD, Santulli TV Jr., Carlson DE. Resolution of hydrops fetalis despite persistent fetal tachycardia. *J Ultrasound Med.* 2001; 2013:1141-1145.
 17. Husain A, Hubail Z, Al Banna R. Fetal supraventricular tachycardia, treating the baby by targeting the mother. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013. pii: bcr2012008515. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-008515>
 18. Porat S, Anteby EY, Hamani Y, Yagel S. Fetal supraventricular tachycardia diagnosed and treated at 13 weeks of gestation: a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;2013:302-305.
 19. Erkkola R, Lammintausta R, Liukko P, Anttila M. Transfer of propranolol and sotalol across the human placenta: their effect on maternal and fetal plasma renin activity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1982;61:31-34.
 20. Fouron JC, Fournier A, Proulx F, Lamarche J, Bigras JL, Boutin C, Brassard M, Gamache S. Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings. *Heart.* 2003;2013:1211-1216.
 21. Capone CA, Gebb J, Dar P, Shenoy RU. Favorable neurodevelopmental outcome in a hypothyroid neonate following intracordal amiodarone for cardioversion of refractory supraventricular tachycardia in a fetus. *J Neonatal Perinatal Med.* 2014;7:305-309.
<https://doi.org/10.3233/NPM-14814017>
 22. Shand AW, Dickinson JE, D'Orsogna L. Refractory fetal supraventricular tachycardia and obstetric cholestasis. *Fetal Diagn Ther.* 2008;2013:277-281.
 23. Jones LM, Garmel SH. Successful digoxin therapy of fetal supraventricular tachycardia in a triplet pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001; 98:(5 Pt 2):921-923.
 24. Oudijk MA, Ruskamp JM, Ambachtsheer BE, Ververs TF, Stoutenbeek P, Visser GH, Meijboom EJ. Drug treatment of fetal tachycardias. *Paediatr Drugs.* 2002;2013:49-63.
 25. Uzun O, Babaoglu K, Sinha A, Massias S, Beattie B. Rapid control of foetal supraventricular tachycardia with digoxin and flecainide combination treatment. *Cardiol Young.* 2012;22:372-380.
<https://doi.org/10.1017/S1047951111001272>
 26. Pradhan M, Manisha M, Singh R, Kapoor A. Amiodarone in treatment of fetal supraventricular tachycardia. A case report and review of literature. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21:72-76.
 27. Hajdú J, Szabó I, Németh J. Successful treatment of fetal supraventricular tachycardia with a combination of digoxin and amiodarone. *Orv Hetil.* 1996;137:2209-2211.
 28. Schleich JM, Bernard Du Haut Cilly F, Laurent MC, Almange C. Early prenatal management of a fetal ventricular tachycardia treated in utero by amiodarone with long term follow-up. *Prenat Diagn.* 2000;20:449-452.
 29. Strasburger JF, Cuneo BF, Michon MM, Gotteiner NL, Deal BJ, McGregor SN, Oudijk MA, Meijboom EJ, Feinkind L, Hussey M, Parilla BV. Amiodarone therapy for drug-refractory fetal tachycardia. *Circulation.* 2004;109:3:375-379.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000109494.05317.58>
 30. Mangione R, Guyon F, Vergnaud A, Jimenez M, Saura R, Horowitz J. Successful treatment of refractory supraventricular tachycardia by repeat intravascular injection of amiodarone in a fetus with hydrops. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;86:105-107.
 31. Roest AA, Vandenbussche FP, Klumper FJ, Oepkes D, Rijlaarsdam ME, Blom NA. Treatment of foetal supraventricular tachycardia with antiarrhythmic medication administered through the umbilical vein. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2008;152:389-392.

Поступила 22.03.18