

1. Айзенберг А. А., Лещинская Я. С., Поволоцкая Г. М. В кн.: «Кислородная недостаточность». Киев, 1963.
2. Гуревич М. И., Берштейн С. А., Повжитков М. М. В кн.: «Кислородный режим организма и его регулирование». Киев, 1966.
3. Гуревич М. И., Берштейн С. А. Основы гемодинамики. Киев, 1979.
4. Касымов А. Х., Лещенко Н. А., Ли М. И., Роттердамская О. М., Курьязов Р. К., Камалова Г. А., Перцовская А. Р. Кровообращение, XIII, 5, 1980, 43—49.
5. Касымов А. Х., Лещенко Н. А., Роттердамская О. М., Курьязов Р. К., Бабаханова В. Б. Медицинский журнал Узбекистана, 1980, 8, 69—76.
6. Касымов А. Х., Гутникова А. Р., Роттердамская О. М. Медицинский журнал Узбекистана, 1983, 3, 10—13.
7. Константинов Б. А. Физиологические и клинические основы хирургической кардиологии. Л., 1981.
8. Меерсон Ф. З. Гиперфункция, гипертрофия, недостаточность сердца. М., Берлин, 1968.
9. Меерсон Ф. З. Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная недостаточность. М., 1975.
10. Мухарлямов Н. М. Ранние стадии недостаточности кровообращения, М., 1978.
11. Орлова Н. Н. Бюлл. экспер. биол. и медиц., 1981, 92, 9, 279—281.
12. Роттердамская О. М. Кровообращение, XIII, 1, 1980, 8—14.
13. Фролькис Р. А. Кардиология, 1984, 1, 76—80.
14. Фетисова Т. В., Фролькис Р. А. Биохимия инфаркта миокарда. Киев, 1976.
15. Чантурая О. А., Гегенава Л. С., Эрабзе Н. Г., Пепанашвили Н. Г., Таргамадзе М. У., Кочиева Т. И., Махарашвили Н. З. В кн.: «Актуальные проблемы кардиологии». Тбилиси, 1980, 131—139.
16. Шульженко В. С. Динамика сократительной способности и диастолического тонуса миокарда в условиях острой ишемии. Куйбышев, 1974.
17. Vassaler M. B., Liou F., Visscher M. B. J. Physiol., London, 1971, 216, 111—127.
18. Drake A. S. J. Physiol. (Gr. Brit.), 1979, 289, 89—90.
19. Dumcombe W. Biochem. J., 1963, 88, 7.
20. Fleming A. W., Fetheridge M. L., Jenkins E. B. Amer. Surg., 1975, 41, 4, 214—220.

А. А. ЗЕЛЕНИН

УДК 616.12—008.46

## ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ДИГОКСИНА И АКТИВНОСТИ МЕМБРАННОЙ Na-K-АТФ-АЗЫ У БОЛЬНЫХ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Сложность проведения адекватной дигитализации больных старческого возраста с недостаточностью кровообращения общеизвестна. Причиной более частых, по сравнению с больными молодого возраста, гликозидных интоксикаций является сниженная толерантность этой категории больных к сердечным гликозидам. Одной из причин сниженной толерантности к гликозидам служит изменение фармакокинетики препарата в старости. Первые работы в этой области [1, 4] показали заметное повышение концентрации дигоксина плазмы у больных старческого возраста, по сравнению с группой больных молодого возраста, при равных вводимых дозах препарата.

*Материал и методы.* Нами проведено изучение фармакокинетики дигоксина в комплексе с исследованием активности и чувствительности к дигоксину мембранной Na-K-АТФ-азы у 48 больных с недостаточ-

ностью кровообращения IIA—IIB степени в возрасте 60—80 л. Контрольную группу составили 43 человек в возрасте 35—40 лет с аналогичной степенью недостаточности кровообращения. Концентрация дигоксина плазмы определялась радиоиммунологическим методом с помощью тест-наборов «Digoxin RIA kit» фирмы «Amersham». Радиометрия проб проводилась на гамма-счетчике «Mini-Gamma» (LKB Wallac). Построение калибровочного графика и подсчет результатов проводились с помощью «Data Vox» по программе № 6. Фармакокинетические параметры (объем распределения, период полувыведения, клиренс дигоксина) вычислялись после внутривенной нагрузочной дозы 0,5 мг препарата на основе двухкамерной математической модели.

