

На правах рукописи

Вениченко Наталья Ивановна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ НО-ШПОЙ
(ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ)**

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

14.00.20 – токсикология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Екатеринбург 2004

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации», Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Долгих Владимир Терентьевич,
доктор медицинских наук, профессор Сенцов Валентин Геннадьевич

Официальные оппоненты:

Заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук,
профессор Николаев Эдуард Константинович
доктор медицинских наук, профессор Суходолова Галина Николаевна

Ведущая организация:

Институт токсикологии Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Защита состоится « ____ » _____ 2004 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.102.01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации» по адресу: 620219, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Минздрава России по адресу: г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 17.

Автореферат разослан 20 февраля 2004 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

В.А. Руднов

2006-4
19474

2197511
3

Общая характеристика работы

Актуальность исследования По мнению целого ряда авторов, проблема кардиотоксического эффекта в токсикологии далека от разрешения (Е.А. Лужников, 1995; В.Г. Сенцов, 1995; К.М. Брусин, 2003). В связи с этим возникает необходимость дальнейшего более углубленного изучения механизмов, лежащих в основе кардиодепрессии при экзогенных отравлениях многими ядами, в частности, таким препаратом как но-шпа (Н.А. Богачев, 1977). Но-шпа, один из препаратов, наиболее широко используемых населением в России, в связи с чем нередки случаи острых отравлений данным препаратом с суицидальной целью (Т.В. Азарова, 1982; Л.Г. Воронкова, 1983). Наиболее частые симптомы отравления - тошнота, рвота, головокружение, а у половины пациентов - умеренная артериальная гипотензия. Однако в случаях тяжелых отравлений (принятая доза более 2,4 г), в том числе и смертельных, отмечается выраженный кардиотоксический эффект препарата, проявляющийся идиовентрикулярным ритмом, полной атриовентрикулярной блокадой, желудочковой экстрасистолией по типу тригеминии на фоне атриовентрикулярного ритма, асистолией (В.Г. Сенцов, 1995; К.М. Брусин, 2003). Летальность составила 0,84%.

Если в отношении кардио- и гемодинамических нарушений и метаболизма миокарда при остром отравлении но-шпой имеется ряд исследований (А.Я. Ивлева, 1976; Н.А. Богачев с соавт., 1977; Р.Д. Золотая, 1984; К.М. Брусин, 2003), в тоже время вопросы дозозависимых изменений кардио- и гемодинамики и сердечного метаболизма при остром отравлении но-шпой и исследования механизмов кардиодепрессии изучены недостаточно. Также в доступной литературе отсутствуют данные о причинах и механизмах летальных исходов при отравлении но-шпой; нет также и патогенетически обоснованного подхода к лечению больных с этими отравлениями.

Цель исследования. Целью работы явилось изучение механизмов токсического действия но-шпы в эксперименте, анализ клинических проявлений отравления и патогенетическое обоснование терапии больных при отравлении данным препаратом.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические проявления острых отравлений но-шпой у экспериментальных животных и определить дозозависимые эффекты отравлений но-шпой.
2. В эксперименте изучить кардиотоксическое действие но-шпы на препарате изолированного изовольюмически сокращающегося сердца.
3. Изучить клинические проявления острых отравлений но-шпой у человека.
4. Выявить кардиотоксические эффекты но-шпы в клинике.
5. Оптимизировать терапию больных с острыми отравлениями но-шпой.

Научная новизна. Впервые в эксперименте изучены закономерности кардиотоксического действия но-шпы, описаны клинические проявления острого отравления и доказано кардиотоксическое действие этого препарата на человека. С учетом ведущих патогенетических факторов недостаточности кровообращения, вызванной токсическим действием но-шпы, оптимизирована интенсивная терапия выявленных нарушений.

Практическая значимость. На основе фундаментальных исследований, выполненных в условиях острого эксперимента, и полученных результатов разработан комплекс диагностических подходов по оценке кардиотоксического действия препарата. В качестве средства фармакологической коррекции обоснованно применение инфузионной терапии, атропина и добутрекса, позволивших дифференцированно проводить комплекс мероприятий.

