

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АНТИДОТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ КАРДИОТРОПНЫМИ СРЕДСТВАМИ

*В. Г. Сенцов, К. М. Брусин, С. Р. Рокин*

---

Уральская государственная медицинская академия  
(Екатеринбург)

---

Брадисистолический синдром при острых отравлениях часто осложняется гемодинамическими нарушениями и, таким образом, представляет серьезную опасность для больного. Обычно для учащения сердечного ритма в клинической практике используется атропин, однако он оказывается эффективен не для всех больных [4], так как у части больных вызывает развитие АВ-блокады I степени. Используемых для функциональной диагностики нарушений сердечной деятельности ЭКГ и мониторингования сердечного ритма в течение нескольких часов бывает недостаточно для правильного подбора средств фармакологической антидотной терапии.

Цель работы — оптимизация фармакологической коррекции нарушений ритма и проводимости у больных с острыми отравлениями ядами, вызывающими урежение сердечного ритма.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 183 больных, из них 90 — с острым отравлением клофелином, 70 — вератрином, 9 — сердечными гликозидами, 9 — верапамиллом, 5 — анаприлином.

Методика чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЭКС) является одним из вариантов электрофизиологического исследования сердца, значительно расширяющего возможности традиционной электрокардиографии. Это достаточно безопасный по сравнению с эндокардиальной стимуляцией метод исследования автоматизма и проводимости сердца, а также эффективный способ купирования реципрокных наджелудочковых тахикардий и замещения водителя ритма в случае остановки синусового узла. В кардиологической практике этот метод начали применять в начале 80-х гг., в нашей клинике с 1989 г.

В своих исследованиях мы пользовались методикой А. А. Киркутис и др. [1]. Для исследования функций синусового узла и синусово-атриальной проводимости определяли: время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное время восста-

новления функции синусового узла (КВВФСУ), время синоатриального проведения (ВСАП) по методу O. S. Narula et al. [3]. Для исследования атриовентрикулярной проводимости определяли: интервал от артефакта стимула до желудочкового ответа (St-v), точку Венкебаха (т. W), эффективный рефрактерный период (ЭРП) атриовентрикулярного (АВ) соединения. В норме ВВФСУ обычно меньше 1600 мс, КВВФСУ колеблется в пределах 375—525 мс, «половинное» ВСАП не превышает 200 мс, т. Венкебаха соответствует предсердной стимуляции 130 — 190 имп /мин [1].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Токсикогенная депрессия синусового узла чаще выявляется у больных с отравлением клофелином (42,7 %) и сердечными гликозидами (33,3 %), причем особенность при отравлении последними — формирование депрессии синусового узла при отсутствии брадикардии. Реже признаки депрессии синусового узла регистрируются при отравлении вератрином (19,4 %) и не выявляются у больных с отравлением анаприлином.

Синоатриальная блокада входа выявлена у 60 % больных с отравлением клофелином, у 59 % — с отравлением вератрином, у 33,3 % — с отравлением сердечными гликозидами. При отравлении анаприлином синоатриальная блокада входа регистрировалась у 2 из 5 больных. В то же время электрокардиографически синоатриальная блокада II степени выявлялась у 12 % больных с отравлением клофелином и у 5 % — с отравлением вератрином.

Наиболее выраженные нарушения атриовентрикулярной проводимости наблюдались у больных с отравлением верапамилом. Из 9 больных АВ-блокада I степени выявлена у одного больного, II степени — у двух, III степени — также у двух. Пропускная способность АВ-соединения снижена у 100 % больных с отравлением анаприлином, у 70 % — с отравлением клофелином, у 33 % — с отравлением сердечными гликозидами и у 20,5 % — с отравлением вератрином. У этих же больных увеличен эффективный рефрактерный период АВ-соединения. В то же время на ЭКГ регистрировали АВ-блокаду I степени у 9,3 % больных с отравлением клофелином, у 11,1 % — при отравлении вератрином, у 1 из 5 больных с отравлением анаприлином, АВ-блокаду II степени I-го типа — у 1,1 % больных при отравлении клофелином, у 8,6 % — при отравлении вератрином и у 1 из 9 больных с отравлением сердечными гликозидами.

