МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

БРУСИН
Константин Михайлович

# ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ СИНУСОВОГО УЗЛА И ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА В КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ КЛОФЕЛИНОМ

14.00.37 - анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
к. м. н. Сенцов В. Г.
Научный консультант
профессор, д. м. н.
Антюфьев В. Ф.

Екатеринбург
1995

# С П И С О К  С О К Р А Щ Е Н И Й

АВ - Атриовентрикулярный

АД - Артериальное давление

АКФ - Автокорреляционная функция

АМо - Амплитуда моды

АР - Адренорецепторы

ВВФСУ - Время восстановления функции СУ

ВР - Вариационный размах

ВЖБ - Внутрижелудочковая блокада

ВСАП - Время синоатриального проведения

ДВ - Дыхательные волны

КВВФСУ - Корригированное время восстановления СУ

М - Математическое ожидание

МВ - Медленные волны

М-ХР - Мускариновые холинергические рецепторы

ОМС - Общая мощность спектра

ПД - Потенциал действия

СВ - Средние волны

СКО - Среднеквадратичное отклонение

СП - Систолический показатель

фСП - Отклонение СП от должной величины

СУ - Синусовый узел

т. W - Точка Венкебаха

ЦНС - Центральная нервная система

ЧСС - Частота сердечных сокращений

ЭКГ - Электрокардиография

ЭКС - Электрокардиостимуляция

ЭРП - Эффективный рефрактерный период

ЧпЭКС - Чреспищеводная ЭКС

1k - Значение коэффициента автокорреляции на первом сдвиге

m0,3 - Число сдвигов кривой АКФ до снижения коэффициента корреляции менее 0,3

m0 - Число сдвигов кривой АКФ до первого отрицательного коэффициента корреляции

Vmax - Максимальная скорость нарастания ПД

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....6

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....11

1.1. Физиологические аспекты функции синусового узла и проводящей системы сердца.....11

1.2. Общая характеристика, фармако- и токсикокинетика клофелина.....14

1.3. Влияние терапевтических дозировок клофелина на сердечный ритм и проводимость.....18

1.4. Клиника острых отравлений клофелином. Особенности нарушений ритма и проводимости.....21

1.5. Механизмы действия клофелина на пейсмекерную и проводящую функции сердца.....24

1.6. Лечение острых отравлений клофелином.....29

1.7. Некоторые аспекты клинической фармакологии препаратов, применяемых для медикаментозной коррекции нарушений ритма и проводимости при острых отравлениях клофелином.....32

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....37

2.1. Клиническая характеристика больных.....37

2.2. Клинико - инструментальные методы исследования.....41

2.2.1. Электрокардиографическое исследование.....41

2.2.2. Методика диагностической чреспищеводной электрокардиостимуляции.....42

2.2.3. Метод математического анализа сердечного ритма...43

ГЛАВА 3. НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИНУСОВОГО УЗЛА, СИНОАТРИАЛЬНОЙ ЗОНЫ И АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО СОЕДИНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ КЛОФЕЛИНОМ..... 45

3.1. Электрокардиографическая характеристика нарушений ритма и проводимости..... 45

3.2. Функциональное состояние синусового узла, синоатриальной зоны и атриовентрикулярной проводимости у больных в токсикогенной стадии острого отравления клофелином..... 50

3.3. Динамика показателей функционального состояния синусового узла, синоатриальной зоны и атриовентрикулярной проводимости у больных на вторые, третьи сутки и перед выпиской из стационара..... 61

ГЛАВА 4. МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ КЛОФЕЛИНОМ..... 65

ГЛАВА 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ КЛОФЕЛИНОМ..... 78

5.1. Динамика пейсмекерной, проводящей функции сердца, состояние эстракардиальной регуляции ритма при использовании атропина..... 78

5.2. Динамика пейсмекерной, проводящей функции сердца, состояние экстракардиальной регуляции ритма при использовании астмопента..... 83

5.3. Пейсмекерная, проводящая функции сердца, состояние

экстракардиальной регуляции ритма на фоне длительной инфузии добутрекса.....88

5.4. Пейсмекерная, проводящая функции сердца и экстракардиальная регуляция ритма при использовании бутироксана.....90

5.5. Применение церукала для коррекции нарушений пейсмекерной, проводящей функции сердца и вегетативной регуляции сердечного ритма.....95

5.6. Пейсмекерная, проводящая функции сердца и экстракардиальная регуляция ритма при использовании налоксона.....102

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....106

ВЫВОДЫ.....115

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....116

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....117

# В В Е Д Е Н И Е

А к т у а л ь н о с т ь  п р о б л е м ы. Среди больных, госпитализируемых в специализированные токсикологические центры, от 20 до 63% - пациенты с острыми отравлениями различными медикаментами [44]. Особое место в структуре лекарственных отравлений занимают передозировки кардиотоксических препаратов, вызывающие острые нарушения сердечного ритма и проводимости, раннее снижение сократимости и насосной функции сердца. Это приводит к острой недостаточности кровообращения и в ряде случаев к внезапной остановке сердца [42, 54].

Один из таких препаратов - клофелин. Свойства этого препарата, применяемого на первых этапах в лечении артериальной гипертензии и глаукомы, достаточно подробно изучены в клинических и экспериментальных работах семидесятых годов. В последние годы интерес к изучению клофелина связан с новыми аспектами его применения. Аналгетическое действие клофелина обуславливает его широкое применение в анестезиологии и реаниматологии [65, 80, 125, 128, 138].

Кроме того, четко наметилась тенденция к увеличению количества острых экзогенных отравлений клофелином. По данным литературы эти отравления носят бытовой, криминальный, суицидальный и ятрогенный характер, даже при лечении терапевтическими дозами клофелина реакция со стороны сердечно-сосудистой системы бывает непредсказуема [5, 36, 63, 87, 93, 160].

Важную роль в комплексе интенсивной терапии больных с отравлениями клофелином играет медикаментозная коррекция нарушений сердечной деятельности. Основные преимущества этого метода - эффективность, быстрота достижения эффекта, доступность в

условиях любого стационара или скорой помощи. Однако в ряде случаев фармакологическая коррекция оказывается неэффективной и даже приводит к осложнениям в виде нарушений ритма [87].

В доступной литературе имеются единичные работы, посвящённые оценке состояния пейсмекерной и проводящей системы сердца, роли экстракардиальной регуляции сердечного ритма при острых отравлениях клофелином [55, 63]. Однако эти аспекты изучены недостаточно, нет данных по дифференцированному применению медикаментозных средств в зависимости от состояния пейсмекерной и проводящей системы сердца, экстракардиальной регуляции ритма. Использование диагностической ЧпЭКС для оценки состояния сердечного автоматизма и проводимости у больных с острыми отравлениями амитриптилином позволило улучшить результаты фармакологической коррекции и в итоге снизить летальность в данной группе больных [49].

Учитывая всё вышеизложенное, нами предпринята попытка более углубленного изучения функций автоматизма и проводимости сердца, состояния экстракардиальной регуляции сердечного ритма в динамике течения острого отравления клофелином и при использовании ряда препаратов, применяемых в комплексе интенсивной терапии данной нозологической формы.

Цель и задачи исследования.

Основной целью работы явилась оптимизация фармакологической коррекции нарушений ритма и проводимости у больных с острыми отравлениями клофелином в соответствии с изменением функции синусового узла и атриовентрикулярной системы.

В связи с этим поставлены следующие задачи:

1. Изучить спектр нарушений ритма и проводимости у больных с отравлением клофелином по данным электрокардиографии и 3-часового мониторинга сердечного ритма.

2. Исследовать особенности функционального состояния синусового узла, синоатриальной зоны и атриовентрикулярной проводимости у больных в токсикогенной стадии острого отравления клофелином при диагностической чреспищеводной программируемой электрокардиостимуляции.

3. Оценить особенности организации внутренней структуры сердечного ритма с выделением периодических составляющих.

4. Оценить длительность токсикогенных нарушений функции синусового узла, проводимости в синоатриальной зоне и атриовентрикулярном соединении.

5. На основании комплекса исследований разработать способы оптимальной фармакологической коррекции выявленных нарушений.

Научная новизна. Впервые у больных с острыми отравлениями клофелином проведена комплексная оценка нарушений ритма и проводимости, функционального состояния синусового узла, синоатриальной зоны и атриовентрикулярного соединения, а также внутренней структуры сердечного ритма. Проведена сравнительная характеристика действия ряда антидотных средств на функции синусового узла, синоатриальной зоны и атриовентрикулярного соединения и определены наиболее рациональные пути фармакологической коррекции.

Практическая ценность.

Разработаны конкретные показания для применения ряда фармакологических средств, используемых в качестве антидотов. Внедрён метод програмируемой чреспищеводной электрокардиости-

муляции и математического анализа сердечного ритма в комплекс диагностики нарушений сердечной деятельности при остром отравлении клофелином.

А п р о б а ц и я р а б о т ы. Материалы работы доложены на областной научно практической конференции "Интенсивная терапия и реанимация при эндо- и экзотоксикозах" (Екатеринбург, 1993).

П у б л и к а ц и и. По теме диссертации опубликовано 4 работы, изданы информационные письма для врачей области "Клиника, диагностика и лечение острых отравлений клофелином", "Чреспищеводная электрокардиостимуляция в диагностике и лечении нарушений сердечного ритма и проводимости у больных с острыми экзогенными отравлениями".

В н е д р е н и е р е з у л ь т а т о в р а б о т ы. Результаты работы внедрены в Свердловском областном и Екатеринбургском городском центрах по лечению острых отравлений, Первоуральском городском центре токсикологии, отделениях реанимации ЦРБ г. Реж, г. Полевской, областном токсикологическом центре г. Челябинска. Полученные автором данные используются в преподавательской работе на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФУВ Уральского государственного медицинского института.

С т р у к т у р а и о б ъ е м р а б о т ы. Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 180 наименований работ, в том числе 70 отечественных и 110 иностранных авторов. Работа содержит 27 таблиц и 12 рисунков.

Положения, выносимые на защиту:

1. Острое отравление клофелином приводит к развитию первичного кардиотоксического эффекта, который проявляется нарушениями ритма и проводимости, токсикогенной депрессией функции синусового узла.

2. У больных с острыми отравлениями клофелином проведение ЧпЭКС позволяет детализировать нарушения функции синусового узла, проводимости в синоатриальной зоне и атриовентрикулярном соединении. С помощью такой детализации можно определить варианты фармакологической коррекции выявленных нарушений.

3. Такие фармакологические препараты как атропин, астмопент, добутрекс, бутироксан и церукал применимы для коррекции функции синусового узла у больных с острыми отравлениями клофелином. При преимущественных нарушениях проводимости в синоатриальной зоне предпочтительно использование атропина, а в атриовентрикулярном соединении - добутрекса или астмопента.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

## 1.1 Физиологические аспекты функции синусового узла и проводящей системы сердца.

Функционирование СУ при физиологических условиях определяется его структурой и иннервацией. Центральная часть СУ ("компактная зона") состоит из клеток с низким потенциалом покоя (-50 мВ) и низкой максимальной скоростью деполяризации (2 В/с). Спонтанная деполяризация осуществляется за счёт медленного входящего тока, переносимого ионами кальция и натрия [37]. Клетки компактной зоны отличаются друг от друга периодом и параметрами ПД. Водителем ритма является клетка с минимальным периодом ПД [18]. По направлению от центра к периферии узла потенциал покоя клеток возрастает в абсолютном значении до -65 мВ, минимальная скорость деполяризации увеличивается до 10 В/с [37]. СА зона состоит из перинодальных волокон, которые по электрофизиологическим свойствам занимают промежуточное положение между узловыми и сократительными клетками. Преждевременные предсердные импульсы могут блокироваться в перинодальной зоне или СУ (блокада входа) благодаря более длительному рефрактерному периоду этих структур.

СУ иннервируется правосторонними блуждающим и симпатическим нервами [37]. Вегетативное воздействие приводит к смещению водителя ритма в пределах СУ в сторону структур, менее чувствительных к данному типу воздействия [66].

В центральной части СУ плотность м - холинорецепторов (ХР) максимальная, эта зона наиболее чувствительна к ацетилхо-

лину, который выделяется из окончаний блуждающего нерва [81]. Ацетилхолин замедляет проводимость и удлиняет рефрактерный период в центральной части СУ. Снижается скорость медленной диастолической деполяризации и происходит гиперполяризация клеточных мембран [66]. Среди адренергических рецепторов в СУ преобладают бета2 - рецепторы [38]. Симпатическое воздействие на СУ повышает скорость спонтанной деполяризации и частоту импульсации пейсмекера, а также вызывает появление спонтанной активности в клетках, где она раньше отсутствовала [26, 29]. Десимпатизация СУ приводит к увеличению выходящего калиевого тока. Вследствие этого снижается скорость наростания ПД в фазе 4. Кроме того, увеличивается концентрация бета-АР на мембране кардиомиоцитов, что способствует повышению чувствительности пейсмекера к катехоламинам [60].

АВ соединение имеет трёхслойное строение, составленное из клеток, различающихся по морфологии и электрофизиологическим свойствам (разная скорость проведения импульса). В проксимальном слое происходит наибольшее замедление проводимости. В средней зоне (собственно АВ узел) сосредоточено большое количество м - ХР, следовательно, эта зона наиболее чувствительна к вагусной стимуляции. В средней зоне происходит блокирование импульса, что ведёт к формированию периодики Самойлова-Венкебаха [37]. Третий слой - длинная дистальная часть - непосредственно переходит в атриовентрикулярный пучёк Гиса. Иннервация АВ соединения осуществляется левыми блуждающим и симпатическим нервами [37].

В системе Гиса - Пуркинье широко распространены симпатические волокна, левосторонний симпатический нерв оказывает положительный дромотропный эффект, а правосторонний - положи-

тельный хронотропный эффект. Роль блуждающего нерва значительно уменьшается. Холинергическая иннервация сохранена в области ствола и левой ножки пучка Гиса, левосторонний блуждающий нерв вызывает отрицательный дромотропный эффект в стволе пучка Гиса [76]. Показано, что в волокнах Пуркинье желудочков ацетилхолин снижает скорость спонтанной диастолической деполяризации [153].

Большое значение в регуляции симпатической активности принадлежит альфа2 - АР. Эти рецептоы могут занимать пре-, пост-, и внесинаптические места. Альфа2 - АР на пресинаптической мембране ингибируют высвобождение медиатора: в центральных и периферических норадренергических окончаниях тормозят высвобождение норадреналина, в серотонинергических нейронах - серотонина, в холинергических нейронах - ацетилхолина. В центральной нервной системе альфа2 - АР способствуют угнетению активности периферических симпатических нервов и повышению тонуса сердечных ветвей блуждающего нерва [4, 56].

Механизм регуляции высвобождения норадреналина отражен в работах Патон Д., [72], Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., [56]. В нормальных условиях высвобождение норадреналина происходит по следующей схеме:

нервный импульс

|

экзоцитоз, зависимый от Са

|

высвобождение норадреналина

|

активация постсинаптических АР

|

специфический ответ

При достижении определенной концентрации норадреналина активируются альфа2 - АР на пресинаптической мембране и по механизму обратной связи тормозят высвобождение норадреналина (рис. 1.1). При активации пресинаптических альфа - АР уменьшается доступность Са для сопряжения процессов возбуждение - секреция норадреналина [72, 84]. В частности, активаторы альфа 2 - АР ингибируют аденилатциклазу, вследствие этого снижается уровень цАМФ и, кроме того, повышается уровень цГМФ в окончаниях норадренергических нейронов [14]. Центральная активация тонуса парасимпатической нервной системы повышает выделение ацетилхолина в области холинергических нервных окончаний. Этот процесс также повышает уровень цГМФ и снижает цАМФ [32, 135]. Ацетилхолин, воздействуя на М-ХР, увеличивает ток ионов калия из клетки и ингибирует аденилатциклазу, что ограничивает вхождение кальция в клетку. В результате развивается гиперполяризация и снижается возбудимость мембраны кардиомиоцита [49].

## 1.2. Общая характеристика, фармако- и токсикокинетика клофелина.

Клофелин является дериватом имидазолина и представляет собой 2 (2,6 - дихлорфениламино-2 имидазолин)-гидрохлорид.

Международное название клофелина - клофелин гидрохлорид. Препарат выпускается в различных странных под названиями: гемитон, катапресан, хлофазалин, capresin, catepres, chlophazolin, clonidinum, clonidine, hemiton, haemiton, prescatan, normohresan, bapresan, clonidin hydrohlorid, hyposyn.

Впервые препарат синтезирован в 1962 году Ингельхельмом.

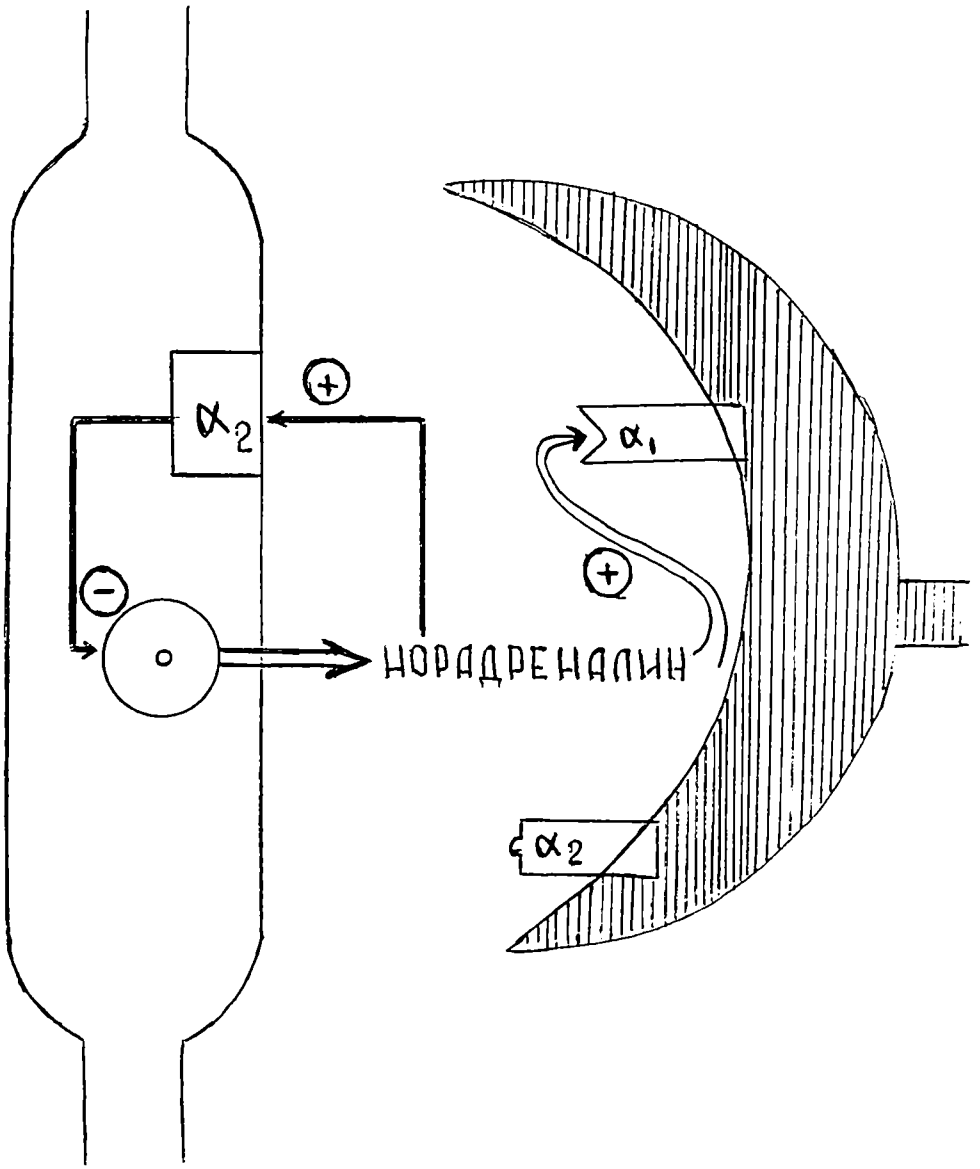


Рис 1.1. Схема регуляции синаптического высвобождения норадреналина (Патон Д., 1982).

Синтез был предпринят с целью поиска новых средств для лечения ринита. Но при клиническом изучении было установлено, что при нанесении на слизистую оболочку носа раствор, всасываясь, вызывает седативный эффект, снижает артериальное давление и способствует урежению частоты сердечных сокращений. В настоящее время клофелин гидрохлорид является одним из важных компонентов лекарственной терапии гипертонической болезни и симптоматической артериальной гипертензии, а также применяется для купирования гипертонических кризов. Доказано болеутоляющее действие клофелина, и в последние годы этот препарат достаточно широко применяется при различных видах анестезиологического пособия.

В нашей стране клофелин синтезирован Медведевым Б. А. во Всесоюзном химико-фармацевтическом институте им. Орджоникидзе в 1978 году.

Клофелин является солью сильной кислоты и достаточно сильного основания [19, 22], раствор имеет слабо кислую среду. Препарат представляет собой белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде и труднее в спирте. Молекулярный вес клофелина 266,6.

Основными лекарственными формами клофелина являютя таблетки по 0,075 и 0,15 мг, ампулы по 1 мл 0,01% раствора (0,1 мг) для внутримышечного и внутривенного введения, глазные капли, содержащие 0,125%; 0,25%; 0,5% клофелина.

Клофелин быстро и почти на 100% всасывается из желудочно-кишечного тракта [52]. По данным ряда авторов биоусвояемость препарата составляет 75% [24]. При оральном назначении терапевтических дозировок (0,3 - 1,5 мг) пик концентрации клофелина в плазме достигается через 3-5 часов и колеблется от

0,5 до 1,5 мкг/л. Период полувыведения составляет от 6,3 до 23,4 ч. С повышением дозы препарата увеличивается период полувыведения и снижается биодоступность [24, 52, 100]. Объем распределения клофелина 2,1 - 5,3 л/кг. При назначении препарата внутрь длительность эффекта препарата колеблется от 4-6 до 24 часов [46]; а по данным некоторых авторов достигает 36 час. [50]. При внутривенном введении клофелина максимальный эффект регистрируется через 20 мин, а длительность терапевтического действия составляет несколько часов.

Клофелин хорошо растворяется в жирах, поэтому проходит через гемато-энцефалический барьер и достаточно быстро достигает центральной нервной системы.

Примерно половина орально принятой дозы препарата разрушается в печени. Основными путями метаболизма клофелина является расщепление имидалидинового кольца и гидроксилирование фенильного радикала. Методами тонкослойной хроматографии и хроматмасс-спектрометрии в моче людей открыты следующие метаболиты клофелина:

а) n - окси - клофелин

б) дихлорфенилгуанидин

в) 1 - (2,6 - дихлор - 4 - окси - фенил) гуанедин

г) 2 - (2,6-дихлор-фенил) имино-имидолидин-4-ОН

д) 2 - (2,6-дихлор-4-окси-фенил)имино-имидазолин-4-ОН

Структура двух последних предположительна и полностью не доказана [74, 163]. По мнению Вальдмана А. В. [17], Овчиниковой Л. К. с соавт. [52] метаболиты клофелина не обладают фармакологической активностью. Около 62% принятой дозы препарата экскретируется в виде метаболитов [52]. Оставшаяся часть препарата выводится в неизмененном виде с мочей. По данным Гусель

В. А., Марковой И. В. [24] клиренс клофелина составляет 3 мл/(мин*кг). Полное выведение осуществляется через 3 - 5 суток. У пациентов с дисфункцией почек период полужизни клофелина увеличивается, а биодоступность снижается [100].

Уровень клофелина в крови больше 2 мкг/л считается токсическим. В литературе описаны случаи отравления клофелином, когда его концентрация в плазме превышала терапевтическую более чем в 20 раз. Нормализация уровня препарата в плазме наступала только через 96 часов [154].

1.3 Влияние терапевтических дозировок клофелина на сердечный ритм и проводимость.

Изучению особенностей сердечной деятельности при клиническом применении клофелина посвящено значительное число работ. Уменьшение частоты сердечных сокращений при лечении клофелином отмечено многими авторами. Так, Е. В. Эрина, Н. З. Басишвили [68] при лечении гемитоном отмечали достоверное урежение ритма к 5 и 10 дню соответственно на 5,8% и 10,3%. По данным Onesti G. et al. [139], Lund-Johansen P. [122], Либермана Т. Ю. [41] частота сердечных сокращений сокращалась на 9-13 % от исходного. Аншеевич Е. В. с соавт. [8] наблюдали еще более отчетливое снижение частоты сердечных сокращений (до 21% от исходного).

Замечено, что при энтеральном назначении клофелина нет корреляции между концентрацией препарата в крови и выраженностью замедления сердечного ритма, но при концентрации 1 нг/мл брадикардия наблюдалась во всех случаях [101]. Брадикардии не было при лечении 10 больных гипертонической болезнью 2 степени катапресаном в дозе 0,15 - 0,45 мг в день. Но после 9

- 25 дней лечения на ЭКГ появились небольшие нарушения реполяризации [121]. Автор связывает эти нарушения с непосредственным влиянием препарата на сердце.

При внутривенной и регионарной анестезии с использованием клофелина снижение ЧСС оказалось недостоверным, но при статистическом анализе кадиоинтервалов отмечено достоверное уменьшение АМо и ИНРС, что свидетельствует о снижении тонуса симпатической нервной системы [65].

Электрофизиологическое исследование сердца у 14 больных артериальной гипертензией при лечении клофелином в дозе 0,5+0,2 мг в сутки выявило угнетение функции СУ и АВ проводимости. В частности достоверно повышалось коррегированное время восстановления функции синусового узла (от 313 до 747 мсек), а у 2 больных оно стало чрезмерно высоким (1169 и 1809 мсек). Эти изменения были заметны, когда АД снижалось незначительно, несмотря на достаточно большие дозы клофелина. Автор не исключает прямой отрицательный хронотропный эффект клофелина на сердечный водитель ритма [151].

Victor J., et al [171] выявил угнетение СУ у больного с синусовой дисфункцией. Хонжанирова В.С. [67] наблюдала возникновение синоатриальной блокады у двух больных гипертонической болезнью 2Б ст. при приеме клофелина в дозе 0,9 мг/сутки.

Toussaint C. et al., [168] не обнаружили изменений функций СУ и АВ проводимости у 10 больных без синусовой дисфункции и АВ блокады при внутривенном медленном введении клофелина в дозе 0,15 мг. При ЭФИ сердца не было изменений длительности синусового цикла, синоатриального проведения и рефрактерного периода АВ соединения. Thormann J. et al., [167] изучили влияние внутривенного введения клофелина в той же дозе на функции

СУ и АВ проводимости у 11 больных с признаками синусовой дисфункции. Через 15 минут после введения продолжительность синусового цикла выросла в среднем на 12% (с 1038+117 мс до 1166+119 мс, $p<0,01$), ВВФСУ возросло в 2 раза (с 1704+546 мс до 3562+874 мс, $p<0,05$). Причём ВВФСУ, превышающее 3 с, отмечено у 5 больных с исходно высокими величинами постстимуляционной паузы. Частота стимуляции, на которой формировалась периодика Венкебаха, снизилась на 9% (с 132+20 до 121+24 импульсов в 1 мин, $p<0,05$), а ЭРП АВ соединения увеличился с 467+84 мс до 520+134 мс, $p<0,05$.

Тяжёлые нарушения функций СУ на фоне лечения клофелином чаще отмечаются у больных с почечной недостаточностью или латентной дисфункцией СУ. У больного сахарным диабетом, гипертензией и незначительной почечной недостаточностью наблюдался глубокий обморок через 1 неделю после начала курса клофелина 0,45 мг в день. На ЭКГ была синусовая брадикардия, узловой ритм и многочисленные остановки синусового узла продолжительностью до 4,5 сек. Все нарушения исчезли через 3 дня после отмены клофелина [160].

Van Etta L. et al. [170] наблюдала брадикардию 34 в 1 мин, развившуюся у больного артериальной гипертензией через 3 дня после увеличения дозы клофелина с 0,6 до 0,8 мг/сут. В течение 48 часов после отмены клофелина частота ритма увеличилась до 60 - 70 в 1 мин.

