© Стопінчук О.В., Коновалова Н.В.
УДК: 615.065

Стопінчук О.В., Коновалова Н.В.
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра клінічної фармації і клінічної фармакології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018)

МЕДИКАМЕНТОЗНО-ІНДУКОВАНЕ ПОДОВЖЕННЯ ІНТЕРВАЛУ QT, КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Резюме. *В статті проаналізовано клінічний випадок розвитку синдрому подовження інтервалу QT, ускладненого поліморфною шлуночковою тахікардією з синдромом Морганьї-Адамса-Стокса на тлі прийому бікалутаміду. Проведено детальний аналіз усіх факторів ризику даного порушення ритму серця. Висвітлено лікування аритмії з врахуванням особливостей фармакокінетики препарату.*

Ключові слова: *інтервал QT, поліморфна шлуночкові тахікардія, бікалутамід, фармакокінетика, ступінь зв'язування з білком.*

Вступ

Клінічне значення синдрому подовження інтервалу QT (longQTsyndrome- LQTS) важко переоцінити. Даний чинник тісно пов`язаний з потенційно фатальною формою порушення ритму серця - поліморфною шлуночковою тахікардією torsades de pointes (TdP) і є предиктором раптової серцевої смерті [Liew, 2011; van Noord et al., 2010; Zhang et al., 2011].

LQTS може виникати спонтанно внаслідок мутації генів, які кодують структурні одиниці мембранних каналів кардіоміоцитів [Kannankeril et al., 2010]. Такий варіант LQTS отримав назву вродженого ("первинного", ідіопатичного). Частіше зустрічається набутий LQTS, і провокують його цілий ряд факторів: вживання ліків чи токсинів, органічні ураження серця, дефіцит білків та дисбаланс електролітів [Rautaharju et al., 2009; Kannankeril et al., 2010]. Відомо багато факторів, здатних негативно впливати на інтервал QT: похилий вік, жіноча стать, гіпертрофія лівого шлуночка, серцева недостатність, ішемія міокарду, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, підвищення рівня гормонів щитоподібної залози, гіперхолестеринемія, високий індекс маси тіла, зменшення частоти серцевих скорочень, атріовентрикулярна блокада, хронічна цереброваскулярна недостатність, травми грудної клітки чи головного мозку, електролітний дисбаланс (гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпокальціємія).

У пацієнтів з LQTS зазвичай TdP розвивається у періоди брадикардії, причому обидва стани, як правило, провокують медикаменти і електролітні розлади.

У більшості випадків фіксують кілька вірогідних чинників, серед яких особливої уваги заслуговують лікарські засоби. Перелік препаратів, здатних негативно впливати на процеси де- та реполяризації шлуночків чи викликати епізоди TdP, постійно поповнюється. На електронному ресурсі www.qtsorg.com, можна знайти представників різних фармакологічних груп, які провокують цей феномен. У список препаратів увійшли не тільки кардіологічні засоби, механізм дії яких прямо пов'язаний з впливом на іонні канали кардіоміоцитів, але і препарати інших груп, що в силу різних причин викликають схожі порушення.

У таблиці 1 наведено перелік препаратів, які можуть провокувати LQTSта TdP.

Слід зазначити, що у різних джерелах перелік потенційно небезпечних ліків відрізняється. У більшості випадків дослідники спостерігали одиничні випадки медикаментозно-індукованого подовження інтервалу QT, корегованого відносно ЧСС. Але якщо інформації надходило багато, то це ставало приводом для регулюючих органів навіть знімати препарати з фармринку (цизаприд, астемізол, терфенадин). За останні десятиліття, саме здатність ліків подовжувати інтервал QT, була найчастішою причиною відкликання препаратів з фармацевтичного ринку чи певного обмеження у продажі [de Ponti et al., 2002].

Окремі медикаменти хоча і суттєво подовжують інтервал QT, але TdP провокують рідко (наприклад, аміодарон) [Isbister, Page, 2013].

Медикаметозно-індукована TdP є досить рідким явищем, але спостерігається вперта тенденція збільшення подібних випадків, до 2-3% у деяких препаратів [Nachimuthu et al., 2010].

