

не принимает). Однако низкая основность 2- и 4-нитроанилина ($pK_a = -0,29, 1,02$) и, соответственно, высокая Н-донорная способность катионов 2- и 4-нитроанилина обеспечивают возможность реализации прочных Н-связей $NH \cdots F$ в структурах вышеуказанных солей. Так, структура $[4-O_2NC_6H_4NH_3]_2SiF_6$ стабилизирована семью Н-связями $NH \cdots F$ ($N \cdots F$ 2,823(5) — 3,205(7) Å).

Таким образом, «ониевые» гексафторосиликаты с биоактивными катионами представляют потенциальный интерес в качестве фармацевтических (биоцидных) препаратов различного назначения. Судя по представленным результатам, эффекты межонных Н-связей, очевидно, доминируют в общем балансе факторов, обеспечивающих стабилизацию «ониевых» гексафторосиликатов с ароматическими гетероциклическими и арил-аммонийными катионами. Функционализация катиона путем введения в его структуру Н-донорного заместителя (заместителей) оказывается удобным методом направленного

изменения растворимости «ониевых» гексафторосиликатов. Выявленная антибатная корреляция между характеристиками межонных Н-связей в структурах «ониевых» гексафторосиликатов и растворимостью солей может оказаться полезной для прогнозирования тенденций в изменении растворимости этих соединений. В свою очередь, значения растворимости могут быть использованы в качестве простого теста для качественной оценки степени межонных Н-взаимодействий в рядах гексафторосиликатов с катионами вышеуказанного строения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельмбольдт В. О. Возможности практического применения «ониевых» фторосиликатов / В. О. Гельмбольдт, А. А. Эннан // Экотехнологии и ресурсосбережение. — 2007. — № 5. — С. 33–39.
2. Caira M. R. Sulfa drugs as model cocrystal formers / M. R. Caira // Mol. Pharmaceutics. — 2007. — Vol. 4, N 3. — P. 310–316.
3. Interaction of fluorosilicic acid with sulfa drugs. Bis(sulfathiazolium) hexafluorosilicate: spectral data and crystal structure / V. O. Gelmboldt,

Ed. V. Ganin, L. V. Koroeva [et al.] // J. Fluorine Chem. — 2010. — Vol. 131, N 6. — P. 719–723.

4. Головенко Н. Я. Физико-химическая фармакология / Н. Я. Головенко. — Одесса : Астропринт, 2004.

5. Davies J. T. Interfacial Phenomena / J. T. Davies, E. K. Rideal. — 2nd ed. — N. Y. : Academic Press, 1963.

6. Гельмбольдт В. О. Эффекты водородных связей в химии «ониевых» фторосиликатов / В. О. Гельмбольдт // Журнал неорганической химии. — 2009. — Т. 54, № 6. — С. 981–986.

7. Hexafluorosilicates of bis(aminopyridinium). The relationship between H-bonding system and solubility of salts / V. O. Gelmboldt, M. S. Fonari, Ed. V. Ganin [et al.] // J. Fluorine Chem. — 2009. — Vol. 130, N 4. — P. 428–433.

8. Steiner T. The hydrogen bonds in the solid state / T. Steiner // Angew. Chem. Int. Ed. — 2002. — Vol. 41, N 1. — P. 48–76.

9. Hexafluorosilicates of bis(carboxypyridinium) and bis(2-carboxyquinolinium) / V. O. Gelmboldt, L. V. Koroeva, Ed. V. Ganin [et al.] // J. Fluorine Chem. — 2008. — Vol. 129, N 7. — P. 632–636.

10. Гексафторосиликаты бис(2-алкил-4-тиокарбамоил-4-пиридиния) / В. О. Гельмбольдт, Э. В. Ганин, Л. Х. Миначева [и др.] // Журнал неорганической химии. — 2010. — Т. 55, № 8. — С. 1284–1290.