Углубление АВ блокады наблюдалось у 82-летней больной с трепетанием предсердий (АВ проведение 2:1, 3:1). Из-за гипертензии 250/120 мм рт.ст. больной назначили клофелин 0,2 мг. Через 1,5 ч. АВ проведение было 20:1 с желудочковым ритмом 30 в 1 мин. (изначально 140 в 1 мин). Трепетание предсердий с

проведением 2:1 восстановилось на четвёртый день. Эти же авторы наблюдали 39-летнюю больную с длительным гипертоническим анамнезом после повышения дозы клофелина с 0,6 до 0,8 мг в день. Больная принимала клофелин по 0,2 мг 3 раза в день в течение 7,5 мес., интервал PQ в начале лечения составлял 0,24 сек. После повышения дозы обнаружили АВ диссоциацию с синусовым ритмом 46 в мин и желудочковым ритмом 50 в мин. При снижении дозы клофелина через 2 дня восстановился синусовый ритм с АВ блокадой I ст. (PQ 0,44 сек, ЧСС 60 в мин), ещё через 3 дня PQ сократился до 0,24 сек (доза клофелина составляла 0,1 мг в день). При выписке и через 9 месяцев PQ был 0,2 сек. Обе описанные больные длительно принимали сердечные гликозиды, кроме того имело место нарушение проводимости. Однако углубление АВ блокады скорее всего явилось побочным действием клофелина так как проводимость улучшалась после его отмены. Авторы считают, что механизмы замедления сердечной деятельности клофелином включают в себя редукцию симпатического тонуса, повышение тонуса блуждающего нерва благодаря потенциированию барорецепторной импульсации, а также прямое угнетающее действие на узловой автоматизм [111].

1.4. Клиника острых отравлений клофелином. Особенности нарушений ритма и проводимости.

По данным Conner C.S. et al., [87], среди симптомов отравления клофелином часто встречаются бледность, миоз, брадикардия , гипотензия, нарушение сознания, угнетение дыхания, гипотермия и гипотония; реже наблюдается раздражительность, апноэ, гипертензия, диарея, судорожный синдром и нарушения сердечного

ритма. Частота наблюдений отдельных симптомов (табл. 1.1) резко варьирует по данным разных авторов [36, 43, 69, 77, 87].

Таблица 1.1

Симптомы при остром отравлении клофелином по данным разных авторов.

| автор | группа | количество наблюдений | симптомы ( в % ) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | нарушение сознания | угнетение дыхания | брадикардия | гипотензия | гипертензия |
| Conner, 1979 | дети<br>взрослые | 133<br>37 | 85<br>78 | 15<br>5 | 24<br>16 | 21<br>32 | 2<br>11 |
| Bamshad, 1990 | дети | 25 | 96 | 48 | * | 12 | 44 |
| Лужников, 1990 | дети | 862 | 65,6 | * | 100 | 20,6 | 16,9 |
| Янкин, 1990 | взрослые | 15 | 60 | * | 80 | 73,3 | 26,7 |
| Кустовский, 1994 | взрослые | 119 | 73,1 | 3,4 | 82,3 | 25,2 | 7,6 |

* - отсутствие данных

По данным Stein B.N. [165] при отравлениях легкой степени принятая доза клофелина составляет 6-18 мкг/кг, а при отравлениях средне тяжелой и тяжелой степени соответственно 18-32

мкг/кг и 32-35 мкг/кг. Необходимо учесть, что для детей и больных со сниженной функцией почек токсическая доза клофелина меньше. Описана потеря сознания, брадикардия, гипотензия, гипотермия у девочки 21 мес. после приема 0,3 мг клофелина, максимальная концентрация клофелина в крови при этом составила 3,5 мкг/л [137]. Дозы клофелина при отравлениях у детей колеблется от 0,025 до 3 мг (в среднем 0,5 мг), у взрослых от 0,25 до 7 мг (в среднем 2 мг) [84, 134], но описаны случаи отравления клофелином в дозах 25-30 мг [87, 154].

По электрокардиографическим данным 862 взрослых больных [41] синусовая брадиаритмия присутствовала у всех больных, замедление АВ проводимости (PQ 0,22 - 0,28) у 2%, расширение комплекса QRS до 0,11 с - у 0,5% больных. У детей синусовая брадикардия регистрировалась в 30% случаев, синоатриальная блокада I степени или АВ блокада I - II степени наблюдались в 1,5% случаев и сохранялись до 24 часов [61]. Брадикардия в большинстве случаев сохраняется в пределах 24 часов [87]. Описана брадикардия, сохранявшаяся 50 часов у женщины 60 лет, принявшей 20 мг клофелина [124].

В другом исследовании [69] брадикардия 26 - 52 в 1 мин обнаружена у 12 из 15 больных и сохранялась 3 - 5 суток. Кроме брадикардии, у 6 больных наблюдались желудочковые экстрасистолы с частотой 2 - 6 в 1 мин. Авторы у всех больных обнаружили синдром ранней реполяризации желудочков, сохранявшийся до 3 - 7 дней. Этот синдром регистрировался чаще во II, III стандартных и левых грудных отведениях и выражался горизонтальным подъёмом сегмента ST на 2 - 3 мм с выпуклостью книзу, отчётливой волной соединения на нисходящем колене зубца R, иногда - смещением переходной зоны. Причиной СРРЖ может быть [2,31,59]:

-преобладание вагусных влияний,

-дополнительные пути проведения (отсроченная дельта-волна),

-замедление реполяризации передней стенки левого желудочка при ИБС,

-гипертрофия левого желудочка,

-дисплазия соединительной ткани.

АВ блокаду II степени с проведением 2:1, перешедшую в полную поперечную блокаду зарегистрировали у больной 22 лет с системной красной волчанкой и почечной недостаточностью. По медицинской ошибке больная за 4 дня приняла 18,8 мг клофелина. Через 6 дней после отмены клофелина восстановился синусовый ритм с интервалом PR 0,2 с [179].

Исследование вегетативного тонуса при острых отравлениях клофелином производилось у 46 детей в возрасте 1 - 3 года [62, 63]. Отмечено, что в ранние сроки проявляется ваготоническое действие клофелина (увеличение вариационного размаха, снижение АМо и ИНРС). Но через 12 - 24 часа с момента отравления наступает вторая неспецифическая фаза - симпатическая. Авторы связывают эту фазу с реакцией на стресс.

## 1.5. Механизмы действия клофелина на пейсмекерную и проводящую функции сердца.

Большинство авторов связывают эффекты клофелина с центральной и периферической стимуляцией альфа2 - АР [17, 25, 56, 71, 104, 120, 158].

Влияние клофелина на структуры ЦНС подтверждено многочисленными экспериментальными данными: при интерцистернальном введении кошкам на фоне атропинизации и ваготомии определялось

снижение АД и урежение сердечного ритма, чего не было при внутривенном введении [112]. Клонидин угнетает бульбарные вазомоторные центры [112] вызывает понижение синтеза и замедляет высвобождение норадреналина в гипоталамусе и стволе мозга [150]. Нейроны ядра солитарного тракта, активируя барорецепторный рефлекс, участвуют в брадикардическом, но не гипотензивном действии клофелина [75]. При активации барорецепторного рефлекса повышается тонус блуждающего нерва [180]. Урежение ритма сердца, вызванное введением 1 - 10 мкг клофелина в вентролотеральную область продолговатого мозга наркотизированных крыс устранялось предварительной двухсторонней ваготомией и не устранялось пересечением спинного мозга [169]. Из этого по мнению автора следует, что брадикардия - результат повышения вагусной эфферентной активности. Такого же мнения придерживаются Gorelik G. et al., [104].

Имеются сведения об антиаритмическом эффекте клофелина (снижение числа желудочковых экстрасистол, вызванных электростимуляцией гипоталямуса у кроликов), опосредованном активацией альфа2 - АР голубого пятна [107, 161]. и угнетением симпатических нервов [103]. Другие авторы [155] связывают антиаритмическое действие клофелина с центральным вагусным эффектом. Данный эффект проявляется увеличением диастолического порога возбуждения и рефрактерного периода миокарда желудочков [91] и АВ узла [83].

В многочисленных иследованиях показано действие клофелина на структуры центральной нервной системы, опосредованное опиатными рецепторами [113, 126, 134, 141, 144, 159]. Однако, часть авторов указывает на тесное взаимодействие между альфа2 - АР и опиатными рецепторами в ЦНС [142, 144]. Более того,

в работе Srivastaba R.K. [162] отрицается влияние клофелина на эндогенную опиоидную систему.

Имеются данные о вовлечении серотонин- и дофаминергических путей в механизм действия клофелина [47, 79, 96, 105, 145, 178]. Возможно, что это обусловлено его действием на пресинаптические альфа2 - АР в серотонин- и дофаминергических нервных окончаниях [56, 97]. В работах последних лет есть данные о роли имидазольных рецепторов ЦНС в сердечно - сосудистых эффектах клофелина [98].

Кроме стимулирующего действия на постсинаптические альфа2 - АР мозга, большие дозы клофелина влияют на периферические присинаптические альфа2 - АР в окончаниях адренергических нейронов, через которые осуществляется регуляция высвобождения норадреналина. При передозировке клофелин может стимулировать и постсинаптические альфа1 - АР [71], но воздействие на пресинаптические рецепторы в 10 раз длительнее [85].

Угнетение клофелином нейронального выброса норадреналина отмечено в экспериментальных исследованиях [78, 147, 148, 149, 164] и при клиническом применении препарата [92]. В опытах на наркотизированных собаках клофелин в дозе 10 мкг/кг внутривенно вызывал резкую брадикардию, которая наблюдалась и после двусторонней ваготомии, децентрализации звезчатых ганглиев в условиях электростимуляции ускоряющего нерва сердца. Фентоламин (блокатор альфа-адренорецепторов) в дозе 200 мкг/кг блокировал эти эффекты. В условиях полной денервации сердца клофелин не влиял ни на исходную частоту сокращений, ни на ее повышение, вызванное внутривенным введением изадрина или норадреналина.

Однако, в других работах отрицается возможность изменения

клофелином норадренергической передачи [73, 110, 115]. В частности в исследовании на ткани левого предсердия морской свинки было показано, что клофелин в концентрации 0,01 -100 мкМ угнетает высвобождение норадреналина незначительно, и этот эффект не изменяется блокатором альфа-2-адренорецепторов иохимбином, а в концентрации 1 мкм снижает высвобождение норадреналина на 54% даже в присутствии иохимбина. Авторы не исключают возможность гистаминоподобного и связанного с опиатными рецепторами действия клофелина [110].

Есть сведения об угнетении высвобождения норадреналина из препаратов предсердий за счет активации клофелином Н-2 гистаминорецепторов [129, 130]. Клофелин при внутрибрюшинном введении крысам в дозе 50-200 мкг/кг вызывал начальное уменьшение уровня гистамина в сердце, сменявшееся его повышением [116, 117]. Блокаторы Н-2 гистаминовых рецепторов предупреждали ряд эффектов клофелина [90, 118].

Rodgers R.L. et al. [152] провели анализ взаимодействия клофелина с рядом средств на препаратах правого предсердия морских свинок. В концентрации 0,26 мкг/мл и более клофелин незначительно подавлял положительный хронотропный эффект бета-адреномиметика изопротеренола, 4-метилгистамина и глюкагона. Авторы делают вывод об антихолинергическом и антидренергическом действии клофелин на постсинаптическом уровне. В концентрации 260 мкг/мл клофелин проявлял на мембране кардиомиоцитов свойства местного анестетика.

В ряде экспериментальных работ обсуждается возможность прямого действия больших доз клофелина на ионные каналы клеточных мембран, в частности, мембран кардиомиоцитов.

В исследованиях на волокнах предсердия лягушки клофелин в

дозе 0,01 - 0,1 мкМ увеличивал длительность ПД, подавляя на 20 - 50% выходящий калиевый ток. А в дозе 0,1 - 10 мкМ клофелин урежал спонтанные сокращения изолированных предсердий морских свинок [174]. Автор связывает это действие с удлинением фазы реполяризации ПД за счёт задержки повышения калиевой проницаемости, ответственной за реполяризацию. В концентрации 0,1 - 30 нМ клофелин повышал гиперполяризацию клеточных мембран. Этот эффект подавлялся повышением содержания кальция или снижением концентрации калия в растворе [133]. Авторы считают, что клофелин через альфа2 - АР повышает мембранную проницаемость для ионов калия.

Прямое действие клофелина в концентрации 1 - 10 мкМ на трансмембранный потенциал изолированных волокон Пуркинье сердца собаки обсуждается в работе Rosen M.R. et al., [153]. Так, клофелин снижал максимальную скорость наростания фазы 0 и удлинял продолжительность ПД, вследствие чего снижал автоматизм волокон Пуркинье. Это действие не ослаблялось блокаторами альфа1 и альфа2-адренорецепторов празозином и иохимбином. Но клофелин и иохимбин не влияли на частоту сокращений изолированных культивируемых кардиомиоцитов желудочков крыс [99]. На таком основании сделан вывод, что постсинаптические рецепторы, действующие на автоматизм этих клеток, относятся к бета1, бета2 и альфа1 адренорецепторам.

Непосредственный угнетающий эффект клофелина на пейсмекерную функцию сердца показан также в экспериментах на изолированном сердце собаки [86], предсердиях морской свинки [175], и кролика [119].

Таким образом, в литературе нет единого мнения о механизмах отрицательного хронотропного действия клофелина. Но по

данным большинства исследователей, удлиннение ПД и гиперполяризация мембран пейсмекерных клеток являются результатом прямого влияния клофелина на рецепторный аппарат кардиомиоцитов и изменения вегетативной регуляции сердечного ритма.

## 1.6. Лечение острых отравлений клофелином.

Интенсивная терапия больных с острым отравлением клофелином складывается по данным литературы из мероприятий по выведению яда, антидотной и симптоматической терапии. Все авторы подчёркивают необходимость проведения промывания желудка с введением активированного угля. Инфузионная терапия и форсированный диурез достаточно эффективно снижают концентрацию клофелина в крови [5, 16, 43, 61, 109, 154, 157], за 24 часа удаётся вывести до 50% принятой дозы [154]. Объём инфузионной терапии составил у взрослых 150 мл/кг в сутки [157], у детей - 120 - 250 мл/кг в сутки [61]. Но форсирование диуреза рекомендуется не всеми авторами. Противники этого мероприятия указывают на большое внепочечное выведение клофелина и на потенциирование диуретиками гипотензивной реакции [87, 156]. Имеются единичные сообщения о применении гемосорбции в лечении тяжёлых отравлений клофелином [36, 74, 127]. Суходолова Г. Н., [61], рекомендует у детей с тяжёлой степенью отравления клофелином проводить операцию замещения крови в объёме 30 - 100% объёма циркулирующей крови.

Угнетение дыхания или апноэ требуют проведения искуственной вентиляции легких [16, 74, 77, 87].

В редких случаях требуется электрокардиостимуляция. Сооб-

щается об успешном применении чреспищеводной электрокардиостимуляции в течение 12 часов у больной с тяжелым отравлением 25 мг клофелина. Исходный ритм у больной - 25 ударов в мин, при этом КВВФСУ оставалось в пределах нормы [154].

Ряд препаратов используется для нормализации гемодинамических показателей и как средства антидотной терапии. При этом учитываются рецепторные эффекты клофелина. Mofenson H.C. et al., [132], подчеркивают, что лечение следует производить, исходя не из теоретических эффектов клофелина, а из конкретной клинической ситуации. В большинстве случаев для купирования брадикардии оказалось достаточным введение атропина в дозе 0,007 - 0,02 мг/кг [43, 61, 87, 123, 124, 127, 132]. Детям доза атропина определяется из расчёта 0,1 мг на год жизни [61].

При сочетании брадикардии с гипер- или гипотензией Mathew P.M. et al., [127], рекомендуют вводить блокатор альфа2 -адренорецепторов толазолин внутривенно медленно в дозе 10 мг. Эту дозу можно повторять через 5 - 10 мин до достижения эффекта, но не более 40 мг. У детей дозу толазолина снижают в 2 раза. Сообщается о купировании брадикардии у ребёнка за 16 часов трёхкратным введением толазолина по 5 мг [132]. Толазолин является имидозолиновым соединением с похожей на клофелин структурой. Толазолин ингибирует центральные и периферические альфа АР, подавление брадикардии толазолином более длительное, чем атропином [157].

Но вопрос о применении блокаторов альфа2 - АР остаётся дискуссионным. Отмечаются токсические эффекты толазолина [87]: гипертензия, тахикардия, аритмии. Кроме того, есть сообщения о недостаточной эффективности данного препарата [61].

При гипотензии и брадикардии эффективно сочетание толазо-

лина и дофамина или изолированное введение дофамина внутривенно капельно в дозе 10 мкг/кг в мин. Во время инфузии дофамина в такой дозе в течение 18 часов у больного нормализовались показатели сердечного выброса, АД, купировалась брадикардия [87, 132]. Описано применение мезатона [61] и глюкокортикоидов [5, 61] для купирования гипотензии у детей. Суходолова Г. Н., [61], рекомендует вводить гидрокортизон в дозе 3 - 5 мг/кг.

При тяжелой гипертензии рекомендуется применять блокатор альфа - АР фентоламин в дозе 10 мг внутривенно струйно, затем переходить на капельное введение 100 мг препарата, растворенного в 500 мл солевого раствора, титруя дозу по уровню артериального давления в течение 12 - 24 часов [127]. Кроме того, гипертензию купировали фуросимидом, диазоксидом [87, 109], альфа-метилдопой [132, 140], нитропруссидом натрия в дозе 0,5 - 1,5 мг/кг в мин [77, 124, 140]. Для борьбы с гипертензией предпочтительны препараты короткого действия [77], так как гипертензия является первой фазой в клинике тяжёлого отравления клофелином, сопутствуя высокой концентрации яда в крови [95].

Гипотензивная фаза начинается обычно со вторых суток. Hunior S.N. et al., [109], сообщают о случае отравления 17-летней девушки клофелином в дозе 11,25 мг. Больная поступила с АД 230/160 мм рт. ст. и брадикардией 52 удара в мин. В первые 6 часов применялись фуросемид 50 мг и диазоксид в общей дозе 450 мг внутривенно. На десятом часу с момента поступления в стационар, после инъекции 5 мг диазепама произошло резкое падение АД, что потребовало капельного введения норадреналина в течение 33 часов.

Для купирования судорожного синдрома применяют диазепам в дозе 5 - 10 мг взрослым и 0,1 мг/кг детям [87].

В работе Афонасьева В.В., [10] сообщается о применении блокатора дофаминовых рецепторов реглана в комплексе лечения больных с острыми отравлениями клофелином. Реглан оказывал пробуждающий эффект через 12,2+1,2 мин у больных с отравлением средней тяжести и через 29+1,6 мин при тяжелом отравлении. Длительность действия однократной дозы (0,5 мг/кг) 140+12,6 и 42+3,2 мин при среднетяжелых и тяжелых отравлениях соответственно. Эффективность реглана автор объясняет устранением дисбаланса в системе центральных рецепторных структур: альфа2 -АР и Д2 дофаминовых рецепторов с одной стороны и альфа1 -АР и Д1 рецепторов с другой. Активация альфа2 -АР клофелином в этом случае сочетается с угнетением Д2 рецепторов регланом.

В последние годы сообщается об успешном применении блокатора опиатных рецепторов налоксона для купирования таких эффектов клофелина, как нарушения сознания и дыхания [77, 176]. Налоксон вводили внутривенно дробно в общей дозе до 0,7 мг 10 детям с острым отравлением клофелином. У 5 детей отмечено пробуждение и улучшение функций дыхания, у 3 - сомнительный эффект, хотя у 2 из них купировалась гипертензия. Кроме того, у больных наблюдалось учащение сердечного ритма [77]. Авторы отмечают, что налоксон был неэффективен при тяжёлых отравлениях клофелином.

1.7. Некоторые аспекты клинической фармакологии препаратов, применяемых для медикаментозной коррекции нарушений ритма и проводимости при острых отравлениях клофелином.

В литературе достаточно большое внимание уделено препаратам холинолитического ряда, в частности атропину, а также сим-

патомиметикам, таким как астмопент и добутрекс. Значительно меньше работ по изучению блокатора дофаминовых рецепторов церукала и блокатора альфа2 - АР бутироксана.

Атропин блокирует м - ХР, делая их нечувствительными к ацетилхолину, образующемуся в области окончаний постганглионарных парасимпатических волокон [28]. Кроме того, по мнению Патон Д., [72], атропин предотвращает пресинаптическое торможение высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний в предсердиях. Такое взаимодействие холинергических и адренергических нервных волокон происходит вследствие их переплетения в основном вегетативном сплетении, иннервирующем предсердия. Действие атропина зависит от исходного тонуса блуждающего нерва и ярче выступает при усилении его влияния [20].

При клиническом применении атропина ряд авторов наблюдали двухфазную реакцию сердечного ритма [8, 70]. Она проявляется начальным замедлением синусового ритма (ваготоническая фаза), после чего следует ваголитическая фаза с учащением ритма. Урежение импульсации из синусового узла в первую фазу способствует усилению гетерогенного автоматизма во вторичных центрах. Авторы наблюдали миграцию водителя ритма по предсердиям, желудочковые экстрасистолы, атриовентрикулярную диссоциацию (по данным Аншелевич Ю.В., Гуревич Т.Р., [8] - в 39+4% случаев). Имеются сведения о возникновении фибрилляции желудочков на фоне введения атропина [89].

В ряде случаев на фоне учащения ритма, вызванного атропином, наблюдалось расширение интервала PQ, что может быть связано с неодновременным выключением влияния правого (иннервация

СУ) и левого (иннервация АВ соединения) блуждающих нервов [70].

Положительный хронотропный эффект симпатомиметиков обусловлен воздействием на бета2 - АР синусового узла [32]. Таким действием обладают производные изопротеренола. Астмопент стимулирует бета1 и бета2 - АР сердца, оказывает положительное ино- и хронотропное действие, улучшает проводимость в АВ соединении. Но для всех симпатомиметиков характерно повышение частоты желудочковых аритмий, особенно у больных с ишемической болезнью сердца и с дигиталисной интоксикацией [64]. Астмопент даёт ряд нежелательных эффектов: тахикардия, нарушения ритма по типу эктопических аритмий, увеличение потребности миокарда в кислороде [1].

Добутрекс также является производным изопротеренола, но значительно отличается от изадрина и астмопента. Добутрекс преимущественно активирует бета1 - АР, меньше - бета2 и альфа1 - АР [39]. В дозах до 10 мкг/кг в мин добутрекс оказывает положительный инотропный эффект с минимальным изменением сердечного ритма. В более высоких дозах препарат действует подобно изопротеренолу [1].

Эффективность стимуляторов бета - АР снижается после 72 - 96 часов непрерывной инфузии. Такая тахифилаксия связана со снижением плотности АР в тканях при воздействии адреностимуляторов. Концентрация бета - АР в сердце значительно снижается с возрастом и при хронической недостаточности кровообращения [1, 38].

Церукал (метоклопрамид) является производным прокаинамида и используется в основном как противорвотное средство благодаря влиянию на триггерные зоны дна III желудочка. Кроме того,

церукал применяется для ускорения опорожнения желудка, преодоления послеоперационных парезов кишечника, улучшения уродинамики при гипотонии мочеточникав [40]. Описано применение церукала в неврологии для личения синдрома Туретта [57]. Эффекты препарата связывают с блокированием центральных дофаминовых рецепторов типа Д2 [57]. Обнаружена также тропность к Д1 рецепторам хвостатого ядра и центральное адреноблокирующее действие церукала [41].

Абрамец И. И., Самойлович И. М., [3], при анализе дофаминергических ответов нейронов спинальных ганглиев крыс обнаружили, что дофаминергические рецепторы (Д) первого типа при активации способствуют деполяризации клеточных мембран, переводя в проводящее состояние цАМФ зависимые натриевые каналы. Активация рецепторов второго типа (Д2) способствует гиперполяризации посредством открытия цГМФ зависимых калиевых каналов. Д2 рецепторы частично расположены на пресинаптических местах и могут уменьшать высвобождение нейромедиаторов.

Церукал не проявляет парасимпатических, антигистаминовых, антисеротониновых, ганглиоблокирующих эффектов [40]. Препарат нетоксичен, среди осложнений описаны сонливость, шум в ушах, сухость во рту, экстрасистолия, у 0,16% больных развиваются экстрапирамидные нарушения [40].

Бутироксан - препарат с выраженными периферическим и центральным альфа-адреноблокирующими свойствами, на ЦНС оказывает действие в зоне заднего гипоталамуса. В экспериментальных работах не обнаружено антагонизма бутироксана с ацетилхолином, гистамином, серотонином [20, 35]. Применяется бутироксан при гипертонической болезни, аллергодерматозах, для лечения абстинентного синдрома.

Таким образом, по литературным данным клофелин при передозировке оказывает кардиотоксический эффект за счёт влияния на центры в гипоталамусе и стволе мозга, а также имеется прямое действие на рецепторный аппарат сердца. В результате происходит угнетение сердечного автоматизма и проводимости.

В комплексе интенсивной терапии наряду с мероприятиями по выведению яда проводится медикаментозная коррекция нарушений сердечной деятельности. Однако в доступной литературе мы не встретили данных по дифференцированному подходу к фармакотерапии в соответствии с состоянием функций СУ, СА зоны и АВ соединения. Большинство авторов описывают только применение атропина при купировании нарушений ритма и проводимости. Ряд исследователей указывают на возможность аритмических осложнений на фоне введения атропина, а также на зависимость его действия от состояния вегетативной нервной системы.

# ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1. Клиническая характеристика больных

В соответствии с целями и задачами выполняемой работы нами проведено обследование и лечение 90 пациентов с острыми отравлениями клофелином.

Из 90 пострадавших 73 (81,1%) пациентов были доставлены реанимационными бригадами и бригадами интенсивной терапии, линейными бригадами скорой медицинской помощи было доставлено 12 (13,3%) больных. Санитарной авиацией из больниц области доставлено 2 (2,2%) пациента и переведено из терапевтических стационаров города Екатеринбурга 3 (3,3%) больных.

По характеру отравления наибольшую группу составили больные с суицидальными отравлениями (80 больных или 88,9 %). Больных с бытовыми и криминальными отравлениями было 3 (3,3%) и 7 (7,8%) соответственно.

Как видно из данных, представленных в таблице 2.1 в изучаемой группе больных количество мужчин и женщин составили соответственно 26,7% и 73,3%. Наиболее часто отравления клофелином отмечались в возрасте от 13 до 29 лет (54,4%). Значительно реже - в возрасте от 50 до 80 лет (15,5%).

Определенное значение в развитии клинических проявлений отравления и исходов болезни играет экспозиция - время от момента принятия яда до начала лечебных мероприятий. Как видно

из таблицы 2.2, 45,6% пациентов поступили в центр по лечению острых отравлений в течение первых 6 часов после отравления.

Таблица 2.1

Распределение больных по возрасту и полу

| Возраст в годах | Количество больных | | |
|---|---|---|---|
| | мужчин | женщин | всего |
| 13 - 19 | 6 | 21 | 27 (30%) |
| 20 - 29 | 5 | 17 | 22 (24,4%) |
| 30 - 39 | 4 | 14 | 18 (20%) |
| 40 - 49 | 3 | 6 | 9 (10%) |
| 50 - 59 | - | 4 | 4 (4,4%) |
| 60 - 79 | 6 | 4 | 10 (11,1%) |
| | 24 (26,7%) | 66 (73,3%) | 90 (100%) |

Состояние больных оценивалось на основании клинических проявлений отравления, данных общеклинических, биохимических анализов, электрофизиологических исследований. Во всех случаях диагноз отравления клофелином был подтвержден обнаружением последнего в моче методом тонкослойной хроматографии.

Таблица 2.2

Распределение больных в зависимости от экспозиции

| Экспозиция в часах | количество больных | |
|---|---|---|
| | абс. | в % |
| до 1 часа | 14 | 15,6 |
| от 1 до 3 | 9 | 10 |
| от 3 до 6 | 18 | 20 |
| от 6 до 12 | 21 | 23,3 |
| от 12 до 24 | 16 | 17,8 |
| свыше 24 часов | 8 | 8,9 |
| экспозиция не установлена | 4 | 4,4 |
| всего | 90 | 100 |

Определенное представление о частоте возникновения некоторых симптомов острого отравления клофелином дает табл. 2.3.

