

Интенсивная терапия и реанимация при эндо- и экзотоксикозах: Материалы обл. науч.-практ. конф. Екатеринбург, 1993. С. 6—7.

4. Савина А. С. Диагностика и интенсивное лечение острой сердечно-сосудистой недостаточности в клинической токсикологии // Там же. С. 52—53.

5. Сенцов В. Г. Острые отравления клофелином: Клиника, диагностика, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, М., 1995. 52 с.

6. Суходолова Г. Н. Острые отравления клофелином и его аналогами у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, М., 1990. 25 с.

7. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний. М., 1988. 287 с.

## АНТИДОТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ

К. М. Брусил, П. С. Канустин

---

Уральская государственная медицинская академия,  
муниципальное учреждение «Станция скорой медицинской помощи»  
(Екатеринбург)

---

По данным Свердловского областного центра по лечению острых отравлений, острые отравления бензодиазепиновыми производными составляют 25,2 % всех медикаментозных отравлений [3]. Летальность, по данным разных лет, колеблется от 1,5 до 3,8 %. Особенности токсикокинетики данной группы препаратов обуславливают низкую эффективность мероприятий по выведению яда, в связи с чем использование антидота представляется достаточно перспективным. Антидот бензодиазепиновых производных анексат используется в отечественной практике лечения острых отравлений не так давно, литературные данные по опыту применения анексата касаются в основном действия на центральную нервную и дыхательную систему, практически отсутствуют данные о действии на сердечно-сосудистую систему. Имеющиеся исследования [5] указывают на возникновение суправентрикулярной и желудочковой тахикардии на фоне введения флюмазенила.

Целью нашей работы является оценка эффективности и безопасности действия анексата при острых отравлениях производными бензодиазепина.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 19 больных (15 женщин и 4 мужчин) с острыми отравлениями нозепамом, феназепамом, реланиумом. Средний возраст больных  $40,5 \pm 6,2$  года. Анекسات в дозе 0,5 мг внутривенно струйно в течение 5 мин вводился на догоспитальном этапе. До и после введения анексата исследовалось количественное содержание бензодиазепинов в крови иммунофлюоресцентным методом, проводились электрокардиография, диагностическая чреспищеводная электрокардиостимуляция, математический анализ сердечного ритма с выделением периодических составляющих. Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У всех больных после введения анексата наблюдался клинический эффект в виде восстановления сознания или снижения глубины коматозного состояния. Однако в течение 1—3 часов коматозное состояние углублялось, что требовало дополнительного введения анексата, проведения детоксикационной и симптоматической терапии. Токсикометрические данные выявили большой разброс значений. В среднем по группе концентрация бензодиазепинов в крови составила до введения анексата  $7,1 \pm 6,2$  мкг/мл, после —  $1,2 \pm 0,6$  мкг/мл, но малое количество исследований и большой разброс значений (от 0,15 до 50,1 мкг/мл) делают результаты недостоверными. Значительное падение концентрации яда в крови после применения антидота (в 2 раза и более) наблюдалось только у 3 из 8 обследованных.

По данным ЭКГ, до введения антидота синусовая брадикардия наблюдалась у 1 больной, синусовая тахикардия — у 5 больных, АВ-блокада I степени — у 2 больных. Отмечалось увеличение систолического показателя (СП) в среднем по группе до 109,4 % от должной величины. После введения антидота частота сердечных сокращений практически не изменилась, АВ-блокад не зарегистрировано. Интервал QT в среднем по группе сократился на 22,1 % (табл. 1), таким образом, снизился систолический показатель (89,7 % от должной величины).

В ходе диагностической чреспищеводной электрокардиостимуляции при разных частотах определяли следующие основные показатели: время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) — временной интервал от предсердного возбуждения в ответ на последний искусственный стимул до первого спонтанно возникшего возбуждения СУ (соответствующего ему зубца P); кор-

**Электрокардиографические и электрофизиологические показатели у больных с отравлением бензодиазепиновыми производными на этапе поступления и после проведения пробы с анексатом (M±m, n=6)**