УДК 616.12-008.313-073.7

В. Л. Кулик, Н. И. Яблчанский

ВЛИЯНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ КОРРИГИРОВАННОГО ИНТЕРВАЛА QT У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

Выход продолжительности интервала QT (QT) за пределы физиологического диапазона значений рассматривается как фактор увеличения риска развития угрожающих жизни аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) [1; 2]. Удлинение продолжительности кор-

ригированного QT (QTc) существенно утяжеляет прогноз фибрилляции предсердий (ФП) [3]. Сочетание нарушений внутрижелудочковой проводимости с ФП усугубляет их течение и прогноз [4; 5].

Различные лекарственные препараты по-разному влияют

на продолжительность QTc — бета-адреноблокаторы (БАБ) приводят к его укорочению [6–8], блокаторы кальциевых каналов (БКК) и амиодарон, напротив, — к удлинению [7–11]. Однако в литературе данных, посвященных их влиянию на продолжительность QTc у па-



циентов с постоянной формой ФП (ПФП), нет.

Работа выполнена в рамках НИР «Разработка и исследование системы автоматического управления вариабельностью сердечного ритма» № госрегистрации 0109U000622 МОН Украины.

Целью работы стало изучение влияния различных классов антиаритмических препаратов на продолжительность QTс у пациентов с ПФП.

Материалы и методы исследования

На базе 2-го кардиологического отделения Центральной клинической больницы «Укрзалізниці» обследовано 108 пациентов с ПФП. В их числе 71 мужчина и 37 женщин в возрасте (65±10) лет. Средняя продолжительность заболевания на момент обследования — (8±5) лет. Артериальная гипертензия (АГ) зарегистрирована у 89, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 48, патология клапанов сердца — у 23 пациентов. У 8 пациентов были отмечены симптомы СН I ФК, у 50 — СН II ФК, у 48 — СН III ФК.

Критерии включения: ПФП, возраст в интервале 20–90 лет. Критерии исключения: стабильная стенокардия напряжения IV ФК, ОИМ, СН IV ФК, возраст до 20 и более 90 лет.

Для измерения QT, диагностирования внутрижелудочковых блокад и ФП проводилась регистрация ЭКГ на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+» (ХАИ-Медика). Измерение QT проводилось на ЭКГ с ФП в трех последовательных комплексах от начала зубца Q до возврата нисходящего отрезка зубца Т к изолинии в отведениях II, V5 и V6 с последующим выбором максимального измеренного значения. Вычисляли QTс по формуле $QTс = QT + 0,154 \cdot (1000 - RR)$ Фермингемского исследования для пациентов с ФП [12].

В соответствии с классификацией нарушений проведения импульса Ассоциации кардиологов Украины [13], выделялись блокада правой ножки пучка Гиса (ПНПГ), блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), блокада ветвей левой ножки пучка Гиса, двухпучковые блокады.

Терапия пациентов основывалась на рекомендациях Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Ассоциации кардиологов Украины (2009) [14]: монотерапия БАБ, недигидропиридиновыми БКК (верапамил или дилтиазем), амиодароном, комбинацией БАБ и амиодарона. По показаниям пациентам дополнительно назначали дигоксин, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, дигидропиридиновые БКК, статины, диуретики, нитраты. Всем пациентам рекомендовались варфарин, дабигатран, синкумар или ацетилсалициловая кислота.

Пациенты обследовались до, спустя 2 нед., 1 мес., 6 мес. и 1 год от начала лечения.

В зависимости от назначенного лечения все пациенты делились на 4 группы: БАБ, амиодарон, БКК, БАБ + амиодарон, а также подгруппы по наличию и отсутствию внутрижелудочковых блокад.

В выделенных группах и подгруппах сравнивалась продолжительность QTс на этапах терапии.

