

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

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

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург  
1995

Работа выполнена в Уральской государственной  
медицинской академии

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук Сенцов В.Г.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Антюфьев В.Ф.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Заугольников В.С.

кандидат медицинских наук, доцент Давыдова Н.С.

Ведущее учреждение:

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного  
образования МЗ и МП РФ.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Среди больных, госпитализируемых в специализированные токсикологические центры, от 20 до 63% - пациенты с острыми отравлениями различными медикаментами (Лужников Е.А. 1992). Особое место в структуре лекарственных отравлений занимают передозировки кардиотоксическими препаратами, вызывающие острые нарушения сердечного ритма и проводимости, раннее снижение сократительной функции сердца. Это приводит к острой недостаточности кровообращения и в ряде случаев к внезапной остановке сердца (Лужников Е.А. 1978, Савина А.С. 1993).

Один из таких препаратов - клофелин. Свойства этого препарата, применяемого уже более 20 лет 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. Анальгетическое действие клофелина обуславливает его широкое применение в анестезиологии и реаниматологии (Шумейко С.Г.1994, Bohrer H. 1990, Mahoney A, 1990, Matsct J.1990, Nishikawa T. 1990).

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 клонидина реакция со стороны сердечно-сосудистой системы бывает непредсказуема (Кустовский А.В. с соавт. 1989; Албегова Д.В. с соавт. 1990; Суходолова Г.Н., Неудахин Е.В.,1992; Williams P.L., et al. 1977; Conner C.S., Watanobe A.S., 1979; Schwartz E., et al. 1988; Dawson P.M, 1989).

В доступной литературе имеются единичные работы, посвящённые оценке состояния пейсмекерной и проводящей системы сердца, роли экстракардиальной регуляции сердечного ритма при острых отравлениях клофелином (Сенцов В.Г. 1992, Суходолова Г.Н. 1992). Однако эти аспекты изучены недостаточно, нет данных по дифференцированному применению медикаментозных средств в зависимости от состояния пейсмекерной и проводящей системы сердца, экстракардиальной регуляции ритма.

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.

**Практическая ценность.** Разработаны конкретные показания для применения ряда фармакологических средств, используемых в качестве антидотов. Обоснована целесообразность внедрения метода программируемой чреспищеводной электрокардиостимуляции и математического анализа сердечного ритма в комплекс диагностики нарушений сердечной деятельности при остром отравлении клофелином.

**Апробация работы.** Материалы работы доложены на областной научно-практической конференции "Интенсивная терапия и реанимация при эндо- и экзотоксикозах" (Екатеринбург, 1993).

**Публикации.** 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".

**Внедрение результатов работы.** Результаты работы внедрены в Свердловском областном и Екатеринбургском городском Центрах по лечению острых отравлений, Первоуральском городском Центре токсикологии, отделениях реанимации ЦРБ г. Реж, г. Полевском, областном токсикологическом центре г. Челябинска. Полученные автором данные используются в преподавательской работе на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФУВ Уральского государственного медицинского института.

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 140 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 26 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 (СУ).

2. У больных с острыми отравлениями клофелином проведение ЧпЭКС позволяет детализировать нарушения функции синусового узла,

проводимости в синоатриальной зоне (СА) и атриовентрикулярном (АВ) 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.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В соответствии с целями и задачами выполняемой работы нами проведено обследование и лечение 90 пациентов с острыми отравлениями клофелином. 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. В изучаемой группе больных количество мужчин и женщин составило соответственно 26,7% и 73,3%. Наиболее часто отравления клофелином отмечались в возрасте от 13 до 29 лет (54,4%). Значительно реже отравления клофелином встречались в возрасте от 50 до 80 лет (15,5%). 45,6% пациентов поступили в центр по лечению острых отравлений в течение первых 6 часов после отравления.

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.

Клинически, 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  $425 \pm 51$  мл/ч. Двум больным с явлениями острой дыхательной недостаточности проводилась искусственная 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%.