Таблица 2.3.

Частота отдельных симптомов у больных
с острыми отравлениями клофелином

| Клинические проявления | Количество больных | |
|---|---|---|
| | абс. | % |
| 1. Сонливость, заторможенность | 64 | 71,1 |
| 2. Коматозное состояние | 8 | 8,9 |
| 3. Бледность кожных покровов | 79 | 87,8 |
| 4. Сухость слизистых полости рта | 87 | 96,7 |
| 5. Миоз | 71 | 78,9 |
| 6. Брадикардия | 85 | 94,4 |
| 7. Гипотензия | 59 | 65,6 |
| 8. Гипертензия | 7 | 7,8 |
| 9. Судорожный синдром | 3 | 3,3 |
| 10. Гипотермия | 29 | 32,2 |
| 11. Апноэ | 2 | 2,2 |

Как видно из Табл. 2.3, у больных с острыми отравлениями клофелином наиболее часто отмечались сухость во рту (96,7%), брадикардия (94,4%), бледность кожных покровов (87,8%), сонливость, заторможенность, коматозное состояние (80%), миоз

(78,9%), гипотензия (65,6%) . Реже отмечались такие симптомы, как гипотермия (32,2%), гипертензия (7,8%), судорожный синдром (3,3%) и апноэ (2,2%).

Анализ клинических и электрофизиологических данных проводился при поступлении, на вторые, третьи сутки с момента поступления, перед выпиской из стационара (4 - 5 сутки), а также до и после введения ряда фармакологических препаратов (атропин, астмопент, добутрекс, бутироксан, церукал, налоксон).

В комплексе интенсивной терапии проводили промывание желудка с последующим введением энтеросорбента, инфузионную терапию со средней скоростью введения жидкости 425+51 мл/ч. Двум больным с явлениями острой дыхательной недостаточности проводилась искуственная вентиляция лёгких.

Средние сроки пребывания больного в палате интенсивной терапии составили 1,7 дня, а средний койко/день 4,2. Из 90 больных погибло 2, летальность составила 2,2%.

## 2.2. Клинико - инструментальные методы исследования

### 2.2.1. Электрокардиографическое исследование

Мониторная и графическая регистрация ЭКГ проводилась по стандартной методике с помощью мониторного комплекса МХ - 01. ЭКГ записывали в 12 отведениях при скорости движения ленты 50 и 100 мм/с. По ЭКГ измеряли среднюю продолжительность кардиоцикла (RR), интервалов PQ (PR), QT, комплексов QRS, расчитывали систолический показатель (СП) и отклонение его от должного СП (ФСП), корригированное значение интервала QT (QT норм.).

### 2.2.2. Методика диагностической чреспищеводной электрокардиостимуляции

Методика чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЭКС) является одним из вариантов электрофизиологического исследования сердца, значительно расширяющего возможности традиционной электрокардиографии. Неинвазивность метода обусловливает его безопасность, тем самым, выгодно отличая от эндокардиального исследования [6, 7, 15, 21, 30, 49].

При проведении чреспищеводной ЭКС зонд - электрод (в своей работе мы использовали зонды типа ПЭДСП - 2) вводили в пищевод, располагая его так, чтобы на электрограмме регистрировалось двухфазное предсердное отклонение максимальной амплитуды. После установления электрод подключали к кабелю для регистрации стандартных отведений мониторного комплекса МХ - 01 и производили запись биполярной пищеводной электрограммы при скорости движения ленты 50 - 100 мм/с.

Для электростимуляции в пищевод параллельно вводили второй аналогичный зонд и подключали его к электрокардиостимулятору ЭКСП - Д, генерирующему импульсы прямоугольной формы с частотой следования от 60 до 1200 в минуту, продолжительностью 10 мс и амплитудой от 10 до 50 В. Искусственный ритм навязывали с частотой, на 10-20 стимулов превышающей исходную частоту сердечных сокращений (ЧСС). С целью определения эффективного рефрактерного периода АВ соединения в ходе стимуляции с помощью управляющего кардиостимулятора ЭКСК - 04 наносили тестирующие импульсы с регулируемым временем запаздывания.

В ходе исследования при разных частотах стимуляции опре-

деляли следующие показатели.

1) 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 Р).

2) Корригированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ) - разность между значением ВВФСУ и продолжительностью среднего синусового цикла перед данной серией стимуляции.

3) Время синоатриального проведения (ВСАП) - половина разности между величиной постстимуляционной паузы и первого последующего синусового цикла (метод O.S. Narula et al.[136]).

4) St-V - интервал от артефакта стимула до желудочкового ответа.

5) Точка Венкебаха (т. W) - "критическая" частота предсердной стимуляции, при которой развивается АВ блокада II степени.

6) Эффективный рефрактерный период (ЭРП) АВ соединения - наиболее продолжительный интервал между стимулом основного ритма и экстрастимулом, при котором в ответ на экстрастимул не возникает деполяризации желудочков.

В норме ВВФСУ обычно меньше 1600 мс, КВВФСУ колеблется в пределах 375 - 525 мс [6, 23], "половинное" ВСАП не превышает 200 мс, т. W соответствует предсердной стимуляции 130 - 190 имп./мин.

### 2.2.3. Метод математического анализа сердечного ритма

В своей работе мы проводили математический анализ сердеч-

ного ритма у 50 пациентов в токсикогенном периоде острого отравления клофелином с целью изучения воздействия химической травмы на систему регуляции сердечного ритма.

Методика исследования заключалась в автоматическом считывании с помощью мониторной системы РКЭС - 01 250 последовательных кардиоинтервалов, передачи полученной информаци через модуль сопряжения на компъютер IBM AT и обработке ее по оригинальной программе "Сокар" с вычислением общепринятых статистических показателей, автокоррелляционной (АК) и спектральной функций.

Определялись амплитуда моды (АМо), математическое ожидание (М), среднеквадратичное (СКО) отклонение и его отношение к математическому ожиданию, вариационный размах (ВР). Вычислялся индекс напряжения регуляторных систем (ИНРС).

Цифровая характеристика АК функции (АКФ) включала значение коэффициента корреляции после первого сдвига (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 [12].

Полученные материалы были подвергнуты статистической обработке с помощью статистической программы Microstat на компьютере IBM AT.

# ГЛАВА 3. НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИНУСОВОГО УЗЛА, СИНОАТРИАЛЬНОЙ ЗОНЫ И АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО СОЕДИНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ КЛОФЕЛИНОМ.

## 3.1 Электрокардиографическая характеристика нарушений ритма и проводимости.

Электрокардиграфическое исследование выполнено у 90 больных. Частота наблюдений основных нарушений по данным ЭКГ представлена в таблице 3.1. Синусовая брадикардия (ЧСС < 60 в 1 мин) при поступлении зарегистрирована у 84 больных (93,3%), в том числе у 22 (24,5%) - менее 40 в 1 мин. У одной больной на фоне остановки синусового узла выявлен замещающий АВ узловой ритм.

Синоатриальная блокада II степени тип I отмечена у 11 больных. Более глубокие СА блокады не встречались. СА блокада у обследованных больных была транзиторной и исчезала уже в первые сутки. Выскальзывающие одиночные предсердные или АВ узловые комплексы зарегистрированы во время мониторинга ритма у 11 больных (12,2%), у 8 больных - эпизоды миграции наджелудочкового водителя ритма. У двух больных выявлена неполная АВ диссоциация.

Нарушение проводимости в АВ соединении диагносцировано с помощью ЭКГ у 9 больных (10%). У 8 человек обнаружена АВ блокада I степени, максимальная величина интервала PQ составила 300 мс. у одной больной АВ блокада I степени перешла в блокаду II степени с периодикой Самойлова - Венкебаха. Максимальня ве-

Таблица 3.1

Основные электрокардиографические симптомы у больных с острым отравлением клофелином при поступлении.

| симптом | больных | % |
|---|---|---|
| синусовая брадикардия | 84 | 93,3 |
| замещающий АВ узловой ритм (остановка синусового узла) | 1 | 1,1 |
| синоатриальная блокада II степени | 11 | 12,2 |
| выскальзывающие н/предсердные комплексы | 11 | 12,2 |
| миграция водителя ритма по предсердиям | 8 | 8,9 |
| атриовентрикулярная диссоциация | 2 | 2,2 |
| атриовентрикулярная блокада I степени | 8 | 8,9 |
| атриовентрикулярная блокада II степени | 1 | 1,1 |
| атриовентрикулярная блокада III степени | 1 | 1,1 |
| неполная блокада правой ножки п. Гиса | 4 | 4,4 |
| полная блокада правой ножки п. Гиса | 1 | 1,1 |
| полная блокада передней ветви левой ножки п. Гиса | 1 | 1,1 |
| синдром ранней реполяризации желудочков | 22 | 24,4 |

личина интервала PQ перед блокированным комплексом составила 520 мс. У одного больного зарегистрирована АВ блокада III степени с широкими желудочковыми комплексами при частоте сокращений предсердий 78 в 1 мин, желудочков - 45 - 47 в 1 мин.

Блокады ножек пучка Гиса выявлены у 6 больных (6,7%), причём у 4 - неполная блокада правой ножки, у 1 - полная блокада правой ножки и у 1 - блокада передней ветви левой ножки. У 2 из 4 больных с признаками неполной блокады правой ножки пучка Гиса при выписке сохранялись явления блокады, что указывает на её постоянный характер. У других больных блокады исчезли через 48 - 72 часа комплексного лечения. Это даёт право предположить, что данные блокады разветвлений пучка Гиса - результат кардиотоксического действия клофелина.

Показатели ЭКГ в исследуемой и контрольной группе представлены в таблице 3.2. Длительность кардиоинтервала в среднем по группе больных на 61,7% превышала среднюю длительность кардиоинтервала в контрольной группе (1280±25 и 790±32 соответственно). Величины интервала PQ (154±4 и 154±7, $p>0,05$) и комплекса QRS (80±2 и 85±5, $p>0,05$) не отличались от показателей контрольной группы. Интервал QT у больных выше, чем в контрольной группе (477±7 и 367±10, $p<0,001$), как и QT, нормированный по величине кардиоцикла (444±5 и 348±6, $p<0,001$). Превышение интервалом QT нормальных для данной частоты сердечных сокращений значений в группе больных недостоверно больше, чем в контрольной (33,3±6,6 и 18,7±6,5, $p>0,05$). Систолический показатель ниже в группе больных (38,1±0,7 и 46,8±1,1%, $p<0,01$).

У 22 больных (24,4%) при поступлении выявлен синдром ранней реполяризации желудочков (СРРЖ). Данный синдром проявился

Таблица 3.2

Динамика основных показателей ЭКГ у больных с отравлениями клофелином на этапах лечения.

(M±m)

| Показатели | Контрольная группа | Время с момента поступления | | | Выписка |
|---|---|---|---|---|---|
| | | поступление | 2-е сутки | 3-и сутки | |
| R - R, мс | 790±32 | 1280±25*** | 1081±37*** | 974±66** | 765±47 |
| PQ, мс | 154±7 | 154±4 | 156±6 | 142±8 | 148±7 |
| QRS, мс | 85±5 | 80±2 | 75±4 | 85±5 | 62±5* |
| QT, мс | 367±10 | 477±7*** | 413±19* | 430±30* | 386±27 |
| QT норм. мс | 348±6 | 444±5*** | 402±8* | 380±27 | 332±16 |
| СП, % | 46,8±1,1 | 38,0±0,7*** | 39,0±1,7** | 42,9±0,7* | 57,5±6,0* |
| QT | 18,7±6,5 | 33,3±6,6 | 39,0±1,7* | 50,0±3,5** | 57,5±6,0** |

* - достоверность отличий показателей от контрольной группы, $p<0,05$,

** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

горизонтальным подъёмом сегмента ST на 1-3 мм, наличием точки или волны соединения на нисходящем колене зубца R, отсутствием зубца S в 5, 6 грудных отведениях на фоне брадикардии. В четырёх случаях СРРЖ сочетался с СА блокадой II степени и в трёх - с АВ блокадой I степени. В среднем у больных с признаками СРРЖ наблюдался более редкий ритм, достоверное удлиннение интервала PQ и расширение комплекса QR относительно группы больных без СРРЖ (таблица 3.3).

Таблица 3.3

Показатели ЭКГ у больных с СРРЖ (n=22), и без признаков СРРЖ (n=68), M±m.

| | больные без СРРЖ | больные с СРРЖ | p |
|---|---|---|---|
| RR, мс | 1262±28 | 1354±26 | >0,05 |
| PQ, мс | 149±3 | 174±10 | <0,05 |
| QRS, мс | 78±2 | 89±5 | <0,05 |
| QT, мс | 478±8 | 477±14 | >0,05 |
| СП, % | 38,6±0,8 | 36,1±1,8 | >0,05 |
| QT | 36,4±7,0 | 21,1±17,5 | >0,05 |

p - достоверность различий изучаемых показателей.

Признаки синдрома исчезли у 19 больных на вторые, у 3 - на третьи сутки.

3.2 Функциональное состояние синусового узла, синоатриальной зоны и атриовентрикулярной проводимости у больных в токсикогенной стадии острого отравления клофелином.

Чреспищеводная ЭКГ (ЧпЭКГ) и диагностическая программированная чреспищеводная электрокардиостимуляция (ЧпЭКС) проведены 75 больным непосредственно при поступлении в стационар. У 67 человек (89,3%) зарегистрирована брадикардия, причём ЧСС 50 - 60 в 1 мин - у 36 больных (48%), 40 - 49 - у 32 (42,7%), и брадикардия меньше 40 ударов в минуту отмечена у 7 больных (9,3%).

Средние показатели ЧпЭКГ и ЧпЭКС в группе больных при поступлении и в контрольной группе представлены в таблице 3.4. В среднем по группе длительность кардиоцикла составила 1231±23 мс, Максимальная величина постстимуляционной паузы в среднем по группе была достаточно высока (1859±67 мс) и достоверно отличалась от контрольной группы (1095±64 мс). У 54,7% больных зарегистрированы значения ВВФСУ, превышающие 1600 мс, а у 6,7% постстимуляционная пауза превысила 3 с. Максимальное КВВФСУ в среднем по группе 658+56 мс, что значительно выше референтной величины, разброс значений составил от 140 до 2360 мс. Значения КВВФСУ, превышающие 525 мс зарегистрированы у 42,7% больных. При анализе проводимости в СА зоне мы ориентировались на нормальную величину половинного ВСАП не превышающую 200 мс [30]. У 28% больных отмечались показатели максимального ВСАП 200 мс и выше. У 44% обследованных на отдельных частотах стимуляции ВСАП принимало отрицательные или близкие к нулю значения, минимальное ВСАП в среднем по группе 21 мс, но среднеквадратичное отклонение этой величины составило 187 мс, что го-

Таблица 3.4

Усреднённые показатели, характеризующие состояние пейсмекерной и проводящей функции сердца у больных с острым отравлением клофелином на этапах лечения. (M±m)

| Показатели | Контрольная группа | Время с момента поступления | | | Выписка, 4–5 сутки |
|---|---|---|---|---|---|
| | | поступление | 2-е сутки | 3-и сутки | |
| R - R, мс | 790±32 | 1231±23* | 1081±37 *** | 974±66 * | 765±47 |
| ВВФСУ макс., мс | 1095±64 | 1859±67*** | 1642±119*** | 1408±55 ** | 1101±75 |
| КВВФСУ макс.,мс | 333±39 | 658±56*** | 585±98 * | 459±106 | 355±41 |
| ВСАП макс., мс | 148±10 | 232±29** | 173±33 | 95±55 | 115±11* |
| ВСАП мин., мс | 70±14 | 21±22 | -5±38 | 11±51 | 75±15 |
| St-U макс., мс | 218±7 | 255±8 *** | 278±11 *** | 270±35 | 216±15 |
| т.Венкебаха | 153±7 | 110±4 *** | 148±7 | 146±13 | 168±7 |
| ЭРП макс., мс | 395±18 | 464±17** | 375±38 | 335±65 | 270±10*** |

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ – достоверность отличий показателей от контрольной группы.

ворит о значительном разбросе показателей, в частности о значительном количестве пациентов, у которых ВСАП было отрицательным.

АВ блокада I степени обнаружена у 9,3% обследованных, хотя интервал PQ в среднем по группе не превышал нормальную величину (157±3 мс). Величина максимального интервала от экстрастимула до желудочкового ответа у больных достоверно больше, чем в контрольной группе (255±8 и 218±7 соответственно, $p<0,05$). Снижение пропускной способности АВ соединения (периодика Венкебаха при стимуляции на частоте меньше 130 в 1 мин) зарегистрировано у 70,7% обследованных, а у 14,7% точка Венкебаха появлялась на частотах 60 - 70 в 1 мин. Более раннее (110,1±3,9) появление периодики Венкебаха в среднем по группе достоверно отличается от контрольной группы.

При анализе электрофизиологических показателей у больных разных возрастных групп (табл. 3.5) не выявлено достоверных различий величины исходного кардиоинтервала, постстимуляционной паузы, показателей АВ проводимости. Однако максимальные значения КВВФСУ и ВСАП в средней возрастной группе (30 - 49 лет) оказались достоверно длительнее ($p<0,05$), чем в группе больных от 50 до 79 лет и значительно превышали установленные для этих величин нормальные значения.

Значения КВВФСУ больше 525 мс, выявленные у 32 больных (42,7%) по классическим критериям характеризуют патологическое угнетение СУ. Этих больных мы выделили в группу "А". Больные без признаков депрессии СУ (57,3%) составили группу "Б". Данные ЧпЭКГ и ЧпЭКС по двум группам представлены в таблице 3.6. Достоверно увеличенные в группе А ВВФСУ и КВВФСУ (соответственно в 1,5 и 3 раза относительно группы Б), а также

Таблица 3.5

Показатели ЭКГ и ЧпЭКС у больных вразных возрастных группах. M±m.

| показатель | группы больных по возрасту | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 13 - 29 | 30 - 49 | p1 | 50 - 79 | p1 | p2 |
| RR, мс | 1204±37 | 1244±49 | >0,05 | 1246±57 | >0,05 | >0,05 |
| PQ, мс | 153±6 | 149±6 | >0,05 | 164±7 | >0,05 | >0,05 |
| ВВФСУ макс.,мс | 1786±104 | 1952±119 | >0,05 | 1706±69 | >0,05 | >0,05 |
| КВВФСУ макс.,мс | 646±89 | 691±77 | >0,05 | 457±50 | >0,05 | <0,05 |
| ВСАП мин.,мс | -6±37 | 54±29 | >0,05 | -22±44 | >0,05 | >0,05 |
| ВСАП макс.,мс | 218±42 | 237±42 | >0,05 | 141±21 | >0,05 | <0,05 |
| St-v макс.,мс | 273±12 | 208±11 | <0,001 | 249±21 | >0,05 | >0,05 |
| т. Венкебаха | 111±6 | 100±7 | >0,05 | 120±12 | >0,05 | >0,05 |
| ЭРП макс.,мс | 501±28 | 433±22 | >0,05 | 448±50 | >0,05 | >0,05 |

p1 - достоверность отличий изучаемых показателей от показателей 1 возрастной группы. p2 - достоверность отличий от показателей 2 возрастной группы.

Таблица 3.6

Усреднённые показатели, характеризующие состояние пейсмекерной и проводящей функции сердца у больных с признаками депрессии функции СУ (группа А) и у остальных больных (группа Б) по данным ЭФИ сердца. M±m.

| показатель | группа А | группа Б | p |
|---|---|---|---|
| RR, мс | 1252±38 | 1215±29 | >0,05 |
| PQ, мс | 166±5 | 150±4 | <0,05 |
| ВВФСУ макс.,мс | 2286±113 | 1542±34 | <0,001 |
| КВВФСУ макс.,мс | 1026±95 | 376±15 | <0,001 |
| ВСАП мин.,мс | 39±47 | 8±17 | >0,05 |
| ВСАП макс.,мс | 388±55 | 113±5 | <0,001 |
| St-v макс.,мс | 265±12 | 247±10 | >0,05 |
| т. Венкебаха | 106±6 | 113±5 | >0,05 |
| ЭРП макс.,мс | 476±23 | 452±25 | >0,05 |

p - достоверность различий изучаемых показателей.

высокие значения ВСАП, что свидетельствует о параллельном ухудшении проводимости в СА зоне, сочетались с практически одинаковыми средними показателями исходного кардиоцикла. В обеих группах отмечалось более раннее наступление точки Венкебаха и увеличение ЭРП АВ соединения относительно контрольной группы. Между группами не выявлено достоверных различий показателей АВ проводимости.

Проба с атропином проведена у 13 больных группы А и 14 больных группы Б. Атропин вводили внутривенно струйно в дозе 0,02 мг/кг. Динамика электрофизиологических показателей после пробы представлена на рис. 3.1 (группа А), 3.2 (группа Б). Величина исходного кардиоцикла сократилась в группе А в среднем на 41,5%, в группе Б на 41,1% (651±24 и 674±47 мс соответственно). КВВФСУ в группе А снизилось на 77,9%, а в группе Б только на 39,6%, абсолютные значения КВВФСУ в обеих группах оказались практически одинаковыми (212±25 и 217±33 мс). Максимальное ВСАП также снизилось в группе больных с угнетением функций СУ на 73,2%, а в группе Б - на 17,1% (99±9 и 92±11 мс соответственно). Точка Венкебаха возросла на 36,9 и 46,6% соответственно (162±9 и 170±8).

Для более детальной характеристики функционального состояния СУ и СА зоны произведён анализ изменений КВВФСУ и ВСАП при увеличении частоты ЭКС. У здоровых людей максимальные значения данных величин обычно наблюдаются на частоте 120 - 140 в 1 мин. [37]. По данным того же автора при дальнейшем увеличении частоты стимуляции до 150 - 170 в 1 мин КВВФСУ и ВСАП укорачиваются вследствие развития предсердно - синусовой блокады входа. В обследуемой группе мы наблюдали 3 варианта частотозависимых изменений КВВФСУ и ВСАП:

динамика электрофизиологических показателей
у больных группы "А" после пробы с атропином
140
120
100
80
60
40
20
0
ВВ
КВВФСУ
ВСАП
т.Венкебаха
до атропина
после атропина

Рис. 3.1

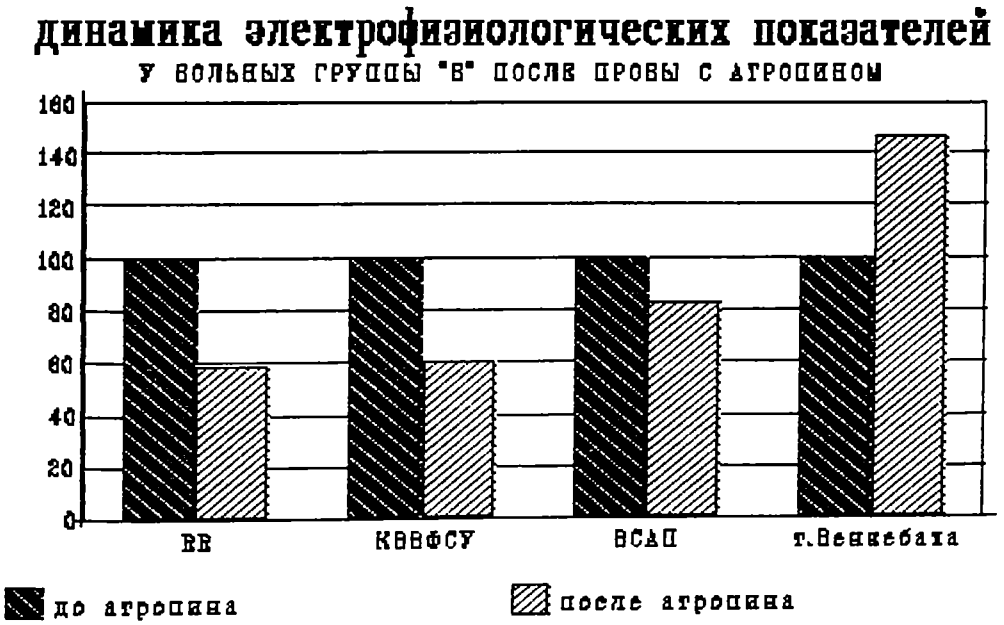
динамика электрофизиологических показателей
у больных группы "Б" после пробы с атропином
160
140
120
100
80
60
40
20
0
ВВ
КВВФСУ
ВСАП
т.Венкебаха
до атропина
после атропина

Рис. 3.2

1. Возрастание КВВФСУ от 407±163 мс и ВСАП от 74±121 мс на частоте ЭКС 60 в 1 мин до 1163±582 мс и 403±291 мс соответственно на частоте 100 в 1 мин (рис. 3.3) у 14 больных.

2. У 31 больного на низких частотах ЭКС (50 - 60 в 1 мин) КВВФСУ увеличивалось от 405±75 до 613±179 мс а ВСАП от 155±35 до 245±88 мс, далее, уже на частотах, от 70 до 140 в 1 мин происходило снижение КВВФСУ до 174±159, ВСАП до 59±42 мс (рис. 3.4).

3. У 21 больного КВВФСУ и ВСАП находились в пределах нормальных значений на всех частотах стимуляции, в данной группе не выявлено нарушений проводимости в СА зоне (рис. 3.5).

В таблице 3.7 приведены средние данные ЧпЭКГ и ЧпЭКС в выделенных группах. Исходный кардиоинтервал в первой группе (1313±65 мс) длительнее, чем во второй и третьей группах, хотя отличие недостоверно. Во второй и третьей группах этот показатель практически одинаков (1189±31 и 1175±60 соответственно).

Но при одинаковой выраженности брадикардии в группах наблюдались различные изменения функций СУ и СА зоны. Максимальные величины ВВФСУ, КВВФСУ, ВСАП достоверно увеличены в первой группе относительно двух других. Эти же величины достоверно выше, а минимальное ВСАП достоверно ниже во второй группе, чем в третьей. В первой группе периодика Венкебаха наступала значительно раньше, а ЭРП был продолжительнее, чем в других группах. Однако в средних показателях второй и третьей группы нет достоверных различий характеристик АВ проводимости. У 9 больных удалось провести чреспищеводную электрокардиостимуляцию только на одной ступени, далее, на частоте 60 - 70 в 1 мин регистрировалась периодика Венкебаха. Эти больные не вошли ни в одну из групп.