Полученные данные обрабатывались после формирования базы данных в Microsoft Excel. Статистическая обработка проводилась с помощью Microsoft Excel (для параметрических данных — среднее значение M, стандартное отклонение sd). Для определения статистических различий количественных показателей в выделенных группах и подгруппах пациентов применялись непараметрические критерии (критерий знаков и

U-критерий Манна — Уитни). Достоверными данные считались при уровнях значимости $P < 0,05$ и $P < 0,01$. Расчет показателей выполнялся с помощью SPSS 15.0.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице представлена продолжительность QTс у пациентов с постоянной ФП в группах терапии на выделенных этапах исследования.

До начала терапии наименьший QTс наблюдался в группе БКК (404±39) мс, $P > 0,05$, наибольший — в группе БАБ+амиодарон (420±51) мс, $P > 0,05$. В подгруппе без внутрижелудочковых блокад наименьший QTс был в группе БКК (394±44) мс, $P > 0,05$, наибольший — в группе БАБ+амиодарон (419±41) мс, $P > 0,05$. В подгруппе с внутрижелудочковыми блокадами наименьший QTс отмечен в группе БКК (415±33) мс, $P > 0,05$, наибольший — в группе БАБ (427±30) мс, $P > 0,05$.

В ходе лечения во всех группах терапии отмечено колебательное удлинение продолжительности QTс, наибольшее (5 %) в группе амиодарона и наименьшее (1 %) — в группе БКК. В группе БАБ через 2 нед. QTс удлинился на 7 % ($P > 0,05$), через 1 мес. — на 1 % ($P > 0,05$), через 6 мес. — на 7 % ($P > 0,05$), через 1 год — на 3 % ($P > 0,05$). В группе амиодарона через 2 нед. QTс удлинился на 2 % ($P > 0,05$), через 1 мес. — на 5 % ($P > 0,05$), через 6 мес. — на 4 % ($P > 0,05$), через 1 год — на 5 % ($P > 0,05$). В группе БКК через 2 нед. QTс удлинился на 3 % ($P > 0,05$), через 1 мес. — на 1 % ($P > 0,05$), через 6 мес. — на 3 % ($P > 0,05$), через 1 год — на 1 % ($P > 0,05$). В группе БАБ+амиодарон через 2 нед. QTс удлинился на 4 % ($P > 0,05$), через 1 мес. — на 8 % ($P > 0,05$), через 6 мес. укоротился на 2 % ($P > 0,05$) и через 1 год вновь удлинился на 4 % ($P > 0,05$).



Продолжительность QTc на этапах терапии у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий, мс, M±sd

Этапы терапии	Группа, подгруппы	Вид терапии			
		БАБ	Амиодарон	БКК	БАБ + амиодарон
До терапии	Группа	408±42	418±47	404±39	420±51
	Без в/ж блокад	397±44	418±48	394±44	419±41
	С в/ж блокадами	427±30	417±51	415±33	422±76
2 нед.	Группа	433±16	426±8	421±19	439±43
	Без в/ж блокад	422±7	426±12	416±14	425±11
	С в/ж блокадами	445±16	438±7	430±7	446±58
1 мес.	Группа	413±11	439±13	409±21	455±62
	Без в/ж блокад	409±10	443±13	394±0	448±57
	С в/ж блокадами	422±5	428±8	424±6	441±10
6 мес.	Группа	438±22	437±27	424±18	406±20
	Без в/ж блокад	446±18	432±37	416±14	415±8
	С в/ж блокадами	433±26	445±2	424±18	378±4
1 год	Группа	422±39	439±56	410±23	439±54
	Без в/ж блокад	433±39	446±65	409±18	433±38
	С в/ж блокадами	398±30	423±35	411±30	447±80

Тенденция удлинения QTc в процессе лечения во всех группах терапии отмечалась в подгруппе без внутрижелудочковых блокад. Наибольшее удлинение QTc спустя 1 год отмечено в группе БАБ (8 % от исходного значения, $P>0,05$), наименьшее — в группах БКК и БАБ+амиодарон (3 % от исходного значения, $P>0,05$). В подгруппе с внутрижелудочковыми блокадами QTc удлинился в группах амиодарона и БАБ+амиодарон до 5 % ($P>0,05$) и укоротился в группах БКК и БАБ до 8 % ($P>0,05$).