Мониторная и графическая регистрация ЭКГ проводилась по стандартной методике с помощью мониторингового 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, рассчитывали систолический показатель (СП) и отклонение его от должного СП ( $\square$ СП), скорректированное значение интервала QT (QT норм.).

Диагностическую программированную чреспищеводную электростимуляцию сердца (ЧпЭС) проводили с помощью электростимулятора ЭКСП-Д, сопряжённого с ЭКСК-04 по общепринятой методике.

В ходе исследования при разных частотах стимуляции определяли следующие показатели: Время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ), время синоатриального проведения (ВСАП) по методу O.S. Nagula et al., St-V - интервал от артефакта стимула до желудочкового ответа, Точка Венкебаха (т. W), Эффективный рефрактерный период (ЭРП) АВ соединения.

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

Методика математического анализа сердечного ритма (СР) заключалась в автоматическом считывании с помощью мониторинжной системы РКЭС - 01 250 последовательных кардиоинтервалов, передачи полученной информации через модуль сопряжения на компьютер IBM AT

и обработке ее по оригинальной программе "Сокар" с вычислением общепринятых статистических показателей, автокорреляционной (АК) и спектральной функций.

Определялись амплитуда моды (АМО), математическое ожидание (М), среднеквадратичное отклонение (СКО) 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 (Баевский Р.М. 1984).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### *Электрокардиографическая характеристика нарушений ритма и проводимости.*

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 с частотой 30 в 1 мин.

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 наблюдались во время ЭКГ - мониторинга у 11 больных (12,2%), у 8 больных - эпизоды миграции наджелудочкового водителя ритма. У двух больных зарегистрирована неполная АВ диссоциация.

Нарушение проводимости в АВ соединении диагностировано 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. Максимальная величина интервала PQ перед заблокированным 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.

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

Показатели ЭКГ в исследуемой и контрольной группе представлены в таблице 1. Длительность кардиоинтервала в среднем по группе больных на 61,7% превышала среднюю длительность кардиоинтервала в контрольной группе. Величины интервала PQ комплекса QRS не отличались от показателей контрольной группы. Интервал QT у больных длиннее, чем в контрольной группе, как и QT, нормированный по величине кардиоцикла. Превышение интервалом QT нормальных для данной частоты сердечных сокращений значений в группе больных недостоверно больше, чем в контрольной. Систолический показатель ниже в группе больных ( $p < 0,01$ ).

На вторые сутки брадикардия 46 - 59 ударов в минуту сохранялась у 66,7% больных, на третьи сутки - у 40% больных. На контрольном обследовании перед выпиской (4 - 5 сутки) ни у кого из больных брадикардии не было.

Таблица 1

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*
ΔQT	18,7±6,5	33,3±6,6	39,0±1,7*	50,0±3,5**	57,5±6,0**

Таблица 2

Среднённые 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.

*Функциональное состояние синусового узла, синоатриальной зоны и атриовентрикулярной проводимости у больных с острыми отравлениями клофелином.*

Результаты исследования пейсмейкерной и проводящей системы сердца при поступлении больных и в процессе лечения представлены в таблице 2. Как видно из таблицы, максимальная величина постстимуляционной паузы в среднем по группе была достаточно высока и достоверно отличалась от контрольной группы ( $p < 0,001$ ). 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 значительно выше референтной величины, разброс значений составил от 140 до 2360 мс. Значения КВВФСУ, превышающие 525 мс зарегистрированы у 42,7% больных. Такие значения КВВФСУ свидетельствуют о токсикогенной депрессии СУ. У этих же больных отмечались более высокие значения максимального ВСАП, чем у больных без признаков депрессии СУ. Между группами больных с нормальными и увеличенными значениями КВВФСУ не было достоверных различий величины исходного кардиоцикла и показателей АВ проводимости. Положительные результаты атропиновой пробы у больных с признаками угнетения СУ и у больных без нарушения функции автоматизма указывают на значительную роль вегетативной нервной системы в токсикогенном угнетении функций СУ при острых отравлениях клофелином.

