

Н. Л. АСЛАНЯН, С. Л. БОЛЯН, Р. Д. ПАРСЯН

ХРОНОФАРМАКОЛОГИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ ФУРОСЕМИДА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМ МИТРАЛЬНЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Исследовалась хроноэффективность различных доз фуросемида при ревматическом митральном пороке сердца. Установлены изменения суточных ритмов выделения мочи, натрия, калия, что выражается десинхронизацией по частоте и смещением акрофазы ритмов.

Хроническая недостаточность кровообращения (НК)—одно из наиболее серьезных осложнений патологии сердца.

При проведении терапии недостаточности сердца необходимо учитывать биологические ритмы организма, а также ритмологический характер чувствительности организма к воздействию терапевтических средств.

При заболеваниях биологические ритмы человека могут существенно изменяться, что сказывается в сдвиге во времени акрофазы ритма, уменьшении или увеличении его амплитуды. Это ухудшает течение болезни, служит неблагоприятным прогностическим признаком и диктует необходимость применения особых лечебных мероприятий.

У человека обнаружены периодические изменения чувствительности к ряду фармакологических препаратов, гормонов и биологически активных веществ. Например, более высокая чувствительность человека к пенициллину зарегистрирована в вечерне-ночные часы. Это позволяет заключить, что аллергические заболевания в большей мере зависят от хронобиологических закономерностей, а для использования фармакологических средств необходимо знать их действие в зависимости от времени суток [7].

Несомненно, конечной целью хронобиологических исследований является хронотерапия—лечение болезней с учетом реакции организма в зависимости от времени воздействия терапевтическими средствами, основанная Хальбергом (по [4]). В этом отношении важны хронобиологические исследования лекарственных средств, начатые лишь в последние годы [1]. Многие исследователи считают, что лечение заболеваний с учетом биологических ритмов физиологически наиболее обосновано и правильно [5, 8].

С целью выявления хроноэффективности различных доз фуросемида (40 и 20 мг) при назначении его больным с ревматическим пороком сердца с НК IIA стадии нами у 120 больных были изучены изменения объема мочи и выделения электролитов с мочой при приеме препарата в разные часы. Все больные были женщины примерно одного возраста (в среднем 35—40 лет). Обследуемые были разделены на 15 групп по 8 человек в каждой. Хронофармакологическое действие фуросемида в дозе 20 мг было исследовано у 3 групп больных, а дозы 40 мг—у 12 групп больных по схеме, многократно-индивидуализированного исследования, разработанной в Институте кардиологии МЗ Арм. ССР [1].

Учитывая, что максимальное действие фуросемида наблюдается в течение 4—8 часов после приема [3], у каждого больного собирали шестичасовые порции мочи. У 4 больных контрольной группы, не принимавших фуросемид, было проведено индивидуальное исследование суточных ритмов объема мочи и выделения натрия и калия с мочой.

Математическая обработка биоритмологических данных проведена на ЭВМ «ЕС-1020» методом «индивидуальный косайнор» и «усредненно-групповой косайнор» [2].

Индивидуальные исследования суточных ритмов у больных контрольной группы показали, что статистически значимые на 95% уровне суточные ритмы выявляются редко и отличаются друг от друга большим разбросом акрофазы. Как следствие этого не выявлены также значимые суточные ритмы указанных показателей и по усредненно-групповому косайнору. Как видно из табл. 1, акрофаза указанных ритмов у больных контрольной группы колеблется от 13.00 до 16.00 часов. Примечательно, что если у указанных больных акрофазы суточных ритмов объема мочи и выделения натрия с мочой совпадают, то акрофаза суточного ритма выделения калия сдвинута на 3 ч. в сторону вечерних часов. Уровень ритма мочи равняется 96,84 мл/3 ч., натрия — 11,61, калия — 5,1 мэкв/3 ч.

