

ISSN 2079-8334

СВІТ МЕДИЦИНИ та БІОЛОГІЇ

3 (51) 2015

**WORLD OF
MEDICINE AND
BIOLOGY**

*Всеукраїнська громадська організація „Наукове товариство анатомів,
гістологів, ембріологів та топографоанатомів України”
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»
Полтавське відділення Міжнародного фонду допомоги хворим з наслідками
травм та захворювань*

ISSN 2079-8334
E-ISSN 2412-9348

Світ медицини та біології

№ 3 (51) 2015

Науковий, медичний, екологічний журнал

Заснований в травні 2005 року
Виходить 4 рази на рік

Полтава • 2015

Засновник

Всеукраїнська громадська організація „Наукове товариство анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України”

Фахове наукове видання України (Наказ МОН України № 1279 від 06.11.2014 р.)
Медичні і біологічні науки

Чайковський Ю.Б. (Київ) – головний редактор
Ждан В.М. (Полтава) – заступник головного редактора
Шепітько В.І. (Полтава) – заступник головного редактора

Редакційна колегія:

Єрошенко Г.А. (Полтава) – відповідальний редактор
Алексина Л.А. (Санкт-Петербург); **Бабанін А.А.** (Сімферополь), **Баринів Е.Ф.** (Донецьк), **Berezovska O.** (USA), **Бобирьов В.М.** (Полтава), **Волков К.С.** (Тернопіль), **Герашенко С.Б.** (Івано-Франківськ), **Гольцев А.М.** (Харків), **Кайдашев І.П.** (Полтава), **Луцик О.Д.** (Львів), **Масловський С.Ю.** (Харків), **Pierzynowski S.** (Sweden), **Цимбалюк В.І.** (Київ), **Юрченко Т.М.** (Харків)

Редакційна рада:

Аветиков Д.С. (Полтава), **Байрак О.М.** (Полтава), **Безшапочний С.Б.** (Полтава), **Безкоровайна І.М.** (Полтава), **Білаш С.М.** (Полтава), **Волошин М.А.** (Запоріжжя), **Гунас І.В.** (Вінниця), **Запорожець Т.М.** (Полтава), **Іщейкін К.Є.** (Полтава), **Кащенко С.А.** (Луганськ), **Коваленко В.Ф.** (Полтава), **Куц О.Г.** (Запоріжжя), **Крикун Є.М.** (Белгород), **Лихачов В.К.** (Полтава), **Лузін В.І.** (Луганська), **Манжос О.Ф.** (Полтава), **Макар Б.Г.** (Чернівці), **Петрушанко Т.О.** (Полтава), **Попов О.Г.** (Одеса), **Похілько В.І.** (Полтава), **Сандомірський Б.П.** (Харків), **Сілкина Ю.В.** (Дніпропетровськ), **Скрипніков А.М.** (Полтава), **Старченко І.І.** (Полтава), **Ткаченко П.І.** (Полтава), **Топка Е.Г.** (Дніпропетровськ), **Ульянов В.О.** (Одеса), **Чекалін М.М.** (Полтава), **Черкасов В.Г.** (Київ), **Шаповалова О.Ю.** (Сімферополь)

Рекомендовано Вченою радою УМСА (протокол № 9 від 26.06.2015 р.)

Відповідальний за випуск - Єрошенко Г.А.
Комп'ютерна верстка – Борута Н.В.
Наукове редагування - редакція

Включений до Російського індексу наукового цитування (**РИНЦ**) на базі Наукової електронної бібліотеки **eLIBRARY.RU**

Розміщений на базі Наукової електронної бібліотеки «**КИБЕРЛЕНИНКА**»

Розміщений на онлайнових базах даних **PROQUEST, INDEX COPERNICUS** та **GOOGLE SCHOLAR**

Адреса редакції та видавця –
ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», кафедра гістології, цитології та ембріології, вул. Шевченка, 23, м.Полтава, 36024
Тел. (05322) 7-42-15. E-mail: gala_umsa@mail.ru