Положительные результаты атропиновой пробы указывают на значительную роль вегетативной нервной системы в токсикогенном угнетении функций СУ при острых отравлениях клофелином [2] и вератрином.

При отравлении клофелином для коррекции выявленных нарушений пейсмекерной и проводящей функции сердца под контролем электрофизиологического исследования применяли следующие средства: атропин, астмопент, добутрекс, бутироксан и налоксон.

Блокатор М-холинергических рецепторов атропин вводили 36 больным с острым отравлением клофелином внутривенно струйно в дозе 0,02 мг/кг за 5 мин. Атропин эффективно купировал брадикардию у всех больных, а у 47,2 % вызвал синусовую тахикардию (ЧСС от 90 до 130 в 1 мин). Показатели ЭКГ и ЧпЭКС у больных до и после введения атропина представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Электрокардиографические и электрофизиологические показатели до и после применения атропина ( $M \pm m$ )**

Показатель	До атропина	После атропина	p
RR, мс	1115 ± 26	650 ± 23	<0,001
PQ, мс	155 ± 5	154 ± 4	>0,05
ВВФСУ <sub>max</sub> , мс	1761 ± 82	868 ± 37	<0,001
КВВФСУ <sub>max</sub> , мс	630 ± 70	211 ± 16	<0,001
ВСАП <sub>max</sub> , мс	219 ± 37	94 ± 6	<0,01
ВСАП <sub>min</sub> , мс	1 ± 24	72 ± 5	<0,01
St-v <sub>max</sub> , мс	270 ± 10	227 ± 8	<0,01
т. Венкебаха	120 ± 6	171 ± 5	<0,001
ЭРП <sub>max</sub> , мс	471 ± 34	299 ± 22	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2—5: p — достоверность отличий исследуемых показателей.

В среднем по группе частота ритма увеличилась на 41,7 % ( $p < 0,001$ ), максимальная величина постстимуляционной паузы снизилась на 50,7 % ( $p < 0,001$ ), а максимальное КВВФСУ — на 66,5 % ( $p < 0,001$ ). Нормализовались величины ВСАП: максимальное ВСАП сократилось с  $219 \pm 37$  до  $94 \pm 6$  мс,  $p < 0,01$ , минимальное — увеличилось с  $1 \pm 24$  до  $72 \pm 5$ ,  $p < 0,01$ .

Величина интервала PQ в исследуемой группе практически не изменилась ( $p > 0,05$ ), однако у одной больной на фоне учащения

ритма от 58 до 82 в минуту интервал PQ увеличился со 180 до 210 мс. Для улучшения атриовентрикулярной проводимости у больных с АВ-блокадой I степени атропин оказался неэффективен. Интервал PQ у таких больных после атропина составил  $182 \pm 11$  мс, а у больных с исходно нормальной величиной PQ —  $145 \pm 5$  мс ( $p < 0,01$ ). Максимальная величина интервала St-v уменьшилась на 15,9 % ( $p < 0,01$ ). ЭРП максимальный снизился после атропина на 36,5 % ( $p < 0,001$ ). Периодика Венкебаха наступала на частоте ЭКС  $171 \pm 5$  в минуту, что на 42,5 % выше, чем до атропина ( $p < 0,001$ ).

Осложнения наблюдались у двух больных: у одной больной после введения препарата на ЭКГ появились и сохранялись в течение 20 мин частые наджелудочковые экстрасистолы, короткие пароксизмы наджелудочковой тахикардии (RR — 500 мс). У другого больного зарегистрирован пароксизм мерцательной аритмии с частотой ритма от 150 до 55 в минуту. Синусовый ритм восстановился самостоятельно через 4 часа. Эти осложнения, вероятно, связаны с выраженной дизрегуляцией сердечного ритма, выявляемой математическим анализом практически у всех больных в течение 30 мин после введения атропина.