До приема больными дигоксина в исследованиях *in vitro* определялась активность и чувствительность специфического рецептора гликозидов—мембранной Na-K-АТФ-азы эритроцитов больных при добавлении стандартных растворов дигоксина. Метод основан на факте ингибирования мембранной Na-K-АТФ-азы дигоксином, что приводит к уменьшению вхождения ионов  $K^+$  в эритроцит. В биологических средах используемый нами изотоп  $^{86}Rb$  ведет себя аналогично ионам  $K^+$ . Активность ферментной системы оценивалась по скорости прохождения  $^{86}Rb$  через мембрану эритроцита без добавления дигоксина. Чувствительность энзима оценивалась по степени ингибирования вхождения изотопа  $^{86}Rb$  в эритроциты больных при добавлении стандартных растворов дигоксина. Измерение радиоактивности аккумулярованного  $^{86}Rb$  проводилось на фотопике гамма-квантов (1,088 МэВ). По полученным результатам вычислялась концентрация дигоксина, ингибирующая 30% от начальной активности Na-K-АТФ-азной системы.

У всех больных, кроме тщательного клинического наблюдения, ЭКГ контроля, исследовалась клубочковая фильтрация с помощью  $^{169}Y$  в-ЭДТА.

*Результаты.* Концентрация дигоксина плазмы через 24 часа после внутривенной нагрузочной дозы 0,5 мг была выше в группе больных пожилого и старческого возраста ( $0,9 \pm 0,3$  нг/мл) по сравнению с контрольной группой ( $0,4 \pm 0,2$  нг/мл;  $P < 0,05$ ).

Полученные данные показывают уменьшение объема распределения дигоксина в группе больных пожилого и старческого возраста ( $375 \pm 23$  л против  $560 \pm 50$  л в контрольной группе;  $P < 0,01$ ). Причем найдена обратная корреляционная зависимость между возрастом и объемом распределения препарата ( $r = -0,7260$ ;  $P < 0,01$ ). Период полупериода элиминации дигоксина с возрастом увеличивался и составлял  $56 \pm 6$  часов (в контрольной группе  $37 \pm 3$  часа). Клиренс дигоксина существенно уменьшался ( $76 \pm 10$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>—контрольная группа,  $48 \pm 8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>—исследуемая группа).

После исследования фармакокинетических параметров дигоксина проводимые у больных исследования клубочковой фильтрации с  $^{169}Y$  в-ЭДТА показали статистически значимое уменьшение этой величины в исследуемой группе— $76 \pm 10$  мл/мин ( $128 \pm 12$  мл/мин в кон-

трольной группе;  $P < 0,001$ ). Причем установлена обратная зависимость между концентрацией дигоксина плазмы и величиной клубочковой фильтрации. Так, при поддерживающей дозе 0,5 мг и клубочковой фильтрации 50 мл/мин концентрация дигоксина плазмы составила 2,5 нг/мл. При величине клубочковой фильтрации, равной 70 мл/мин, концентрация дигоксина составила 1,4 нг/мл.

Активность мембранной Na-K-АТФ-азы, определяемая в исследованиях *in vitro* у больных старческого возраста, оказалась сниженной по сравнению с контрольной группой на 19%. Причем установлена прямая корреляционная зависимость между активностью мембранной Na-K-АТФ-азы и возрастом ( $r = 0,6985$ ;  $P < 0,05$ ). На фоне сниженной активности фермента происходило более быстрое его ингибирование при меньших стандартных концентрациях дигоксина. Рассчитанная по кривым ингибирования фермента, концентрация дигоксина, ингибирующая 30%, была статистически достоверно ниже у больных пожилого и старческого возраста ( $7 \pm 2$  нг/мл) по сравнению с больными в возрасте 35—40 лет ( $11 \pm 1,5$  нг/мл;  $P < 0,01$ ).