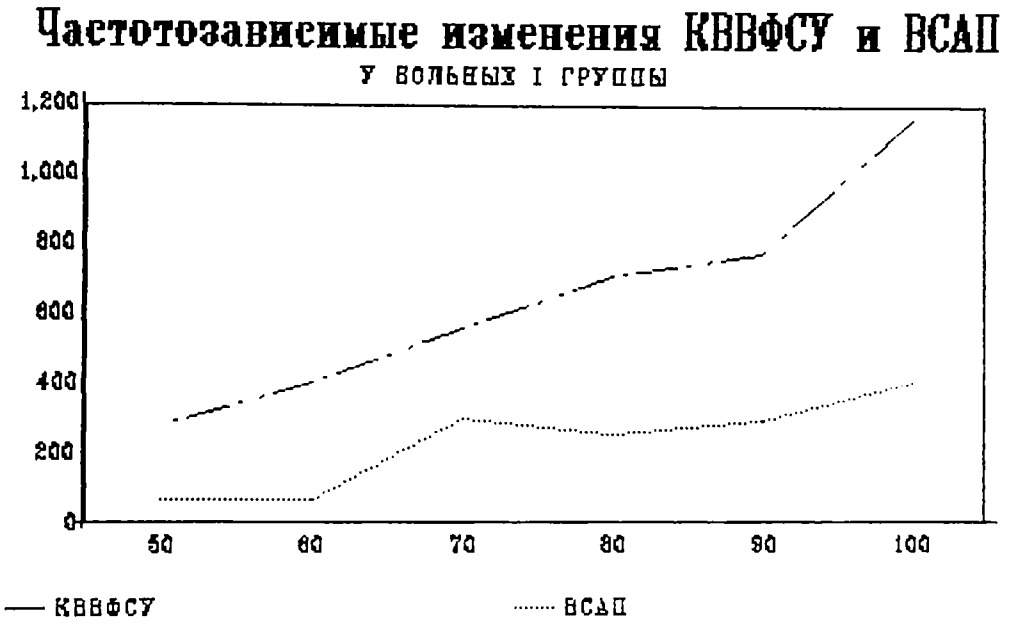
Частотозависимые изменения КВВФСУ и ВСАП
У ВОЛЬНЫХ I ГРУППЫ
1,200
1,000
800
600
400
200
0
50
60
70
80
90
100
КВВФСУ
ВСАП

Рис. 3.3

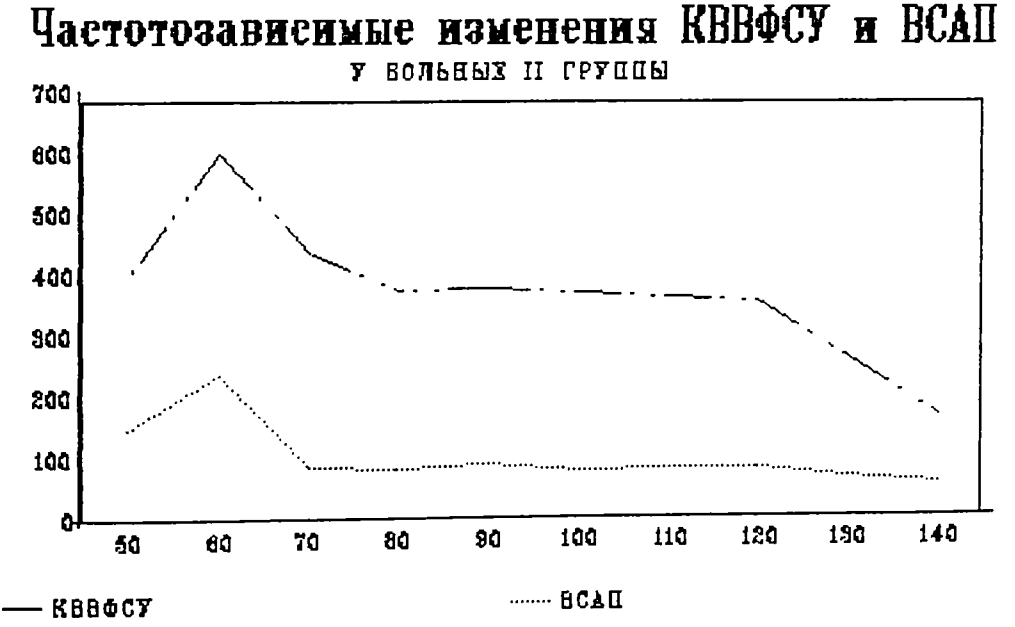
Частотозависимые изменения КВВФСУ и ВСАП
У ВОЛЬНЫХ II ГРУППЫ
700
600
500
400
300
200
100
0
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
КВВФСУ
ВСАП

Рис. 3.4

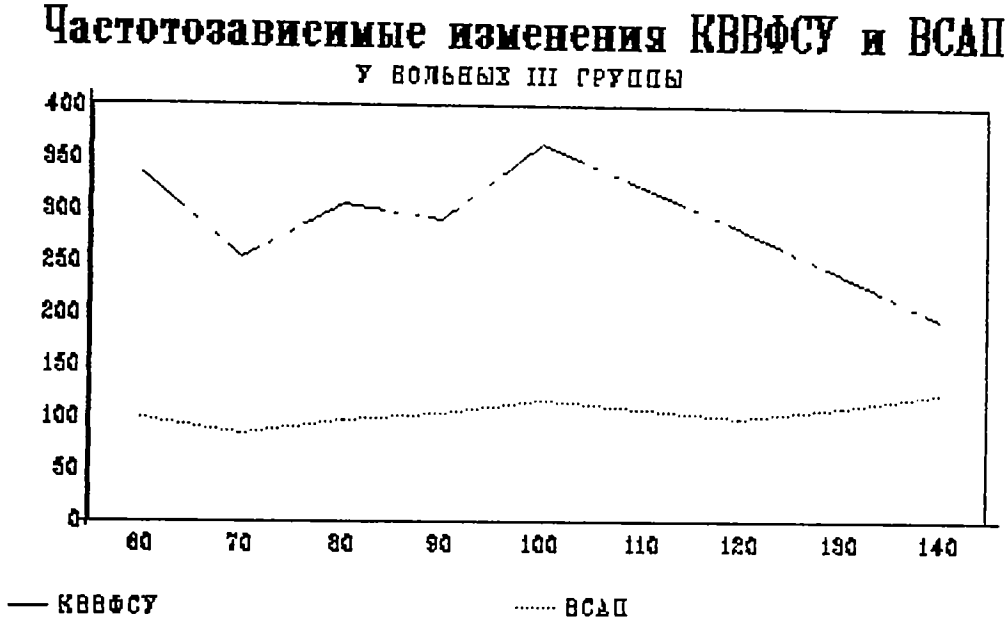
Частотозависимые изменения КВВФСУ и ВСАП
У БОЛЬНЫХ III ГРУППЫ
400
350
300
250
200
150
100
50
0
60
70
80
90
100
110
120
130
140
КВВФСУ
ВСАП

Рис. 3.5

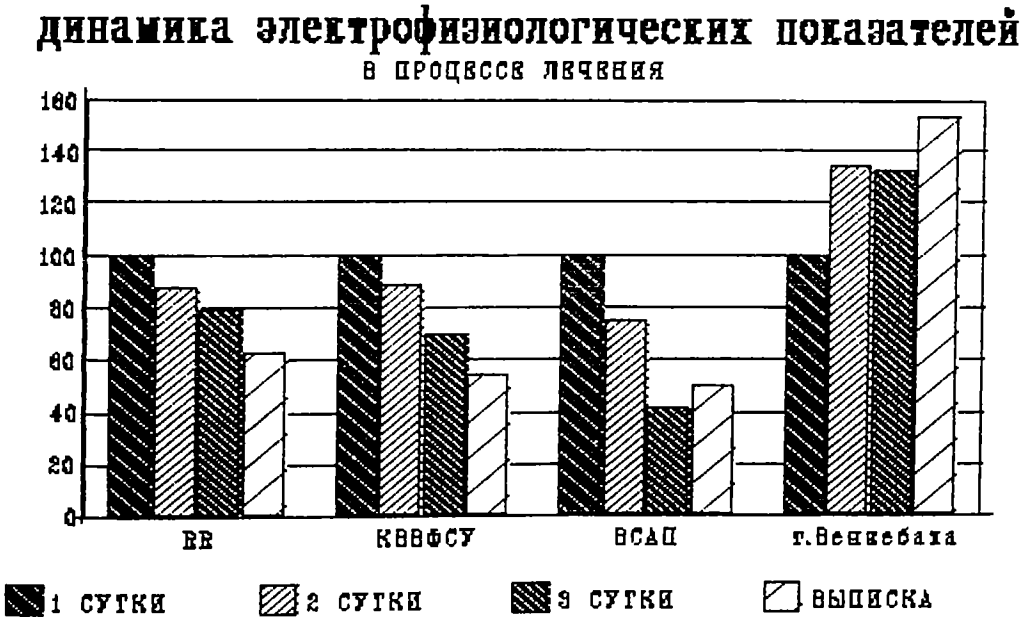
Динамика электрофизиологических показателей
В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ
160
140
120
100
80
60
40
20
0
ВВ
КВВФСУ
ВСАП
г.Венгебаха
1 СУТКИ
2 СУТКИ
3 СУТКИ
ВЫПИСКА

Рис. 3.6

Таблица 3.7

Особенности функционального состояния пейсмекерной и проводящей функции сердца у больных 1, 2 и 3 групп по данным ЭКГ и ЧпЭКС.

| показатель | группа 1 | группа 2 | | группа 3 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | M±m | M±m | p1 | M±m | p1 | p2 |
| RR, мс | 1313±65 | 1189±31 | >0,05 | 1175±60 | >0,05 | >0,05 |
| PQ, мс | 163±9 | 157±5 | >0,05 | 150±5 | >0,05 | >0,05 |
| ВВФСУ макс.,мс | 2429±208 | 1841±94 | <0,05 | 1531±45 | <0,01 | <0,01 |
| КВВФСУ макс.,мс | 1147±178 | 643±78 | <0,05 | 400±22 | <0,001 | <0,01 |
| ВСАП мин.,мс | 29±95 | -25±23 | >0,05 | 57±12 | >0,05 | <0,01 |
| ВСАП макс.,мс | 472±99 | 220±39 | <0,05 | 127±10 | <0,01 | <0,05 |
| St-v макс.,мс | 258±18 | 270±14 | >0,05 | 240±13 | >0,05 | >0,05 |
| т. Венкебаха | 101±8 | 123±6 | <0,05 | 116±7 | >0,05 | >0,05 |
| ЭРП макс.,мс | 506±30 | 443±30 | >0,05 | 420±20 | <0,05 | >0,05 |

p1 - достоверность отличий изучаемых показателей от показателей 1 группы. p2 - достоверность отличий от показателей 2 группы.

3.3 Динамика показателей функционального состояния СУ, СА зоны и АВ проводимости у больных на вторые, третьи сутки и перед выпиской из стационара.

Динамика электрофизиологических показателей в процессе лечения представлена на рисунке 3.6. За 100% приняты усредненные данные при поступлении больных.

На вторые сутки брадикардия 46 - 59 ударов в минуту сохранялась у 66,7% больных, увеличение КВВФСУ выше 525 мс - у 41,2%. В среднем по группе максимальные значения ВВФСУ, КВВФСУ и ВСАП достоверно отличались от контрольной группы и превышали нормальные величины (табл. 3.4). При частотозависимом анализе КВВФСУ и ВСАП (рис. 3.7) обнаружено формирование блокады входа СА зоны в среднем по группе на частоте 100 в 1 мин. У большинства обследованных ко вторым суткам нормализовались показатели АВ проводимости. Периодика Венкебаха на частоте меньше 130 в 1 мин сохранялась у 33,3% больных. Средние по группе значения точки Венкебаха и ЭРП не отличались от таковых в контрольной группе. Однако, интервал St-v был несколько выше, чем при поступлении и достоверно отличался от контрольной группы.

На третьи сутки с момента отравления брадикардия зарегистрирована у 40% больных. Хотя средние показатели максимальных величин ВВФСУ, КВВФСУ и ВСАП по группе в целом находились в пределах нормы, признаки депрессии функции СУ (КВВФСУ 540 - 720 мс) сохранялись у 40% обследованных. Точка Венкебаха в среднем практически не отличалась от таковой в контрольной группе, и не наступала при стимуляции ниже 120 в 1 мин. Но на частоте 120 в 1 мин АВ соединение блокировалось у 40% больных.

Частотозависимые изменения КВВФСУ и ВСАП
( 2 СУТКИ )
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
60
70
80
90
100
110
120
130
140
КВВФСУ
ВСАП

Рис. 3.7

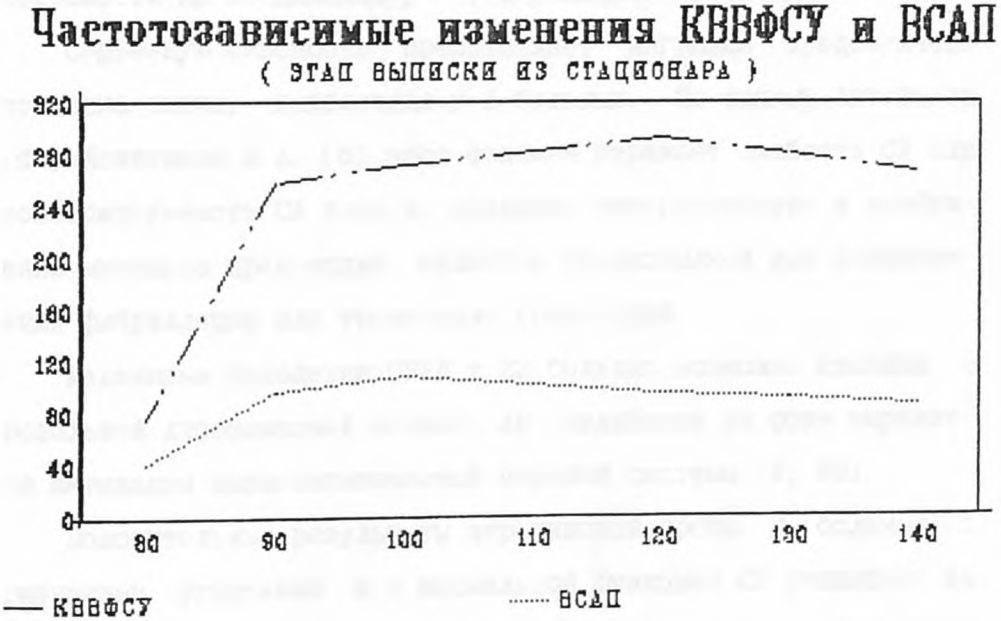
Частотозависимые изменения КВВФСУ и ВСАП
( ЭТАП ВЫПИСКИ ИЗ СТАЦИОНАРА )
320
280
240
200
160
120
80
40
0
80
90
100
110
120
130
140
КВВФСУ
ВСАП

Рис. 3.8

На контрольном обследовании перед выпиской (4 - 5 сутки) ни у кого из больных не было брадикардии, признаков угнетения функций СУ, проводимости в СА зоне и АВ соединении (таблица 3.4). При анализе частотозависимых изменений КВВФСУ и ВСАП, максимальное КВВФСУ в среднем по группе отмечено на частоте 120, а ВСАП - на частоте 100 в 1мин. Затем следовало умеренное снижение данных показателей (рис. 3.8).

Резюмируя данные, представленные в 3 главе, можно сказать, что у большинства больных (72%) при поступлении имелись признаки угнетения функций автоматизма СУ, проводимости в СА зоне и АВ соединении. Причём, если электрокардиографически СА блокада II степени выявлена у 12,2%, а АВ блокада II - III степени - у 2,2% обследованных, то при проведении ЧпЭКС СА блокада I степени обнаружена у 60%, а ухудшение пропускной способности АВ соединения у 70,7% больных.

Серьёзную опасность представляет миграция предсердного источника ритма, выявленная у 8 больных. По данным Антюфьева В.Ф., Лепихиной Н.А. [6] этот феномен отражает слабость СУ или несостоятельность СА зоны и, создавая гетерогенность в возбуждении миокарда предсердий, является предпосылкой для возникновения фибрилляции или трепетания предсердий.

Механизмы появления СРРЖ у 22 больных возможно связаны с продольной диссоциацией волокон АВ соединения на фоне выраженной активации парасимпатической нервной системы [2, 59].

Положительные результаты атропиновой пробы у больных с признаками угнетения и с нормальной функцией СУ указывают на значительную роль вегетативной нервной системы в токсикогенном угнетении функций СУ при острых отравлениях клофелином.

По тяжести угнетения функций СУ и СА зоны выделено 3 группы: у больных первой группы вероятно развивалась токсикогенная депрессия функции СУ и возможно блокада выхода СА зоны, у больных второй группы можно предположить формирование сначала блокады выхода, а затем блокады входа и выхода СА зоны [6, 37, 51]. У больных третьей группы не выявлено существенных нарушений функции СУ и СА зоны, при этом нет достоверных различий средней величины исходного кардиоцикла.

Можно предположить, что токсикогенное угнетение функций СУ и СА зоны имелось только у больных первой и второй групп. У части больных выявлено выраженное угнетение пропускной способности АВ соединения (точка Венкебаха на низких частотах стимуляции).

На вторые - третьи сутки выявляется постепенное улучшение изучаемых функций. Следует отметить, что проводимость в АВ соединении нормализовалась у большинства больных быстрее, чем в СА зоне. Нормализация пейсмекерной и проводящей функций сердца при проведении комплексного лечения происходила у разных больных на 4 - 5 сутки.

# ГЛАВА 4. МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ КЛОФЕЛИНОМ.

Математический анализ сердечного ритма (СР) с выделением периодических составляющих проведён у 50 больных. Косвенную информацию о состоянии экстракардиальной регуляции СР получали по данным статистического анализа, автокорреляционной функции (АКФ) и спектральных характеристик ряда кардиоинтервалов.

Показатели математического анализа СР при поступлении и в процессе лечения представлены в табл. 4.1.

В группе больных при поступлении увеличено по сравнению с контрольной группой математическое ожидание (М 1263±33 и 824±34 мс, $p<0,001$), вариационный размах (ВР 327±16 и 261±33 мс, $p>0,05$), среднее квадратичное отклонение (СКО 67,5±3,7 и 47,3±6,6, $p<0,05$), снижены амплитуда моды (АМо 18,5±1,1, $p<0,001$) и индекс напряжения регуляторных систем (ИНРС 27,3±2,8, $p<0,001$).

Значительный разброс показателей в исследуемой группе указывает на её неоднородность. Вариабельность ритма у части больных невысока. С учётом брадикардии, при М, превышающем 1000 мс у 88% обследованных, индекс СКО/М выше 5 ед. у 54%, а у 4% он ниже 2 ед, нормальные показатели СКО/М приняты от 2 до 5 ед. [12].

Значения АМо от 15 до 30%, соответствующие умеренному преобладанию тонуса парасимпатической нервной системы [12], зарегистрированы у 52% больных, а выраженное преобладание тонуса парасимпатической нервной системы с АМо менее 15% обнаружено у 40%.

Таблица 4.1

Показатели математического анализа сердечного ритма у больных в процессе лечения и в контрольной группе. (M±m)

| показатель | контр. гр. | поступление | 2-е сутки | 3-и сутки | выписка |
|---|---|---|---|---|---|
| M, мс | 824±34 | 1263±33 ** | 1027±57**,## | 975±33**,## | 785±29 ## |
| BP, мс | 331±33 | 327±16 | 232±26 ## | 257±25 # | 181±22 ## |
| СКО | 47,3±6,6 | 67,5±3,7 * | 44,9±4,3 ## | 45,8±4,8 ## | 33,3±3,5 ## |
| СКО/M | 5,6±0,7 | 5,5±0,3 | 4,3±0,3 ## | 4,7±0,5 | 4,2±0,4 # |
| AMo, % | 28,4±3,5 | 18,5±1,1** | 20,0±1,7 * | 23,3±2,9 | 21,0±1,7 |
| ИНРС | 84±17 | 27±3 ** | 67±15 # | 51±7 ## | 85±13 ## |
| 1K | 0,59±0,07 | 0,17±0,05* | 0,43±0,05 ## | 0,38±0,1 | 0,57±0,04 |
| m - 0,3 | 6,6±1,8 | 2,1±0,3** | 3,5±0,6 * | 4,4±2,5 | 4,8±1,0 # |
| m - 0 | 17,6±3,3 | 5,9±1,0** | 9,3±1,8**,# | 12,7±3,4 # | 17,1±3,2 ## |
| ОМС | 47,8±6,6 | 68,0±3,7 * | 45,4±4,3 ## | 46,4±4,8 ## | 33,8±3,5 ## |
| откл. ОМС | 40,8±14,8 | 12,4±7,0 | -0,4±7,7 * | 10,5±11,8 | 12,1±11,5 |
| МВ, % | 45,4±5,2 | 31,2±2,9 * | 39,7±4,2 | 37,3±5,9 | 45,3±4,1 ## |
| откл. ММВ | 1,8±6,7 | -15,0±4,5 | -5,9±5,5 | -8,5±7,9 | -1,0±4,5 # |
| СВ, % | 19,9±1,8 | 13,6±1,3 * | 19,7±2,5 # | 19,5±2,4 ## | 18,5±3,6 |
| откл. МСВ | -13,7±4,1 | -34,1±3,2 * | -15,4±5,1 ## | -15,2±5,0 # | -17,8±8,3 |
| ДВ, % | 34,7±5,4 | 55,2±3,2** | 40,6±4,1 ## | 43,2±4,9 # | 36,1±3,1 # |
| откл. МДВ | 40,6±12,0 | 68,9±6,0 * | 55,4±9,3 | 59,6±9,9 | 54,0±7,7 |

* - достоверное отличие от показателей контрольной группы, p<0,05, ** p<0,01

# - достоверное отличие от показателей при поступлении, p<0,05, ## p,0,01

откл. ОМС, ММВ, МСВ, МДВ - отклонение общей мощности спектра, мощности МВ, СВ, ДВ от должных величин. Остальные сокращения приведены в тексте.

Вычисление автокорреляционной функции (АКФ) основано на зависимости между точками ряда кардиоинтервалов на разных временных отрезках. График АКФ строится по значениям ряда коэффициентов корреляции между исходным динамическим рядом интервалов RR и новыми рядами, полученными при последовательных его смещениях на одно значение. Степень уменьшения коэффициента корреляции зависит от быстроты изменения значений интервалов RR.

Поэтому, чем более однородна внутренняя структура ряда кардиоинтервалов, тем АКФ медленнее достигает нуля. В нормальных условиях (нормотоническая регуляция ритма) коэффициент корреляции после первого сдвига обычно находится в пределах 0,7-0,8; полное затухание функции до нуля происходит через 8-15 сдвигов (с уровнем 0,3 через 5-10 сдвигов). Централизация управления ритмом ведет к увеличению значений указанных критериев, децентрализация - к уменьшению [11].

При анализе АКФ значение коэффициента корреляции после первого сдвига (1К) в среднем равнялось 0,17±0,05, а в контрольной группе 0,59±0,07 ($p<0,001$). Значения ниже 0,3 ($m$-0,3) функция принимала в среднем через 2,1±0,3 сдвига (в контрольной группе через 6,6±1,8 сдвигов, $p<0,001$). Первое отрицательное значение АКФ ($m$ - 0) появлялось в группе больных в среднем через 5,9±1,0 сдвигов, а в контрольной группе через 17,6±3,3 сдвига ($p<0,001$). В исследуемой группе больных значения показателей АКФ значительно меньше, чем в контрольной группе, что говорит о децентрализации регуляции СР, т.е. о преобладании тонуса парасимпатической нервной системы.

Для выявления периодических колебаний использован спектральный анализ ритма. Вычислялись показатели общей мощности

спектра (ОМС) и её отклонение от должной величины, процентное соотношение мощностей дыхательных (МДВ), средних (МСВ) и медленных (ММВ) волн, а также отклонение мощности волны от должной.

ОМС характеризует дисперсию значений исследуемого ряда и представляет собой площадь под кривой графика спектра. Должная величина ОМС определяется исходя из частоты ритма, а отклонение ОМС от должной величины зависит от вариабельности ритма. Отклонение ОМС от должной происходит за счет или пропорционального изменения мощности всех волн или изменений амплитуды колебаний определенного диапазона частоты.

ОМС в исследуемой группе в среднем достоверно выше, чем в контрольной (68,0+3,7 и 47,8+6,6 соответственно, $p<0,05$). Однако, отклонение этой величины от должной невелико (12,4%) при разбросе показателей от /-/68,7 до 102,6. Снижение ОМС относительно должной величины у 22 больных (44%) происходило или за счёт отрицательного отклонения от должной ММВ и МСВ (у 15 больных - 30%), или за счёт отрицательного отклонения только МСВ (у 6 больных - 12%). У этих больных можно предположить снижение тонуса парасимпатической нервной системы, т.к. снижение ОМС коррелирует с низкой вариабельностью ритма, а также параллельное снижение тонуса симпатической нервной системы, что выразилось в уменьшении мощности медленных колебаний ритма. У 28 больных (56%) ОМС увеличена, причём у 19 (38%) за счёт МДВ, у 3 (6%) - за счёт ММВ, у 8 (16%) - за счёт МДВ и ММВ. В спектральной плотности преобладали ДВ (55,2+3,2%), мощность ДВ на 68,9% превышала должную величину, а мощность МВ и СВ оказались меньше должной (-15,0+4,5 и -34,1+3,2 соответственно). Преобладание МДВ в среднем по группе характеризу-

ет увеличение вклада парасимпатической нервной системы в регуляцию СР. ДВ преобладали в спектральной плотности у 68% обследованных, МВ - у 30%, СВ - у 2%.

У больных с острым отравлением клофелином выявлено три основных варианта внутренней структуры ритма (табл. 4.2):

1. Статистические показатели ритма 52% больных указывали на высокую вариабельность ритма (М 1271±49 мс, ВР 348±20 мс, ИНРС 22±2). АКФ характеризовалась резким затуханием, волнами малого периода различной амплитуды (1К -0,03±0,06, m-0,3 1,1±0,08, m-0 1,8±0,19). В спектральной плотности преобладали ДВ (69,6±2,4%). Резкое увеличение вариабельности ритма с наличием колебаний малого периода говорит о децентрализации регуляции СР и повышении тонуса парасимпатической нервной системы.

2. У 32% обследованных при практически таких же статистических показателях, как в первой группе (М 1282±62 мс, ВР 375±21 мс, ИНРС 19±2), показатели АКФ выше (1К 0,5±0,05, m-0,3 3,8±0,7, m-0 12,2±0,2). В спектральной плотности умеренно преобладали МВ (54,5±3,9%). Такие изменения могут указывать на усиление тонуса парасимпатической нервной системы на фоне исходно повышенного симпатического тонуса. Усиление центральной регуляции сопряжено с достаточной самостоятельностью автономного контура [11].

3. У 16% при относительно невысоких показателях вариабельности ритма (М 1198±45 мс, ВР 163±17 мс, ИНРС 62±9,7), АКФ затухала быстро (1К 0,15±0,1, m-0,3 1,6±0,4, m-0 6,9±3,2) и в спектральной плотности преобладали ДВ (61,0±4,2%). Такие показатели возможно отражают превалирование парасимпатической регуляции на фоне количественно низкого влияния обоих отделов [27].

Таблица 4.2

Показатели математического анализа сердечного ритма у больных первой, второй и третьей групп.

| показатель | группа 1 | группа 2 | | группа 3 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | M±m | M±m | p1 | M±m | p1 | p2 |
| M, мс | 1271±449 | 1282±62 | >0,05 | 1198±45 | >0,05 | >0,05 |
| ВР, мс | 348±420 | 375±21 | >0,05 | 163±17 | <0,001 | <0,001 |
| СКО | 74,8±4,6 | 73,7±5,4 | >0,05 | 31,3±2,9 | <0,001 | <0,001 |
| СКО/M | 6,1±0,4 | 5,9±0,5 | >0,05 | 2,7±0,3 | <0,001 | <0,001 |
| АМо, % | 18,1±1,7 | 16,9±1,2 | >0,05 | 23,0±3,2 | >0,05 | >0,05 |
| ИНРС | 22±2 | 19±2 | >0,05 | 62±10 | <0,001 | <0,001 |
| 1К | -0,03±0,06 | 0,5±0,05 | <0,001 | 0,15±0,1 | >0,05 | <0,01 |
| m - 0,3 | 1,1±0,08 | 3,8±0,7 | <0,001 | 1,6±0,4 | >0,05 | <0,05 |
| m - 0 | 1,8±0,2 | 12,2±2,0 | <0,001 | 6,9±3,2 | >0,05 | >0,05 |
| ОМС | 75,3±4,6 | 74,2±5,4 | >0,05 | 31,6±2,9 | <0,001 | <0,001 |
| откл. ОМС | 24,6±9,2 | 21,2±11,2 | >0,05 | -44,5±6,7 | <0,001 | <0,001 |
| МВ, % | 17,6±2,1 | 54,5±3,9 | <0,001 | 28,6±4,4 | <0,05 | <0,001 |
| откл. МВ | -34,2±4,2 | 20,2±4,9 | <0,001 | -22,6±6,6 | >0,05 | <0,001 |
| СВ, % | 12,8±1,4 | 16,6±3,2 | >0,05 | 10,3±2,2 | >0,05 | >0,05 |
| откл. СВ | -35,6±3,6 | -28,8±7,1 | >0,05 | -40,1±9,0 | >0,05 | >0,05 |
| ДВ, % | 69,6±2,4 | 29,0±3,8 | <0,001 | 61,1±4,2 | >0,05 | <0,001 |
| откл. ДВ | 88,5±4,5 | 20,4±7,4 | <0,001 | 102,4±9,2 | >0,05 | <0,001 |

p1 - достоверность отличий от показателей первой группы

p2 - достоверность отличий от показателей второй группы

откл. - отклонение ОМС, мощности МВ, СВ, ДВ от должной.