В литературе нет данных по изменениям продолжительности QTc у пациентов с постоянной ФП при лечении антиаритмическими препаратами.

По нашим данным, наиболее сильное влияние на продолжительность (удлинение) QTc нами отмечено при лечении амиодароном (удлинение на 5 % от исходного значения, $P>0,05$), что соответствует данным [6–8], полученным у пациентов с внекардиальной патологией и без ПФП.

Найденное нами укорочение QTc при лечении БАБ в под-

группе пациентов без внутрижелудочковых блокад соотносится с данными [9], полученными в результате изучения QTc у пациентов с пароксизмальной формой ФП, и данными [10; 11], касающимися продолжительности QTc у некардиологических пациентов без ФП.

Полученные нами данные относительно удлинения QTc при внутрижелудочковых блокадах под влиянием БАБ являются новыми и могут быть объяснены их отрицательным влиянием на внутрижелудочковую проводимость у таких пациентов [15].

Наши данные об удлинении QTc в процессе терапии БКК в целом сопоставимы с данными [8].

Выводы

1. Антиаритмические препараты II, III и IV классов у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий по-разному влияют на продолжительность QTc.

2. Терапия бета-адреноблокаторами, амиодароном или блокаторами кальциевых каналов приводит к удлинению

QTc, терапия комбинацией бета-адреноблокаторов и амиодарона — к колебательным изменениям продолжительности интервала QTc с тенденцией к удлинению.

3. Наиболее сильное удлинение продолжительности интервала QTc (в течение года на 5 % от исходного значения) у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий при терапии амиодароном обосновывает строгие показания к его назначению и контроль за изменением состояния пациентов в процессе лечения.

4. Бета-адреноблокаторы у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий и внутрижелудочковыми блокадами приводят к удлинению QTc, что необходимо учитывать при их назначении.

Перспективы последующих исследований в данном направлении. Представляется целесообразным дальнейшее исследование влияния антиаритмических препаратов различных классов на изменение продолжительности интервала QTc у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий для дальнейшего улучшения качества ее диагностики и терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two-year risk of sudden death* / A. Algra, J. Tijssen, J. Roelandt [et al.] // *Br. Heart. J.* — 1993, Jul. — Vol. 70 (1). — P. 43–48.
2. *QT interval as a cardiac risk factor in a middleaged population* / J. Karjalainen, A. Reunanen, P. Ristola [et al.] // *Heart.* — 1997. — Vol. 77. — P. 543–548.
3. *Pai G. Prognostic significance of atrial fibrillation is a function of left ventricular ejection fraction* / R. Pai, P. Varadarajan // *Clin. Cardiol.* — 2007. — N 30. — P. 349–354.
4. *Cross-sectional relations of electrocardiographic QRS duration to left ventricular dimensions The Framingham Heart Study* / R. Dhingra, B. Ho Nam, E. J. Benjamin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45. — P. 685–689.
5. *Frequency of inter- and intraventricular dyssynchrony in patients*



with heart failure according to QRS width / Z. Emkanjoo, M. Esmailzadeh, M. Hadi [et al.] // *Europace*. – 2007. – Vol. 9 (12). – P. 1171–1176.

6. Singh B. Antiarrhythmic and proarrhythmic properties of QT-prolonging antianginal drugs / B. Singh, N. Wadhani // *Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 9. – P. 85–97.

7. Malfatto G. Different effects of antiarrhythmic drugs on the rate-dependency of QT interval: a study with amiodarone and flecainide / G. Malfatto, A. Zaza, M. Facchini // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 50 (5). – P. 535–540.