Таблица 1

Параметры суточных ритмов выделения мочи, натрия и калия у больных контрольной группы (без приема фуросемида)

Параметры ритма	Моча, мл/3 ч.	Натрий, мэкв/3 ч.	Калий, мэкв/3 ч.
Уровень	96,84	11,61	5,1
Ошибка уровня	20,95	3,25	1,13
Амплитуда	16,86	3,64	0,51
95% доверительный интервал амплитуды	(-54,2; 87,31)	(-8,33; 15,5)	(-2,17; 3,18)
Акрофаза в градусах и часах	-207,25° 13,33	-208,99° 13,56	-251,56° 16,43
P	>0,05	>0,05	>0,05

У 3 групп больных, принимавших фуросемид в дозе 20 мг, акрофазы статистически значимых суточных ритмов хроноэффективности фуросемида (по выделению мочи и электролитов) колеблются от 10.31 до 13.12 (табл.2). Примечательно, что все указанные ритмы хроноэффективности синхронны. Из табл. 2 видно, что уровень ритма хроноэффективности по выделению мочи равняется 278,125 мл/3 ч., натрия — 28,39 мэкв/3 ч., калия — 11,95 мэкв/3 ч.

Сравнение данных табл. 1 и 2 показывает, что уровень ритмов хроноэффективности по объему мочи и выделению электролитов у больных, принимавших фуросемид в дозе 20 мг, статистически достоверно выше, чем уровень суточных ритмов объема мочи и выделения натрия и калия у больных, не принимавших фуросемид ($P < 0,01$).

Амплитуда указанных ритмов у больных, принимавших препарат, намного превышает амплитуду тех же ритмов у больных, не принимавших его— $P < 0,01$. Уровень хроноэффективности 20 мг фуросемида по выделению хлора с мочой составляет 56,4 мэкв/3 ч. и фосфора—321,15 мг/3 ч.

Таблица 2

Основные параметры суточных ритмов хроноэффективности фуросемида (20 мг) по выделению мочи, натрия, калия, хлора, кальция, магния и фосфора у больных с НК

Параметры	Моча, мл/3 ч	Натрий, мэкв/3 ч	Калий, мэкв/3 ч	Хлор, мэкв/3 ч	Кальций, мэкв/3 ч	Магний, мэкв/3 ч	Фосфор, мг/3 ч
Уровень ритма и средняя ошибка	278,125 22,0	28,39 1,07	11,95 3,162	56,4 8,25	4,15 0,65	2,655 0,45	321,15 82,3
Амплитуда и средняя ошибка	70,91 25,7	22,45 0,7	5,8 2,3	24,55 13,8	2,0 0,7	1,885 0,55	155,5 70,0
Акрофаза и 95% доверительный интервал в гра- дусах и часах, мин.	179,1° 11,57 (132,9°— 230,5°) 08.50— 15.36	193,2° 12,52 (169,9°— 208,1°) 11.18— 13.52	157,94° 10,31 (78,7°— 189,45°) 8.25— 12.37	188,3° 12,36 (130,3°— 221,0°) 8.43— 12.42	182,8° 12,11 (130,5°— 229,5°) 8.41— 15.18	197,8° 13,11 (105°— 257,5°) 7.00— 17.09	199,1° 13,12 (167,2°— 228°) 11.35— 15.02
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

При усредненно-групповом косайнор-анализе суточных ритмов хроноэффективности 40 мг фуросемида по выделению мочи, натрия, калия, кальция с мочой выявляются 95% статистически значимые ритмы (табл. 3).