Средний возраст больных в первой группе (22,9±1,8) значительно меньше, чем во второй (34,3±5,2, $p<0,05$) и в третьей (46,6±7,5, $p<0,01$) группах.

На вторые сутки (табл. 4.1) по сравнению с этапом поступления у больных при снижении М (1027±57 мс, $p<0,01$) уменьшились ВР (232±26 мс, $p<0,01$), СКО (44,9±4,3, $p<0,001$), СКО/М (4,3±0,3, $p<0,01$). Коэффициент СКО/М выше 5 сохранялся у 6 человек (28,6%), ниже 2 - у 2 человек (9,5%). АМо практически не изменилась (20,0±1,7, $p>0,05$), а ИНРС достоверно увеличился (67±15, $p<0,05$). Увеличились показатели АКФ (1К 0,43±0,05, m-0,3 3,5±0,6, m-0 9,3±1,8). ОМС сократилась до 45,4±4,3, $p<0,001$, у 12 больных (57,1%) была ниже должной величины, у 9 больных (42,9%) - выше должной. В спектральной плотности ДВ преобладали у 11 больных (52,4%), МВ - у 8 (38,1%), СВ - у 2 (9,5%). В целом по группе снизилась доля МДВ (40,6±4,1%, $p<0,01$), увеличилась МСВ (19,7±2,5%, $p<0,05$) и ММВ (39,7±4,2%, $p>0,05$) в общей мощности спектра.

Такие же изменения сохранялись у больных на третьи сутки с момента поступления (табл. 4.1). Динамика статистических показателей СР на 2-3 сутки указывает на снижение вариабельности ритма до нормальных значений (150-400 мс по Баевский Р.М. и др.,1968; 60-290 мс по Овсыщер И.А., 1970) при учащении ритма на 18,7% ко вторым и на 22,8% к третьим суткам по сравнению с этапом поступления. Кривая АКФ затухает медленнее, чем в первые сутки, хотя, по указанным ранее критериям [11] характеризует скорее ваго-, чем нормотонический тип регуляции СР.

Увеличение вклада ММВ в спектральную плотность наряду с сохраняющимся превалированием МДВ на вторые и третьи сутки привело к формированию близкого к нормальному распределения

спектральных составляющих. Это распределение для людей 15-49 лет по данным Коркушко С. В. и соавт., [33], составляет: МВ- 29-45%, СВ- 25-28%, ДВ- 30-45%. Таким образом, на 2-3 сутки с момента отравления в регуляции СР отмечалась тенденция к нормотонии.

На контрольном обследовании перед выпиской из стационара (4 - 5 сутки с момента отравления) исследуемые параметры не отличались от соответствующих показателей в контрольной группе (табл. 4.1). Нормализовалась средняя частота ритма (М 785±29 мс), ВР (181±22 мс), СКО (33,3±3,5), СКО/М (4,2±0,4). АМо не увеличилась (21,0±1,7), ИНРС возрос по сравнению с этапом поступления в 3,1 раза (85±13). Показатели АКФ находились в пределах нормальных значений (1К 0,57±0,04, m-0,3 4,8±1,0, m-0 17,1±3,2). ММВ ещё более увеличилась по сравнению со 2 - 3 сутками (45,3±4,1%), МСВ не изменилась (18,5±3,6), а МДВ несколько снизилась (36,1±3,1). Таким образом, на 4-5 сутки с момента отравления происходит восстановление нормотонической регуляции СР.

Клинические примеры:

1. Больная В., 22 лет, поступила 8.11.93 через 6 ч. после суицидального отравления клофелином в дозе 3 мг. При поступлении наблюдалась брадикардия 50 в 1 мин., увеличение вариационного размаха (350 мс), снижение амплитуды моды (14%) и ИНРС (15,4). График АКФ представлял собой высокоамплитудные ДВ, 1К 0,2, на втором сдвиге появилось отрицательное значение АКФ. В волновой структуре ритма преобладали ДВ (72%) при незначительном отклонении ОМС (+9%). Ритмограмма, график АКФ и спектр представлены на рис. 4.1 и отражают преобладание парасимпатической регуляции СР при угнетении симпатических влияний на

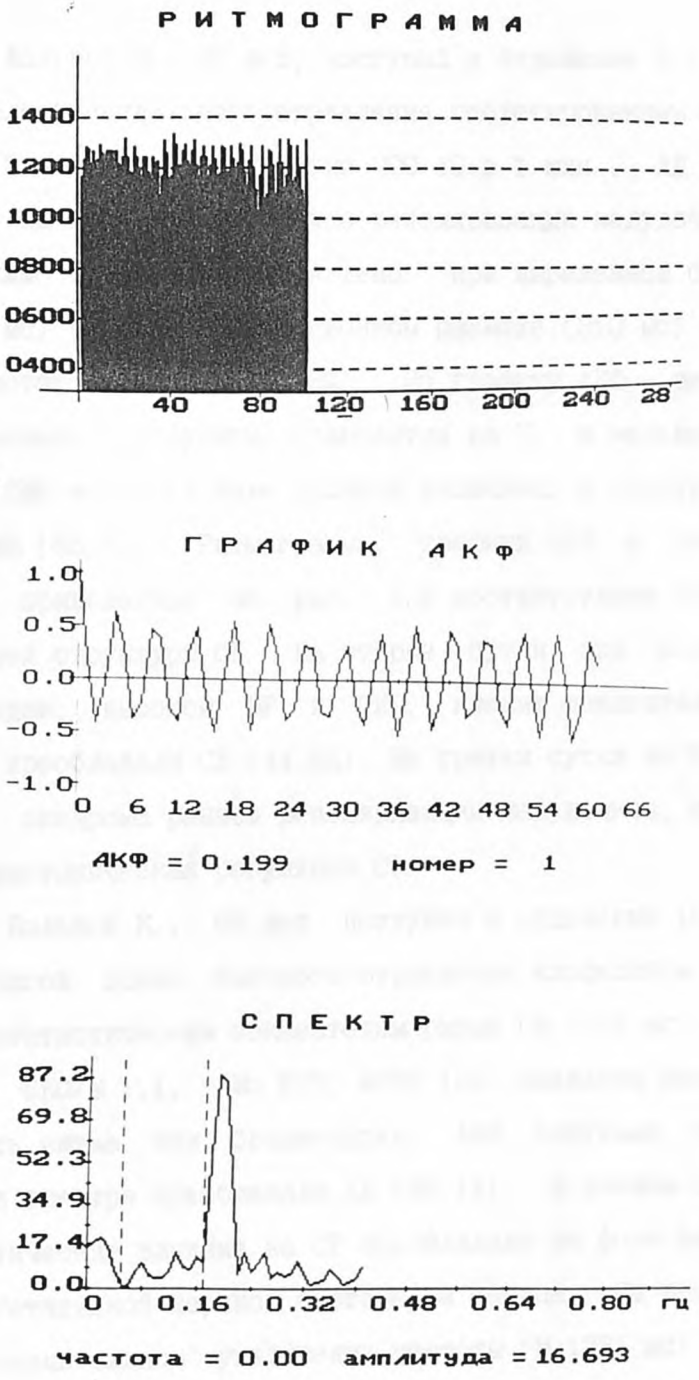


Рис. 4.1. Ритмограмма, график АКФ и спектр больной В. (первый вариант внутренней структуры сердечного ритма).

сердце.

2. Больной П., 36 лет, поступил в отделение 6.11.93 через 2 ч. после суицидального отравления таблетированным клофелином в дозе 3 мг. При поступлении ЧСС 40 в 1 мин., АД 160/100 мм рт. ст., на ЭКГ синдром ранней реполяризации желудочков. Математическим анализом СР выявлено: при выраженной брадикардии (М=1531 мс) и большом вариационном размахе (310 мс) амплитуда моды достаточно высокая (28%). По графику АКФ - первый сдвиг 0,62, меньше 0,3 функция становится на 7, а меньше 0 - на 10 сдвиге. ОМС на 46,5% ниже должной величины, в спектре превалировали МВ (65,6%). Ритмограмма, графики АКФ и спектральной функции приведенные на рис. 4.2 соответствуют второму типу внутренней структуры СР. На вторые сутки при сохраняющейся брадикардии, высоком ВР и СКО, низких показателях АКФ, в спектре преобладали СВ (44,8%). На третьи сутки не было брадикардии, синдрома ранней реполяризации желудочков, восстановилась нормотоническая регуляция СР.

3. Больной К., 65 лет, поступил в отделение 15.03.94 через 5 часов после бытового отравления клофелином в дозе 2,5 мг. По статистическим показателям ритма (М 1281 мс, ВР 76 мс, СКО 14, СКО/М 1,1, АМо 27%, ИНРС 139) выявлена низкая вариабельность ритма при брадикардии. АКФ затухала быстро (1К -0,2), в спектре преобладали ДВ (59,1%). В данном случае парасимпатические влияния на СР преобладают на фоне низкого влияния вегетативной нервной системы на сердце. На вторые сутки при незначительном увеличении частоты (М 1231 мс) повысилась вариабельность ритма (ВР 131 мс, СКО 23, СКО/М 1,9, АМо 28%, ИНРС 86). АКФ характеризовалась более медленным затуханием (1К 0,48, m-0,3 - 7, m-0 - 24). Процент ДВ в спектре снизился до

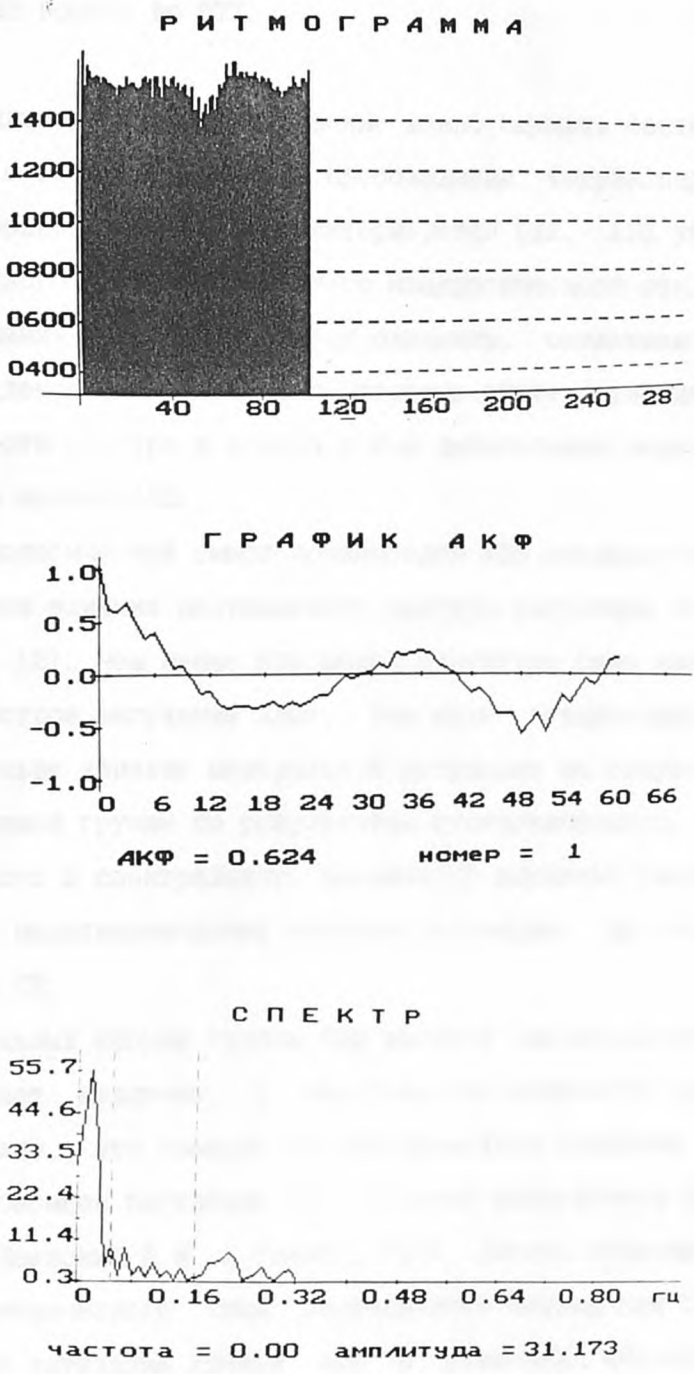


Рис. 4.2. Ритмограмма, график АКФ и спектр больного П. (второй вариант внутренней структуры сердечного ритма).

23,9, а МВ возрос до 67%.

Анализируя полученные данные можно оценить состояние регуляции сердечного ритма. Преобладание тонуса парасимпатической нервной системы характеризуется [12, 13] увеличением вариационного размаха, среднего квадратического отклонения и его отношения к математическому ожиданию, снижением амплитуды моды, индекса напряжения регуляторных систем, увеличением общей мощности спектра и вклада в неё дыхательных волн, быстрым снижением кривой АКФ.

Физиологический смысл показателей АКФ заключается в оценке степени влияния центрального контура регуляции на автономный [11, 12]. Чем менее однородна структура ряда кардиоинтервалов (быстрое затухание АКФ), тем ниже стационарность процесса, меньше влияние центральной регуляции на синусовый узел.

В первой группе по результатам статистического, автокорреляционного и спектрального анализа СР выявлено типичное преобладание парасимптической нервной регуляции, децентрализация регуляции СР.

У больных второй группы при высокой вариабельности ритма АКФ затухает медленно, в спектральной плотности преобладают МВ. Возможно, это говорит об одновременном усилении центральной и автономной регуляции СР. О такой возможности сообщается в работе Баевский Р.М. и соавт., [11]. Авторы отмечают появление ваготонического типа вариационной кривой при сохранении медленного затухания кривой АКФ и усилении мощности МВ в спектре у больных, которым применялся прозерин после выведения из наркоза.

Относительно стабильный ритм при брадикардии наблюдался у

больных третьей группы. В спектре преобладала МДВ, АКФ затухала быстро. Средний возраст больных третьей группы в 2 раза выше, чем первой. Не исключено, что различная вариабельность ритма при одинаковой волновой структуре у больных этих групп связана с возрастными особенностями регуляции СР [33].

Таким образом, у больных с острым отравлением клофелином мы наблюдали увеличение роли парасимпатической нервной системы в регуляции СР. Это явление происходило у больных первой группы по нашему мнению на фоне снижения симпатических влияний на сердце, у больных второй группы - без подавления тонуса симпатической нервной системы, и у больных третьей группы - на фоне количественно низкого влияния обоих отделов.

В процессе лечения у больных восстановилась нормотоническая регуляция СР.

# ГЛАВА 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ КЛОФЕЛИНОМ.

Для коррекции выявленных нарушений пейсмекерной и проводящей функции сердца мы применяли атропин у 36 больных, астмопент у 18 и добутрекс у 12 больных, бутироксан у 12 больных, церукал у 14 больных, налоксон у 8 больных.

## 5.1. Динамика пейсмекерной, проводящей функции сердца, состояние эстракардиальной регуляции ритма при использовании атропина.

Блокатор М - холинергических рецепторов атропин вводили 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. 5.1. В среднем по группе частота ритма увеличилась на 41,7% ($p<0,001$). Продолжительность комплекса QRS практически не изменилась (73±4 мс, $p>0,05$). Хотя интервал QT уменьшился на 27,2% ($p<0,01$), значительно возрос систолический показатель (от 41±1 до 55±3%, $p<0,001$).

Максимальная величина постстимуляционной паузы в среднем по группе снизилась на 50,7% ($p<0,001$), а максимальное КВВФСУ - на 66,5% ($p<0,001$). Нормализовались величины ВСАП, максимальное ВСАП сократилось с 219±37 до 94±6 мс, $p<0,01$, мини-

Таблица 5.1

Электрокардиографические и электрофизиологические показатели до и после применения атропина. M±m.

| показатель | до атропина | после атропина | p |
|---|---|---|---|
| R-R, мс | 1115±26 | 650±23 | p<0,001 |
| P-Q, мс | 155±5 | 154±4 | p>0,05 |
| QRS, мс | 79±5 | 73±4 | p>0,05 |
| Q-T, мс | 482±20 | 351±17 | p<0,01 |
| СП, % | 41±1 | 55±3 | p<0,001 |
| ВВФСУ макс., мс | 1761±82 | 868±37 | p<0,001 |
| КВВФСУ макс., мс | 630±70 | 211±16 | p<0,001 |
| ВСАП макс., мс | 219±37 | 94±6 | p<0,01 |
| ВСАП мин., мс | 1±24 | 72±5 | p<0,01 |
| St-v макс., мс | 270±10 | 227±8 | p<0,01 |
| т. Венкебаха | 120±6 | 171±5 | p<0,001 |
| ЭРП макс., мс | 471±34 | 299±22 | p<0,001 |

p - достоверность отличий исследуемых показателей.

мальное увеличилось с 1±24 до 72±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 1 мин интервал PQ увеличился со 180 до 210 мс. У больных с АВ блокадой I ст. атропин оказался неэффективен для улучшения атриовентрикулярной проводимости. Интервал PQ у таких больных после атропина составил 182±11 мс, а у больных с нормальной величиной PQ - 145±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±5 в 1 мин, что на 42,5% выше, чем до атропина ($p<0,001$).

Математический анализ СР проведён через 5, 30 и 60 мин после введения атропина (табл. 5.2). Через 5 мин после введения ритм характеризовался жёсткой стабилизацией, вариационный размах (ВР) сократился на 79,7% ($p<0,001$). Среднее квадратичное отклонение (СКО) снизилось на 80% ($p<0,001$), а его отношение к математическому ожиданию - на 66,1% ($p<0,001$). Амплитуда моды (АМо) расширилась с 18,8±2,1 до 32,1±4,6%, $p<0,05$, а ИНРС вырос в 28,4 раза ($p<0,001$).

При этом не было достоверного увеличения показателей АКФ, в спектральной плотности у 75% больных преобладали ДВ, у 25% - МВ. ОМС была снижена относительно должных величин у 91,7% больных (24,4±5,6 до атропина и -72,3±32,3 после атропина, $p<0,001$). В целом по группе волновая структура ритма практически не отличалась от таковой до введения атропина, однако, отклонение МДВ от должной величины увеличилось на 69,2% ($p<0,05$). Таким образом, на фоне выраженного снижения вариабельности ритма у 75% больных сохранялась низкая степень цент-

Таблица 5.2.

Показатели математического анализа сердечного ритма у больных до и после введения атропина. M±m.

| показатель | до введения | время после введения | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 мин | 30 мин | 1 час |
| M | 1262±55 | 674±42 *** | 759±58 *** | 853±67 *** |
| ВР | 349±37 | 71±14 *** | 103±27 *** | 116±26 *** |
| СКО | 68,1±7,1 | 13,6±2,7 *** | 17,9±3,5 *** | 23,2±5,4 *** |
| СКО/М | 5,6±0,7 | 1,9±0,3 *** | 2,3±0,4 *** | 2,7±0,6 ** |
| АМо | 18,8±2,1 | 32,1±4,6 * | 32,0±3,9 * | 24,5±2,7 |
| ИНРС | 23±2 | 653±251 *** | 398±173 *** | 183±60 *** |
| 1К | 0,002±0,1 | 0,25±0,08 | 0,59±0,1 *** | 0,52±0,15* |
| m-0,3 | 1,3±0,2 | 4,3±2,0 | 13,0±4,3 * | 7,8±3,1 |
| m-0 | 2,9±0,8 | 9,1±3,2 | 23,0±7,5 * | 16,2±4,7 * |
| ОМС | 68,7±7,1 | 14,1±2,6 *** | 18,4±3,5 *** | 23,5±5,4 *** |
| откл. ОМС | 15,0±15,1 | -72,3±32,3* | -37,9±11,6 | -33,6±12,5 |
| % МВ | 24,4±5,6 | 26,1±6,5 | 45,4±9,5 | 45,7±9,5 |
| откл. ММВ | -25,8±7,9 | -38,9±9,3 | -13,0±12,6 | -7,4±11,9 |
| % СВ | 13,0±2,2 | 13,8±2,3 | 16,3±5,0 | 12,6±2,5 |
| откл. МСВ | -34,9±5,7 | -21,9±6,3 | -18,2±10,8 | -28,6±7,4 |
| % ДВ | 62,6±5,6 | 60,1±6,8 | 38,3±8,7 * | 41,7±9,2 * |
| откл. МДВ | 75,9±10,0 | 128,4±17,4* | 73,4±22,2 | 73,4±24,0 |

* - достоверность отличий от показателей до введения атропина, $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

рализации управления СР [12].

Через 30 мин после введения атропина вариабельность ритма несколько увеличилась (ВР 103±27, СКО 17,9±3,5, СКО/М 2,3+0,4), ИНРС снизился на 60,9% (398±173). Показатели АКФ достоверно увеличились (1К 0,59±0,1, $p<0,001$, m-0,3 13±4,3, $p<0,05$, m-0 23±7,5, $p<0,05$), только у 28,6% больных наблюдалось быстрое затухание графика АКФ. У этих же 28,6% больных в спектральной плотности преобладали ДВ. МВ преобладали у 57,1%, СВ - у 14,3% обследованных. В среднем по группе снижается содержание ДВ в спектре (38,3±8,7, $p<0,05$). Снижение ОМС относительно должных величин сохранялось у 85,7% больных. Из приведённых данных следует, что децентрализация регуляции ритма сохраняется у 28,6% больных через 30 мин после введения атропина.

Через 1 час после введения атропина у больных наблюдалась тенденция к урежению ритма (М 853±67) и к дальнейшему увеличению показателей его вариабельности (ВР 116±26, СКО 23,2±5,4, СКО/М 2,7±0,6). АМо сократилась на 23,4%, ИНРС снизился до 183+60. Несколько снизились показатели АКФ (1К 0,52±0,15, m-0,3 7,8±3,1, m-0 16,2±4,7), у 50% больных график АКФ затухал быстро, а в спектре умеренно преобладали ДВ. Сохранялось отрицательное отклонение ОМС от должной у 83,3% больных. Статистические показатели ритма и соотношение периодических составляющих указывают на установление нормотонического типа регуляции СР.

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 1 мин. Синусовый ритм восстановился самостоятельно через 4 часа.

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 т. Венкебаха свидетельствует об увеличении пропускной способности АВ соединения, однако у больных с АВ блокадой I ст. 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. Децентрализация регуляции ритма наряду с его низкой вариабельностью, высокими значениями ИНРС возможно свидетельствуют о дезадаптивном характере переходного процесса после введения атропина. Это может привести к правоцированию аритмий у ряда больных.

5.2. Динамика пейсмекерной, проводящей функции сердца, состояние экстракардиальной регуляции ритма при использовании астмопента.

Стимулятор бета-АР 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, тахикардия 90 - 130 в 1 мин наблюдалась у 33,3% обследованных. Усреднённые показатели ЭКГ и ЧпЭКС представлены в табл. 5.3. В

Таблица 5.3.

Электрокардиографические и электрофизиологические показатели до и после применения астмопента. М±м.

| показатель | до астмопента | после астмопента | p |
|---|---|---|---|
| R-R, мс | 1274±46 | 743±39 | p<0,001 |
| P-Q, мс | 153±5 | 137±5 | p<0,05 |
| QRS, мс | 74±4 | 79±3 | p>0,05 |
| Q-T, мс | 462±19 | 377±25 | p<0,05 |
| СП, % | 36±1 | 55±4 | p<0,001 |
| ВВФСУ макс., мс | 1979±133 | 1131±70 | p<0,001 |
| КВВФСУ макс., мс | 698±117 | 344±56 | p<0,01 |
| ВСАП макс., мс | 236±61 | 106±23 | p>0,05 |
| ВСАП мин., мс | 48±37 | 10±25 | p>0,05 |
| St-v макс., мс | 269±16 | 237±13 | p>0,05 |
| т. Венкебаха | 103±8 | 168±9 | p<0,001 |
| ЭРП макс., мс | 470±40 | 310±41 | p<0,05 |

p - достоверность отличий исследуемых показателей.

среднем по группе величина кардиоцикла сократилась на 58,3% ($p<0,001$). Продолжительность комплекса QRS практически не изменилась. Интервал QT уменьшился на 18,4%, но систолический показатель увеличился на 52,8% ($p<0,001$).

ВВФСУ снизилось на 42,8% ($p<0,001$), а КВВФСУ - на 50,7% ($p<0,01$). Только у 1 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±37 до 10±25 мс ($p>0,05$). У 3 больных (16,7%) на фоне введения астмопента появилась СА блокада II ст., 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, V3 - V6. Нарушение ритма исчезло через 1 час, а депрессия ST сохранялась в течение 12 часов.

При математическом анализе ритма (табл. 5.4) через 5 мин после введения астмопента выявлено снижение ВР на 35,6% ($p>0,05$), СКО - на 51,3% ($p<0,001$), СКО/М - на 9,3% ($p>0,05$). АМо достоверно возросла ($p<0,05$), а ИНРС увеличился в 8,6 раза ($p<0,01$). Показатели АКФ увеличились (1К 0,45±0,1, $p<0,05$,

Таблица 5.4

Показатели математического анализа сердечного ритма у больных до и после введения астмопента. M±m.

| показатель | до введения | время после введения | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 мин | 30 мин | 1 час |
| M | 1355±59 | 675±72 *** | 764±106 *** | 877±69 *** |
| ВР | 326±28 | 210±57 | 239±90 | 410±83 |
| СКО | 72,1±6,8 | 35,1±6,9 *** | 53,7±20,3 | 91,3±24,3 |
| СКО/М | 5,4±0,6 | 4,9±0,8 | 6,6±2,1 | 10,1±2,3 |
| АМо | 14,1±0,6 | 20,4±2,6 * | 21,0±6,8 | 17,0±7,0 |
| ИНРС | 19±4 | 163±50 ** | 138±106 | 35±23 |
| 1К | 0,1±0,1 | 0,45±0,1 * | 0,76±0,1 *** | 0,7±0,04*** |
| m-0,3 | 3,7±1,5 | 6,4±2,7 | 11,3±5,0 | 3,7±1,2 |
| m-0 | 5,7±2,4 | 15,8±4,9 | 28,0±13,9 | 15,3±8,1 |
| ОМС | 72,6±6,8 | 35,7±6,9 *** | 53,9±20,3 | 91,6±24,2 |
| откл. ОМС | 5,2±13,6 | 62,1±26,5 | 71,3±51,1 | 144,7±51,6* |
| % МВ | 30,9±8,0 | 39,5±6,6 | 50,3±15,5 | 41,4±10,1 |
| откл. ММВ | -17,5±12,6 | -11,4±7,8 | 4,0±21,3 | 6,6±14,4 |
| % СВ | 12,6±1,9 | 12,7±1,8 | 16,5±6,3 | 33,8±12,4 |
| откл. МСВ | -35,2±4,8 | -29,5±5,0 | -25,2±14,5 | 3,9±17,0* |
| % ДВ | 56,5±8,4 | 47,8±6,2 | 33,2±12,4 | 24,8±6,6 ** |
| откл. МДВ | 67,0±15,4 | 76,8±12,3 | 37,9±24,3 | 11,7±20,3* |

* - достоверность отличий от показателей до введения астмопента, $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

m-0,3 6,4±2,7, p>0,05, m-0 15,8±4,9, p>0,05), однако у 50% обследованных сохранялось быстрое затухание графика АКФ.

ОМС после астмопента снизилась в 2 раза (p<0,001), но отклонение ОМС от должной величины возросло с 5,2±13,6 до 62,1±26,5, p<0,001. Это говорит о достаточно высокой вариабельности ритма для данной частоты сердечных сокращений. В спектральной плотности несколько увеличилась доля МВ (с 30,9±8 до 39,5±6,6%, p>0,05) и снизилась доля ДВ (с 56,5±8,4 до 47,8±6,2%, p>0,05).

По результатам статистического анализа ритма и периодических составляющих в среднем по группе через 5 мин после астмопента проявлялась тенденция к нормотоническому типу регуляци СР. У 3 больных с исходно нормотоническим типом регуляции СР появилась СА блокада II ст.