**Обсуждение.** Как следует из представленных результатов, фармакокинетика дигоксина у больных пожилого и старческого возраста серьезно страдает в фазе выведения препарата. Это следует из результатов исследования фармакокинетических параметров периода полуэлиминации, клиренса дигоксина, зависимости величины клубочковой фильтрации от возраста и зависимости концентрации дигоксина от величины клубочковой фильтрации. Нарушение этого этапа фармакокинетики в конечном счете является одной из причин повышения концентрации дигоксина плазмы через 24 часа у больных пожилого и старческого возраста [2, 3, 5—7].

Полученные нами результаты свидетельствуют, что снижение толерантности к дигоксину у больных старческого возраста обусловлено не только изменениями фармакокинетики препарата, но и измененным рецепторным ответом мембранной Na-K-АТФ-азы. Причем изменения активности мембранной Na-K-АТФ-азы могут, по-видимому, изменять фармакокинетику дигоксина.

Ижевокий государственный медицинский институт

Поступила 18/XII 1983 г.

Ա. Ա. ԶԵՆԵՆ

ԴԻԳՈՔՍԻՆԻ ԵՎ Na—K—ԱՆՅ—ԱԶԻ ՄԵՄԲՐԱՆԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ  
ՅԱՐՄԱԿՈԿԻՆԵՏԻԿԱՅԻ ՏԱՐԻՔԱՅԻՆ ՓՈՓՈՆՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԱՐՅԱՆ  
ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ԱՆՔԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՄԲ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Արյան շրջանառության անբավարարությամբ հիվանդների մոտ հայտնաբերված են դիգոքսինի ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշների տարբերակային փոփոխություններ և Na—K—անջ-ազի հատուկ գլխողիզային ռեցեպտորի զգացողության և ակտիվության փոփոխություններ:

## Age Changes of Pharmacokinetics of Digoxin and Activity of NA-K-ATP-ase Membranes in Patients With Circulatory Insufficiency

### Summary

In patients with circulatory insufficiency there are revealed age changes of digoxin pharmacokinetic parameters and changes of the activity and sensibility of the specific glycoside receptor—Na-K-ATP-ase.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Коркушко О. В., Орлов П. А. Тер. архив, 1973, 11, 3, 85—87.
2. Akera T. Science, 1977, 198, 4317, 569—574.
3. Cowie J. R. Med. Lab. Sci., 1979, 36, 339—352.
4. Ewy G. A., Kapadia G. G., Yaol et al. Circulation, 1969, 39, 449—453.
5. Platt D., Schocch P. Mechanism of Ageing and Development, 1974, 3, 245—252.
6. Reuning R. H., Sams R. A., Notari R. E. J. Clin. Pharmacol., 1973, 13, 127—141.
7. Schwartz A. Circ. Res., 1976, 39, 1, 2—7.

УДК 616.12—089.154—092.9

А. Т. ЛАЦИС, А. Я. ОЗОЛС, У. В. КАЛНИНЬШ, Г. Х. ПУЛМАНЕ

### ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗНЫХ ВИДОВ КАРДИОПЛЕГИИ

Хирургическая коррекция врожденных пороков сердца связана с применением искусственного кровообращения, используя как нормотермическую, так и гипотермическую перфузию. Однако хирургическое вмешательство на сердце связано не только с необходимостью создания сухого операционного поля, но и релаксации миокарда. Такие условия создают разные способы кардиopleгии при пережатой восходящей аорте.

Первые сообщения по этому вопросу относятся к 1955 г., когда Melrose и соавт. [8] предложили методику остановки сердца путем введения в коронарные артерии раствора калия. В 1959 г. Schumway и соавт. [12] предложили наружное охлаждение сердца комбинировать с фармакологической кардиopleгией [5, 10, 11].

Однако рост числа вмешательств на «сухом» сердце сопровождается увеличением частоты развития миокардиальной недостаточности, которая продолжает оставаться одной из главных причин смерти больных после открытых операций [4].

Нам не удалось найти сообщений о подробном изучении ЭКГ после применения кардиopleгии, особенно у детей. В научной литературе имеются отдельные сообщения об изменениях ЭКГ при кор-