

Особенности фармакокинетики дигоксина у больных хронической сердечной недостаточностью и синдромом раздраженной кишки

С.В.Бабак, А.Т.Бурбелло, О.В.Калинина

СПбГМА им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: Хроническая сердечная недостаточность, синдромом раздраженной кишки, фармакокинетика, концентрация в плазме, дигоксин.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом многих сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность ХСН в мире составляет 1,5-2,0%. Среди лиц старше 65 лет она достигает 6-10%. Несмотря на значительные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность ХСН не только не снижается, но неуклонно возрастает. Рост заболеваемости связан с постарением населения развитых стран мира в связи с увеличением продолжительности жизни. Ожидается, что распространенность ХСН возрастет на 40-60% за следующие 20-30 лет. ХСН приводит к развитию легочной гипертензии и повышению давления наполнения правых отделов сердца, что может стать причиной застоя в печени и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Сниженная перфузия кишечника приводит к повышенной обсемененности слизистой оболочки кишечника и развитию дисбактериоза [1].

В настоящее время эффективность сердечных гликозидов в лечении хронической сердечной недостаточности доказана данными мультицентровых контролируемых исследований и мета-анализов [3]. По современным представлениям, назначение сердечных гликозидов внутрь клинико-фармакологически обоснованно лишь больным с ХСН, вызванной систолической дисфункцией левого желудочка. Проблема оптимальной и безопасной фармакотерапии сердечными гликозидами далека от совершенства и зависит от множества факторов [5].

Дигоксин, наиболее широко применяемый препарат из группы сердечных гликозидов, имеет узкий диапазон терапевтических доз. Полная абсорбция дигоксина зависит от времени его нахождения в кишечнике и перистальтики кишечника. По данным ряда авторов при снижении моторики ЖКТ биодоступность препарата максимальная, а при усиленной перистальтике минимальная [4].

Очевидность взаимосвязи проявления симптомов гликозидной интоксикации и концентрации дигоксина в плазме крови доказана в ряде клинических исследований. По результатам исследования DIG у 10-30 % пациентов с ХСН, получавших дигоксин, возникали симптомы гликозидной интоксикации. Это исследование подтвердило прямую связь между дозой и концентрацией дигоксина в крови и риском смерти больных ХСН.

При концентрациях дигоксина <1,0 нг/мл (при дозе 0,25 мг/сут) смертность была ниже средней, а дальнейший рост концентраций сопровождался ее увеличением. При концентрации дигоксина >2,0 нг/мл смертность составила 63,8% [2].

С целью выявления зависимости фармакокинетики дигоксина от функционального состояния и изменений микрофлоры кишечника нами были проанализированы истории болезни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с ХСН и сопутствующим синдромом раздраженной кишки (СРК). Клиническое состояние и эффективность лекарственной терапии оценивали по лабораторно-инструментальным данным (ЭКГ, ЭХО КГ, УЗИ брюшной полости, копрограмме, микробиологическому анализу содержимого кишечника и другим исследованиям). В 75% случаях пациенты страдали ИБС и ХСН III функционального класса (ФК) по NYHA, 25% – ИБС и ХСН II ФК по NYHA и у всех пациентов был СРК в течение нескольких лет. По результатам анализа кишечной микрофлоры у всех пациентов отмечалось снижение аэробных микроорганизмов, рост грам-отрицательной микрофлоры и дрожжей.

Все больные получали комплексную терапию: дигоксин (внутрь в суточной дозе 0,25 мг), эналаприл или периндоприл, 80% пациентов получали аспирин и индапамид, 75% – метопролол, варфарин и фуросемид.

Фармакокинетические исследования показали, что концентрация дигоксина в плазме крови была выше у больных ХСН III ФК по NYHA, по сравнению с больными ХСН II ФК по NYHA (1,32±0,22 нг/мл, и 0,95±0,23 нг/мл, соответственно, P=0,05). У пациентов с выраженными проявлениями СРК и нарушениями микрофлоры кишечника уровень дигоксина в плазме крови также был значительно выше, чем у больных с клинически не выраженными нарушениями (1,55±0,4 и 0,91±0,07 соответственно. P<0,05). Наличие неустойчивого стула существенно не влияло на содержание дигоксина в плазме крови. Так при диарейном синдроме оно колебалось от 1,7 нг/мл до 0,83 нг/мл а при запорах от 1,6 нг/мл до 0,91 нг/мл (P>0,05).

Таким образом, проведенный анализ выявил зависимость концентрации дигоксина в плазме крови и наличия у пациентов СРК. Нарушения микрофлоры кишечника могут приводить к изменению фармакокинетики дигоксина и служить

дополнительным фактором риска развития гликозидной интоксикации у больных с ХСН. Для обеспечения безопасности лечения пациентам с ХСН и СРК, длительно получающим дигоксин, необходимо контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови.

Литература

1. Артюнов Г.А., Кафарская Л. И., Власенко В.К. и др. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум. // *Сердечная недостаточность*. 2004. Т.5. № 5. С. 224-229.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. – «Media Medica», 2000.
3. Белоусов Ю.В., Упницкий А.А. Особенности фар-

макокинетики лекарственных средств при хронической сердечной недостаточности. Кафедра клинической фармакологии РГМУ, Москва. // *Сердечная недостаточность*. 2000. Т.1. № 4. С. 245-251.

4. Игнатъев И.В., Сычев Д.А., Андреев Д.А. и др. Ассоциация полиморфного маркера гена MDP1, кодирующего гликопротеин Р, с развитием симптомов дигиталисной интоксикации и повышением концентрации дигоксина в плазме крови пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии. // *Медицинская генетика*. 2005. Т.4. №12. С. 568-572.
5. Кулес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г. В. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – Москва, «Реафарм», 2004.

Characteristics of Digoxin Pharmacokinetics in Patients with Chronic Heart Failure and Irritable Bowel Syndrome

S.V.Babak, A.T.Burbello, O.V.Kalinina

St.Petersburg State Medical Academy of I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Key words: CHF, IBS, pharmacokinetics, plasma concentration, digoxin.

The studies of pharmacokinetics have demonstrated that the presence of IBS and disturbance of intestinal flora in patients with CHF influences digoxin plasma concentration and may become an additional risk factor for the development of glycoside intoxication. Drug monitoring has to be performed when digoxin is prescribed to such patients in a standard daily dose.