Сайт журналу - www.wotab.com.ua

ЗМІСТ

CONTENTS

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА	CLINICAL MEDICINE
Васильєва І. А. Визначення кровоплину венозній протоці -- шлях до покращення антенатальної діагностики дистресу плода	Vasylieva I. A. Definition of ductus venosus flow - a way to improve of the antenatal diagnosis of fetal distress
Васюта В. А. Оцінка факторів, що впливають на раннє виявлення атрофії зорових нервів	Vasyuta V. A. Evaluation of factors affecting the early detection of optic nerve atrophy
Височанський О. В. Відмінності кореляцій показників реовазограми стегна та гомілки з антропо-соматометричними параметрами у здорових хлопчиків Поділля різних соматотипів	Vysochanskiy O. V. Differences of correlation indices of rheovasography of hip and shin with anthropo-somatometric parameters in of healthy Podillya boys with different somatotypes
Воробець Д. З. Визначення показів до методу корекції стриктури післоуретерального сегменту за результатами діуретичної ультрасонографії	Vorobets D. Determination of indications for the method of correction of the pyeloureteral junction obstruction according to the diuretic ultrasonography
Герасименко Л. В. Фактори ризику, які сприяють формуванню системного остеопорозу та остеопенії при дифузному токсичному зобі	Gerasimenko L. V. Risk factors contributing to the formation of the system osteoporosis and osteopenia in diffuse toxic goiter
Гасюк Н. В. Роль поліморфізму ядерного фактора транскрипції NF-κB1 у патогенезі генералізованого пародонтиту	Gasyuk N. V. Role of polymorphism of NF-κB1 transcription nuclear factor in the pathogenesis of general parodontitis
Герашенко С. Б., Грицуляк Б. В., Грицуляк В. Б., Поливкан М. І., Халло О. Є. Гемодинамічні та структурні особливості передміхурової залози у чоловіків віком 22-35 років	Herashchenko S. B., Hrytsuliak B. V., Hrytsuliak V. B., Polyvkan M. I., Khallo O. Y. Hemodynamic and structural peculiarities of the prostate gland in men aged between 22 and 35 years
Громова А.А., Нестеренко Л.А., Мартиненко В.Б. Оптимізація методу підготовки кишківника при проведенні лапароскопічних операцій у гінекологічних хворих	Gromova A.M., Nesterenko L.A., Martynenko V. Optimization of method of bowel preparation for laparoscopic surgery in gynecological patients
Гунас І. В., Пінчук С. В., Іваниця А. О. Регресійні моделі комп'ютерно-томографічних розмірів поперекового відділу хребта на медіанно-сагітальних зрізах у практично здорових дівчат в залежності від особливостей будови і розмірів тіла	Gunas I. V., Pinchuk S. V., Ivanytsya A. O. Regression models of computed tomography sizes of lumbar spine on the median-sagittal slices in almost healthy girls depending on the characteristics of the structure and size of the body
Делій В. Ю. Роль протеїнкінази а у порушенні агрегації тромбоцитів серед хворих з кровотечами з виразок гастродуоденальної зони	Deliy V. Yu. The role of A-protein kinase a in violation of platelet aggregaton among patients with gastroduodenal ulcer bleeding
Дмитренко С. В. Концепція ступенів важкості перебігу іхтіозу	Dmitrenko S. V. Concept extent of severity ichthyosis
Корженевская О. Р., Севериновская Е. В. Этиологические и другие факторы развития артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта	Korzenevskaya E.P., Severinovskaya E.V. Etiological and other factors of hypertension in railway employees
Кривов'яз С.О. Особливості розподілу соматотипів у здорових і хворих на міопію хлопчиків і дівчаток, сільських мешканців Подільського регіону України	Kryvoviyaz S.O. Somatotypes distribution features in Podillya healthy boys and girls, rural residents and those suffering from myopia
Лыхман В. Н. Оптимизация результатов реконструктивно – восстановительных операций на толстой кишке с учетом профилактики гнойно – септических осложнений	Lyhman V. N. Optimization of the outcomes of reconstructive – restorative operations for colon with regard to the prevention purulent - septic complications
Максимюк Г. В., Воробець З. Д., Максимюк В. М. Рівень IL-6, IL-8 і IL-10 у спермі чоловіків	Maksymyuk H.V., Vorobets Z., Maksymyuk V. Level IL-6 , IL -8, IL I 10 in men sperm
Мерецький В. М. Застосування міорелаксантів у комплексному лікуванні больового синдрому нижньої ділянки спини	Meretskiy V. M. Use of muscle relaxants in the complex treatment of low back pain syndrome
Немченко І. І., Ляховський В. В., Дудченко М. О., Ковальов О. П., Люлька О. М., Кравців М. І., Кизименк О. О., Немченко Л. Б., Кравченко І. І. Ефективність використання препарату "Вокадін" в	Nemchenko I.I., Lyakhovskiyi V.V., Dudchenko N.A., Kovalev A.P., Cradle A.M., Kravtsov M.I., Kizimenko A.A., Nemchenko L., Kravchenko I. The effect of "Vokadin" medication in complex

комплексному лікуванні гнійно – запальних процесів у хворих з синдромом діабетичної стопи

Паленка О. Є., Литвиненко Н. В.

Зв'язок одонуклеотидного поліморфізму Q223R гену рецептора лептину із ліпідним профілем у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію

Пікас О. Б.

Діагностичне значення змін складу жирних кислот у плазмі та еритроцитах крові хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень

Сарафінюк Л. А., Якушева Ю. І.

Кореляції показників центральної гемодинаміки з антропометричними та соматотипологічними параметрами у волейболісток юнацького віку

Семенюк Л. Н., Лихачев В. К., Добровольская Л. Н., Удовицкая Н. О., Макаров О. Г.

Особенности течения беременности и родов у женщин с различными формами гиперандрогении

Сергета І. В., Височанський О. В., Черепаха О. Л.

Особливості кореляцій показників реовазограми стегна і гомілки з антропометричними параметрами тіла здорових дівчаток різних соматотипів

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Гунас І. В., Стеченко Л. О.

Особливості будови гемомікроциркуляторного русла власної пластинки ясен людини в нормі

Крамар С. Б.

Морфологічні та морфометричні зміни крайової та центральної ділянок опікової рани після експериментальної термічної травми

Масловский С. Ю., Герасименко С. Б., Казакова Е. С.

Гистологическая характеристика микроциркуляторного русла собственной пластинки десневой борозды в норме

Небесна З. М., Єрошенко Г. А., Тупол Л. Д.