При анализе проводимости в СА зоне мы ориентировались на нормальную величину половинного ВСАП не превышающую 200 мс (Киркутис А.А. и соавт., 1992). У 28% больных показатели максимального ВСАП достигали 200 мс, а на отдельных частотах ЭКС превышали эту величину. У 44% обследованных на отдельных частотах ЭКС ВСАП принимало отрицательные или близкие к нулю значения.

Величина максимального интервала от экстрастимула до желудочкового ответа (St-v) у больных достоверно больше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). 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

появление периодики Венкебаха в среднем по группе достоверно отличается от контрольной группы.

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. (Кушаковский М.С., 1992). 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:

1. Возрастание КВВФСУ от  $407 \pm 163$  мс и ВСАП от  $74 \pm 121$  мс на частоте ЭКС 60 в 1 мин до  $1163 \pm 582$  мс и  $403 \pm 291$  мс соответственно на частоте 100 в 1 мин у 14 больных. При дальнейшем увеличении частоты ЭКС появлялась периодика Венкебаха.

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

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.

У 9 больных удалось провести чреспищеводную электрокардиостимуляцию только на одной частоте (50 или 60 в 1 мин), далее, на частоте 60 - 70 в 1 мин регистрировалась периодика Венкебаха. Эти больные не вошли ни в одну из групп.

Таким образом 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 с нарастанием частоты ЭКС - блокады входа и выхода СА зоны. У больных третьей группы не выявлено существенных нарушений функции СУ и СА зоны. Следует отметить, что при достоверных различиях значений КВВФСУ, ВСАП, т. Венкебаха, средняя величина исходного кардиоцикла была практически одинакова во всех трёх группах.

На вторые - третьи сутки выявлено постепенное улучшение изучаемых функций. Следует отметить, что проводимость в АВ соединении нормализовалась у большинства больных быстрее, чем в СА зоне. Признаки токсикогенной депрессии функции СУ сохранялись у 41,2% больных на вторые и у 40% - на третьи сутки. Нормализация пейсмекерной и проводящей функций сердца при проведении комплексного лечения происходила у разных больных на 4 - 5 сутки.

*Особенности внутренней структуры сердечного ритма  
у больных с острыми отравлениями клофелином*

Показатели математического анализа СР в контрольной группе, у больных при поступлении и в процессе лечения представлены в таблице 3. Как видно из таблицы, в среднем по группе у больных при поступлении наблюдалась высокая вариабельность ритма. Это проявлялось увеличением вариационного размаха (ВР), среднего квадратического отклонения (СКО) и СКО, скорректированного по математическому ожиданию (СКО/М), снижением амплитуды моды (АМо) и ИНРС. Значения данных показателей свидетельствуют об увеличении тонууса парасимпатической нервной системы.

Низкие показатели основных значений АКФ (1К,  $m=0,3$ ,  $m=0$ ) и преобладание дыхательных волн (ДВ) в спектре также говорят о преобладании парасимпатических влияний на сердце и децентрализации регуляции СР. Но исследуемая группа неоднородна как по вариабельности ритма, так и по распределению спектральной плотности. ДВ преобладали в спектральной плотности у 68% обследованных, МВ - у 30%, СВ - у 2%. В связи с этим выделены следующие основные варианты внутренней структуры ритма:

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

Таблица 3.

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	261±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
ИЧРС	84±17	27±3 **	67±15 **	51±7 **	85±13 **
IK	0,59±0,07	0,17±0,05*	0,43±0,05 **	0,38±0,1	0,57±0,04
ш - 0,3	6,6±1,8	2,1±0,3**	3,5±0,6 *	4,4±2,5	4,8±1,0 **
ш - 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. МВ	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. СВ	-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. ДВ	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, МВ, СВ, ДВ - отклонение общей мощности спектра, мощности МВ, СВ, ДВ от должных величин. Остальные сокращения приведены в тексте.

парасимпатической нервной системы и снижении симпатических влияний на сердце.

2. У 32% обследованных при практически таких же статистических показателях, как в первой группе ( $M 1282 \pm 62$  мс,  $BP 375 \pm 21$  мс,  $INPC 19 \pm 2$ ), показатели  $1K (0,5 \pm 0,05)$ ,  $m-0,3 (3,8 \pm 0,7)$ ,  $m-0 (12,2 \pm 0,2)$  выше. В спектральной плотности умеренно преобладали  $MV (54,5 \pm 3,9\%)$ . 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 (Баевский Р.М., 1968).