Через 30 мин после астмопента при урежении ритма на 13,2% вариабельность увеличилась (ВР 239±90, СКО 53,7±20,3, СКО/М 6,6±2,1), ИНРС снизился до 138±106. Затухание графика АКФ ещё более замедлилось (1К 0,76+0,1, m-0,3 11,3±5, m-0 28±13,9). В спектре содержание МВ ещё увеличилось до 50,3±15,5%, а ДВ снизились до 33,2±12,4%. В этот период можно предположить возростание тонуса и симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Через 1 час после астмопента ЧСС снизилась ещё на 14,8% показатели вариабельности ритма значительно увеличились и превышали соответствующие показатели до применения препарата (ВР 410+83, СКО 91,3±24,3, СКО/М 10,1±2,3, АМо 17±7), ИНРС снизился до 35+23. Незначительно уменьшились показатели АКФ (1К 0,7±0,04, m-0,3 3,7±1,2, m-0 15,3±8,1). В спектре, общая мощность которого увеличилась за 30 мин на 69,9%, снизилось со-

держание МВ (41,4±10,1%) и ДВ (24,8±6,6%), а доля СВ увеличилась (33,8±12,4%). Такие показатели свидетельствуют о возрастании тонуса парасимпатической нервной системы и децентрализации регуляции СР.

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. Переходный процесс по данным математического анализа СР характеризовался умеренным снижением вариабельности ритма с дальнейшим наростанием дыхательной аритмии через 30 - 60 мин после прекращения введения препарата.

5.3. Пейсмекерная, проводящая функции сердца, состояние экстракардиальной регуляции ритма на фоне длительной инфузии добутрекса.

Активатор бета1, бета2 и альфа2 - АР добутрекс вводили от 2 до 18 часов со скоростью 5 - 10 мкг/кг/мин. ЧпЭКС и математический анализ СР 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 1 мин. Данные ЭКГ и ЧпЭКС до и на фоне введения добутрекса представлены в табл. 5.5. Величина исходного кардиоцикла уменьшилась на 43,9% ($p<0,001$). Комплекс QRS незначительно сократился ($p>0,05$). Интервал QT уменьшился на 26,6%, ($p<0,001$), а СП вырос на 28,2% ($p<0,001$).

Максимальное значение ВВФСУ в среднем по группе снизилось на 41% ($p<0,001$), а КВВФСУ - на 46% ($p<0,05$). максимальное

Таблица 5.5.

Электрокардиографические и электрофизиологические показатели до и после применения добутрекса. M±m.

| показатель | до добутрекса | после добутрекса | p |
|---|---|---|---|
| R-R, мс | 1253±88 | 703±49 | p<0,001 |
| P-Q, мс | 150±12 | 118±9 | p<0,05 |
| QRS, мс | 88±3 | 80±5 | p>0,05 |
| Q-T, мс | 477±24 | 350±13 | p<0,001 |
| СП, % | 39±3 | 50±2 | p<0,001 |
| ВВФСУ макс., мс | 1587±149 | 937±54 | p<0,001 |
| КВВФСУ макс., мс | 528±101 | 285±29 | p<0,05 |
| ВСАП макс., мс | 157±31 | 85±10 | p<0,05 |
| ВСАП мин., мс | -32±67 | -1±36 | p>0,05 |
| St-v макс., мс | 238±36 | 193±3 | p>0,05 |
| т. Венкебаха | 105±10 | 170±11 | p<0,001 |
| ЭРП макс., мс | 401±48 | 295±20 | p>0,05 |

p - достоверность отличий исследуемых показателей.

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±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% ($p>0,05$).

При достоверном учащении сердечного ритма показатели его вариабельности на фоне введения добутрекса изменились незначительно (табл. 5.6): ВР увеличился на 2,5%, СКО снизилось на 8,2%, АМо увеличилось на 8,9%. Относительно частоты ритма вариабельность даже возросла, показатель СКО/М увеличился с 5,1±1,1 до 6,8±2 ($p>0,05$). ИНРС возрос с 40±6 до 117±67 ($p<0,05$). Затухание АКФ замедлилось (1К 0,44±0,2, $p>0,05$, m-0,3 3±1,7, $p>0,05$, m-0 23,8±10,4, $p<0,05$. Волновая структура ритма изменилась незначительно. В спектре на 28,6% увеличилось содержание МВ (с 25,9±2,5% до 33,3±8,3%, $p>0,05$) и на 11,4% уменьшилось содержание ДВ (с 59,5±3% до 52,7±5,1%, $p>0,05$).

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 и выхода СА зоны. Не было выраженных изменений внутренней структуры СР.

5.4. Пейсмекерная, проводящая функции сердца и экстракардиальная регуляция ритма при использовании бутироксана.

Блокатор альфа2 - адренорецепторов бутироксан вводили

Таблица 5.6

Показатели внутренней структуры сердечного ритма у больных до и на фоне введения добутрекса. M±m.

| показатель | до пробы | добутрекс |
|---|---|---|
| M, мс | 1092±37 | 740±59 *** |
| ВР, мс | 282±61 | 289±90 |
| СКО | 54,6±9,6 | 50,1±14,4 |
| СКО/M | 5,1±1,1 | 6,8±2,0 |
| АМо, % | 23,7±6,7 | 25,8±1,5 |
| ИНРС | 40±6 | 117±67 |
| 1К | 0,25±0,09 | 0,44±0,2 |
| m0,3 | 1,3±0,3 | 3,0±1,7 |
| m0 | 2,0±0,2 | 23,8±10,4* |
| ОМС | 54,9±9,6 | 51,3±14,4 |
| отклонение ОМС от должной, % | 10,2±24,7 | 83,5±57,0 |
| % МВ | 25,9±2,5 | 33,3±8,3 |
| отклонение ММВ от должной, % | -20,3±6,4 | -15,4±11,3 |
| % СВ | 14,6±2,1 | 14,1±4,4 |
| отклонение МСВ от должной, % | -27,3±5,1 | -28,9±9,5 |
| % ДВ | 59,5±3,0 | 52,7±5,1 |
| отклонение МДВ от должной, % | 84,9±5,3 | 79,3±6,0 |

* - достоверность отличий от показателей до введения добутрекса, $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

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 минут введения. Усредненные показатели ЭКГ и ЧпЭКС при использовании бутироксана представлены в табл. 5.7. Средняя продолжительность интервала RR уменьшилась на 29,4% ($p<0,001$). Интервал QT сократился на 21,4% ($p<0,05$), а СП вырос на 20%. ВВФСУ и корригированное 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±20 до 34±26, $p>0,05$). 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% ($p>0,05$).

В регуляции СР отмечалась тенденция к нормо- и симпатикотонии. Однако, эти изменения не сопровождались резким подавлением вариабельности ритма, чрезмерным напряжением регуляторных систем (табл. 5.8). ВР уменьшился через 5 мин после введения бутироксана на 16,1%, через 30 мин - на 39,9% от исходного уровня. ИНРС увеличился через 5 мин на 205% (90±24, $p>0,05$) и продолжал расти (97+15 через 30 мин, $p<0,05$, 139±37 через 2 часа, $p<0,05$). Показатели АКФ сразу после введения препарата достоверно возросли (1К с 0,24±0,1 до 0,84±0,04, $p<0,001$, m-0,3 с 2,4±0,9 до 13±3,7, $p<0,05$, m-0 с 4,3±1,2 до 22,1±2,5,

Таблица 5.7.

Электрокардиографические и электрофизиологические показатели до и после применения бутироксана. M±m.

| показатель | до бутироксана | после бутироксана | p |
|---|---|---|---|
| R-R, мс | 1207±73 | 852±48 | p<0,001 |
| P-Q, мс | 149±6 | 133±7 | p>0,05 |
| QRS, мс | 79±5 | 80±4 | p>0,05 |
| Q-T, мс | 464±19 | 411±12 | p<0,05 |
| СП, % | 40±2 | 48±3 | p<0,05 |
| ВВФСУ макс., мс | 1653±106 | 1204±96 | p<0,01 |
| КВВФСУ макс., мс | 488±67 | 307±48 | p<0,05 |
| ВСАП макс., мс | 137±14 | 120±13 | p>0,05 |
| ВСАП мин., мс | 27±20 | 34±26 | p>0,05 |
| St-v макс., мс | 244±36 | 189±14 | p>0,05 |
| т. Венкебаха | 106±11 | 131±11 | p>0,05 |
| ЭРП макс., мс | 470±37 | 375±35 | p>0,05 |

p - достоверность отличий исследуемых показателей.

Таблица 5.8

Показатели математического анализа сердечного ритма у больных до и после введения бутироксана. M±m.

| показатель | до введения | время после введения | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 мин | 30 мин | 2 часа |
| M | 1129±49 | 752±51 *** | 810±62 *** | 831±81 *** |
| ВР | 298±32 | 250±33 | 179±17 ** | 207±48 |
| СКО | 57,3±6,8 | 48,4±8,1 | 35,0±3,9 * | 35,3±8,1 |
| СКО/М | 5,3±0,7 | 6,4±1,0 | 4,5±0,6 | 4,2±0,8 |
| АМо | 23,3±3,0 | 29,4±6,5 | 25,1±2,6 | 32,5±2,8 * |
| ИНРС | 44±11 | 90±24 | 97±15 * | 139±37 * |
| 1К | 0,24±0,1 | 0,84±0,04*** | 0,74±0,04*** | 0,81±0,03*** |
| m-0,3 | 2,4±0,9 | 13,0±3,7 * | 8,6±2,1 * | 10,8±2,7 * |
| m-0 | 4,3±1,2 | 22,1±2,5 *** | 16,2±4,2 * | 15,6±2,6 ** |
| ОМС | 57,8±6,8 | 49,1±8,1 | 35,5±3,8 * | 36,0±8,0 |
| откл. ОМС | 14,6±17,0 | 75,0±26,9 | 21,8±20,2 | 8,7±21,5 |
| % МВ | 33,5±6,3 | 64,7±4,9 ** | 64,1±4,9 ** | 65,6±3,5 *** |
| откл. ММВ | -11,5±9,6 | 24,5±6,0 ** | 19,1±6,1 * | 20,0±4,2 ** |
| % СВ | 15,0±2,8 | 15,6±2,8 | 13,9±1,6 | 17,1±3,8 |
| откл. МСВ | -28,0±6,1 | -24,9±6,6 | -26,2±4,1 | -19,7±8,9 |
| % ДВ | 51,5±7,4 | 19,7±3,8 ** | 21,9±4,8 ** | 17,3±3,1 *** |
| откл. МДВ | 68,6±15,0 | 6,6±10,8** | 16,4±12,7* | 5,9±9,7 ** |

* - достоверность отличий от показателей до введения бутироксана, $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

$p<0,001$). Через 0,5 и 2 часа после лечения бутироксаном скорость затухания кривой АКФ практически не изменилась. В структуре спектра доля МВ увеличилась с 33,5±6,3% до 64,7±4,9% ($p<0,01$), доля ДВ сократилась с 68,6±15% до 19,7±3,8%, ($p<0,01$). Установившееся волновое распределение также оставалось стабильным в течение 2 часов. Спектральная плотность перераспределялась в сторону преобладания медленных волн без значительного уменьшения общей мощности спектра.

Таким образом, бутироксан достоверно купировал брадикардию, улучшал функцию синусового узла у больных с острым отравлением клофелином. Изменение синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости оказалось недостоверным. Нормо- или симпатикотоническая регуляция СР сохранялась длительное время.

У одного больного, мужчины 65 лет, после введения бутироксана появились загрудинные боли, элевация сегмента ST на ЭКГ на 2 мм, падение АД от 160/110 до 100/60 мм рт. ст.. Реакция купирована антиангинальной и метаболической терапией.

5.5. Применение церукала для коррекции нарушений пейсмекерной, проводящей функции сердца и вегетативной регуляции сердечного ритма.

Блокатор дофаминовых рецепторов церукал (метоклопрамид) вводили 14 больным в дозе 1 мг/кг внутривенно струйно в течение 5 мин.

У 50% больных после лечения церукалом купировалась брадикардия и признаки угнетения функции СУ. Показатели ЭКГ и ЧпЭКС представлены в табл. 5.9. Средняя длительность кардиоцикла уменьшилась на 16% ($p<0,05$). Максимальная величина КВВФСУ

Таблица 5.9.

Электрокардиографические и электрофизиологические показатели до и после применения церукала. M±m.

| показатель | до церукала | после церукала | p |
|---|---|---|---|
| R-R, мс | 1318±61 | 1107±67 | p<0,05 |
| P-Q, мс | 156±7 | 144±7 | p>0,05 |
| QRS, мс | 71±6 | 81±5 | p>0,05 |
| Q-T, мс | 451±22 | 436±23 | p>0,05 |
| СП, % | 36±2 | 43±2 | p>0,05 |
| ВВФСУ макс., мс | 1941±173 | 1708±95 | p>0,05 |
| КВВФСУ макс., мс | 663±144 | 585±71 | p>0,05 |
| ВСАП макс., мс | 279±79 | 191±41 | p>0,05 |
| ВСАП мин., мс | 106±49 | 48±27 | p>0,05 |
| St-v макс., мс | 262±20 | 249±14 | p>0,05 |
| т. Венкебаха | 111±10 | 126±9 | p>0,05 |
| ЭРП макс., мс | 483±39 | 415±36 | p>0,05 |

p - достоверность отличий исследуемых показателей.

уменьшилась на 11,8% ($p>0,05$) и превышала нормальные значения этого показателя. Значения ВСАП снизились максимальное на 31,5% ($p>0,05$), минимальное на 54,7% (с 106±49 до 48±27, $p>0,05$). У 21,4% больных обнаруживались отрицательные значения ВСАП.

Величина интервалов PQ на ЭКГ и St-v на ЧпЭКГ практически не изменилась. Точка Венкебаха увеличилась на 13,5% ($p>0,05$), максимальная величина ЭРП снизилась на 14,1% ($p>0,05$).

Результаты математического анализа СР представлены в табл. 5.10. Через 5 мин после введения церукала показатели вариабельности ритма (ВР, СКО, АМо) практически не изменились при учащении ритма. Относительно частоты ритма его вариабельность увеличилась, что выразилось в повышении показателя СКО/М на 18,8% ($p>0,05$). Достоверное снижение вариабельности ритма наблюдалось через 30 мин после введения препарата. ВР уменьшился 46,4% ($p<0,001$), СКО на 45% ($p<0,001$). Показатель СКО/М уменьшился до 3,4+0,4, ИНРС вырос в 2,2 раза по сравнению с исходным. Через 1 час после церукала не было урежения ритма, ВР увеличился до 201±29 мс, СКО до 41±6,4.

Показатели АКФ увеличились сразу после введения церукала: 1К с 0,34±0,1 до 0,63±0,08 ($p<0,05$), m-0,3 с 3,6±1,3 до 8±2,4 ($p>0,05$), m-0 с 8,3±3 до 12,3±3,9 ($p>0,05$). Медленное затухание кривой АКФ обнаруженое у половины больных указывает на формирование у них нормо- или симпатикотонического типа регуляции СР. Показатели АКФ оставались стабильными в течение 1 часа с момента введения препарата. В волновой структуре ритма доля МВ увеличилась на 36,4% ($p>0,05$), доля ДВ снизилась на 35,1% ($p>0,05$). В дальнейшем происходило медленное перераспределение спектральных составляющих к исходному, через 1 час до-

Таблица 5.10

Показатели математического анализа сердечного ритма у больных до и после введения церукала. M±m.

| показатель | до введения | время после введения | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 мин | 30 мин | 1 час |
| M | 1263±83 | 1060±59 | 992±60 * | 984±63 * |
| ВР | 288±27 | 289±37 | 155±12 *** | 201±29 * |
| СКО | 59,4±6,2 | 60,2±9,7 | 33,0±2,9*** | 41,0±6,4* |
| СКО/М | 4,8±0,5 | 5,7±0,9 | 3,4±0,4* | 4,3±0,8 |
| АМо | 17,0±1,6 | 17,5±2,0 | 19,8±5,6 | 18,5±2,4 |
| ИНРС | 29±6 | 45±16 | 64±18 | 51±10 |
| 1К | 0,34±0,1 | 0,63±0,08 * | 0,6±0,1 | 0,55±0,08 |
| m-0,3 | 3,6±1,3 | 8,0±2,4 | 8,0±3,8 | 4,8±2,8 |
| m-0 | 8,3±3,0 | 12,3±3,9 | 12,0±6,1 | 16,3±7,3 |
| ОМС | 59,7±6,2 | 60,7±9,7 | 33,5±2,9*** | 41,5±6,4 |
| откл. ОМС | -0,9±12,3 | 26,4±20,4 | -20,9±8,5 | -0,7±21,6 |
| % МВ | 39,0±7,5 | 53,2±7,2 | 50,8±9,9 | 44,8±9,7 |
| откл. ММВ | -6,4±10,9 | 14,3±9,8 | 4,5±10,2 | 0,6±12,6 |
| % СВ | 16,0±2,0 | 17,7±3,4 | 13,3±3,1 | 11,5±2,0 |
| откл. МСВ | -24,6±4,6 | -22,2±7,1 | -28,9±8,5 | -34,2±4,7 |
| % ДВ | 45,0±8,2 | 29,2±6,3 | 35,9±8,8 | 43,8±10,4 |
| откл. МДВ | 51,9±15,5 | 24,6±17,4 | 50,2±19,4 | 62,9±22,8 |

* - достоверность отличий от показателей до введения церукала, $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$.

ля МВ составляла 44,8±9,7%, доля ДВ - 43,8±10,4%.

Через 2 часа после введения церукала (табл. 5.11, 5.12) у больных не было достоверных отличий исследуемых показателей от таковых на этапе поступления. Наблюдалась выраженная брадикардия (RR 1216±60 мс), нарушение функции СУ (ВВФСУ 1880±154 мс, КВВФСУ 613±81 мс) и снижение пропускной способности АВ соединения (т. Венкебаха 108±14). При этом сохранялись нормальные показатели ВСАП (максимальное 178±32, минимальное 100±28). Показатели математического анализа СР свидетельствовали об увеличении вариабельности ритма (ВР 295±61 мс, СКО 69,5±16,3, СКО/М 5,9±1,6, АМо 15,5±1). Не было выраженного снижения показателей АКФ (1К 0,45±0,2, m-0,3 7,3±3,4, m-0 11,3±5,8), структура спектра через 1 и 2 часа после введения церукала практически не отличалась.

Учитывая наростание брадикардии и выраженное нарушение функции СУ через 2 часа после использования церукала 8 больным вводили астмопент в обычной дозе. Показатели ЭКГ и ЧпЭКС у больных при последовательном введении церукала и астмопента приведены в табл. 5.11. Средняя продолжительность интервала RR уменьшилась на 40,8% ($p<0,01$), КВВФСУ - на 45,7% ($p<0,05$). Максимальное значение ВСАП снизилось на 40,4% (106±19, $p>0,05$), минимальное - на 30% (70±11, $p>0,05$), у больных не было отрицательных значений ВСАП, СА блокад II степени. Достоверно улучшились показатели АВ проводимости: PQ уменьшился на 16,9%, $p<0,05$, т. Венкебаха увеличилась на 52,8%, $p<0,05$, ЭРП - на 18%, $p<0,05$).

Изменения показателей математического анализа СР (табл. 5.12.) заключались в умеренном снижении вариабельности ритма (ВР уменьшился на 32,2%, СКО - на 40,4%, ИНРС увеличился в 5,8

Таблица 5.11.

Электрокардиографические и электрофизиологические показатели при последовательном применении церукала и астмопента. M±m.

| показатель | до церукала | после церукала (до астмопента) | после астмопента |
|---|---|---|---|
| R-R, мс | 1403±80 | 1216±60 | 720±117 ** |
| P-Q, мс | 145±10 | 142±10 | 118±3 * |
| QRS, мс | 67±7 | 70±6 | 73±3 |
| Q-T, мс | 507±27 | 467±27 | 363±32 * |
| СП, % | 37±1 | 39±1 | 58±7 * |
| ВВФСУ макс., мс | 2265±520 | 1880±154 | 1055±162 ** |
| КВВФСУ макс., мс | 939±469 | 613±81 | 333±74 * |
| ВСАП макс., мс | 379±268 | 178±32 | 106±19 |
| ВСАП мин., мс | 231±151 | 100±28 | 70±11 |
| St-v макс., мс | 275±38 | 280±22 | 218±33 |
| т. Венкебаха | 90±7 | 108±14 | 165±26 |
| ЭРП макс., мс | 400±40 | 410±32 | 295±15 ** |

* - достоверность отличий показателей до и после астмопента, $p<0,05$, ** - $p<0,01$.

Таблица 5.12

Показатели математического анализа сердечного ритма у больных при лечении церукалом и астмопентом. M±m.

| показатель | до церукала | 2 ч.после церукала (до астмопента) | после астмопента |
|---|---|---|---|
| M | 1354±153 | 1193±69 | 635±97 ** |
| ВР | 343±32 | 295±61 | 200±70 |
| СКО | 74,3±10,7 | 69,5±16,3 | 39,3±13,4 |
| СКО/М | 5,5±0,3 | 5,9±1,6 | 5,7±1,6 |
| АМо | 16,5±3,0 | 15,5±1,0 | 15,8±1,7 |
| ИНРС | 21±9,1 | 27±9 | 157±97 |
| 1К | 0,28±0,26 | 0,45±0,2 | 0,76±0,04 |
| m-0,3 | 5±3,4 | 7,3±3,4 | 11,5±5,8 |
| m-0 | 10,8±6,7 | 11,3±5,8 | 27,8±8,8 |
| ОМС | 74,5±10,7 | 69,7±18,4 | 39,8±13,2 |
| откл. ОМС | 5,8±6,7 | 20,8±35,5 | 93,2±30,7* |
| % МВ | 38,0±16,3 | 46,0±17,5 | 49,1±3,8 |
| откл. ММВ | -7,9±23,2 | 2,6±26,1 | 3,4±6,2 |
| % СВ | 12,1±1,3 | 12,4±2,0 | 13,8±1,8 |
| откл. МСВ | -35,2±4,1 | -33,9±5,9 | -25,5±5,5 |
| % ДВ | 49,9±16,4 | 41,6±16,0 | 37,1±5,1 |
| откл. МДВ | 53,4±26,6 | 41,8±34,6 | 57,4±12,4 |

* - достоверность отличий от показателей до введения астмопента, $p<0,05$, ** - $p<0,01$.

раз) и увеличении показателей АКФ (1К 0,76±0,04, m-0,3 11,5±5,8, m-0 27,8±8,8). Изменения в структуре спектра оказались незначительными (МВ 49,1±3,8%, ДВ 37,1±5,1%).

Таким образом, нормализация электрофизиологических параметров сопровождалась тенденцией к нормо- или симпатикотоническому типу регуляции ритма. При последовательном введении церукала и астмопента наблюдался наиболее мягкий переходный процесс регуляции СР.

5.6. Пейсмекерная, проводящая функции сердца и экстракардиальная регуляция ритма при использовании налоксона.

Блокатор опиатных рецепторов гидрохлорид налоксона (нарканти) применяли в лечении 8 больных. Препарат вводили внутривенно в общей дозе 0,05 мг/кг. Вливание осуществляли в три приема с интервалами 3 мин между инъекциями.

Налоксон не вызывал изменений электрофизиологических параметров (табл. 5.13). Структура ритма (табл. 5.14) характеризовалась умеренным повышением вариабельности через 30 - 60 мин после введения налоксона. ВР увеличился на 30,2% $p<0,05$), СКО - на 49,5% ($p>0,05$). Доля МВ в спектре снизилась с 43,9±7,2 до 29,9±5,8%, доля ДВ возросла с 44,6±7,7 до 52,3±9,4% ($p>0,05$). Возможно, описанные недостоверные изменения связаны с действием клофелина, а не налоксона.

Анализируя результаты использования средств фармакологической коррекции необходимо отметить, что все препараты кроме налоксона оказались эффективны у больных с острым отравлением клофелином. Атропин достоверно улучшал функции СУ и СА зоны,

Таблица 5.13

Электрокардиографические и электрофизиологические показатели до и после применения налоксона. M±m.

| показатель | до налоксона | после налоксона | p |
|---|---|---|---|
| R-R, мс | 1227±77 | 1213±66 | p>0,05 |
| P-Q, мс | 130±17 | 147±8 | p>0,05 |
| QRS, мс | 83±6 | 77±6 | p>0,05 |
| Q-T, мс | 460±35 | 440±39 | p>0,05 |
| СП, % | 33±9 | 37±3 | p>0,05 |
| ВВФСУ макс., мс | 1587±22 | 1847±64 | p<0,01 |
| КВВФСУ макс., мс | 382±62 | 577±88 | p>0,05 |
| ВСАП макс., мс | 117±9 | 117±21 | p>0,05 |
| ВСАП мин., мс | -80±57 | -83±49 | p>0,05 |
| St-v макс., мс | 300±51 | 317±51 | p>0,05 |
| т. Венкебаха | 117±9 | 107±21 | p>0,05 |
| ЭРП макс., мс | 417±3 | 403±27 | p>0,05 |

p - достоверность отличий исследуемых показателей.

Таблица 5.14

Показатели математического анализа сердечного ритма у больных до и после введения налоксона. M±m.

| показатель | до введения | время после введения | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 5 мин | 30 мин | 1 час |
| M | 1148±56 | 1169±50 | 1155±47 | 1159±19 |
| ВР | 258±24 | 313±33 | 336±27 * | 326±66 |
| СКО | 51,5±4,1 | 58,8±4,4 | 65,0±5,2 | 77,0±16,4 |
| СКО/M | 4,5±0,1 | 5,1±0,3 | 5,7±0,4 | 6,6±1,4 |
| АМо | 22,0±2,7 | 24,3±1,7 | 20,8±2,7 | 17,5±1,2 |
| ИНРС | 37±6 | 35,3±4,9 | 28,0±4,5 | 33,2±7,3 |
| 1К | 0,31±0,16 | 0,3±0,1 | 0,3±0,1 | 0,26±0,1 |
| m-0,3 | 1,8±0,2 | 3,5±1,4 | 1,8±0,3 | 3,5±1,4 |
| m-0 | 5,0±1,0 | 4,8±2,0 | 4,8±1,3 | 8,0±3,3 |
| ОМС | 52,1±4,0 | 59,4±4,4 | 65,4±5,3 | 77,4±16,4 |
| откл. ОМС | -6,0±1,1 | 6,5±8,1 | 19,0±9,1 | 36,9±28,4 |
| % МВ | 43,9±7,2 | 37,5±9,0 | 29,9±5,8 | 33,4±9,7 |
| откл. ММВ | 0,1±10,2 | -5,6±10,9 | -12,1±8,6 | -12,1±15,1 |
| % СВ | 11,5±1,0 | 12,6±2,0 | 17,8±4,9 | 14,7±1,0 |
| откл. МСВ | -34,9±2,8 | -34,3±6,1 | -24,6±9,8 | -27,8±1,8 |
| % ДВ | 44,6±7,7 | 49,9±7,2 | 52,3±9,4 | 51,9±9,2 |
| откл. МДВ | 57,0±11,8 | 63,2±14,6 | 62,8±17,7 | 64,0±20,3 |

* - достоверность отличий от показателей до введения налоксона, $p<0,05$.

менее эффективно действовал на АВ проводимость, особенно у больных с АВ блокадой I степени. Астмопент и добутрекс устраняли нарушение функции СУ и улучшали АВ проводимость, в ряде случаев ухудшалась проводимость в СА зоне, а у трёх больных после введения астмопента зарегистрирована СА блокада II степени. Бутироксан достоверно улучшал функцию СУ и был менее эффективен в отношении СА и АВ проводимости. Церукал улучшал пейсмекерную и проводящую функции сердца у половины больных.

Оптимальное изменение вегетативной регуляции ритма зарегистрировано при использовании бутироксана и церукала. У больных формировался нормо- или симпатикотонический тип регуляции СР при умеренном снижении вариабельности ритма. При введении атропина наблюдалась дизрегуляция СР (увеличение высокочастотных колебаний ритма при резком подавлении его вариабельности). Астмопент приводил к еще большему увеличению вариабельности ритма у больных с острым отравлением клофелином, чем до введения этих препаратов. Такой реакции не наблюдалось, если до астмопента вводили церукал.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез нарушений пейсмекерной и проводящей функции сердца при острых отравлениях клофелином включает в себя изменение вегетативной иннервации сердца и прямое действие на рецепторный аппарат кардиомиоцитов. Центральное действие препарата связано со стимуляцией альфа2- адренорецепторов (АР) гипоталамуса и ствола мозга. Это приводит к усилению тонуса парасимпатической нервной системы и снижению симпатических влияний на сердце. Не исключено, что наличие альфа2- АР в серотонинергических, опиатных, дофаминергических, холинергических нервных путях обуславливает возможность влияния клофелина на эти структуры.