Морфологічний стан серця, печінки та легень після експериментальної термічної травми в умовах застосування подрібненого субстрата криоліофілізованої ксеношкіри

Палій Г. К., Назарчук О. А., Нагайчук В. І., Осадчук Н. І., Палій Д. В., Коваленко І. В.

Аналітичне прогнозування чутливості стафілококу до фторхінолонів

Рыбак В. А., Малоштан Л. М., Павиченко О. В.

Експериментальне визначення токсикологічних властивостей, ульцерогенної та місцевоподразнюючої дії густого екстракту квасолі

Слободяник Н. М., Непорада К. С., Ніколенко Д. Є.

Морфологічні зміни в підшлунковій залозі в умовах гострого стресу в залежності від стресостійкості тварин та на тлі превентивного введення меланіну

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Бычков О. И., Ляшенко А. А., Потейко П. И., Константиновская О. С., Галайченко Е. Н.

Опыт применения микобактериофагов в лечении туберкулеза

Васкес Абанто Х. Э., Васкес Абанто А. Э., Арельяно Васкес С. Б.

Биоэтика в медицине: современные концепции и принципы

Жамба А. О.

Індуковане подовження інтервалу QT лікарськими засобами

treatment of purulent - inflammatory processes in patients with the diabetic foot syndrome

71 **Palyenka O. Ye., Lytvynenko N. V.**

Correlation between the Q223R leptin receptor gene single nucleotide polymorphism and the lipid profile in patients with discirculatory encephalopathy

75 **Pikas O. B.**

Diagnostic value of changes fatty acids composition in blood plasma and erythrocytes patients with fibrous -cavernous pulmonary tuberculosis

79 **Sarafynyuk L. A., Yakusheva Yu. I.**

Correlation indicators of central hemodynamic with anthropometric and somatotypological parameters in young volleyball players

83 **Semeniuk L. N., Likhachev V. K., Dobrovolska L. N., Udovytka N. A., Makarov O. G.**

Features of pregnancy and delivery in women with different forms of hyperandrogenism

86 **Serheta I.V., Vysochanskiy O.V., Cherepaha O.**

Specific correlation between hip and shin rheovasography indicators and anthropometric body parameters a in healthy girls with different somatotypes

EXPERIMENTAL MEDICINE

89 **Gunas I. V., Stechenko L. A.**

Structural features of hemomicrovascular flow of human normal gingival proper lamina

92 **Kramar S. B.**

Morphological and morphometric changes of the marginal and central areas of burn wound after experimental thermal trauma

97 **Maslovskiy S.Yu., Gerasimenko S., Kazakova E.**

Histological characteristics of microvasculature of gingival sulcus' lamina propria in norm

99 **Nebesna Z. M., Yeroshenko G. A., Tupol L. D.**

Morphological state of heart, liver and lungs after experimental thermal trauma and application of crioliolifilized xenograft substrate

103 **Paliy G. K., Nazarchuk O. A., Nahajchuk V. I., Osadchuk N. I., Paliy D. V., Kovalenko I. V.**

Analytic prognostication of sensitivity of staphylococcus to fluoroquinolones

107 **Rybak V. A., Maloshtan L. N., Pavichenko O. V.**

The experimental determination of toxicological properties, ulcerative and local irritating effect of the thick bean extract

112 **Slobodianyuk N.M., Neporada K.S., Nikolenko D.**

Morphological changes in the pancreas in acute stress depending on the stress resistance of animals and in preventive administration of melanin

LITERATURE REVIEWS

116 **Bychkov O. I., Liashenko O. O., Poteiko P. I., Konstantynovskaja O. S., Galaichenko O. M.**

Experienc in application of mycobacteriophages in treatment of tuberculosis

120 **Vazquez Abant H. E., Abant Vazquez A. E., Vazquez Arellano S. B.**

Bioethics in medicine: modern concepts and principles

124 **Zhamba A. O.**

Drug-induced QT interval prolongation

- Ждан В. М., Капустянська А. А., Бобирьев В. М., Шилкіна Л. М., Шепітько В. І.**
 Диагностика гіперурикемічного синдрому як прояву мультиморбідної патології в практиці сімейного лікаря
 129 **Zhdan V. N., Kapustyanskaya A. A., Bobyrev V. M., Shilkina L. N., Shepitko V. I.**
 Diagnosis of the hyperuricemic syndrome as the manifestation of multimorbid pathology in clinical experience of general practitioner
- Животовская Л. В., Шкидченко А. И.**
 Механизмы психосоциальной дезадаптации у больных с метаболическим синдромом
 132 **Zhyvotovskaya I. V., Shkidchenko A. I.**
 Mechanisms of psychosocial maladjustment in patients with metabolic syndrome
- Маслова А. С.**
 Медикаментозные поражения печени при лечении нарушений репродуктивной функции у женщин
 136 **Maslova G. S.**
 Drug damage to the liver treatment of reproductive function in women
- Помогайбо В. М., Петрушов А. В.**
 Генетичні комунікації в системі «паразит – живитель»
 142 **Pomohaybo V. M., Petrushov A. V.**
 Genetic communications in the "parasite- lifegiver" system
- Похил С. І., Торяник І. І., Тимченко О. М., Чигиринська Н. А., Костира І. А.**
 Миші піщанки у сучасному експерименті
 149 **Slope S.I., Toryanik I., Timchenko A.N., Chigirinskaya N.A., Kostyrya I.**
 Gerbils in modern experiment
- Рзаев Т. З.**
 К вопросу применения категорий "вменяемости" и "уменьшенной вменяемости" в современной судебной психиатрии
 152 **Rzayev T. Z.**
 To the question of the use of "sanity" and "diminished responsibility" categories in contemporary forensic psychiatry
- Скрыпник И. Н., Лихачов В. К., Добровольская Л. М., Маслова А. С., Макаров О. Г.**
 Гепатобилиарная система в обеспечении репродуктивной функции женщины
 157 **Skripnik I. M., Likhachev V. K. Dobrovolsky L. N., Maslov G. S., Makarov O. G.**
 Hepatobiliary in promoting women of reproductive function
- Тарануха О. А.**
 Мягкие контактные линзы в качестве лечебных
 162 **Taranukha O. A.**
 Soft contact lens in medicine