D. Pickham та співавтори [2012] виявили подовження інтервалу QT у 24% хворих, що захворіли раптово та знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії. В 6% випадків у пацієнтів розвивалася TdP. Предикторами LQTS в даному дослідженні були жіноча стать, прийом ліків, що здатні подовжувати інтервал QT, гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіперглікемія, високий рівень креатиніну, гіпотиреоз та інсульт в анамнезі.

Часто дослідники розподіляють фактори ризику медикаментозно-індукованої LQTSта TdP на модифіковані і немодифіковані (табл. 2).

Таблиця 1. Препарати, які провокують LQTSта TdP (www.qtsorg.com від 27.05.2015).

Фармакологічна група	Високий ризик розвитку	Можливий	Вірогідний
Кардіологічна група	Аміодарон Дізопірамід Дофетилід Дронедарон Флекаїнід Ібутилід	Ісрадіпін Моексіприл Нікардіпін Ранолазін	Івабрадін
Діуретики			Фуросемід Гідрохлортіазид Торасемід
Антиінфекційні	Азітроміцин Ципрофлоксацин Кларитроміцин Еритроміцин Грепафлоксацин Моксіфлоксацин Спарфлоксацин Флуконазол	Гатіфлоксацин Геміфлоксацин Норфлоксацин Офлоксацин Роксітроміцин Телітроміцин	Амантадин Метронідазол
Антидепресанти	Циталопрам	Кломіпрамін Іміпрамін Міртазапін	Амітриптілін Флуоксетин
Антипсихотики	Дроперідол Галоперідол Сульпірід Тіоридазін	Клозапін Оланзапін	
Протипухлинні засоби	Арсеніктріохід Вандетаніб	Крізотініб Дегарелікс Леупромід Тамоксіфен	
Антигістамінні	Астемізол* Терфенадин*		Діфенгідрамін Гідроксізин
Гастрогрупа та антиеметичні	Домперідон Цизаприд* Ондансетрон	Доласетрон Гранісетрон Тропісетрон Фамотидин	Метоклопрамід Пантопразол
Різні	Кокаїн Метадон		

Примітка. * - препарати, що вилучені з продажу.

Таблиця 2. Фактори ризику розвитку медикаментозноіндукованого подовження інтервалу QTта TdP [Heist, 2005, Williams, 2012].

Немодифіковані фактори ризику	Потенційно модифіковані фактори ризику
Жіноча стать (понад 70%) Похилий вік Генетичні чинники: - Вроджений LQTS - Випадки раптової смерті в родині - Попередні випадки LQTS - Структурні захворювання міокарду/дисфункція ЛШ - Порушення виведення ліків нирками чи печінкою	Гіпокаліємія чи важка гіпомагніємія Абсолютна чи відносна брадикардія (включаючи найближчі години після відновлення синусового ритму при фібриляції передсердь) Взаємодія ліків: - використання > 1 засобу, що подовжує інтервал QT - застосування ліків, які пригнічують метаболізм засобів, що впливають на інтервал QT - ліки, які спричиняють електролітні розлади чи можуть спровокувати дисфункцію нирок чи печінки Голодування чи ожиріння Висока концентрація ліків, що може призвести до передозування, чи їх швидке в/в введення

Повністю нівелювати ризик фатальних подій при LQTS досі не вдається. Проте, прийом β-адреноблокаторів, препаратів магнію та імплантація кардіовертерадефібрилятора дозволяють певною мірою зменшити частоту пароксизмів тахіаритмії, синкопальних епізодів та летальність.

Метою нашої роботи був аналіз клінічного випадку LQTS, ускладненого TdP, і шляхи його корекції.

Результати. Обговорення

Хворий Д., 73 років, втратив свідомість на вулиці і підчас падіння отримав відкриту черепно-мозкову травму. Госпіталізований у відділення нейрохірургії. При перебуванні в клініці у пацієнта виявлено подовження інтервалу QT та неодноразово реєструвалися епізоди пароксизмальної поліморфної шлуночкової тахікардії (рис. 1). Тривалі напади тахікардії приводили до втрати свідомості. З метою лікування порушення ритму серця, яке загрожувало життю, хворого переведено до кардіологічного відділення Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології.