Результаты использования атропина позволяют сделать вывод, что данный препарат достоверно улучшает функцию СУ и проводимость в СА-зоне у больных с острым отравлением клофелином. Действие атропина на АВ-проводимость неоднозначно: повышение частоты стимуляции, при которой появляется периодика Венкебаха, свидетельствует об увеличении пропускной способности АВ-соединения, однако у больных с АВ-блокадой I степени не выявлено значимого сокращения интервала PQ, а у одной больной после введения атропина интервал PQ увеличился. Таким образом, вероятно, время АВ-проведения после введения атропина не изменилось.

Стимулятор  $\beta$ -адренорецепторов астмопент применяли в комплексе интенсивной терапии у 18 больных. Препарат вводили внутривенно капельно в дозе 0,02 мг/кг в 200 мл 0,9 % раствора NaCl за 20 мин.

Астмопент купировал брадикардию у всех больных, учащение ритма до 90—130 в минуту наблюдалось у 33,3 % обследованных. Усредненные показатели ЭКГ и ЧпЭКС представлены в табл. 2.

В среднем по группе величина кардиоцикла сократилась на 58,3 % ( $p < 0,001$ ). ВВФСУ снизилось на 42,8 % ( $p < 0,001$ ), а КВВФСУ — на

Таблица 2

Электрокардиографические и электрофизиологические показатели до и после применения астмопента ( $M \pm m$ )

Показатель	До астмопента	После астмопента	p
RR, мс	1274 ± 46	743 ± 39	<0,001
PQ, мс	153 ± 5	137 ± 5	<0,05
ВВФСУ <sub>макс.</sub> , мс	1979 ± 133	1131 ± 70	<0,001
КВВФСУ <sub>макс.</sub> , мс	698 ± 117	344 ± 56	<0,01
ВСАП <sub>макс.</sub> , мс	236 ± 6	106 ± 23	>0,05
ВСАП <sub>мин.</sub> , мс	48 ± 37	10 ± 25	>0,05
St-v <sub>макс.</sub> , мс	269 ± 16	237 ± 13	>0,05
т. Венкебаха	103 ± 8	168 ± 9	<0,001
ЭРП <sub>макс.</sub> , мс	470 ± 40	310 ± 41	<0,05

50,7 % ( $p < 0,01$ ). Только у одного больного (5,6 %) сохранились значения этих показателей, превышающие норму. Максимальная величина ВСАП снизилась после введения астмопента на 50,1 % ( $p < 0,05$ ). У 7 больных (38,9 %) на разных частотах стимуляции появлялись отрицательные значения ВСАП, в среднем по группе ВСАП минимальное уменьшилось с  $48 \pm 37$  до  $10 \pm 25$  мс ( $p > 0,05$ ). У 3 больных (16,7 %) на фоне введения астмопента появилась СА-блокада II степени, которая исчезла самостоятельно через 30—60 мин после прекращения введения препарата.

Интервал PQ у больных после применения астмопента сократился на 10,5 % ( $p < 0,05$ ), St-v — на 11,9 % ( $p > 0,05$ ). Точка Венкебаха возросла на 63,1 %, ( $p < 0,001$ ), а максимальный ЭРП снизился на 44 % ( $p < 0,05$ ).

У одной больной через 30 мин после введения астмопента на ЭКГ появилась желудочковая экстрасистолия — тригеминия с интервалом сцепления 400 мс при величине RR — 670 мс. Кроме того, наблюдалась косонисходящая депрессия сегмента ST на 2 мм в отведениях I, II, aVL, V<sub>3</sub>—V<sub>6</sub>. Нарушение ритма исчезло через 1 час, а депрессия ST сохранялась в течение 12 часов.

Таким образом, астмопент эффективно улучшал функцию СУ и АВ-проводимость у больных с острым отравлением клофелином, но в ряде случаев на фоне астмопента ухудшалась проводимость в СА-зоне.