8. Васкес Абанто Х. Э. Медицина, как она есть! / Х. Э. Васкес Абанто, А. Э. Васкес Абанто, С. Б. Арельяно Васкес // – Киев: Алфа Реклама, - 2015. - 228 с.

9. Васкес Абанто Х. Э. От гипократической морали до современной этики и деонтологии в медицине / Х. Э. Васкес Абанто, А. Э. Васкес Абанто, С. Б. Арельяно Васкес // Вестник Башкирского государственного медицинского университета (ISSN 2309-7183), №1, - 2015. - С. 13-25.

Реферати

БЮЕТИКА В МЕДИЦИНІ: СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІ ТА ПРИНЦИПИ

Васкес Абанто Х. Е., Васкес Абанто А. Е., Арельяно Васкес С. Б.

При реформуванні системи охорони здоров'я багатьох країн «переформатувати» потрібно і мислення людей щодо тієї самої клятви Гіппократа, яка є не чиміншим, як символом, можливо, не найбільш відповідним на сьогодні. Потрібно розглянути більш реальні принципи етики і моралі в медицині, які обов'язково включають в себе нормативно-правові аспекти суспільних відносин. У цьому зв'язку біоетика покликана бути тим самим інструментом. Етика і мораль медичного працівника є природним відображенням істинного індивідуального і професійного формування, яке в свою чергу суттєво може вплинути і на його людські якості. У цій статті даються базові основи діяльності медика щодо моральних стандартів медичної та дослідницької діяльності, які в різних періодах зазнали змін, продиктовані реаліями епохи і суспільства.

Ключові слова: етика, біоетика, мораль, медицина, колегіальність, медичні взаємини.

Стаття надійшла 17.04.2015 р.

BIOETHICS IN MEDICINE: MODERN CONCEPTS AND PRINCIPLES

Vazquez Abant H. E., Abant Vazquez A. E., Vazquez Arellano S. B.

During the reformation the health system of many countries thinking of people about the Hippocratic oath, which is nothing other than a symbol may not be the most appropriate for today also needs "reformat". It is needed to consider more real principles of moral in medicine, necessarily pluggings in itself normatively – legal aspects of public relations. In this connection bioethics is called to be the same instrument. Ethics and morality of the medical officer are a natural reflection of the true personal and professional formation, which in turn can significantly influence on his human qualities. This article provides the basic foundations of medical activities rather moral standards of medical and research activity which in the different periods underwent the changes dictated by moral requirements of an era and society are analyzed.

Key words: ethics, bioethics, morality, medicine, collegiality, medical relations.

УДК 615.9:611.12

А. О. Жамба

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця

ИНДУКОВАНЕ ПОДОВЖЕННЯ ІНТЕРВАЛУ QT ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Перед лікарем стоять складні завдання правильного вибору препарату з величезної кількості ліків за критеріями ефективності та безпеки. Стаття присвячена проблемі подовження інтервалу QT, спричиненого застосуванням некардіальних груп препаратів. Подовження інтервалу QT є предиктором розвитку загрозливої для життя поліморфної шлуночкової тахіаритмії та раптової смерті. В статті висвітлені питання діагностики, фактори ризику подовження інтервалу QT на тлі застосування лікарських засобів. Вказані механізми та перелік некардіальних препаратів, які індукують подовження QT. Запропоновані методи профілактики, моніторингу, обліку подовження інтервалу QT. Рекомендовано проведення систематичного ЕКГ-контролю до початку та в процесі лікування для своєчасної діагностики можливого подовження інтервалу QT.

Ключові слова: подовження інтервалу QT, лікарські засоби, моніторинг.

Індуковане лікарськими засобами подовження інтервалу QT на ЕКГ і розвиток на цьому тлі загрозливої для життя поліморфної шлуночкової тахіаритмії (torsades de pointes) та раптової смерті почало набувати значення серйозною медичною проблеми [8]. В літературі з'являється багато повідомлень про те, що подовження QTc є досить широко поширеною небажаною реакцією лікарських засобів з різних фармакотерапевтичних груп.

Метою роботи було висвітлення проблеми подовження інтервалу QT, спричиненого застосуванням некардіальних груп препаратів.