З анамнезу відомо, що пацієнт страждав на рак передміхурової залози і протягом року приймав нестероїдний антагоніст андрогенів "Бікалутамід-Тева", в дозі 150 мг/добу.

В даному випадку, у хворого мали місце кілька важливих чинників, які могли спровокувати TdP - це похилий вік, ішемічна хвороба серця та відкрита черепно-мозкова травма. На додачу, пацієнт мав онкологічну патологію - рак передміхурової залози. Такі хворі часто потребують прийому кількох лікарських засобів, а 80% випадків ще й мають супутні порушення функції інших органів і систем, що, у свою чергу, також сприяє лікарській взаємодії [Segal, 2014; Blower et al., 2005]. Багато хіміотерапевтичних агентів мають вузький терапевтичний індекс і часто призводять до серйозних негативних ускладнень, включаючи недостатню ефективність чи розвиток токсичних ускладнень [Segal, 2014]. Автори вказують, що 4% смертельних випадків в онкологічних хворих пов'язано з лікарською взаємодією.

Слід додати, що пацієнти з онкологічною патологією схильні до подовження інтервалу QT. До 36% онкохворих мають патологічні зміни на ЕКГ [Yeh, 2009] та інші фактори ризику розвитку TdP, особливо поліпрагмазію.

Бікалутамід, який отримував наш пацієнт, належить до нестероїдних антагоністів андрогенів (флутамід, бікалутамід, нілутамід, абіратерон, ензалутамід) та, поряд з агоністами гонадотропін-рилізінг гормону (лейпролід, госерелін, бусерелін, тріпторелін) і антагоністами гонадотропін-рилізінг гормону (дегарелікс), застосовується у лікуванні раку передміхурової залози. Так звана андроген-депривaційна терапія є основою лікування ранніх та пізніх стадій раку передміхурової залози, оскільки, знижуючи ефекти тестостерону, здатна пригнічувати ріст пухлини [Canadian Cancer Society, 2015; Levine, 2010].

Дефіцит тестостерону пов'язаний з чисельними факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань (дисліпідемії, ендотеліальній дисфункції), вазомоторних

симптомів, остеопорозу, анемії, метаболічного синдрому. Низький рівень андрогенів приводить до підвищенням рівня тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, прозапальних змін, зростання товщини стінки артерій, ендотеліальної дисфункції. До того ж зменшення активності тестостерону сприяє зростанню маси тіла за рахунок жирової тканини, підвищенню АТ та активності системи згортання крові і відкладенню атеросклеротичних бляшок [Saylor, Smith, 2009; Smith, 2008; Pitteloud et al., 2005].

Андрогени захищають від медикаментозно-індукованого подовження реполяризації, а тестостерон розглядають як основний фактор зниження ризику розвитку TdP у чоловіків. Тому андроген-депривaційнатерапія є потенційно несприятливою для тривалості інтервалу QT [Kannankeril, 2010].

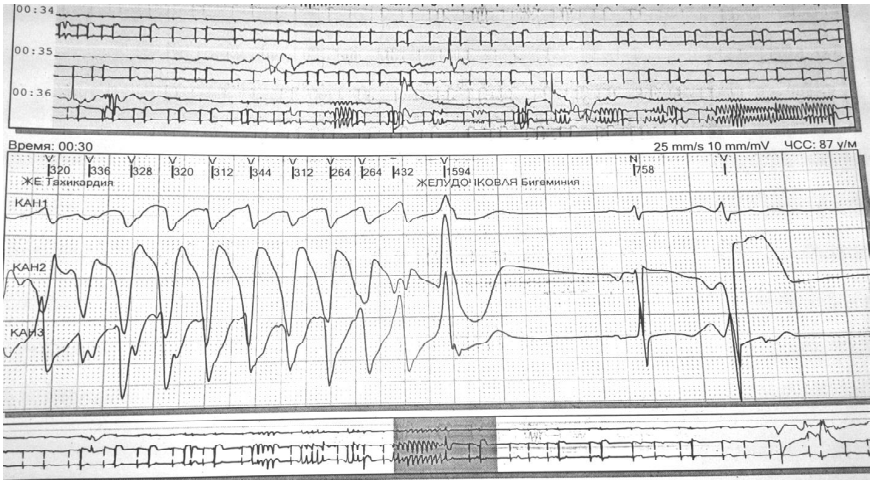


Рис. 1. ЕКГ пацієнта Д. Поліморфна шлуночкова тахікардія.