Таблица 3

Основные параметры суточных ритмов хроноэффективности фуросемида (40 мг) по выделению мочи, натрия, калия, хлора, кальция, магния и фосфора у больных НК

Параметры	Моча, мл/3 ч	Натрий, мэкв/3 ч	Калий, мэкв/3 ч	Хлор, мэкв/3 ч	Кальций, мэкв/3 ч	Магний, мэкв/3 ч	Фосфор, мг/3 ч
Уровень ритма и средняя ошибка	286,5 32,4	38,75 7,6	16,65 (11,3— 26,9)	82,3 7,9	2,4 0,5	1,55 0,3	123,3 50,2
Амплитуда и средняя ошибка	87,25 37,7	14,15 4,1	5,8 2,3	23,9 12,1	0,7 0,22	0,45 0,23	49,7 43,0
Акрофаза и 95% доверительный ин- тервал в гра- дусах и ча- сах, мин.	—153,4° (104,1°— 241,4°) 10.23 (6.34— 16.10)	—262,1° (170,1°— 324,7°) 17.47 (11.94— 21.06)	—196,4° (152°— 271,8°) 13.10 (10.08— 18.06)	122,3° 08,15	129,9° (93,4°— 210,0°) 8.46 (6.23 —14.00)	—90,3° 6,02	44,2° 02,57
P	<0,05	<0,05	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05	>0,55

Акрофаза указанных суточных ритмов характеризуется большим разбросом (от 02.57 до 17.47), т. е. наблюдается десинхронизация меж-

ду ритмами хроноэффективности фуросемида по различным показателям.

Акрофаза суточного ритма хроноэффективности по выделению мочи у этих больных равняется 10 час. 30 мин. Как видно из вышеприведенного, в отличие от данных больных, принимавших фуросемид в дозе 20 мг, акрофазы суточных ритмов хроноэффективности по этим трем показателям (выделение мочи, натрия, калия) не совпадают (внутренняя десинхронизация). Уровень ритмов по объему мочи равняется 286,65 мл/3 ч., что, как и следовало ожидать, статистически достоверно выше по сравнению с данными больных контрольной группы ($P < 0,01$). Уровень ритма хроноэффективности по выделению хлора с мочой составляет 82,3 мэкв/3 ч., кальция — 2,4 мэкв/3 ч., магния — 1,55 мэкв/3 ч., фосфора — 123,3 мг/3 ч. (табл. 3).

Наибольший интерес представляет сравнение ритмологических данных больных, принимавших фуросемид в дозе 20 мг, с ритмологическими данными больных, принимавших фуросемид в дозе 40 мг. Мы отметили, что фуросемид в дозе 20 мг не вызывает такой десинхронизации ритмов хроноэффективности по показателям водно-электролитного ритмостаза, как доза 40 мг, между тем различия между уровнями выделения мочи, натрия, калия и хлора статистически недостоверны ($P > 0,05$).

Однако наблюдается статистически достоверное ($P < 0,05$) различие между уровнями выделения с мочой фосфора и магния. Причем в обоих случаях эти значения у больных, принимавших 20 мг фуросемида, превышают значения у больных, принимавших 40 мг фуросемида (табл. 2, 3). Аналогичные результаты сравнительного анализа амплитуды ритмов хроноэффективности фуросемида по указанным электролитам указаны в табл. 2, 3.

Таким образом, хронофармакологические исследования ведут к новому подходу при терапии НК. Достижения хронофармакологии позволяют сократить количество лекарств в определенные часы суток для получения дифференцированного фармакологического эффекта.

Институт кардиологии им. Л. А. Оганесяна

МЗ Арм. ССР.

Поступила 22/III 1983 г.

В. И. АСЛАНЯН, В. И. ЗОЛТАН, Н. Г. ФАРУЗЯН

**ՖՈՒՐՈՍԵՄԻԴԻ ՏԱՐԲԵՐ ԴՈՋԱՆԵՐԻ ԽՐՈՆՈՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒ-
ԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԻ ՌԵԿՄԵՏԻԿ ՄԻԹՐԱԿԱՆ ԱՐԱՏՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ ԱՐՅԱՆ
ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅԱՆ ԴԵՊՈՒՄ**