QT- інтервал. Комітет з патентованих лікарських засобів (CPMP) Європейського Агентства з оцінки медичних продуктів (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 1997) запропонував градацію тривалості інтервалу QTc: нормальна - менше 430 мсек для чоловіків, менше 450 мсек для жінок; межуючи - 430-450 мсек для чоловіків, 450-470 мсек для жінок; подовжена - більше 450 мсек для чоловіків, більше 470 мсек для жінок. У практичній кардіології досягнуто консенсусу в тому, що про подовження інтервалу QT свідчить факт збільшення коригованого інтервалу QT більше 440 мс на ЕКГ у спокої. А збільшення QTc на 30-60 мсек у пацієнта, що приймає новий лікарський засіб, повинно викликати настороженість щодо

можливого зв'язку з препаратом. Збільшення абсолютної тривалості QTc понад 500 мсек і відносне збільшення більш ніж на 60 мсек слід розглядати в якості маркера ризику розвитку шлуночкової тахікардії типу torsades de pointes [9]. При визначенні показника QTc є принциповим те, щоб ЕКГ виконувалася в період створення в крові максимальних концентрацій лікарського засобу та / або його активного метаболіту. Наприклад, статистично достовірне подовження QTc при внутрішньовенному краплинному введенні еритроміцину нормалізується вже через 5 хвилин після закінчення інфузії [13]. Ступінь дисперсії інтервалу QT, яка є критичною щодо аритмогенного дії того чи іншого лікарського препарату, варіює в межах 80-120 мс [2, 11].

Фактори ризику подовження інтервалу QT на тлі застосування лікарських засобів [4]: залежить від статі: у жінок є більший ризик змін QT і виникнення Torsades-de-Pointes, що чітко залежить від менструального циклу; старечий вік; вроджені форми: Romano-Ward-Syndrome, Jervell-Lange-Nielsen-Syndrome, клінічно невиявлений вроджений синдром; набуті форми: захворювання серця: ХСН, гіпертрофія лівого шлуночка, інфаркт міокарда, міокардит, пухлина серця, високого ступеня AV-блокада, дисфункція синусових вузлів, клінічно значима брадикардія; час після відновлення синусового ритму при фібриляції передсердь; початково збільшений інтервал QT; електролітні порушення: гіпокаліємія, гіпомагнємія, гіпокальціємія; порушення обміну речовин: гіпотиреоз, гіперпаратиреозидизм, гіперальдостеронізм, феохромоцитома, діабет (автономна нейропатія); порушення ЦНС: інтракраніальні, субарахноїдальні крововиливи, гострий синус-тромбоз, енцефаліт, поранення голови; порушення харчування: голодування, дієта "рідким протеїном"; хвороби іонних каналів з кардіальними аритміями; генетичні варіації; швидке в/в введення препаратів, що подовжують інтервал QT; збільшення біодоступності препарату (для ліків, що метаболізуються в печінці); захворювання печінки; хронічний алкоголізм; взаємодія ЛЗ: одночасне призначення препаратів, які потенційно подовжують QT та біотрансформуються цитохромом P 450; порушення екскреторної функції печінки та нирок; передозування ЛЗ; гіпотермія; ураження отрутою скорпіонів.

Відповідно, є різні механізми подовження QT внаслідок застосування некардіальних препаратів. Механізм розвитку важких кардіотоксичних реакцій пов'язують переважно з блокадою гена HERG (human ether a-go-go-related gene), який регулює потік іонів по калієвим каналах IKr [3, 16]. Терфенадин відноситься до найбільш потужних інгібіторів даного гена, 50%, яких інгібує концентрація (IC50) становить менше 1 мкМ [14]. Подовження QT у засобів з більш високою IC50 ступіню блокади гена HERG багато в чому залежить від концентрації активної (не пов'язаної з білками) фракції в плазмі крові та здатності препарату кумулювати в тканинах серця. Отож, ризик кардіотоксичних реакцій лікарських засобів збільшується при передозуванні, порушенні функції органів, які беруть участь у їх метаболізмі та / або виведенні, а також внаслідок лікарських взаємодій.

Токсичні побічні реакції виникають в залежності від дози, а передозування медикаментів завжди пов'язані з особливим ризиком. Причини цього різноманітні: абсолютно недбале помилкове передозування лікарем або пацієнтом, передозування лікарських препаратів при неграмотному підборі дози без врахування фармакокінетики препаратів у пацієнтів з обмеженою функцією нирок, печінки, щитовидної залози [15]. У літньому віці особливу роль відіграє часто зменшений об'єм розподілу лікарських засобів.

Подовження інтервалу QT може мати місце при таких електролітних порушеннях, як гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпомагнємія. Вони, в свою чергу можуть бути медикаментозно індукованими або спричинені супутніми захворюваннями, такими як порушення обміну речовин, захворювання ЦНС, серця, порушення харчування, відповідно, можуть сприяти виникненню подовження QTc, TdP тахікардій. Описаний випадок, коли у 12-річної дівчинки подовження QTc було наслідком викликаного псевдогіпаратиреозидизмом гіпокаліємії [7]. Подібні стани виникають під впливом багатьох факторів, наприклад, при тривалому прийомі діуретиків, особливо петльових (фуросемід), а також сильних проносних, при застосуванні кортикостероїдів. Описано розвиток шлуночкової тахікардії типу «пірует» на тлі подовження інтервалу QT зі смертельним результатом у жінок, що знаходилися на малобілкової дієті з метою схуднення і приймали фуросемід. Слід зважати в таких ситуаціях і на гіпомагнємію, відомою як "soft-water-factor". Причини можуть бути різноманітні, наприклад, географічні області з "м'якою водою", бідні фосфатами рослинні продукти, сучасні засоби приготування їжі, фосфат-вмісні напої такі як кола, надмірне потовиділення (спорт, сауна), захворювання і багато медикаментів. QT інтервал може подовжуватися і при застосуванні терапевтичних доз ряду ЛЗ, зокрема хінідину, новокаїнамід, похідних фенотіазину та ін.