3. У 16% обследованных при относительно невысоких показателях variability ритма ( $M 1198 \pm 45$  мс,  $BP 163 \pm 17$  мс,  $INPC 62 \pm 9,7$ ), АКФ затухала быстро ( $1K 0,15 \pm 0,1$ ,  $m-0,3 1,6 \pm 0,4$ ,  $m-0 6,9 \pm 3,2$ ) и в спектральной плотности преобладали  $ДВ (61,0 \pm 4,2\%)$ . Такие показатели возможно отражают превалирование парасимпатической регуляции на фоне количественно низкого влияния обоих отделов вегетативной нервной системы (Жемайтис Д. 1989).

То, что средний возраст больных в первой группе ( $22,9 \pm 1,8$ ) значительно меньше, чем во второй ( $34,3 \pm 5,2$ ,  $p < 0,05$ ) и в третьей ( $46,6 \pm 7,5$ ,  $p < 0,01$ ) группах, свидетельствует о снижении с возрастом влияния вегетативной нервной системы на сердечный ритм.

Динамика статистических показателей  $CP$  на 2 - 3 сутки указывает на снижение variability ритма до нормальных значений ( $150-400$  мс по Баевский Р.М. и др., 1968;  $60-290$  мс по Овсящер И.А., 1970). При этом ритм участился 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 (Баевский Р.М., 1968) характеризует скорее ваго-, чем нормотонический тип регуляции  $CP$ .

Увеличение вклада  $MMV$  в спектральную плотность наряду с сохраняющимся превалированием  $MDV$  на вторые и третьи сутки привело к формированию близкого к нормальному распределения спектральных составляющих. Таким образом, на 2-3 сутки с момента отравления в регуляции  $CP$  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. Нормализовалась

средняя частота ритма, ВР, СКО, СКО/М. АМо не увеличилась, а ИНРС возрос по сравнению с этапом поступления в 3,1 раза. Показатели АКФ находились в пределах значений, соответствующих нормотонической регуляции СР. ММВ ещё более увеличилась по сравнению со 2 - 3 сутками, МСВ не изменилась, а МДВ несколько снизилась. Таким образом, на 4-5 сутки с момента отравления происходит восстановление нормотонической регуляции СР.

*Фармакологическая коррекция нарушений ритма и проводимости у больных с острыми отравлениями клофелином.*

Для коррекции выявленных нарушений пейсмейкерной 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. Всем больным проводили ЧпЭКС до и после введения препаратов, математический анализ сердечного ритма до, через 5, 30 мин, и 1 ч. после введения атропина, астмопента, церукала, налоксона, через 5, 30 мин и через 2 ч. после бутироксана. Добутрекс вводили микроструйно, указанные исследования выполняли через 30 - 40 мин от начала введения препарата.

Блокатор М - холинергических рецепторов атропин вводили больным с острым отравлением клофелином внутривенно струйно в дозе 0,02 мг/кг за 5 мин.

Результаты использования атропина позволяют сделать вывод, что данный препарат достоверно повышает автоматизм СУ и улучшает 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 развилась АВ блокада I степени. Таким образом, время АВ проведения после введения атропина не изменилось.

Через 5 мин после введения атропина ритм характеризовался жёсткой стабилизацией, ВР сократился на 79,7% ( $p < 0,001$ ). СКО снизилось на 80% ( $p < 0,001$ ), а его отношение к математическому ожиданию - на 66,1% ( $p < 0,001$ ). 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. В целом по группе волновая структура ритма практически не отличалась от таковой до введения атропина.

Через 30 мин после введения атропина вариабельность ритма несколько увеличилась, ИНРС снизился на 60,9% (398±173). Децентрализация регуляции ритма (быстрое затухание кривой АКФ и преобладание МДВ в спектральной плотности) сохранялась у 28,6% больных через 30 мин после введения атропина. Через 1 час после введения атропина у больных наблюдалась тенденция к урежению ритма и к дальнейшему увеличению показателей его вариабельности. Статистические показатели ритма и соотношение периодических составляющих указывали на установление нормотонического типа регуляции СР.