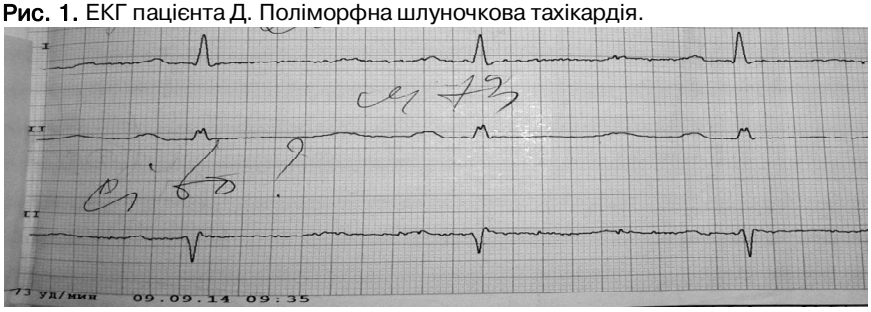


Рис. 2. ЕКГ пацієнта Д. при госпіталізації в аритмологічне відділення. Подовження інтервалу QTдо 600 мс.

В інструкції до препарату "Бікалутамід-Тева" було зазначено, що він дуже рідко (<1/10 тис. випадків) викликає побічні реакції з боку серцево-судинної системи у вигляді серцевої недостатності, стенокардії, порушення провідності, подовження інтервалу QT, порушення ритму, неспецифічних змін на ЕКГ, підвищення АТ, інфаркту міокарда.

У багатьох публікаціях дослідники вказували на зв'язок андроген-депривaційної терапії з використанням агоністів гонадотропін-рилізінг гормону (з чи без антиандрогенів) і серцево-судинної патології та смертності [D'Amico et al., 2008; Tsai et al., 2007]. Ретроспективний аналіз 23 тис. хворих, які протягом року отримували андроген-депривaційну терапію, показав зростання на 20% ризику серйозних серцево-судинних ускладнень [Saigal et al., 2007].

Нестероїдні антиандрогени конкурентно пригнічують зв'язування андрогенів з андрогеновими рецепторами. Тому сироваткова концентрація тестостерону у такому випадку не знижується і, навіть, може зростати. Використання стероїдних антиандрогенів навпаки призводить до суттєвого зниження вмісту тестостерону в крові і, як наслідок,викликає супресію лібідо і еректильну дисфункцію [Leahy, 2008].

Серед нестероїдних антиандрогенів бікалутамід є найбільш вивченим препаратом. Порівняно з агоністами гонадотропін-рилізінг гормону, при використанні бікалутаміду в якості монотерапії накопичення жирової тканинине спостерігали, щільність кісток зростала. Загалом фіксували невелику кількість небажаних реакцій як в експерименті, так і в клініці [Lefort et al., 2005; Seiber et al., 2004].

З побічних реакцій при прийомі бікалутаміду найчастіше визначали гінекомастію та напруження грудних залоз (70-80%). У 20% спостерігали імпотенцію, рідко - нудоту, діарею, приливи жару [Tyrell et al., 2005].

Гепатотоксичність досить серйозна проблема при застосуванні антиандрогенів. Однак, порівняно з нілутамідом, флутамідом і ципротероном, бікалутамід досить рідко викликає ураження печінки [Wirth et al., 2007].

За даними C.J. Tyrrel et al. [2006] переносимість бікалутаміда хороша навіть у високих дозах (300, 450 та 600 мг). При середній тривалості спостереження 5 років, не було суттєвої різниці у виживаємості серед хворих, що отримували бікалутамід, і пацієнтами після хірургічної кастрації. Дослідники не виявили значних змін ЕКГ через 4 і 12 тижнів лікування та після завершення терапії. Недоліком даного дослідження є невеликі групи пацієнтів.

Таким чином, хворий приймав відносно безпечний препарат. Але наявність кількох факторів ризику (похилий вік, ІХС, відкрита черепно-мозкова травма, брадікардія) спровокували медикаментозно-індуковане подовження інтервалу QT та пароксизмальну поліморфну шлуночкову тахікардію.