Відомі також випадки подовження інтервалу QT і фатальних порушень ритму при отруєннях барбітуратами, фосфорорганічними інсектицидами і ртуттю.

Останнім часом органи фармаконагляду різних країн, у тому числі FDA (США), Австралії і Канади, привертають увагу лікарів і фармацевтів на небезпеку розвитку аритмій, пов'язаних з прийомом широко відомих препаратів, особливо при їх сумісному призначенні з іншими лікарськими засобами (ЛЗ), що подовжують інтервал QT. Так, на офіційному сайті Університету штату Арізона (США) представлені дані щодо лікарських препаратів, застосування яких асоційоване з подовженням інтервалу QT [6, 10]: 1. Антиаритмічні препарати: хінідин, дизопірамід, прокаїнамід, лідокаїн, мексілітін, пропafenон, соталол, бретиліум, дофетилід, гілурітмал. 2. Антибіотики: еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин, спіраміцин, кліндаміцин, пентамідин (в / в), спарфлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, рокситромицин. 3. Антигістамінні препарати: астемізол, терфанадін. 4. Трициклічні і тетрациклічні антидепресанти: амітриптилін, іміпрамід, фенотіазін, хлорпромазин, доксепин, нортриптилін, дезіпрамід. 5. Нейролептики: галоперидол, хлоралгідрат. 6. Гастроентерологічні препарати: цизаприд, домперидон. 7. Антималарійні засоби: хлорохін, галофантрин. 8. Протигрибкові препарати: ітраконазол, кетоконазол, флюконазол, флюоксітін. 9. Антигіпертензивні засоби: індапамід, ісрадіпін, моексипріл / гідрохлортіазид, нікардипін. 10. Інші засоби: альфузозин ($\alpha 1$ -адреноблокатор), амантадин (противірусний), октреотид (аналог соматостатину), ранолазин (антиангінальний), тамоксифен (антипухлинний), тизанідин (міорелаксант), варденафіл (інгібітор фосфодіестерази), галантамін (інгібітор холінестерази).

Для профілактики індукованого ліками подовження QTc рекомендують [1, 4]: 1. не перевищувати терапевтичну дозу препарату; 2. корегувати дозування ЛЗ пацієнтам із захворюваннями серця та іншими факторами ризику; 3. уникати одночасного застосування лікарських засобів, що уповільнюють їх метаболізм, виведення, що подовжують QTc або викликають гіпокаліємію [5, 12]; 4. контролювати ЕКГ і рівень калію до початку і в процесі лікування.

При застосуванні препарату, здатного подовжувати QTc, бажано надати пацієнтові письмову інформацію про всі чинники ризику. Список препаратів, здатних подовжувати QTc, пропонується публікувати в національних довідниках лікарських засобів.

З метою створення бази даних про лікарські засоби, застосування яких пов'язане з ризиком розвитку загрозливих для життя аритмій, необхідно створювати спеціальні сторінки на медичних сайтах. Так, в березні 2001 року Джорджтаунський університет створив спеціальну сторінку на сайті www.qtdrugs.org в Інтернеті (www.torsades.org). Організатори сподіваються, що реєстрація на сайті дозволить проводити більш швидкий скринінг лікарських засобів, здатних викликати torsades de pointes, і розробити генетичні тести для виявлення найбільш уразливих пацієнтів. З цією метою лікарів просять направляти повідомлення про всі випадки подовження QTc, пов'язаних з прийомом лікарських засобів. Бажано також надання ЕКГ і букальні мазки пацієнтів для тестування ДНК.

Адже, загалом проблема індукованого ліками подовження QTc, часто не враховується лікарями. Так як невідома частота виникнення torsades de pointes, лікарі не мають відомостей про препарати, які здатні викликати дане ускладнення, у зв'язку з чим не дотримуються належної обережності і часто не можуть виявити причинно-наслідковий зв'язок між лікарським засобом і розвитком аритмії, не проводять моніторингу синдрому у пацієнтів. Так, за даними результатів проведеного в США опитування 202 лікарів системи первинної допомоги та 200 психіатрів, показано, що досить великий відсоток лікарів не чули про проблему індукованого ліками подовження QTc [17]. Лише 13% опитаних вказали, що подовження QTc може призводити до зупинки серця.