Децентрализация регуляции ритма наряду с его низкой вариабельностью через 5 мин после введения атропина свидетельствуют о дезадаптивном характере переходного процесса при применении данного препарата. Это может привести к провоцированию аритмий у ряда больных.

Стимулятор бета-АР астмопент вводили внутривенно капельно в дозе 0,02 мг/кг в 200 мл 0,9% раствора NaCl за 20 мин.

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. В среднем по группе величина кардиоцикла сократилась на 58,3% ( $p < 0,001$ ), 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% ( $p < 0,05$ ), но у 7 больных (38,9%) на разных частотах стимуляции появлялись отрицательные значения ВСАП. Точка Венкебаха возросла на 63,1%, ( $p < 0,001$ ), а максимальный ЭРП снизился на 44% ( $p < 0,05$ ).

По результатам анализа статистических показателей ритма и периодических составляющих в среднем по группе через 5 мин после астмопента проявлялась тенденция к нормотоническому типу регуляции 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% его вариабельность увеличилась, а ИНРС снизился. Затухание графика АКФ ещё более замедлилось. В спектре содержание МВ ещё увеличилось до 50,3±15,5%, а ДВ снизились до 33,2±12,4%. В этот период можно предположить возрастание тонуса и симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Через 1 час после астмопента ЧСС снизилась ещё на 14,8%, показатели свидетельствуют о возрастании тонуса парасимпатической нервной системы и децентрализации регуляции СР.

Активатор бета1, бета2 и альфа2 - АР добутрекс вводили от 2 до 18 часов со скоростью 5 - 10 мкг/кг/мин.

На фоне введения добутрекса достоверно улучшались функция СУ, АВ проводимость. Величина исходного кардиоцикла уменьшилась на 43,9% ( $p<0,001$ ), максимальное значение ВВФСУ в среднем по группе снизилось на 41% ( $p<0,001$ ), а КВВФСУ - на 46% ( $p<0,05$ ). 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.

Блокатор альфа2 - адренорецепторов бутироксан вводили больным с острым отравлением клофелином в дозе 0,5 мг/кг внутривенно капельно в течение 20 мин в 200 мл 0,9% раствора NaCl.

Бутироксан достоверно купировал брадикардию и улучшал функцию синусового узла у больных с острым отравлением клофелином. Средняя продолжительность интервала RR уменьшилась на 29,4% ( $p<0,001$ ), ВВФСУ и скорректированное ВВФСУ нормализовались у 90,9 % больных. Максимальная величина КВВФСУ снизилась на 37,1% ( $p<0,05$ ). Изменение синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости оказалось недостоверным.

В регуляции СР отмечалась тенденция к нормо- и симпатикотонии. Однако, эти изменения не сопровождалось резким подавлением вариабельности ритма, чрезмерным напряжением регуляторных систем. 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 в 3 раза. Показатели АКФ сразу после введения препарата достоверно возросли, через 0,5 и 2 часа после лечения бутироксаном скорость затухания кривой АКФ практически не изменилась. Спектральная плотность перераспределялась в сторону преобладания медленных волн

и установившееся волновое распределение также оставалось стабильным в течение 2 часов. Таким образом, нормо- или симпатикотоническая регуляция СР сохранялась длительное время.

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

Церукал купировал брадикардию и угнетение функции СУ у 50% больных. Средняя длительность кардиоцикла уменьшилась на 16% ( $p < 0,05$ ), а максимальная величина КВВФСУ - на 11,8% ( $p > 0,05$ ). Точка Венкебаха увеличилась на 13,5% ( $p > 0,05$ ), максимальная величина ЭРП снизилась на 14,1% ( $p > 0,05$ ).