8. Crouch M. Clinical Relevance and Management of Drug-Related QT Interval Prolongation / M. Crouch, L. Limon, A. Cassano // *Pharmacotherapy*. – 2003. – Vol. 23 (7). – P. 881–908.

9. Beta-blocker decreases the increase in QT dispersion and transmural dispersion of repolarization induced by bepridil / Y. Yoshiga, A. Shimizu, T. Yamagata [et al.] // *Circ. J.* – 2002. – Vol. 66 (11). – P. 1024–1028.

10. Ebbelhøj E. Effects of metoprolol on QT interval and QT dispersion in Type 1 diabetic patients with abnormal albuminuria. / E. Ebbelhøj, H. Arildsen, K. Hansen [et al.] // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47 (6). – P. 1009–1015.

11. Lee S. Effect of atenolol on QTc interval lengthening during hypoglycaemia in type 1 diabetes / S. Lee, N. Harris, R. Robinson [et al.] // *Diabetologia*. – 2005. – Vol. 48 (7). – P. 1269–1272.

12. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study) / A. Sa-

gie, M. Larson, R. Goldberg [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 7. – P. 797–801.

13. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / за ред. проф. В. М. Коваленка, проф. М. І. Лутая, проф. Ю. М. Сіренка. – К.: ПП ВМБ, 2007. – 128 с.

14. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Ассоциации кардиологов Украины [Электронный ресурс]. – 2009. – Режим доступа: <http://www.strazhesko.org.ua/advance.php>

15. Kirkorian G. Electrophysiologic effects of propranolol in intraventricular conduction disturbance / G. Kirkorian, P. Touboul, G. Atallah // *Am. J. Cardiol.* – 1988. – Vol. 61 (4). – P. 341–345.

УДК 615.244.616.36-002-099

О. М. Левченко¹, А. П. Левицький²

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ ЗА ДОПОМОГОЮ ІНУЛІНУ

¹Одеська обласна клінічна лікарня,
²ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса

Відомо, що печінка відіграє значну роль у розвитку інфекційного процесу, виконуючи функцію бар'єру на шляху пересування мікробів та їх токсинів із кишечника [1]. Порушення цієї функції, що виникає при різних захворюваннях гепатобіліарної системи, може призвести до виникнення системної ендотоксинемії, і навіть сепсису [2].

Виникнення цих ускладнень обумовлене наявністю кишкового дисбіозу.

Метою даного дослідження стало вивчення можливості здійснювати реабілітацію хворих після виникнення токсичного гепатиту за допомогою пребіотика інуліну.

Як відомо, пребіотики — це такі речовини, які сприяють роз-

витку пробіотичної мікрофлори, перш за все в кишечнику [3].

Застосування пребіотиків дозволяє усунути дисбіотичні явища в організмі і цим самим покращувати стан здоров'я [4].

Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано 32 щури лінії Вістар (самиці у віці 5 міс., середня маса (280±10) г), яких було поділено на 4 групи: 1-ша — інтактні щури (норма); 2-га — щури, в яких викликали токсичний гепатит шляхом одноразового введення олійного 50%-го розчину CCl₄ у дозі 3,5 мл/кг. Евтаназію тварин здійснювали через 2 тиж. під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг, внутрішньом'язово) шляхом то-

тальної кровотечі з серця. У 3-й групі щурів викликали токсичний гепатит шляхом введення 50%-го розчину CCl₄, але евтаназію тварин здійснювали через 2 міс. Нарешті, 4-та група — це тварини, в яких відтворювали гепатит: через 1 тиж. після введення CCl₄ щурам вводили щодня протягом 5 тиж. по 150 мг препарату інуліну з коренів цикорію (виробництва НВА «Одеська біотехнологія»). Евтаназію щурів цієї групи здійснювали через 2 міс. після відтворення гепатиту.

У гомогенаті печінки та в сироватці крові визначали рівень маркерів запалення — концентрацію малонового діальдегіду (МДА) [5], активність еластази [6], а також активність