Слід відмітити деякі особливості фармакокінетики не стероїдних антиандрогенів. Перш за все - це високий ступінь зв'язування з білком. У бікалутаміду цей показник складає:для рацемічної суміші 96%, а для (R-)-енантіомеру 99,6%. А як ми пам'ятаємо, фармаколог-

ічний ефект викликає тільки вільна фракція препарату - та яка не зв'язана з білком. Отже, і терапевтичні, і побічні реакції бікулатаміду зумовлені тільки 0,4-4 % від його загальної кількості в крові.

Така фармакокінетична особливість збільшує ймовірність конкурентної взаємодії з іншими лікарськими засобами, що мають високий ступінь зв'язування з білками. Тому при застосуванні антиандрогенів із варфарином, фенітоїном, теофіліном концентрація останніх у вільному, незв'язаному з білками крові стані, може зростати, що, в свою чергу, спричинить побічні реакції [Canadian, 2015].

Друга особливість бікулатаміду - це достатньо тривалий період напіввиведення - до 7 днів. Така фармакокінетика, при відсутності специфічного антидота до бікалутаміду, значно ускладнює надання медичної допомоги пацієнтам, у яких виникли побічні реакції.

При поступленні у кардіологічне відділення, у хворого на ЕКГ синусовий регулярний ритм з частотою 73 за 1 хв., інтервал QT складав 600 мс (рис. 2). Збільшити частоту серцевих скорочень до 73 за 1 хв. вдалось атропіном, але ефект був не тривалим. В середньому синусовий ритм коливався від 55 до 651 хв. Спостерігалась чітка кореляція - зі зниженням частоти серцевих скорочень подовжувався інтервал QT. І коли ЧСС знижувалась менше 60 за 1 хв., а тривалість інтервалу QT зростала більше 800 мс у хворого виникав напад поліморфної шлуночкової тахікардії. В перші 8 год. перебування їх було близько 40. Введення препаратів магнію, калію, лідокаїну, β-адреноблокаторів та атропіну було не ефективне ні для профілактики, ні для купування пароксизмів. Напади купувались лише за допомогою електричної кардіоверсії.

Детальний аналіз біохімічних показників не виявив у нашого хворого патології видільних органів. Після проведення усіх необхідних заходів у відділенні нейрохірургії та кардіології ЕКГ-картина не покращилась. Впертий характер аритмії при нормалізації стану з боку ЦНС вказував на суттєвий вклад іншого чинника. Було зроблено припущення про медикаментозний характер аритмії, а саме, застосування бікалутаміду.

Враховуючи особливості фармакокінетики препарату, для зниження вільної фракції препарату в крові, було введено альбумін 200 мл. Напади TdP припинилися незадовго до завершення інфузії препарату. На ЕКГ - синусова брадікардія з ЧСС 55 на 1 хв., інтервал QT700 мс. Але період напіввиведення альбуміну значно коротший, ніж у бікалутаміду. І після виведення білкового препарата існувала висока ймовірність поновлення пароксизмів поліморфної шлуночкової тахікардії. Проте, цей захід дозволив виграти час для іншого втручання. Поскільки існувала чітка кореляція між брадікардією, подовженням інтервалу QT і нападами пароксизмальної поліморфної шлуночкової тахікардії, то було вирішено імплантувати тимчасовий кардіостимулятор для нав'язування частоти вищої за ту, при якій виникали напади тахікардії. За три наступні доби, на фоні нав'язаного ритму з ЧСС 75 за 1 хв., пароксизмів тахікардії при моніторуванні зареєстровано не було. Але при спробі зменшення частоти нав'язаного ритму менше 60 за 1 хв., виник напад поліморфної шлуночкової тахікардії. Напад знято за допомогою електричної кардіоверсії. З урахуванням тривалого періоду напіввиведення бікулатаміду, та високої ймовірності рецидиву пароксизмі шлуночкової тахікардії, пацієнту імплантовано постійний водій ритму. В подальшому напади TdP не реєструвались. Пацієнт був виписаний із стаціонару в задовільному стані з рекомендацією провести корекцію андроген-деприваційної терапії та регулярно контролювати ЕКГ на тлі будь-яких лікарських засобів.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При застосуванні як кардіологічних засобів, так і препаратів інших груп, слід пам'ятати про можливість розвитку потенційно фатальних порушень ритму серця і слідкувати за тривалістю інтервалу QT. Безсимптомне подовження інтервалу QT понад 500 мс є предиктором ризику розвитку TdP. За наявності додаткових факторів ризику (похилий вік, жіноча стать, ішемія міокарду чи інфаркт міокарду, серцева недостатність, дисбаланс електролітів, брадікардія, тощо) навіть потенційно безпечні препарати можуть провокувати небезпечні порушення ритму серця.