Достоверное снижение variability ритма наблюдалось через 30 мин после введения препарата. ВР уменьшился 46,4% ( $p < 0,001$ ), СКО на 45% ( $p < 0,001$ ). ИНРС вырос в 2,2 раза по сравнению с исходным. Через 1 час после церукала не было урежения ритма, ВР и СКО увеличились. Медленное затухание кривой АКФ, обнаруженное у половины больных через 5 мин после введения препарата, 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 доля МВ составляла  $44,8 \pm 9,7\%$ , доля ДВ -  $43,8 \pm 10,4\%$ .

Учитывая нарастание брадикардии и выраженное нарушение функции СУ через 2 часа после использования церукала 8 больным вводили астмопент в обычной дозе. 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% ( $106 \pm 19$ ,  $p > 0,05$ ), минимальное - на 30% ( $70 \pm 11$ ,  $p > 0,05$ ), у больных не было отрицательных значений ВСАП, СА блокад II степени. Достоверно улучшились показатели АВ проводимости. 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.

Блокатор опиатных рецепторов гидрохлорид налоксона (нарканти) 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. Структура ритма характеризовалась умеренным повышением вариабельности через 30 - 60 мин после введения препарата.

*Осложнения, наблюдавшиеся при фармакологической коррекции.*

Осложнения от введения атропина 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.

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. 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.

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.

Таким образом, фармакологическую коррекцию нарушений пейсмекерной и проводящей функции сердца следует проводить с учётом влияния используемых препаратов на регуляцию ритма, функции СУ, СА зоны и АВ соединения. У больных с брадикардией, привалированием парасимпатической регуляции СР, но без признаков угнетения функции СУ и проводимости в СА зоне достаточно применение бутироксана или церукала. Использование атропина, а также бутироксана оптимально при токсикогенной депрессии СУ и нарушении проводимости в СА зоне.

В случаях преимущественного нарушения проводимости в АВ соединении показано введение астмопента или добутрекса, стимулирующих в основном бета-АР СУ и АВ соединения. Для снижения центрального компонента действия клофелина целесообразно применять церукал до астмопента.

## 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, пейсмерной 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 астмапента 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 превентивная установка электрода для чреспищеводной электрокардиостимуляции.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нарушения функции синусового узла и проводящих путей сердца у больных с острыми отравлениями клофелином и пути их коррекции // Интенсивная терапия и реанимация при экзо- и эндотоксикозах. - Екатеринбург, 1993. - С. 58 - 60. (Соавторы Сенцов В.Г., Антюфьев В.Ф., Меледин В.Ю., Шакиров В.М.).

2. Варианты фармакологической коррекции нарушений проводимости в синоатриальной зоне и атриовентрикулярном соединении у больных с острым отравлением клофелином // Анестезиология и реаниматология. - 1995. - № 3. - С. 63 - 66. (Соавторы Сенцов В.Г., Антюфьев В.Ф., Меледин В.Ю.).

3. Коррекция бутироксаном нарушений сердечной деятельности у больных с острым отравлением клофелином // Актуальные вопросы современной медицинской науки здравоохранения. Материалы 49 и 50 научных конференций студентов и молодых учёных.- Екатеринбург, 1995.- С. 33 - 35.

4. Роль фармакологической коррекции нарушений сердечной деятельности у больных с острым отравлением клофелином. // Анестезия и интенсивная терапия при травме. Гипоксия, эндотоксемия и методы их коррекции. Тезисы 10 Всероссийского пленума правления общества и федерации анестезиологов и реаниматологов. Н.Новгород, 1995. - С. 165. (Соавтор Сенцов В.Г.).

5. Клиника, диагностика и лечение острых отравлений клофелином. Информационное письмо для врачей области. Екатеринбург, 1995. - 20 с. (Соавторы Сенцов В.Г., Кустовский А.В., Плонский А.М., Тихонова С.А.).

6. Чреспищеводная электрокардиостимуляция в диагностике и лечении нарушений сердечного ритма и проводимости у больных с острыми экзогенными отравлениями. Информационное письмо для врачей области. Екатеринбург, 1995. - 20 с. (Соавторы Меледин В.Ю., Ильиных Е.С., Сенцов В.Г., Рокин С.Р., Плонский А.М.).