Активатор  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\alpha_2$ -адренорецепторов добутрекс вводили 12 больным в течение 2—18 часов со скоростью 5—10 мкг/кг/мин. ЧпЭКС проводили через 30—40 мин от начала введения препарата.

Добутрекс купировал брадикардию у всех больных, у 33,3 % на фоне инфузии зарегистрирована ЧСС 90—120 в минуту. Данные ЭКГ и ЧпЭКС до и на фоне введения добутрекса представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Электрокардиографические и электрофизиологические показатели на фоне введения добутрекса ( $M \pm m$ )**

Показатель	До добутрекса	После добутрекса	p
RR, мс	1253 ± 88	703 ± 49	<0,001
PQ, мс	150 ± 12	118 ± 9	<0,05
ВВФСУ <sub>макс</sub> , мс	1587 ± 149	937 ± 54	<0,001
КВВФСУ <sub>макс</sub> , мс	528 ± 101	285 ± 29	<0,05
ВСАП <sub>макс</sub> , мс	157 ± 31	85 ± 10	<0,05
ВСАП <sub>мин</sub> , мс	-32 ± 67	-1 ± 36	>0,05
St-v <sub>макс</sub> , мс	238 ± 36	193 ± 3	>0,05
г. Венкебаха	105 ± 10	170 ± 11	<0,001
ЭРП <sub>макс</sub> , мс	401 ± 48	295 ± 20	>0,05

Величина исходного кардиоцикла уменьшилась на 43,9 % ( $p < 0,001$ ). Максимальное значение ВВФСУ в среднем по группе снизилось на 41 % ( $p < 0,001$ ), а КВВФСУ — на 46 % ( $p < 0,05$ ). Максимальное ВСАП уменьшилось на 45,9 % ( $p < 0,05$ ), но у 50 % больных на разных частотах ЭКС наблюдались значения ВСАП меньше нуля, минимальное ВСАП осталось отрицательным ( $-1 \pm 36$ ,  $p > 0,05$ ).

Величина интервала PQ уменьшилась на 21,3 % ( $p < 0,05$ ), St-v — на 18,9 % ( $p > 0,05$ ). Частота ЭКС, на которой наблюдалась периодика Венкебаха, возросла на 61,9 % ( $p < 0,001$ ), максимальное значение ЭРП снизилось на 16,4 % ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, на фоне введения добутрекса достоверно улучшались функция СУ, АВ-проводимость. Динамика проводимости в СА-зоне оказалась неоднозначной, у части больных на фоне добутрекса появлялась блокада входа СА-зоны.

Блокатор  $\alpha_2$ -адренорецепторов бутироксан вводили 12 больным с острым отравлением клофелином в дозе 0,5 мг/кг внутривенно

капельно в течение 20 мин в 200 мл 0,9 % раствора NaCl. Действие бутироксана проявлялось достоверным увеличением ЧСС через 10—15 мин введения. Усредненные показатели ЭКГ и ЧпЭКС при использовании бутироксана представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Электрокардиографические и электрофизиологические показатели до и после применения бутироксана ( $M \pm m$ )**

Показатель	До бутироксана	После бутироксана	p
RR, мс	1207 ± 73	852 ± 48	<0,001
PQ, мс	149 ± 6	133 ± 7	>0,05
ВВФСУ <sub>макс</sub> , мс	1653 ± 106	1204 ± 96	<0,01
КВВФСУ <sub>макс</sub> , мс	488 ± 67	307 ± 48	<0,05
ВСАП <sub>макс</sub> , мс	137 ± 14	120 ± 13	>0,05
ВСАП <sub>мин</sub> , мс	27 ± 20	34 ± 26	>0,05
St-v <sub>макс</sub> , мс	244 ± 36	189 ± 14	>0,05
т. Венкебаха	106 ± 11	131 ± 11	>0,05
ЭРП <sub>макс</sub> , мс	470 ± 37	375 ± 35	>0,05