Непосредственное действие клофелина на альфа2- АР в окончаниях симпатических нервов сердца приводит к угнетению выброса норадреналина в синаптическую щель. В результате у больных с отравлением клофелином в иннервации сердца преобладает холинергическая система.

Значение вегетативной нервной системы в кардиотоксическом эффекте клофелина подтверждается положительными результатами пробы с атропином и данными математического анализа СР. У всех больных мы наблюдали преобладание тонуса парасимпатической нервной системы, у 52% - на фоне снижения симпатических влияний на сердце, у 32% - на фоне высокого тонуса симпатической нервной системы и у 16% - при низком тонусе обоих отделов вегетативной нервной системы.

При относительном привалировании парасимпатической регу-

ляции СР у всех больных, влияние симпатической системы было различным. При снижении симпатического тонуса у более молодых людей (22,9+1,8 лет) тонус парасимпатической нервной системы оказался высоким, а в более старшей возрастной группе (46,6+7,5) - низким. Это свидетельствует о снижении с возростом влияния вегетативной регуляции на сердечный ритм. У части больных усиление парасимпатических влияний на сердце происходило на фоне повышенного тонуса симпатической нервной системы. Средний возраст этой части больных также выше ($p<0,05$), чем у больных с высоким тонусом парасимпатической и низким тонусом симпатической нервной системы.

Как известно, привалирование холинергической иннервации электрофизиологически проявляется гиперполяризацией мембран, снижнием крутизны наростания ПД, что приводит к удлинению ПД пейсмекерных клеток в фазе 4 и увеличению рефрактерного периода кардиомиоцитов, а следовательно - к снижению автоматизма пейсмекера.

В клинике отравлений клофелином мы наблюдали брадикардию, миграцию водителя ритма по предсердиям, синоатриальные и атриовентрикулярные блокады, реже - внутрижелудочковые блокады. Довольно часто наблюдалось нарушение реполяризации желудочков в виде синдрома ранней реполяризации.

Для исследования автоматизма и проводимости в СА зоне мы использовали почастотный анализ изменений КВВФСУ и ВСАП. Токсикогенная депрессия СУ, характеризовавшаяся увеличением КВВФСУ выше 525 мс хотя бы на одной частоте ЭКС, зарегистрирована у 42,7% больных. Блокада выхода СА зоны у 18,7% больных проявлялась параллельным возрастанием значений КВВФСУ и ВСАП на частотах от 60 до 100 в 1 мин, после чего появлялась перио-

дика Венкебаха. Блокада входа и выхода СА зоны, наблюдались у 41,3% обследованных. У этих больных на частотах 50 - 60 в 1 мин КВВФСУ и ВСАП увеличивались и превышали норму, при повышении частоты ЭКС от 70 до 140 в 1 мин КВВФСУ и ВСАП снижались, в том числе до нулевых и отрицательных значений.

Как выяснилось, замедление ритма не является достоверным критерием тяжести нарушений сердечной деятельности при острых отравлениях клофелином. Это подтверждается отсутствием достоверных различий величины исходного кардиоинтервала у больных с токсикогенной депрессией функции СУ, больных с блокадой входа и выхода СА зоны и у больных без выраженных нарушений функции СУ и проводимости в СА зоне. Именно нарушения функционирования СУ и СА зоны приводят к миграции водителя ритма, остановке СУ.

Нарушение проводимости в АВ соединении характеризовалось развитием АВ блокады I ст. у 10%, II ст. - у 1,1%, III ст. - у 1,1% больных, т. Венкебаха ниже 130 зарегистрирована у 70,7% больных, что свидетельствовало о снижении у этих больных пропускной способности АВ соединения. В группе больных максимальные значения ЭРП АВ соединения и интервал St-v оказались достоверно выше, чем в контрольной группе.

Динамика восстановления исследуемых функций прослеживалась на вторые - пятые сутки с момента отравления. В регуляции ритма уже на вторые сутки отмечалась тенденция к установлению нормотонической регуляции. Достоверно снизились показатели вариабельности ритма (ВР, СКО, СКО/М) и содержание ДВ в спектре. Замедлилось снижение кривой АКФ. На вторые и третьи сутки величина исходного кардиоинтервала была достоверно больше, чем при выписке и в контрольной группе. На вторые сутки сохраня-

лось нарушение функции СУ (в среднем по группе КВВФСУ значительно больше, чем в контрольной группе, $p<0,05$). На третьи сутки КВВФСУ в среднем по группе находилось в пределах нормальных значений. Минимальное значение ВСАП оставалось низким на вторые и третьи сутки, что свидетельствует о сохранявшихся нарушениях проводимости в СА зоне. Пропускная способность АВ соединения нормализовалась у большинства больных на вторые сутки с момента отравления. Об этом говорит значительное увеличение точки Венкебаха (на 34,5%) и снижение ЭРП АВ соединения (на 19,2%).

По уровню и степени выраженности нарушений пейсмекерной и проводящей функции, выявляемых при проведении ЧпЭКС можно выделить следующие группы больных:

1. Больные с брадикардией, но без признаков угнетения функции СУ и проводимости в СА зоне. Умеренное снижение пропускной способности АВ соединения. По нашим данным таких больных 28%.

2. Больные с выраженным снижением пропускной способности АВ соединения (т. Венкебаха 70 - 80) - 12%. Показатели функции СУ и проводимости в СА зоне в пределах нормы.

3. Больные с признаками токсикогенного угнетения функции СУ, блокадой входа и выхода СА зоны - 60%.

а) сочетание угнетения функции СУ и проводимости в СА зоне (42,7% больных).

б) блокада входа и выхода СА зоны (17,3% больных).

Возможно, брадикардия у больных первой группы связана с действием клофелина на центральную нервную систему, в результате чего усиливался тонус парасимпатической нервной системы. У больных второй и третьей групп выражен и центральный и пери-

ферический компонент действия клофелина, в частности - влияние на пресинаптические альфа2- АР в системе иннервации СУ и проводящей системы сердца. Действие клофелина на центральную нервную систему и на рецепторный аппарат сердца подтверждается результатами фармакологических проб. Среди использованных средств церукал и налоксон обладают действием только на центральную нервную систему, атропин и бутироксан имеют центральные и периферические эффекты, астмопент и добутрекс практически не влияют на центральную нервную систему.

Бутироксан, блокирующий центральные и периферические альфа2- АР, вызывал у больных пробуждение и учащение ритма через 10 - 15 мин капельного введения. Наряду с положительной динамикой электрофизиологических показателей наблюдалась централизация регуляции СР. Таким образом, бутироксан угнетал центральные и периферические эффекты клофелина.

Церукал практически лишен периферического действия и менее эффективно влиял на пейсмекерную и проводящую функции сердца, чем бутироксан у больных с острым отравлением клофелином. Как и бутироксан, церукал способствовал установлению нормо- или симпатикотонической регуляции СР. У больных с выраженными нарушениями функции СУ и проводимости в СА зоне действие церукала было минимальное и кратковременное. У всех больных сразу после введения препарата отмечалось пробуждение, в 57,1% случаев больные жаловались на озноб, боли в конечностях, у 28,6% больных наблюдалось беспокойство. Все побочные эффекты проходили самостоятельно через 5 - 10 мин. Поскольку церукал проявляет только центральное действие, целесообразно его применение в комплексе с препаратами, проявляющими периферическое действие, например с астмопентом.

Известно [60], что снижение симпатических влияний на сердце ведет к резкому увеличению чувствительности миокарда к катехоламинам. А это при нарушении проводимости в СА зоне способствует появлению эктопических аритмий. Церукал изменяет вегетативную регуляцию ритма, способствуя установлению нормо- или симпатикотонической регуляции. В результате происходит снижение гиперчувствительности миокарда к катехоламинам. Таким образом, применение церукала до астмопента предупреждает развитие нарушений ритма от введения астмопента.

Налоксон также является препаратом центрального действия. Однако в течение всего времени наблюдения после введения налоксона (1 час) у больных не отмечено никакой динамики общего состояния, электрофизиологических показателей и данных регуляции СР. Это ставит под сомнение вовлеченность опиатных рецепторов в механизм действия клофелина.

Атропин блокирует центральные и периферические М - ХР, но в первые 30 мин после введения вероятно резко преобладает периферический компонент действия. Это приводит к дисрегуляции СР. При жесткой стабилизации ритма в волновой структуре отчетливо преобладает высокочастотная составляющая.

Клинический пример: больной Лапин С. А., 35 лет (история болезни N 363) доставлен в областной токсикологический центр 22.01.94 бригадой СМП через 12 часов после криминального отравления клофелином. При поступлении больной заторможен. Зрачки сужены. Кожные покровы холодные. АД 90/50 мм рт. ст. На ЭКГ синусовая брадикардия 45 в 1 мин. PQ 120 мс, QRS 110 мс, QT 520 мс, синдром ранней реполяризации желудочков.

Для проведения ЧпЭКС навязан ритм ЭКС на частоте 50 стимулов в мин. Максимальные величины ВВФСУ, КВВФСУ и ВСАП заре-

гистрированы на частоте 70 импульсов в мин - 2420, 1020 и 510 мс соответственно. При этом St-v 160 мс, ЭРП 460 мс. При частоте ЭКС 80 в 1 мин наблюдалась периодика Венкебаха. Результаты ЧпЭКС расценены как токсикогенная депрессия функции СУ, блокада выхода СА зоны, нарушение пропускной способности АВ соединения. Во внутренней структуре ритма преобладали средние волны (47%) при высокой вариабельности ритма (М 1425, ВР 480 мс, СКО 86, АМо 14%, ИНРС 10,2).

Для коррекции выявленных нарушений больному внутривенно введен атропин из расчета 0,02 мг/кг за 5 мин. Через 2 мин после введения на ЭКГ синусовый ритм 97 в 1 мин, PQ 160 мс, QRS 80 мс, QT 360 мс, нет проявлений СРРЖ. ЧпЭКС проведена на частотах 110, 120 в 1 мин. При частоте ЭКС 120: ВВФСУ 880 мс, КВВФСУ 120 мс, ВСАП 100 мс, St-v 180 мс, ЭРП 320 мс. Точка Венкебаха зарегистрирована на частоте 140 в 1 мин. Таким образом купировались явления депрессии функции СУ и блокады СА зоны, увеличилась пропускная способность АВ соединения. Однако время от стимула до желудочкового ответа несколько увеличилось, интервал PQ увеличился до 160 мс, что при частоте ритма 95 - 100 в 1 мин соответствует АВ блокаде I степени. При математическом анализе ритма выявлено резкое подавление вариабельности ритма (М 633 мс, ВР 30 мс, СКО 7, АМо 44%) при возрастании доли дыхательных волн в спектре (66,9%). Через 30 мин после атропина внутренняя структура ритма изменилась незначительно, через 1 час вариабельность ритма несколько увеличилась (М 889 мс, ВР 85 мс, СКО 15, АМо 34%), а в спектре доля МВ составила 50,4%, ДВ - 40,7%.

На третьи сутки у больного сохранялась умеренная брадикардия 56 в 1 мин, не было СРРЖ. ВВФСУ, КВВФСУ, ВСАП в преде-

лах нормы, ЭРП 270 мс, т. Венкебаха на частоте ЭКС 180 в 1 мин.

В комплексе интенсивной терапии у больных первой группы применение бутироксана являлось достаточным для купирования брадикардии. Показано также использование церукала. У больных второй группы оптимально использование симпатомиметиков астмопента и добутрекса, действующих на бета-АР СУ и АВ соединения. Применению астмопента может предшествовать введение церукала для снижения центрального компонента действия клофелина. При использовании атропина у таких больных возможно углубление нарушений АВ проводимости. Для больных третьей группы предпочтительно применение бутироксана и атропина. Астмопент и добутрекс могут ухудшить проводимость в СА зоне.

На рис. 6.1 представлена схема действия клофелина и препаратов, применяемых для фармакологической коррекции нарушений пейсмекерной и проводящей функции сердца.

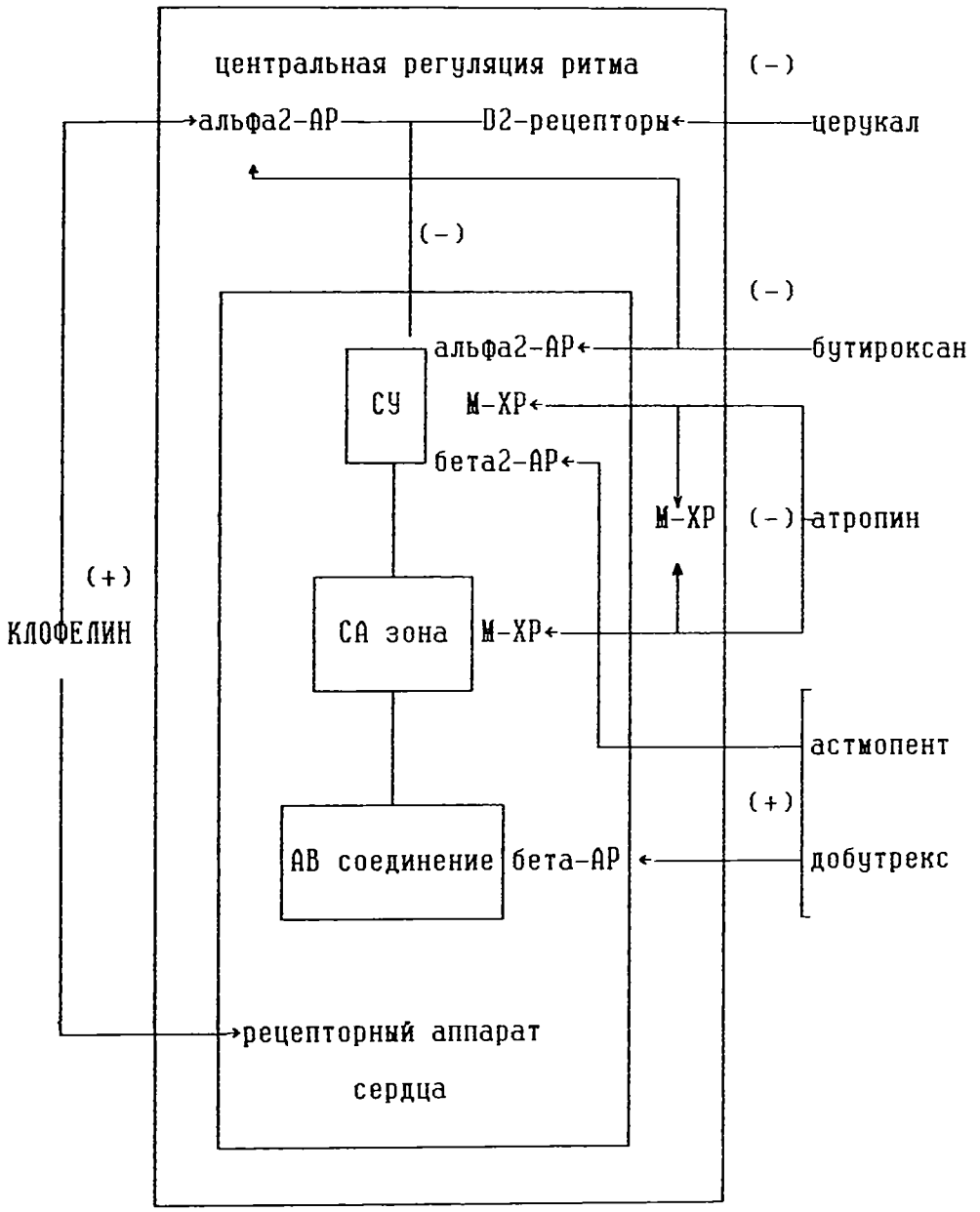


Рисунок 6.1 Схема действия клофелина и препаратов, применяемых для фармакологической коррекции на синусовый узел, синоатриальную зону и атриовентрикулярное соединение.

# В Ы В О Д Ы

1. Острое отравление клофелином обуславливает развитие первичного кардиотоксического эффекта, который проявляется нарушениями ритма и проводимости. В области СУ они включают в себя синусовую брадикардию, остановку СУ, СА блокады I, II степени; в области предсердий - предсердные выскальзывающие комплексы, миграцию водителя ритма; в области АВ соединения - замещающий узловой ритм, АВ блокады I, II и III степени; в области желудочков - блокады ножек пучка Гиса и их разветвлений, синдром ранней реполяризации желудочков.

2. У 60% больных формируется токсикогенная депрессия СУ и нарушения проводимости в СА зоне. При частотозависимом анализе выделено 2 варианта нарушений: блокада выхода СА зоны и блокада входа и выхода. У 12% больных выявлено выраженное снижение пропускной способности АВ соединения.

3. Для больных с отравлениями клофелином характерно привалирование тонуса парасимпатической нервной системы, причем у 52% больных - на фоне снижения симпатических влияний на сердце, у 32% больных без подавления тонуса симпатической нервной системы, а у 16% - при низком влиянии обоих отделов вегетативной нервной системы.

4. При проведении комплексной медикаментозной коррекции функции СУ и проводящей системы сердца полностью нормализуются на 3 - 5 сутки. Проводимость в АВ соединении улучшается у большинства больных быстрее, чем в СА зоне (на 2 - 4 сутки).

5. Для коррекции нарушений функции синусового узла эффективны атропин, астмопент, добутрекс, бутироксан и церукал. С целью улучшения проводимости в синоатриальной зоне наиболее

эффективно применение атропина. Применение астмопента и добутрекса оптимально при нарушении проводимости в атриовентрикулярном соединении. Налоксон не оказывает влияние на исследуемые функции у больных с острыми отравлениями клофелином.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки характера регуляции сердечного ритма, пейсмекерной и проводящей функции сердца и подбора адекватных средств для фармакологической коррекции у больных с острыми отравлениями клофелином целесообразно проведение диагностической чреспищеводной электрокардиостимуляции и математического анализа сердечного ритма.

2. Для коррекции нарушений функции синусового узла и проводимости в синоатриальной зоне показано применение атропина в дозе 0,02 мг/кг. В случаях преимущественного ухудшения проводимости в синоатриальной зоне эффективно использование астмопента в дозе 0,02 мг/кг или добутрекса со скоростью введения 5 - 10 мкг/кг в мин.

3. Для оптимизации экстракардиальной регуляции ритма целесообразно использовать бутироксан в дозе 0,5 мг/кг или церукал в дозе 1 мг/кг.

4. Наиболее тяжёлым больным (токсикогенная депрессия синусового узла, блокада выхода синоатриальной зоны) может потребоваться проведение лечебной учащающей электрокардиостимуляции. Этим больным необходима превинтивная установка электрода для чреспищеводной электрокардиостимуляции.

## УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббакумов В. В., Лебедева Р. Н., Русина О. В. Симпатомиметические средства в лечении острой недостаточности кровообращения. // Анестезиол. и реаниматол. - 1988. - N 3. - С. 3 - 8.

2. Аббакумов С. А., Романов М. М., Стас М. Синдром преждевременной реполяризации желудочков. // Кардиология. - 1979. - Т. 19, N 7. - С. 82 - 86.

3. Абрамец И. И., Самойлович И. М. Анализ двух типов дофаминергических ответов нейронов спинальных ганглиев крыс. // Физиологический журнал СССР им. Сеченова. - 1990. - Т. 76, N 6. - С. 739 - 745.

4. Авакян О. М. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. М.: Медицина. - 1988. - 294 с.

5. Албегова Д. М., Ревазова А. А., Давликова К. М. // Всесоюзная научная конференция "Актуальные вопросы лекарственной токсикологии". 12 - 16 дек. 1990. Тезисы докладов ч. 1. М.: 1990, с 7.

6. Антюфьев В. Ф., Липихина Н. А. Возрастные особенности функции автоматизма и проводимости при миграции источника ритма // Кардиология. - Деп. рукопись, N 18785 от 22.11.89. НКО СМИ.

7. Антюфьев В. Ф. Гемодинамика неритмично работающего сердца. - Екатеринбург. - 1995. - 328 с.

8. Аншелевич Ю. В., Райбаш А. О. Лечение артериальной гипертонии клофелином. // Терапевт. Архив. - 1978. - Т. 50. N 4. - С. 60 - 63.

9. Аншелевич Ю. В., Гуревич Т. Р. Особенности аритмоген-

ного эффекта атропина. // Физиология человека. - 1988. - Т. 14, N 3. - С. 486 - 490.

10. Афанасьев В. В. Острые отравления синаптотропными средствами. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. С-Пб., 1994. - 39 с.

11. Баевский Р. М., Волков Ю. Н., Нидеккер И. Г. Статистический, корреляционный и спектральный анализ пульса в физиологии и клинике. В кн. Математические методы анализа сердечного ритма. - М., 1968. - С. 51 - 61.

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

13. Баевский Р. М., Мотылянская Р. Е. Ритм сердца у спортсменов. М.: Физкультура и спорт, 1986. 143 с.

14. Базян А. С. Физиологическая роль аутоадренорецепторов. М.: Наука, 1991. 160 с.

15. Бредикис Ю. Ю., Римша Э. Д., Дрогайцев А. Д., Киркутис А. А, Мартынов И. В. Чреспищеводная предсердная электростимуляция при исследовании функции синусового узла // Кардиология. - 1981. - Т. 21. - N 12. - С. 72 - 77.

16. Буклан А. И. Смертельное отравление ребёнка клофелином. // Судебно-медицинская экспертиза. - 1989ю- Т. 32, N 2. - С. 54 - 55.

17. Вальдман А. В., Алмазов В. А., Цырлин В. А. Клиническая фармакология гипотензивных средств. М.: Медицина. - 1978.

18. Власов Ю. А. К проблеме управления ритмом сердца (Основные принципы формирования последовательности интервалов R-R и управления ритмом сердца): Автореф. дис. д-ра мед. наук. - Новосибирск, 1971. - 63 с.

19. Глезер Г. А., Протикова В. И., Терехина А. И. и др.

Клинико - экспериментальное изучение фармокодинамики клофелина // Кардиология. - 1986. - N 11. - С. 70 - 74.

20. Голиков С. Н., Фишзон-Рысс Ю. И. Холинолитические и адреноблокирующие средства в клинике внутренних болезней. - М.: Медицина, 1978. - 320 с.

21. Голицин С. П., Малахов М. И., Соколов С. Ф., Сметнев А. С., Гросу А. А. ЧПЭС в диагностике и лечении нарушений ритма сердца. // Кардиология. - 1990. - N 11. - С. 31 - 34, N 12. - С. 105 - 112.

22. Граник Е. М. Метод количественного определения катапресана титрованием в неводной среде. // Химко - фармацевтический журнал. - 1976. - Т. 10. N 4. - С. 131 - 132.

23. Григоров С. С., Жданов А. М., Оферкин А. И. и др. Программированная чреспищеводная электростимуляция левого предсердия. // Бюлл. ВКНЦ АМН СССР. - 1983. - Т. 6, N 2. - С. 72 - 77.

24. Гусель В. А., Маркова Н. В. Справочник педиатора по клинической фармакологии. - Л.: Медицина, 1989, С. 317.

25. Долина О. А., Гурьянов В. А., Тюков В. Л., Нистратов С. Л. Применение клофелина в интенсивной терапии и анестезиологии. // Анестезиол. и реаниматол. - 1994. - N 4. - С. 57 - 63.

26. Думан В. Л. Применение математических методов анализа сердечного ритма для оценкиэкстракардиальной регуляции у больных ишемической болезнью сердца и прогнозирование терапевтического эффекта бета-адреноблоаторов. автореф. дисс. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. - Свердловск, 1984. 20 с.

27. Жемайтите Д. Вегетативная регуляция и развитие осложнений ИБС. // Физиология человека. - 1989. - Т. 14, N 2. - С. 3 - 14.

28. Закусов В. В. Клиническая фармакология. М.: Медицина,

1978. - С. 71, 304, 351.

29. Изаков В. Я. Медиаторные механизмы симпатического контроля деятельности сердца. В кн. Физиология кровообращения. Физиология сердца: Руководство по физиологии. - Л.: Наука, 1980. - С. 386 - 399.

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

31. Кисляк О. А., Авадьяев Р. А., Сторожаков Г. И. Синдром ранней реполяризации у подростков. // Кардиология. - 1995. - Т. 35, N 1. - С. 54 - 56.

32. Коркушко О. В., Мороз Г. З. Адренорецепторы в сердечно-сосудистой системе (топография, функция, регуляция). // Кардиология. - 1989. - Т. 29, N 7. - С. 124 - 128.

33. Коркушко С. В., Шатило В. Б., Шатило Т. В., Короткая Е. В. Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма на различных этапах индивидуального развития человека. // Физиология человека. - 1991. - Т. 17, N 2. - С. 31 - 37.

34. Кошарская И. Л., Макарычев В. А., Ульянинский Л. С. Автоматическая активность пейсмекерных клеток атриовентрикулярных клапанов при действии парасимпатических и симпатических медиаторов. // Физиологический журнал. - 1978. - Т. 64, N 3. - С. 285 - 291.

35. Крылов С. С., Старых Н. Т. Фармакологическая характеристика пирроксана. // Фармакол. и токсикол. - 1973. - N 4. - С. 396 - 399.

36. Кустовский А. В. Нарушения кардиогемодинамики у больных с острыми отравлениями клофелином и их фармакологическая коррекция. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Екатеринбург, 1994. 21 с.

37. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: Руководство для врачей.- СПб: Гиппократ, 1992.- 544 с.

38. Лебедева Р.Н., Русина О.В. Катехоламины и адренергические рецепторы. // Анестезиол. и реаниматол.- 1990.- N 3.- С. 73 - 76.

39. Лебедева Р.Н., Турганинов С.А., Чаус Н.И., Русина О.В., Мустафин А. Клинический опыт применения добутамина у больных в раннем послеоперационном периоде // Анестезиол. и реаниматол.- 1993.- N 4.- С. 48 - 50.

40. Левицкая С.В., Фрейдков В.И. О побочном действии на нервную систему метоклопрамида. // Педиатрия.- 1986.- N 7.- С. 47 - 49.

41. Либерман Т. Ю. Клиническая оценка гипотензивного препарата - катапресан. // Кардиология. - 1977. - Т. 17. N 5. - С. 118 - 127.

42. Лужников Е.А., Петрова Л.И., Савина А.С. Экзотоксический шок при острых отравлениях химической этиологии // Анестезиология и реаниматология.- 1978.- N 3.- С.16 - 20.

43. Лужников Е. А., Савина А. С., Суходолова Г. Н. Острые отравления клофелином. // Терапевт. архив. - 1990. - N 12. - С. 29 - 32.

44. Лужников Е.А. Клиническая токсикология.- М.: Медицина, 1994. 256 с.

45. Малая Л.Т., Машковский М.Д., Абсаева Г.И. и др. Клиническое применение дофамина в интенсивной терапии. // Клиническая медицина.- 1988.- Т. 66, N 4.- С. 22 - 27.

46. Машковский М.Д. Лекарственные средства., Т.1.- М.: Медицина, 1986. 624 с.

47. Медведев В. А. Фармакологическое исследование клофелина. // Фармакол. и токсикол. - 1977. - Т. 40, N 3. - С. 288 - 296.

48. Меерсон Ф. З., Кузнецов В. Н., Салтыкова В. А. Роль холинергической регуляции и стабилизации структур миокарда в адаптационной защите сердца. // Косм. биология и авиакосм. медицина. - 1991. - N 2. - С. 36 - 43.

49. Меледин В. Ю. Нарушения сердечной деятельности у больных с острыми отравлениями амитриптилином и оптимизация компонентов интенсивной терапии. - Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Екатеринбург, 1994. - 22 с.

50. Метелица В. И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии. - М.: Медицина, 1980, С. 134 - 136.