2. У хворих зі злоякісними новоутвореннями подовження інтервалу QT спостерігається значно частіше. У 16-36% випадків такі пацієнти мають різноманітні зміни на ЕКГ і, на додачу, коморбідну патологію, включаючи структурні зміни в міокарді, ниркову чи печінкову дисфункцію [Blower et al., 2005].

Часто окрім специфічних ліків, приймають велику кількість інших препаратів, взаємодію з якими треба враховувати.

Список літератури

Adipocytokines, obesity, and insulin resistance during combined androgen blockade for prostate cancer / M.R. Smith, H. Lee, M.A. Fallon, D.M. Nathan // Urology. - 2008. - № 71. - P. 318-322.

AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society / P.M Rautaharju, B. Surawicz, L.S. Gettes [et al.] // Circulation. - 2009. - № 119. - P. e241-e250.

Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality / H.K. Tsai, A.V. D'Amico, N. Sadetsky [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. - 2007. - № 99. - P. 1516-1524.

Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer / C.S. Saigal, J.L. Gore, T.L. Krupski [et al.] // Cancer. - 2007. - № 110. - P. 1493-1500.

Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer and Cardiovascular Risk: A Science Advisory From the American

Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association Endorsed by the American Society for Radiation Oncology / G. N. Levine, A. V. D'Amico, P. Berger [et al.] // Circulation. - 2010. - № 121 (6). - P. 833-840.

Bicalutamide ('Casodex') 150 mg in addition to standard care in patients with nonmetastatic prostate cancer: updated results from a randomised double-blind phase III study (median followup 5.1 y) in the early prostate cancer programme / M. Wirth, C. Tyrrell, K. Delaere [et al.] // Prostate Cancer Prostatic Dis.V. - 2005. - № 8. - P. 194-200.

Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer / P.R. Sieber, D.L. Keiller, R.J. Kahnoski [et al.] // J. Urol. - 2004. - № 171. - P. 2272-2276.

Canadian Cancer Society.Hormonal therapy for prostate cancer. © 2015. [cited 28 Jan 2015] Accessed from: http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/prostate/treatment/hormonal-therapy/?region=bc

Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management / E. Yeh // J. Am. Coll. Cardiol. - 2009. - № 53 (24). - P. 2231-2247.

Causes of death in men undergoing androgen suppression therapy for newly diagnosed localized or recurrent prostate cancer / A.V. D'Amico, M.H. Chen, A.A. Renshaw [et al.] // Cancer. - 2008. - № 113. - P. 3290-3297.

Comparative effects of bicalutamide versus orchidectomy on bone mineral density, bone remodelling and bone biomechanics in healthy rats / M. Lefort, M.D. Curiel, M.T. Carrascal [et al.] // Urol. Int. - 2005. - № 74. - P. 301-307.

Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized / P. Blower, R. de Wit, S. Goodin, M. Aapro // Crit. Rev. Oncol. Hematol. - 2005. - № 55 (2). - P. 117-142.

Drug-induced QT Interval Prolongation Mechanisms and Clinical Mana-gement / S. Nachimuthu, M.D. Assar, J.M. Schussler [et al.] // Ther. Adv. in Drug Safe. - 2012. - № 3 (5). - P. 241-253.

Electrocardiographic QT interval and mortality: a metaanalysis / Y. Zhang, W.S. Post, E. Blasco-Colmenares [et al.] // Epidemiology. - 2011. - Vol. 22 (5). - P. 660-670.

Heist E. K. Drug-induced proarrythmia and use of QTc prolonging agents: Clues for clinicians / E.K. Heist, J.N. Ruskin // Heart Rhythm. - 2005. - № 2 (11). - P. 1-8.