Средняя продолжительность интервала RR уменьшилась на 29,4 % ( $p < 0,001$ ). ВВФСУ и скорректированное ВВФСУ нормализовались у 90,9 % больных. Максимальная величина КВВФСУ снизилась на 37,1 % ( $p < 0,05$ ). Показатели проводимости в синоатриальной зоне изменились незначительно, ВСАП максимальное уменьшилось на 12,4 % ( $p > 0,05$ ), минимальное — увеличилось на 25,9 %, но с большим разбросом значений (с  $27 \pm 20$  до  $34 \pm 26$  мс,  $p > 0,05$ ). У 33,3 % больных на отдельных частотах стимуляции появлялись отрицательные значения ВСАП. Величина интервала PQ уменьшилась на 10,7 % ( $p > 0,05$ ), максимальная величина интервала от стимула до желудочкового ответа сократилась на 22,5 % ( $p > 0,05$ ). Точка Венкебаха увеличилась на 23,6 % ( $p > 0,05$ ), а ЭРП снизился на 20,2 % ( $p > 0,05$ ). Таким образом, бутироксан достоверно купировал брадикардию, улучшал функцию синусового узла у больных с острым отравлением клофелином. Изменение синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости оказалось недостоверным.

У одного больного, мужчины 65 лет, после введения бутироксана появились загрудинные боли, элевация сегмента ST на ЭКГ

на 2 мм, снижение АД от 160/110 до 100/60 мм рт. ст. Реакция купирована антиангинальной и метаболической терапией.

Использование налоксона в дозе 2 — 4 мг у 8 больных никак не повлияло на электрокардиографические и электрофизиологические параметры.

Анализируя результаты использования средств фармакологической коррекции, необходимо отметить, что все препараты, кроме налоксона, оказались эффективны у больных с острым отравлением клофелином.

На основе данных электрофизиологического исследования сердца строится тактика фармакологической коррекции ритма и проводимости. Так, при отравлении клофелином у больных с нарушением функций СУ и СА-проводимости наиболее эффективен атропин, но он менее эффективен у больных с преимущественными нарушениями АВ-проводимости. У последних более оправдано применение астмопента или добутрекса, но эти препараты могут углублять нарушение СА-проводимости. Бутироксан достоверно улучшает функцию СУ и менее эффективен в отношении СА- и АВ-проводимости.

Атропин показал свою эффективность для купирования нарушений автоматизма и проводимости сердца у больных с отравлением вератрином. У всех больных учащался ритм, АВ-блокада I степени после введения атропина сохранялась у одного больного. Основные электрофизиологические показатели нормализовались у всех больных (табл. 5).

Таблица 5

**Электрофизиологические показатели до и после введения атропина у больных с острым отравлением вератрином ( $M \pm m$ )**

Показатель	До атропина	После атропина	p
RR, мс	1092 ± 28	567 ± 21	<0,001
PQ, мс	166 ± 5	151 ± 4	<0,05
ВВФСУ <sub>max</sub> , мс	1451 ± 56	788 ± 25	<0,001
КВВФСУ <sub>max</sub> , мс	371 ± 41	223 ± 17	<0,01
ВСАП <sub>max</sub> , мс	142 ± 20	97 ± 7	<0,05
ВСАП <sub>min</sub> , мс	-37 ± 12	71 ± 5	<0,0011
St-v <sub>max</sub> , мс	306 ± 10	237 ± 8	<0,001
т. Венкебаха	146 ± 5	190 ± 3	<0,01

При отравлении анаприлином атропин у двух больных из трех учащал сердечный ритм и увеличивал пропускную способность АВ-соединения, у одной больной оказался неэффективен. При отравлении верапамилом введение атропина улучшало синоатриальную, но не атриовентрикулярную проводимость. Специфическими средствами терапии при отравлении верапамилом являются препараты кальция. Введение 10 — 20 мл 10 %  $\text{CaCl}_2$  восстанавливало наджелудочковый ритм у больных с АВ-диссоциацией. Однако на фоне введения препаратов кальция сохранялась блокада входа синоатриальной зоны, появлялась периодика Венкебаха на низких частотах стимуляции. Поэтому атропин вводили после купирования препаратами кальция нарушений атриовентрикулярной проводимости. Изменения электрофизиологических показателей на фоне введения атропина при отравлениях анаприлином и верапамилом представлены в табл. 6.