Ֆուրոսեմիդի տարբեր դոզաների (40 և 20 մգ) խրոնոէֆեկտիվութիւնը հայտնաբերելու նպատակով, օրվա տարբեր ժամերին ընդունելու դեպքում, հիվանդների մոտ հետազոտված է մեզի քանակի փոփոխութիւնը և էլեկտրոլիտների արտահանումը մեզով: Բիոռիթմոլոգիական հետազոտութիւնը կատարված է բազմանդամ-անհատականացված մեթոդով: Հետազոտութիւնները ցույց են տվել, որ հիվանդների մոտ հայտնաբերված են մեզի, նատրիումի, կալիումի արտահանման օրվա ռիթմի փոփոխութիւն, որը արտահայտվում է

որից ահազանքի տեղաշարժով և դեպի խորնիզացիայով ըստ հաճախականության, Հիվանդներին ժամը 12-ին 20 մգ ֆուրոսեմիդ նշանակելիս նկատվել է մեզի և էլեկտրոլիտների մաքսիմալ քանակի արտահանում, իսկ 40 մգ-ի դեպքում՝ մեզի առավելագույն արտահանումը առաջացել է ժամը 10.23-ին նշանակելու դեպքում, նաորիումինը՝ 17.30-ին, կալիումինը՝ 13.30-ին, ալսինքն նկատվում է ֆուրոսեմիդի խորնոէֆեկտիվության ճեղքում տարբեր էլեկտրոլիտների արտահանման խնդրում:

N. L. ASLANIAN, S. L. YEOLIAN, R. D. PARSIAN

CHRONOPHARMACOLOGY OF DIFFERENT DOSES OF FUROSEMID IN PATIENTS WITH RHEUMATIC MITRAL VALVE DISEASES WITH CIRCULATORY INSUFFICIENCY

The changes in the urine quantity and excretion of electrolytes with the urine have been studied in patients with rheumatic mitral heart diseases of the IIA stage combined with circulatory insufficiency taking furosemid at different times during the day. The studies revealed that there are observed changes in the daily rhythms of the urine, sodium and potassium excretion.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Асланян Н. Л., Багдасарян Р. А., Шухян В. М., Ерицян Г. Ж. Методика исследований биологических ритмов в клинике. Методические рекомендации. Ереван, 1978.
2. Багдасарян Р. А., Асатрян Д. Г. Косайнор-анализ биологических ритмов. Методические рекомендации под редакцией Н. Л. Асланяна. Ереван, 1979.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М., 1973.
4. Романов Ю. А. Медицинская газета, 103 (3717) (28.12), 1977.
5. Таболин В. А., Ботвиньев О. К., Челидзе Н. К. Кардиол., 1977, 2, стр. 9.
6. Aslanian N. L. et al. Chronobiologia, 1978, 5, 187.
7. Reinberg A. J. Miroure Montpellier, 197, 127.
8. Reiberger A. Circadian chronopharmacology Ann. Rev. Pharmac., 1971, 2, 455.

УДК 616.71—001.5—089.84+616.71—089.84#

И. А. ОСЕПЯН, В. П. АЙВАЗЯН, Э. С. ГАРИБЯН

СТИМУЛЯЦИЯ ОСТЕОГЕНЕЗА КОСТНЫМ МАТРИКСОМ В РЕГЕНЕРАТЕ ОБЛАСТИ ЦИРКУЛЯРНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРИ УДЛИНЕНИИ КОНЕЧНОСТИ

Описано применение костного матрикса с целью стимуляции остеогенеза в регенерате, возникающем при удлинении конечности в области циркулярной резекции кости. Стержни костного матрикса укладываются в 2—3 паза, формирующиеся на уровне излома. Конечность фиксируется в аппарате для внеочаговой фиксации.

В проблеме лечения раневой инфекции у травматологических больных достигнуты значительные успехи. Разработка и внедрение в практику методов внеочагового остеосинтеза костей открыло широкие воз-