Показатель	Контрольная группа	До анексата	P <sub>1</sub>	После анексата	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
RR, мс	790 ± 32	718 ± 41	>0,05	680 ± 58	>0,05	>0,05
PQ, мс	154 ± 7	168 ± 13	>0,05	147 ± 13	>0,05	>0,05
QRS, мс	85 ± 5	76 ± 10	>0,05	80 ± 15	>0,05	>0,05
QT, мс	367 ± 10	376 ± 17	>0,05	293 ± 18	<0,01	<0,01
СП, %	46,8 ± 1,1	51,1 ± 1,1	<0,05	44 ± 5,5	>0,05	>0,05
ВВФСУ <sub>макс</sub> , мс	1095 ± 64	963 ± 60	>0,05	947 ± 105	>0,05	>0,05
КВВФСУ <sub>макс</sub> , мс	333 ± 39	303 ± 45	>0,05	303 ± 114	>0,05	>0,05
ВСАП <sub>макс</sub> , мс	148 ± 10	110 ± 5	<0,01	108 ± 16	<0,05	>0,05
ВСАП <sub>мин</sub> , мс	70 ± 14	8,3 ± 37	>0,05	90 ± 20	>0,05	>0,05
St-v <sub>макс</sub> , мс	248 ± 7	212 ± 16	>0,05	247 ± 38	>0,05	>0,05
т. Венкебаха	153 ± 7	173,3 ± 8,0	>0,05	140 ± 16	>0,05	>0,05

Примечание. p<sub>1</sub> — достоверность к показателям контрольной группы; p<sub>2</sub> — достоверность к показателям до введения анексата.

ригированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ) — разность между значением ВВФСУ и продолжительностью среднего синусового цикла перед данной серией стимуляции; время синоатриального проведения (ВСАП) — половина разности между величиной постстимуляционной паузы и первого последующего синусового цикла (метод O. S. Narula et al. [4]), St-v — интервал от артефакта стимула до желудочкового ответа; точка Венкебаха (т. W) — «критическая» частота предсердной стимуляции, при которой развивается АВ-блокада II степени. В норме ВВФСУ обычно меньше 1600 мс, КВВФСУ колеблется в пределах 375—525 мс [2], «половинное» ВСАП не превышает 200 мс [4], т. Венкебаха соответствует предсердной стимуляции 130—190 имп/мин. [2].

При поступлении ни у кого из больных не выявлено токсической депрессии функций синусового узла, у 3 больных на частотах стимуляции от 90 до 120 в минуту регистрировались близкие к нулю или отрицательные значения КВВФСУ или ВСАП, что свидетельствовало о формировании блокады входа синоатриальной

зоны. Показатели пропускной способности АВ-соединения находились в пределах нормы. Основные электрокардиографические и электрофизиологические параметры у больных с отравлением бензодиазепиновыми производными на этапе поступления и после введения анексата представлены в табл. 1.

После введения анексата синоатриальная блокада входа сохранялась только у 1 из 3 больных и возникала на частоте стимуляции 120 в минуту. Следует отметить незначительное замедление проведения импульса на желудочки (St-v увеличился на 16,5 %) и достоверное снижение пропускной способности АВ-соединения (показатели т. W снизились на 19,2 %). Однако данные величины практически не отличались от значений контрольной группы.

До и через 5 мин после введения анексата производилась запись 100 последовательных кардиоинтервалов для проведения математического анализа сердечного ритма. Определялись амплитуда моды (АМо), математическое ожидание (М), среднее квадратическое отклонение (СКО) и его отношение к математическому ожиданию, вариационный размах (ВР), индекс напряжения регуляторных систем (ИНРС). Цифровая характеристика автокорреляционной функции (АКФ) включала значение коэффициента корреляции на первом сдвиге ( $1k$ ), число сдвигов кривой АКФ до уменьшения коэффициентов корреляции менее 0,3 ( $m0,3$ ) и первого отрицательного коэффициента корреляции ( $m0$ ). Математическая обработка спектральной функции позволяла определять общую мощность спектра (ОМС), вычислять процентное распределение медленных, средних и быстрых составляющих — медленных (МВ), средних (СВ) и дыхательных (ДВ) волн, их мощность, а также величину отклонения реальной мощности от должной. Было принято, что диапазон МВ составляет от 0,01 до 0,06, СВ — от 0,08 до 0,15 и ДВ — от 0,16 до 0,5 Гц [1].

По данным математического анализа сердечного ритма, у 6 больных превалировала симпатикотоническая регуляция, у 6 — парасимпатическая и у 3 — нормотоническая. Основные показатели статистического, автокорреляционного и спектрального анализа сердечного ритма до и после введения анексата приведены в табл. 2. Из таблицы видно, что после введения антидота в среднем по группе частота сердечных сокращений не изменилась, но вариабельность ритма расширилась. Об этом свидетельствует увеличение ВР, СКО, ОМС соответственно на 43,2; 26 и 24,1 %, хотя из-за значительного

**Показатели математического анализа сердечного ритма  
у больных в процессе лечения и в контрольной группе  
( $M \pm m$ ,  $n=16$ )**