Для виявлення препаратів, пов'язаних з високим ризиком torsades de pointes, в даний час потрібно, як правило, не менше 5-10 років їх широкого застосування в медичній практиці. Так, протягом періоду між 1970 і 1996 роками організацією FDA було зареєстровано 346 спостережень серцевих аритмій, пов'язаних з еритроміцином (58% жінок, 32% чоловіків, у 10% дані відсутні). У 49 пацієнтів були описані життєзагрозливі аритмії, а 33 пацієнта померли. Факторами ризику були, насамперед, високі дозування і внутрішньовенне введення препарату [14]. Поряд з наявністю у макролідів власної (внутрішньої) аритмогенної активності, деякі з них є потужними інгібіторами ферментів системи цитохрому P450, у зв'язку з чим, ризик прояву їх кардіотоксичності значно підвищується внаслідок лікарських взаємодій. В експериментах на

тваринах найбільш виражений аритмогенний потенціал був виявлений у еритроміцину, за ним - кларитроміцин, далі - азитроміцин [15]. Механізм подовження часу реполяризації шлуночків серця під впливом еритроміцину пов'язаний з блокадою каналів ІКг. Еритроміцин порушує метаболізм і підвищує концентрації в крові інших препаратів, які подовжують QTc. Взаємодія еритроміцину з діуретиками, що виснажують запаси калію, може призвести до гіпокаліємії, яка, в свою чергу, є чинником, що повертає до розвитку аритмій. Даний препарат може вступати у взаємодію з антиаритмічними лікарськими засобами класів Іа і ІІІ, це призводить до прояву сумарного впливу на тривалість інтервалу QTc [15]. У пацієнтів з супутніми серцево-судинними захворюваннями (ІХС, артеріальна гіпертензія, вади серця), яким еритроміцин вводили внутрішньовенно, спостерігалось достовірно більше подовження QTc ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, які не страждають цими захворюваннями [5]. Пацієнтам з наявністю структурного захворювання серця слід, по можливості, уникати введення макролідів, особливо внутрішньовенного. При застосуванні кларитроміцину аритмії типу torsades de pointes розвивалися як на тлі монотерапії, так і при одночасному прийомі з іншими препаратами, такими як цизаприд, омепразол. Кларитроміцин має подвійний шлях виведення з організму, тому створення в крові концентрацій, які перевищують терапевтичні, може спостерігатися при тяжких порушеннях функції печінки та / або нирок, це істотно підвищує проаритмогенну потенціал даного препарату [17].

Азитроміцин (на відміну від еритроміцину та кларитроміцину) більш безпечний відносно лікарських взаємодій і кардіотоксичності. Тим не менш, експертами FDA описано, принаймні, 10 повідомлень (на 10 млн. призначень) про небажані ефекти препарату, пов'язаних з подовженням QTc [9].

Якщо у пацієнтів розвиваються TdP під час проведеного лікування, тоді слід скасувати застосування всіх підозрілих препаратів та скорегувати електролітні порушення. Якщо ж немає альтернативних медикаментів, тоді необхідно провести ретельний індивідуальний підбір дози, з урахуванням коморбідності захворювань пацієнта та взаємодії лікарських засобів. Обов'язково, якщо трапився відповідний інцидент слід направити повідомлення про небажану реакцію ліків в Центр Фармнагляду. Такі лікарські засоби, навіть можуть бути відкликані з фармацевтичного ринку внаслідок небажаного впливу на інтервал QTc. Наприклад, в 1998 року в США був відкликаний антигістамінний препарат терфенадін, у 1999 році нейрелептик сертіндол був вилучений з німецького ринку через ризик розвитку важких небажаних кардіоваскулярних проявів (дозозалежне подовження QT, раптова серцева смерть).

Лікарям слід ознайомлюватись також із закордонним даними, адже політика щодо вилучення препаратів з фармринку в країнах різна. Так, у 1960 роках зареєстровано велику кількість смертельних випадків в Японії внаслідок застосування ізопреналіну форте. Згодом, через 10 років спостерігається така сама ситуація на фоні прийому фенотерола в Японії, Нової Зеландії, Канаді. Тому було запропоноване вивчення кардіоваскулярних ефектів бета2-агоністів на пацієнтах з астмою подвійним сліпим методом у Cross-over-дослідженні, де було проведено порівняння дії фенотеролу, сальбутамолу, тербуталіну з плацебо. Встановлено виражене дозозалежне подовження значень QT при застосуванні фенотерола та дещо менші впливи на подовження QTc були виявлені при застосуванні високих доз сальбутамолу, тербуталіну, виявлені зниження рівнів калію в крові. У США фенотерол недозволено застосовувати [8].

До числа лікарських засобів, відкликаних з фармацевтичного ринку внаслідок небажаного впливу на інтервал QTc, відноситься також антибактеріальний препарат з групи фторхінолонів грепафлоксацин. Він був добровільно відкликаний виробником на підставі 3 повідомлень про серцевої аритмії за типом torsade de pointes без летального результату і 7 повідомлень про смерті внаслідок серцевих порушень, зв'язок яких з препаратом оцінювався як можливий. Взагалі, подовження інтервалу QTc в даний час розглядають як групову властивість фторхінолонів. В експериментах на тваринах при швидкому внутрішньовенному введенні всі досліджені фторхінолони викликали подовження інтервалу QTc на 2-12 мсек. Однак IC50 різних фторхінолонів відрізняється більше ніж на порядок. Найбільш потужними інгібіторами HERG є спарфлоксацин і грепафлоксацин [3]. При їх же застосуванні зареєстровано найбільшу кількість повідомлень про розвиток важких, в т. ч. фатальних аритмій. Навпаки, цiproфлоксацин, найслабший інгібітор HERG серед фторхінолонів, рідко викликає подовження QTc.

Підсумок

Перед лікарем стоять складні завдання правильного вибору препарату з величезної кількості ліків за критеріями ефективності та безпеки. Грамотне моніторування інтервалу QT

дозволить уникнути серйозних кардіоваскулярних ускладнень. Тому може бути рекомендоване проведення систематичного ЕКГ-контролю до початку і в процесі лікування для своєчасної діагностики можливого подовження інтервалу QT і його дисперсії.