51. Недоступ А. В., Виноградова Т. М., Сулимов В. А., Богданова Э. А. К вопросу об определении времени восстановления функции синусового узла. // Терапевт. Архив. - 1984. - N 9. - С. 70 - 74.

52. Овчиникова Л. К., Кремнева В. Ф., Ушкалова Е. А. и др. Фармакология гипотензивных средств. - М.: Медицина, 1989, 87 с.

53. Подосиновикова М. П., Лычаков А. В., Крылов С. С., Старых Н. Т. Влияние пирроксана и бутироксана на хранение и высвобождние норадреналина в головном мозге белых крыс. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1982. - Т. 93, N 3. - С. 42 - 44.

54. Савина А. С. Диагностика и интенсивное лечение острой сердечно-сосудистой недостаточности в клинической токсикологии. // Интенсивная терапия и реанимация при эндо- и экзотоксикозах. - Екатеринбург, 1993 - с. 52-53.

55. Сенцов В. Г., Антюфьев В. Ф., Меледин В. Ю. и др.

Функциональное состояние синоатриальной зоны и атриовентрикулярной проводимости у больных с острым отравлением клофелином. // Анест. и реаниматол. - 1992. - N 2. - С. 45-48.

56. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. Рецепторы физиологически активных веществ. М.: Медицина, 1987. 400 с.

57. Смирнов А. Ю. О применении метоклопрамида (церукала) при синдроме Туретта // Журнал невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 1989. - Т. 89, вып. 8. - С. 105 - 108.

58. Смирнов В. М. Парасимпатическое происхождение атропиновой и метациновой тахикардии. // Кардиология. - 1991. - Т. 31, N 1. - С. 5 - 7.

59. Сторожаков Г. И., Струтынский А. В., Авадьяев Р. А., Кисляк О. А. Синдром ранней реполяризации желудочков. // Кардиология. - 1992. - Т. 32, N 9 - 10. - С. 107 - 111.

60. Сутягин П. В., Червова И. А., Князева Л. А., Пылаев А. С. Действие норадреналина и дофамина на клетки - водители ритма синусового узла сердца крыс - в норме и в условиях фармакологической десимпатизации. // Кардиология. - 1985. - Т. 25, N 5. - С. 88 - 93.

61. Суходолова Г. Н., Таболин В. А., Луцкий И. М. и др. Особенности нарушений гемодинамики при случайном отравлении клофелином в детском возрасте. //Вопр. охр. мат. и детства. - 1988. N 5. С. 72 - 74.

62. Суходолова Г. Н. Острые отравления клофелином и его аналогами. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - М. 1990, 20 с.

63. Суходолова Г. Н., Неудахин Е. В. Нарушение функций вегетативной нервной системы при тяжелых отравлениях клофелином у детей. // Анестезиол. и реаниматол. - 1992. - N 3. - С. 63-65.

64. Шалимов А. А., Гуляев Г. В., Шифрин Г. А. Реакции кро-

вообращения на операционную травму.- Киев, 1977. С. 234 - 254.

65. Шумейко С.Г. Обезболивание клофелином у больных хирургического профиля. Автореф. дисс. канд. мед. наук.- Пермь, 1994. 22 с.

66. Фролькис В.В. Эффекты раздражения сердечных нервов. В кн. Физиология кровообращения. Физиология сердца: Руководство по физиологии.- Л.: Наука, 1980.- С. 350 - 368.

67. Хаджамирова В. С. О побочных эффектах клофелина. // Всесоюзный симпозиум "Новые сердечно - сосудистые препараты", 1979, С. 10.

68. Эрина Е.В., Басишвили Н.З. Изменения центральной и региональной гемодинамики при лечении больных гипертонической болезнью гемитоном. // Кардиология. - 1977. - N 10. - С. 56 - 61.

69. Янкин В. В., Ведрова Н.Н., Нефедова Н.В. О клинике и диагностики отравлений клофелином// Тер. архив - 1990 - N12 - с. 33-34.

70. Яруллин Х.Х., Артамонова Н.П. Особенности атропиновой пробыу лиц разного возраста. // Косм. биология и авиакосм. медицина.- 1987.- N 1.- С. 37 - 42.

71. Лоуренс Д.Р., Беннит П.Н. Клиническая фармакология. М.: Медицина, 1991.- Т. 1, С. 191. Т. 2, С. 365 - 366.

72. Патон Д. Освобождение катехоламинов из адренергических нейронов. М.: Медицина, 1982. 352 с.

73. Angus I.A., Korner P.I. Does clonidine act at presynaptic alpha adrenoceptors in heart. // Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol. Sos.- 1980.- V. 11, N 2.- P. 112.

74. Artman M., Boerth R. C. Clonidine poisoning. // Amer. J. Diseases Child. - 1983. - V. 137. - N 2. - P. 171 - 175.

75. Antonassio M. J., Halley J. Clonidine hypotension lack of effect of bilateral lesion of the nucl. solitarg. // Neuropharmacology. - 1977. - V. 16, N 6. Зю 431 - 433.

76. Balsano F., Marigliano V Sidedness in the neurovegetative regulation of the cardiovascular apparatus. - Roma, 1981. - 350 p.

77. Bamshad M. J., Wasserman G. S Intoxications of clonidin in childern. // Vet. Hum. Toxicol. - 1990. - V. 32, N 3. - P. 220 - 223.

78. Bhatnagar M., Dubey M. P., Rande M., Dhawan B. N. Effect of clonidine on spontaneous and evoked norepinephrine release from isolated perfused rabbit heart. // Indian J. Exp. Biol. - 1981. - V. 19, N 11. - P. 1040 - 1046.

79. Block R., Bousquet P., Feldman J. // Therapie. - 1974. - V. 29, N 2. - P. 251 - 259.

80. Bohrer H., Bach A., Layer M., Werning P. Clonidine as a sedative adjunct in intensive care. // Intensive Care Med. - 1990. - V. 16. N 4. - P. 265 - 266.

81. Bonke F. G. M., Allessie M. A., Kirchhof Ch. J. H. J. et al. Investigation of the conduction properties of the sinus node. // Cardiac electrophysiology and arrythmias / Ed. by D. P. Zipes, J. Jalife. - Orlando, 1985. - P. 73 - 81.

82. Brest A. N. Pharmacodynamic effects of catapres. // Catapres in Hypertension: Simposium held in the Royal. College of Surgeons of England. March 1969. / Ed. M. E. Conolly. - Landon: Butterworths. - 1970. P. 71 - 77.

83. Brugger A.J., Morales-Olivas F.J., Bedate H., Esplugues J. Влияние препарата ST - 155 на рефрактерный период АВ узла. // Rev. esp. fiscol.- 1971.- Vol. 27, N 4.- P. 353-360. Реферативный журнал.- 1972.- 5.54.229.

84. Carr S.R., Fozard J.R. Lack of modulation by presynaptic alpha2- adrenoceptors of adrenergic transmitter release evoked by activation of 5-hydroxytrypamine and nicotine receptors. // Eur. J. Pharmacol.- 1981.- V. 72, N 1.- P. 27 - 34.

85. Cavero I., Gomeni R., Lefevre F., Roach A.G. Time - course analysis of the cardiovascular effects of clonidine resulting from the activation of cardiac pre- and vascular post- synaptic alpha - adrenoceptors in the pithed rat. // Brit. J. Pharmacol.- 1978.- V. 62.- P. 468.

86. Chiba S., Furukawa Y. Cardiac effects of clonidine on isolated dog atria. // Tohoku. J. Exp. Med. - 1981. - V. 133. N 4. - P. 461-465.

87. Conner C. S., Watanabe A. S. Clonidine overdose: A review. // Am. J. Hosp. Pharm.- 1979.- name V. 36. N 7.- P. 906-911.

88. Conolly M.E., Paterson I.W., Dollery C.T. A Comparative Trial of Catapres and Methyldopa. // Catapres in Hypertension: a Symposium held at the Royal College of England, march 1969. / Ed. by Connoly. - Landon Butter Worths. 1970. - P. 167-174.

89. Cooper M.J., Abinader E.G. Atropine-induced ventricular fibrillation: case report and review of the literature. // Amer. Heart J.- 1979.- V. 97, N 2.- P. 225.

90. Csongrady A., Kobinger W. Investigation intu the

positive inotropic effect of clonidine in isolated hearts. // Naunyn- Schmiedebergs Arch. Pharm. - 1974. - Vol. 282, N 2. - P. 123-128.

91. Czarnecki W., Herbaczynska-Cedro. Effect of clonidine on excitability and refractoriness of normal cat miocardium. // Int. J. Clin. Pharma- col., Ther. and Toxicol. - 1980. - V. 18, N 4. - P. 145-149.

92. Dargie H., Davies D., Dear C. The effect of noradrenaline infusion on blod pressure and plasma noradrenaline following clonidine administration in man. // Brit. J. Clin. Pharm. - 1977. - V. 4. - N 3. - P. 384 - 390.

93. Dawson P. M., Jeanne A., Zanker V. et al. Cardiac disrhythmia with the use of clonidine in explosive disoder. // DICP. - 1989. - V. 23, N 6. - P. 465 - 466.

94. Dollery C. T. Centrally acting alpha-agonists. Mechanismes and thier role in the therapy of essential hypertension. // Hth Meet. Int. Sos. Hypertension. Sydney, 1976.

95. Domino L. E., Domino S. E., Stockstill M. S. Relationship between plasma concentrations of clonidine and mean arterial pressure during an accidental clonidine overdose. // Brit. J. Clin. Pharmacol. - 1986. - V. 21, N 1. - P. 71 - 74.

96. Dresse A., Scuvee-Moreau J. Influence of the alpha2-agonist oxaminozoline (S3341) on firing rate of central noradrenergic and serotoninergic neurons in the rat. // Arch. int. physiol. et biochim. - 1986. - V. 94, N 2. - P. 99 - 106.

97. Engel J. A., Johanessen K., Liljequict S., Goldstein M. Activation of alpha2- adrenoreceptors enhances haloperidol

- induced supression of operant behavior. // J. Neural. Transmiss. - 1986. - V. 66, N 2. - P. 107 - 120.

98. Ernsberger P., Giuliano R., Willette R., Reis D. J. Role of imidazole receptors in the vasodepressor response to clonidine analogs in the rostral ventrolateral medulla. // J. Pharmacol. and Exp. Ther. - 1990. - V. 253, N 1. - P. 408-418.

99. Ettaiche M., Athias P., Variot N., Klepping J. Characterization of postjunctional adrenoceptor subtypes in isolated rat myocardial cells in culture. // Can. J. Physiol. and Pharmacol. - 1985. - V. 63, N 10. - P. 1221 - 1227.

100. Frisk-Holmberg M. The Disposition and pharmacocinetics of clonidine in patients - Practical consequences. // Upsala J. Med. Sci. - 1980. - V. 85, Suppl. N 31. - P. 13 - 15.

101. Frisk-Holmberg M. Clinical pharmacology of clonidine. // Chest. - 1983. - V. 83, N 2. Suppl. - P. 395 - 397.

102. Frisk-Holmberg M. Antihypertensive Wirkungsdaner Van Clonidine bei Langseift terapie. // Herz - Kreislauf. - 1984. - N 6. - P. 309 - 311.

103. Gillis R. A., Dionne R. A., Standaert F. G. Supression by clonidine of cardiac arrhythmias inducted by digitalis. // J. Pharmacol. and Exp. Ther. - 1972. - V. 182, N 2. - P. 218-226.

104. Gorelic G., Borda E., Wald M., Sterin-Borda L. Dual effects of alpha adrenoceptor agonist on contractility of mice isolated atria. // Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol. - 1988. - V. 10, N 5. - P. 301 - 309.

105. Grenhoff J., Svensson T. H. Clonidine effects on midbrein dopamine neurons: Pap. 16th CINP Congr., Munich, 15 - 16 Aug. 1988. Abcstr. // Phsychopharmacology. - 1988. - N 9,

Suppl.- P. 147.

106. Guo Xue-Qin. Влияние микроинъекций норадреналина в области голубого пятна на желудочковые экстрасистолы, вызванные гипоталамической стимуляцией. // Acta physiol. sin.- 1985.- V. 37, N 4.- P. 346-352. Реферативный журнал.- 1985.- 2.54.480.

107. Hageman G. R., Urthaler F., James T. N., Swatzell R. H. Clonidine attenuation of a cardiogenic hypertensive chemoreflex. // Hypertension.- 1981.- V. 3. - N 2.- P. 240-244.

108. Hoefke W., Kobinger W. Pharmakologische wirkungen des 2-(2,6 - dichlorphenilamino) - 2 - imidasoline hydrochlorid, einer neuen antihypertension substanz.//Arznei mittel - Forsch. - 1966. - N 16. - P. 1038 - 1050.

109. Hunyor S.N., Bradstoc K., Somerville P.J. et al. Clonidine overdose. // Br. Med. J.- 1975.- N 4.- P. 23.

110. Kalsner S. Clonidine and presinaptic adrenoreceptor theory. // Brit. J. Pharmacol.- 1985.- V. 85. N 1. - P. 143-147.

111. Kibler L.E., Gazes P.C. Effect of clonidine on atrioventricular conduction. // J. Am. Med. Assoc.- 1977.- V. 238, N 10.- P. 1930 - 1932.

112. Kobinger W., Walland A. Investigation intu the mechanism of 2-(2,6 - dichlorphenylamino) - 2 - imidasoline hydrochlorid. // Eur. J. of Pharmacol. - 1967. - N 2. - P. 155 - 162.

113. Kunos G., Mosqueda-Garcia R. Endogenous opioid involvement in the cardiovascular effects of clonidine in rats, role of parasympathetic nervous system. // Clin. and

Exp. Hypertens. A.- 1988.- V. 10, Suppl.1.- P. 369 - 374.

114. Lawrience I. Clonidine in the central nervous sistem site and mechanism of hypotensive action. // Cardiv. Pharmacol. - 1980. - N 2. - Suppl. 1. - P. 5 - 19.

115. Lew M.J., Angus J.A. Clonidine and noradrenaline fail to inhibit vagal induced bradicardia. Evidence against prejunctional alpha - adrenoceptors on vagal varicosites in guinea pig right atria. // Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.- 1983.- V. 323, N 3.- P. 228 - 232.

116. Lewis S., Fennessy M. Histamine involvement in the effects of acute and chronic clonidine administration in the rat. // Proc. Austral. Physiol. and Parmacol. Soc. - 1978. V. 9. - N 2. - P. 168.

117. Lewis S.J., Fennessy M.R. Histamine involvement in the effects of acute and chronic clonidine administration in the rat. // Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol. Soc. - 1980. - V. 11. N 2. - P. 129.

118. Li C. G., Rand M.J. Rilmenidine differs from clonidine in that it lacks histamine - like activiti. // J. Pharm. and Pharmacol.- 1989.- V. 41. N 7.- P. 464-468.

119. Light K.E., Hughes M.J. Depressive action of clonidine on guinea pig and rabbit atrial pairs. // Res. Commun. Chem. Pathol. and Pharmacol.- 1979.- V. 23, N 3.- P. 433 - 451.

120. Lipski I. Reduced hypotensiv affect of clonidine after lesions of the tractus solitarii in rats. // Eur. J. Pharmacol. - 1977. - V. 38. - N 1. - P. 19 - 22.

121. Lori M. Исследование гемодинамики при длительном лечении 2(2,6- дихлорфениламино) -2-имидазолин гидрохлоридом. //

Dtsch. Gesundheisvv. - 1970. - V. 25, N 23. P. 1053 - 1058. Реферативный журнал. - 1970. - 12.54.215.

122. Lund - Johansen P. Haemodinamic changes at rest and during long - term treatment of essential hypertension. // Acta med. Scand. - 1974. - V. 195. P. 111 - 115.

123. MacFaul R. Clonidine poisoning in children //Lancet. - 1977. - N 8024. - P. 1266 - 1267.

124. Marruecos L., Roglan A., Frati M.E., Artigas A. Clonidine overdose. // Crit. Care. Med. - 1983. - V. 11. N 12. - P. 959 - 960.

125. Mahoney A. Clonidine old friend - new quises // Brit. J. Hosp. Med. - 1990. - V. 44. N 5. - P. 358 - 361.

126. Mastrianni J.A., Ingenito A.J. On the relationship between clonidine hypotension and brain beta-endorphin in the hypertensive rat studies with alpha adrenergic and opiate blockers. // J. Pharmacol. and Exp. Ther. - 1987. - V. 242, N 1. - P. 378 - 387.

127. Mathew H., Addi D., Clonidine overdose in chldren. // Clin. Toxicol. - 1981. - V. 18, N 2. - P. 169 - 173.

128. Matsch J., Graber E., Ludwigt K. Addition of clonidine enhances postoperative analgesia from epidural morphine: a double - blind study. // Anesthesiology. - 1990. - V. 73, N 6. - P. 1067-1073.

129. Medgett I.C., McCulloch M.W., Rand M.J. Partial agonist action of clonidine on prejunctional and postjunctional alpha adrenoceptors. // Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. - 1978. - V. 304, N 3. - P. 215 - 221.

130. Medgett I.C., McCulloch M.W. Receptor sites of action of clonidine: effects of clonidine and three structural

isomerson prejunctional and postjunctional alpha - adrenoceptors and histamine H2-receptore in guinea-pig isolated cardiovascular tissues. // J. Pharm. and Pharmacol. - 1980. -V. 32. N 2.- P. 137-138.

131. Mendoza J.E., Medalie M. Clonidine posoning with marked hypotension in a 2.5 -year-old child.// Clin Pediatr.- 1979.- V. 18, N 2.- P. 123.

132. Mofenson H., Greensher J., Weiss T. Clonidine polsoning: is there a single antidotes // Clin. Toxicol. - 1979. - V. 14. N 3 - P. 271 - 275.

133. Morita K., North R.A. Clonidine activates mrmbrane potassium condactance in myenteric neurones. // Brit. J. Pharmacol.- 1981.- V. 74, N 2. P. 419 - 428.

134. Mosqueda-Garcia R., Kunos G. Opiate receptors and the endorphin-mediated cardiovascular effects of clonidine in rats: Evidence for hypertension-induced mu-subtipe to sigma-subtipe changes. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1987.- V. 84. - P. 8637-8641.

135. Muraki T., Ishii K., Kato R. Protection agonist alloxon induced diabetes in mice by stimulation of alpha - 2 - adrenergic receptors. // Arch. int. pharmacodyn. et ther. - 1986. - V. 280. N 2.- P. 264 - 274.

136. Narula O.S., Shanto N., Vasques M. A new method for measurement of sinoatrial conduction time // Circulation.- 1978.- V.58.- N 4.- P.706 - 714.

137. Neuvonen P.J., Vilska J., Karanen A. Severe poisoning in a child caused by a smoll dose of clonidine. // Clin. Toxicol.- 1979.- V. 14, N 4.- P. 369 - 373.

138. Nishikava T., Dohi S. Clinical evaluation of

clonidine added to lidocaine solution for epidural anesthesia. // Anesthesiology.- 1990.- V. 73, N 5.- P. 853 - 859.

139. Onesti G., Schwartz A. B., Kim K. E., Paz - Martiner V., Schwartz C. Antihypertensive effect of clonidine. // CINC Res. - 1971. - V. 28 - 29. Suppl. 2. - P. 11 - 53.

140. Ory J.P., Delorme N., Laprevote-Heully M.-C., Lambert H., Larcan A. // J. toxicol. med.- 1981.- V. 1, N 3. P. 211 - 215.

141. Patnode R.E., Brouhard B.H., Travis L.B. et al. Prolonged clonidine overdosage in child. // J. Pediatr.- 1977.- V. 90, N 5.- P. 848 - 849.

142. Pettibone D.J., Mueller G.P. Alpha-adrenergic stimulation by clonidine increases plasma concentrations of immunereactive beta-endorphin in rats. // Endocrinology.- 1981.- V. 109, N 3.- P. 798 - 802.

143. Pettinger W. A. Pharmacology of clonidine. // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1980. - N 2. - Suppl. 1. - P. 21 - 28.

144. Pinto J.M.B., Kirby D.A., Verrier R.L. Abolition of clonidine's effects on ventricular refractoriness by naloxone in the conscious dog. // Life Sci.- 1989.- V. 45, N 5.- P. 413 - 420.

145. Plaznik A., Kostowski W., Danisz W. The involvement of brain serotonin in the clonidine inducted hypothermia in rats. // Pol. J. Pharmacol. and Pharm.- 1983.- V. 35, N 4.- P. 301 - 308.

146. Primm R.K., Urthaler F., James T.N. Selective effects of clonidine on the canine sinus node. // J. Pharmacol. and Exp. Ther.- 1980.- V. 214. N 1.- P. 223-228.

147. Reid I. Clonidine antcentral noradrenaline tunnower. // Cet. Cent. Pressure Regulat. / Proc. Int. Sump. Tumbridge wells. - 1975. P. 194 - 203.

148. Reid I. L., Taugri H. K., Wing L. M. The central hypotensive action of clonidine and propranolol on animals and man. // Progress in brain reseach. - 1977. - V. 47. P. 369 - 381.

149. Roach A.G., Dennis T., Scatton B., Cavero I. Contribution of cardiac presynaptic-adrenoceptors to the clonidine induced bradicardia in dogs.//Presynaptic Receptors. Proc. Satell. Symp. 7th Int. Congr. Pharmacol., Paris, 1978.- Oxford.- 1979.- P. 53-57.

150. Rochette L., Bralet A., Bralet J. Влияние клонидина на синтез и высвобождение норадреналина в различных областях головного мозга у крыс. // J. Pharmacol.- 1974.- V. 5, N 2.- P. 209 - 220. Реферативный журнал.- 1974.- 10.54.293.

151. Roden D.M., Nadeau J.H.J., Primm K.R. Electrophysiologic and hemodynamic effects of chronic oral therapy with the alpha2 - agonists clonidine and tiamedine in hypertensive volunteers. // Clin. Pharmacol. and Ther.- 1988.- V. 43, N 6.- P. 648 - 654.

152. Rodgers R.L., Tenner Th.E., Laher I.E., McNeill J.H. Interaction of clonidine with chronotropic agents on isolated right atria. // Can. J. Physiol. and Pharmacol.- 1980.- V. 58, N 1.- P. 28 - 33.

153. Rosen M.R., Weiss R.M., Danillo P. Effect of alpha adrenergic agonists and blockers on Purkinje fiber transmembrane potentials and automaticiti in the dog. // J. Pharmacol. and Exp. Ther.- 1984.- V. 231, N 3.- P. 566 - 571.

154. Rotellar J., Angel A., Monasterio E. et. al. Clonidine in thousand - fold overdose // Lancet. - 1981. - N 8233. - P. 1312.

155. Rotenberg F.A., Verrier R.L., Lown B., Sole M.J. Effects of clonidine on vulnerability to fibrilation in the normal and ischemic canine ventricule. // Eur. J. Pharmacol.- 1978.- V. 47, N 1.- P. 71-79.

156. Saperia I. Clonidine overdose. // Brit. Med. J. - 1975. - V. 4. - N 6. - P. 580.

157. Schieber R.A., Kaufman N.D. Use of Tolasoline in Massive Clonidine Poisoning. // Am. J. Dis. Cild.- 1981.- V. 135, N 1. P. 77 - 78.

158. Schmitt H., Schmitt I. Decriase in the sympathoinhibitory action of clonidine after distruction of the sympathoinhibitory area. // Experimentia. - 1979. - V. 23. - N 10. - P. 1247 - 1249.

159. Schoffelmeer A.N.M., Putters J., Mulder A.H. Activation of presynaptic alpha2- adrenoceptors attenuates the inhibitory effect of mu-opioid receptor agonists on noradrenaline release from brain slices. // Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.- 1986.- V. 333, N 4.- P. 377 - 380.

160. Schwartz E., Friedman E., Mouallem M., Farfel Z. Sinus arrest associated with clonidine therapy. // Clin. Cardiol.- 1988.- V. 11, N 1.- P. 53 - 54.

161. Shen Guo-Sheng, Li De-Xing. Тормозное действие внутрижелудочковых введений норэпинефрина и клонидина на желудочковые экстрасистолы, индуцированные стимуляцией гипоталамуса у кроликов. // Acta pharmacol. sin.- 1989.- Vol. 10, N 2.- P.

144-147. Реферативный журнал. - 1989. - 7.54.164.

162. Struck C., Darda S. New aspects in clonidine metabolism. // Pharmacol. - 1979. - V. 308, Suppl. 85. - P. 22.

163. Srivastava R.K., Kaur A.H. Failure of reversae of cardiovascular responses of clonidine by centrally administred naloxone in anaesthetised rats. //Indian J. Exp. Biol.- 1989.- V. 27, N 7.- P. 628 - 630.

164. Starke K. Regulation of cateholamine release aifa - receptor mediated feed - baek control in periferal and central neurones // Life Sci. - 1973. - V. 13. N 8. - P. CL - CLI.

165. Suterland L.R. Clonidine in the treatment of ulcerative colits. // Can. J. Gastroenterol.- 1988.- N 2, Suppl. A.- P. 53 - 56.

166. Stein B. N. Dixarit overdose: the problem of attractive tablets. - 1978. - Sep. 2. - P. 667 - 668.

167. Thormann J., Neuss H., Schlepper M., Mitrovic V. Effects of clonidine on sinus node function in man. // Chest.- 1981.- V. 80, N 2.- P. 201 - 206.

168. Toussaint C., Cave D., Saoudi N. Moore N., Letas B. Electrophysiological effects of intravenous clonidine on sinus node function and conduction in man.// J. Cardiovasc. Pharmacol.- 1984.- V.6, N 1.- P. 56 - 60.

169. Tsai M.L., Lin M.T. Participation of a bulbospinal serotoninergic pathway in the rat brain in clonidine - induced hypotension and bradicardia. // Pharmacology.- 1987.- V. 35, N 5.- P. 272 - 285.

170. Van Etta L., Buredull H. Severe bradicardia with clonidine // JAMA . 1978. - V. 240. N 19. - P. 2047.

171. Victor J., Fous-Sard C., Bouvier A., Tade A. Influence de la clonidine intraveineuse sur les noeuds sinusae et auriculo-ventriculare normaux et pathologiques et sur la sensibilite sino-carotidienne. // Arch. malad. coeur. et vaiss.- 1985.- V. 78, N 4.- P. 637 - 642.

172. Vulliemoz Y., Verosky M. Effect of clonidine on myocardial cyclic GMP content in the mouse - activation of central and peripheral alpha adrenoceptors. // J. Pharmacol. and Exp. Ther.- 1989.- V. 251. N 3.- P. 884-887.

173. Walter B. R., Hare L. E., Deitch M. W., Comparative antihypertensive effect of guanabeur and clonidine. // J. Int. Med. Res. 1982. - V. 10. - N 1. - P. 6 - 14.

174. Washizu Y. St 155 on excitation-contraction in guinea - pig atrium. // Arch. int. pharmacodyn. et ther.- 1970.- V. 188, N 2.- P. 356 - 363.

175. Washizu Y. Differential effects of clonidine on guinea - pig atrial and papillary muscles. // Arch. int. pharmacodyn. et ther.- 1972.- V. 196, N 1.- P. 184 - 191.

176. Wedin G.P., Edvards L.S. Clonidine poisoning treated with naloxone [letter]. // Am. J. Emerg. Med.- 1989.- V. 7, N 3.- P. 343 - 344.

177. Wermuth C., Leciere G., Rcuot B. Conformation de la clonidine et hypotheses sur son interaction avee un recepteur adrenenque. // Chim. Ter. - 1973. - V. 8. N 1. - P. 115 - 116.

178. Wielosz M., Kleinrok Z., Wloch K., Zebrowska L. I. The influence of alpha adrenergic drugs on catalepsy induced by haloperidol or fluphenazine in rats. // Pol. J. Pharmacol. and Pharm.- 1978.- V. 30, N 5.- P. 653 - 658.

179. Williams P.L., Krafcik J.M., Potter B.B. et al.

Cardiac toxiticy of clonidine. // Chest.- 1977.- V. 72, N 6.- P. 784 - 785.

180. Woodhouse B. L. Ram N., Garvey H. I. Influence of ST-155 (catapres) up on efrent autonomic nerve activiti. // Fed. Proc. Soc. cyp. Biol. - 1972. - V. 31. - P. 563.