Таблица 6

**Показатели автоматизма и проводимости сердца при отравлении анаприлином и верапамилом до и после введения атропина ( $M \pm m$ )**

Показатель	Контрольная группа	Анаприлин		Верапамил	
		до атропина	после атропина	до атропина	после атропина
RR, мс	790 ± 32	1202±43 $p_1 < 0,01$	760±97 $p_2 < 0,01$	828±97 $p_1 > 0,05$	673±46 $p_2 > 0,05$
PQ, мс	154 ± 7	158±20 $p_1 > 0,05$	178±6 $p_2 > 0,05$	153±25 $p_1 > 0,05$	153±14 $p_2 > 0,05$
КВВФСУ <sub>max</sub> , мс	333 ± 39	335±95 $p_1 > 0,05$	253±41 $p_2 > 0,05$	168±9 $p_1 > 0,05$	155±20 $p_2 > 0,05$
ВСАП <sub>мин</sub> , мс	70 ± 14	51±17 $p_1 > 0,05$	64±14 $p_2 > 0,05$	66±18 $p_1 > 0,05$	75±10 $p_2 > 0,05$
ВСАП <sub>max</sub> , мс	148 ± 10	105±16 $p_1 > 0,05$	94±7 $p_2 > 0,05$	93±10 $p_1 > 0,05$	78±10 $p_2 > 0,05$
т. Венкебаха, мин <sup>-1</sup>	153 ± 7	90±8 $p_1 < 0,01$	148±11 $p_2 < 0,01$	125±8 $p_1 > 0,05$	138±14 $p_2 > 0,05$

Примечание.  $p_1$  — достоверность к результатам в контрольной группе;  $p_2$  — достоверность к результатам до введения атропина.

При отравлениях сердечными гликозидами атропин у большинства больных купировал брадикардию и нарушения синоатриальной проводимости, отсутствие эффекта атропина указывает на непосредственное поражение пейсмекера.

Таким образом, применение данного комплекса методов функциональной диагностики дает возможность выявить нарушения пейсмекерной и проводящей функции сердца, не регистрируемые на ЭКГ, но влияющие на прогноз и тактику фармакологической коррекции нарушений ритма и проводимости. Комплекс позволяет подбирать оптимальные средства фармакологической коррекции и оценивать их эффективность. Кроме того, установка чрепнишеводного электрода позволяет при необходимости проводить электрокардиостимуляцию с целью купирования пароксизмальной тахикардии или для ритмовождения при остановке синусового узла.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Киркутис А. А., Римша Э. Д., Навяраускас Ю. В.* Методика применения чрепнишеводной электростимуляции сердца. Каунас, 1990. 84 с.
2. *Лужников Е. А., Сенцов В. Г., Суходолова Г. Н.* Острые отравления клофелином. Екатеринбург, 1998. 188 с.
3. *Narula O. S., Shanto N., Vasques M.* // *Circulation*. 1978. Vol. 58, № 4. P. 706—714.
4. *Toxicologic emergencies* / Ed. by L. R. Goldfrank. 5th ed. N. Y., 1996. 1590 p.

## КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ СМЕРТЕЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

(ПО МАТЕРИАЛАМ СВЕРДЛОВСКОГО ОБЛАСТНОГО БЮРО  
СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ)

*С. Л. Соколова, Г. А. Вишнеvский*

---

Уральская государственная медицинская академия (Екатеринбург)

---

Наркомания и связанные с ней социальные, демографические, медицинские проблемы привлекают пристальное внимание ученых, политиков, правоохранительных органов, органов здравоохране-