Показатель	Контрольная группа	До анексата	$P_1$	После анексата	$P_1$	$P_2$
М, мс	824 ± 34	767 ± 38	>0,05	777 ± 48	>0,05	>0,05
ВР, мс	261 ± 33	159 ± 42	>0,05	228 ± 60	>0,05	>0,05
СКО	47,3 ± 6,6	38,4 ± 12,4	>0,05	48,4 ± 13	>0,05	>0,05
СКО/М	5,6 ± 0,7	4,4 ± 1,2	>0,05	5,7 ± 1,2	>0,05	>0,05
АМо, %	28,4 ± 3,5	19,4 ± 1,7	<0,05	17,7 ± 1,8	<0,05	>0,05
ИНРС	29 ± 6	178 ± 38,3	<0,001	100,3 ± 23,6	<0,01	>0,05
IK	0,59 ± 0,07	0,62 ± 0,07	>0,05	0,73 ± 0,06	>0,05	>0,05
М — 0,3	6,6 ± 1,8	6 ± 1,6	>0,05	7 ± 1,4	>0,05	>0,05
М — 0	17,6 ± 0,3	13 ± 2,7	>0,05	18 ± 2,6	>0,05	>0,05
ОМС	47,8 ± 6,6	39 ± 12,4	>0,05	48,4 ± 13,1	>0,05	>0,05
МВ, %	45,4 ± 5,2	37 ± 5	>0,05	57,3 ± 5	>0,05	<0,01
Отклонение ММВ	1,8 ± 6,7	-16,3 ± 5,9	>0,05	11,7 ± 5,5	>0,05	<0,01
СВ, %	19,9 ± 1,8	28 ± 4,6	>0,05	17,2 ± 2,6	>0,05	<0,05
Отклонение МСВ	-13,7 ± 4,1	4,8 ± 7,1	<0,05	-19,8 ± 5,6	>0,05	<0,05
ДВ, %	34,7 ± 5,4	35 ± 4,3	>0,05	25,5 ± 4,5	>0,05	>0,05
Отклонение МДВ	40,6 ± 12,0	53,6 ± 9,8	>0,05	24,4 ± 11,2	>0,05	>0,05

Примечание.  $p_1$  — достоверность отличий от показателей контрольной группы;  $p_2$  — достоверность отличий от показателей до введения анексата. Отклонение ММВ, МСВ, МДВ — отклонение мощности МВ, СВ, ДВ от должной величины.

разброса значений отличия не достоверны. В то же время, независимо от исходного состояния регуляции ритма, у большинства больных в спектральной плоскости увеличилась доля медленных волн за счет снижения средних и дыхательных. Так, из 6 больных с преобладанием парасимпатической регуляции после введения анексата только у 1 больной регуляция ритма не изменилась. В среднем в группе больных с преобладанием парасимпатической регуляции ОМС увеличилась на 30,4 %, доля медленных волн в спектре выросла на 84,6 %, а дыхательных волн снизилась на 22,5 %. У всех

больных с нормотонической и у 5 из 6 больных с симпатикотонической регуляцией ритма также усилились симпатические влияния. В среднем в группе больных с нормотонической и симпатикотонической регуляцией ритма ОМС увеличилась на 36,8 %, доля медленных волн — на 39,3 %. Доля дыхательных волн снизилась на 23,8 %, значительно снизилась доля средних волн в спектре — на 43,3 %.

Таким образом, увеличилась и вариабельность ритма, и централизация регуляции ритма, в то же время значения приблизились к соответствующим показателям контрольной группы. Подобная динамика может характеризоваться как позитивная и, вероятно, связана с восстановлением сознания.

### Выводы

1. У больных с острыми отравлениями бензодиазепиновыми производными анексат улучшает синоатриальную проводимость, но снижает пропускную способность атриовентрикулярного соединения.

2. После введения анексата увеличивается вариабельность ритма, при этом повышается содержание медленных волн в спектре, таким образом, вероятно, увеличивается централизация ритма.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М., 1984. 222 с.

2. Киркутис А. А., Римша Э. Д., Навяраускас Ю. В. Методика применения чреспищеводной электростимуляции сердца. Каунас, 1990. 84 с.

3. Хальфин Р. А., Сенцов В. Г. Эпидемиология острых отравлений и некоторые медико-демографические аспекты организации специализированной токсикологической помощи в Свердловской области. Екатеринбург, 1999. 129 с.

4. Narula O. S., Shanto N., Vasques M. // *Circulation*. 1978. Vol. 58, № 4. P. 706—714.

5. Short T. G., Maling T., Galletly D. C. // *Br. Med. J.* 1988. Vol. 296. P. 1070—1071.