High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: Results of the QT in Practice (QTIP) Study / D. Pickham, E. Helfenbein, J.A. Shinn // Critical Care Medicine. - 2012. - № 2 (40). - P. 394-399.

Isbister G. K. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice / G.K. Isbister, C.B. Page // Br. J. Clin. Pharmacol. - 2013. - № 76. - P. 48-57.

Kannankeril P. Drug-induced long QT syndrome / P. Kannankeril, D.M. Roden, D. Darbar // Pharmacol Rev. - 2010. - № 62 (4). - P. 760-781.

Leahy Y. Risk of metabolic syndrome, cardiovascular disease, and diabetes in androgen deprivation therapy / Y. Leahy // Clin. J. Oncol. Nurs. - 2008. - № 12. - P. 771-776.

Liew R. Electrocardiogram-Based Predictors of Sudden Cardiac Death in Patients With Coronary Artery Disease / R. Liew // Clin. Cardiol. - 2011. - № 34 (8). - P. 466-473.

Race and gender variation in the QT interval andits association with mortality in patients with coronary artery disease: Results from the Duke Data bank for Cardiovascular Disease (DDCD) / E.S.B. Williams, K.L.B. Thomas, S.B. Broderick [et al.] // Am Heart J. - 2012. - №1 64 (3). - P. 434-441.

Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men / N. Pitteloud, V.K. Mootha, A.A. Dwyer [et al.] // Diabetes Care. - 2005. - № 28. - P. 1636-1642.

Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsades de pointes: An overview / F. De Ponti, E. Poluzzi, A. Cavalli [et al.] // Drug Saf. - 2002. - № 25. - P. 263-286.

Saylor P. J. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer / P. J. Saylor, M. R. Smith // J. Urol. - 2009. - № 181. - P. 1998-2006.

Segal E. Oral chemotherapy food and drug interactions: a comprehensive review of the literature / E. Segal // J. Oncol. Pract. - 2014. - № 10 (4). - P. 255-268.

Tolerability, efficacy and pharmacokinetics of bicalutamide 300 mg, 450 mg or 600 mg as monotherapy for patients with locally advanced or metastatic prostate cancer, compared with castration / C.J. Tyrrell, P. Iversen, T. Tammela // BJU Int. - 2006. - № 98 (3). - P. 563-572.

vanNoord C. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation / C. vanNoord, M. Eijgelsheim, B.H.Ch. Stricker // British Journal of Clinical Pharmacology. - 2010. - № 70 (1). - P. 16-23.

Стопинчук А.В., Коновалова Н.В.

МЕДИКАМЕНТОЗНО ИНДУЦИРОВАННОЕ УДЛИНЕНИЕ ИНТЕРВАЛА QT, КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Резюме. *В статье представлен клинический случай развития синдрома удлинения интервала QT, осложненный полиморфной желудочковой тахикардией с синдромом Морганьи-Адамса-Стокса на фоне приема бикалутамида. Приведен детальный аналіз всех факторов риска этого нарушения ритма сердца. Раскрыто лечение аритмии с учетом особенностей фармакокинетики препарата.*

Ключевые слова: *интервал QT, полиморфная желудочковая тахикардия, бикалутамид, фармакокинетика, степень связывания с белком.*

Stopinchuk O., Konovalova N.

DRUG-INDUCED LONGQTSYNDROME, CLINICAL CASE

Summary. *The clinical case of the prolongation QT syndrome, complicated by polymorphic ventricular tachycardia in patient receiving bicalutamide was estimated in the article. The detailed analysis of the risk factors of cardiac arrhythmias wasproduced. The treatment of arrhythmia, taking into account characteristics of the pharmacokinetics of thedrug was described.*

Key words: *interval QT, polymorphic ventricular tachycardia, bicalutamide, protein binding.*

Рецензент - д.мед.н., проф. Яковлева О.О.

Стаття надійшла до редакції 29.06.2015 р.

Стопінчук Олександр Васильович - к.мед.н., доц. кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 093 710-03-58

Коновалова Ніна Володимирівна - к.мед.н., доц. кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 098 921-67-80; nina_konovalova@yahoo.com