Список літератури

1. Джайн К.К. Персонализована медицина / К.К. Джайн // Terra Medica. – Лабораторная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 3–4.
2. Краснокутский С. В. Методика исследования продолжительности и дисперсии интервала QT: нерешенные вопросы / С. В. Краснокутский // Український кардіологічний журнал. – 2004. – №2. – С. 83-84.
3. Кукес В. Г. Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев, Н. А. Гасанов // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85, № 2. – С. 58-63.
4. Кулик В. Л. Интервал QT в кардиологической клинике / В. Л. Кулик, Н. И. Яблчанский // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. – 2009. – N 879. – С. 73–96.
5. Кияк Ю. Г. Оцінка зміни інтервалу QT при електрокардіографічному дослідженні у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, що вчать надмірні дози алкоголю / Ю. Г. Кияк, Ю. І. Онищук, Я. Г. Башта [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2012. – №2. – С. 81-84.
6. Лиманкина И. Н. Синдром удлиненного интервала QT и проблемы безопасности психофармакотерапии / И. Н. Лиманкина // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 6 (45). – С. 45-48.
7. Сенаторова А. С. Удлинение интервала qt как предиктор внезапных кардиологических событий / А. С. Сенаторова, М. А. Гончарь, И.А. Санина [и др.] // Тамрический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 3, ч. I (63). – С. 141-144.
8. Фурман Н. В. Клиническое значение удлинения интервала QT и QTc на фоне приема лекарственных средств / Н. В. Фурман, С. С. Шматов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – №9 (3). – С. 311-315.
9. Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider: the assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products. London: CPMP. – 1997. – 98 p.
10. De Ponti F. QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience / F. De Ponti, E. Poluzzi, N. Montanaro // Eur. J Clin. Pharmacol. – 2000. – Vol. 56. – 18 p.
11. Goldenberg I. Moss, Wojciech Zareba / I. Goldenberg, J. Arthur // QT Interval: How to Measure It and What Is "Normal" Journal of cardiovascular electrophysiology. – 2006. – No 17. – С. 333-336.
12. Kootstra -Ros J. E. Therapeutic drug monitoring of antidepressants and cytochrome P450 genotyping in general practice / J. E. Kootstra -Ros, M. J. Van Weelden, J. M. Hinrichs [et al.] // J. Clin. Pharmacol. – 2010. – 46(11). – P. 1320-1327.
13. Mishra A. The effects of erythromycin on the electrocardiogram / A. Mishra, H. S. Friedman, A. K. Sinha // Chest. – 1999. – Vol. 115 – 6 p.
14. Meyer F. P. QT-Intervall-Verlängerung durch Pharmaka. Kardiotoxizität von Arzneimitteln / F. P. Meyer, J. C. Geller. // Monatsschr Kinderheilkd. – 2004. – 152 p.
15. Owens R. C. Risk Assessment for Antimicrobial Agent-Induced QTc Interval Prolongation and Torsades de Pointes / R. C. Owens // Pharmacotherapy. – 2001. Vol. 21, P. 310-319.
16. Tamargo J. Drug-induced torsade de pointes: from molecular biology to bedside / J. Tamargo // Jpn. J. Pharmacol. – 2000. – Vol. 83:1. – 19 p.
17. Van de Kraats G. B. Reduction of prolonged QTc-interval related risks with neuropharmacological drugs. Recommendations for clinical practice / G. B. Van de Kraats, J. Slob, D.E. Tenback // Tijdschr Psychiatr. – 2007. – 49(1). – P. 43-47.

Реферати

ИНДУЦИРОВАННОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QT ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Жамба А. О.

Перед врачом стоят сложные задачи правильного выбора препарата из множества лекарств по критериям эффективности и безопасности. Статья посвящена проблеме удлинение интервала QT, вызванного применением некардиальных групп препаратов. Удлинение интервала QT является предиктором развития угрожающей жизни полиморфной желудочковой тахикардии и внезапной смерти. В статье освещены вопросы диагностики, факторы риска удлинения интервала QT на фоне применения лекарственных средств. Указанные механизмы и перечень некардиальных препаратов, которые индуцируют удлинение QT. Предложены методы профилактики, мониторинга, учета удлинения интервала QT. Рекомендуется проведение систематического ЭКГ-контроля до начала и в процессе лечения для своевременной диагностики возможного удлинения интервала QT.

Ключевые слова: удлинение интервала QT, лекарственные средства, мониторинг.

Статья найдена 30.05.2015 р.

DRUG-INDUCED QT INTERVAL'S ROLONGATION

Zhamba A. O.

There are challenges before doctor of the correct drug choice of a large number of drugs on the criteria of efficiency and safety. The article is devoted to the problem of QT prolongation, caused by the use noncardial groups of drugs. QT interval prolongation is the predictive of the development of life-threatening polymorphic ventricular tachyarrhythmias and sudden death. The article reveals the issue of diagnosis, risk factors for QT prolongation during treatment with drugs. Specified mechanisms and list of noncardial drugs that induce QT prolongation. The methods of prevention, monitoring, accounting of QT interval prolongation are proposed. Regular ECG monitoring before and during treatment for early diagnosis of possible interval QT prolongation is recommended.

Key words: QT prolongation, drugs, monitoring.