Апробация работы. Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедры токсикологии и СМП УГМА, кафедры анестезиологии и реаниматологии УГМА ФПК и ПП, кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии Омской государственной медицинской академии (2003-2004 г.). Результаты работы доложены на городской научно-практической конференции, посвященной 70-летию УГМА "Интенсивная терапия неотложных состояний" (2000); на конференции по клинической токсикологии (Нижний Тагил, 2002); на VIII Всероссийском съезде анестезиологов и реаниматологов (Омск, 2002); на Российской научно-практической конференции "О мерах по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с острыми отравлениями" (Екатеринбург, 2002); на Всероссийской конференции посвященной 80-летию станции скорой помощи, г. Екатеринбурга (2003); на II съезде токсикологов России (Москва, 2003).

Внедрение результатов исследования. Результаты работы внедрены в Свердловском областном и городском Центрах по лечению острых отравлений, Н.-Тагильском городском токсикологическом центре, центрах по лечению острых отравлений г. Иркутска и г. Барнаула. Полученные автором данные используются в преподавательской работе на кафедре токсикологии и скорой медицинской помощи и кафедре анестезиологии и реаниматологии УрГМА ФПК и ПП, кафедре патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омской государственной медицинской академии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Кардиотоксический эффект но-шпы у экспериментальных животных носит дозозависимый характер, а ведущими патогенетическими факторами кардиодепрессии является нарушение биоэнергетики миокарда, автоматизма и проводимости, активация процессов перекисного окисления липидов на фоне недостаточности антиоксидантной системы, гипоксия, деструкция мембран кардиомиоцитов и ингибирование Са-насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулаума.

2. Но-шпа в высоких дозах нарушает энергетический метаболизм, разобщает окислительное фосфорилирование, что проявляется в угнетении сократительной функции миокарда, отчетливо выраженном в условиях повышенной нагрузки на сердце.

3. В клинической картине острого отравления но-шпой доминируют синдромы поражения ЦНС и сердечно-сосудистой системы.

4. Выделено две группы больных без брадикардии и с брадикардией, причем последняя сопровождается фазовым синдромом гиподинамии миокарда.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 45 таблицами, 5 рисунками. Список использованной литературы включает 141 источника, в том числе 101 – отечественных и 40 – иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала и методов исследования

Работа выполнена на базе кафедры токсикологии и скорой медицинской помощи факультета усовершенствования врачей ФПП и ПК Уральской государственной медицинской академии, на базе кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии в Омской государственной медицинской академии, в Свердловском областном центре по лечению острых отравлений г. Екатеринбурга.

Работа представляет экспериментально-клиническое исследование. Экспериментальная часть исследования проведена на белых беспородных крысах-самцах массой 250 ± 20 г, содержавшихся в стандартных условиях. После введения калипсола катетеризировали правую сонную артерию. Для введения лекарственных препаратов и контроля ЦВД катетеризировали правую яремную вену. Затравка экспериментальных животных проводилась путем внутрибрюшинного введения но-шпы в дозах 0,25 мг/100г; 1,25 мг/100г и 5 мг/100г массы тела животного. В течение 60 мин после введения но-шпы контролировали уровень АД, ЦВД, ЧСС и ЧД, проводили запись реограммы с ее первой производной и ЭКГ во II стандартном отведении. Затем рассчитывали длительность интервалов PQ и QT, амплитуду зубцов P и R, ударный (УО) и минутный (МОС) объемы сердца и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Контролем служили наркотизированные животные с перевязанной правой сонной артерией. Эксперименты проведены на целостном организме и на препарате изолированного, изоволюмически сокращающегося сердца (табл. 1). Исследовали метаболические изменения в миокарде и функционально-метаболические изменения на препарате изолированного изоволюмически сокращающегося сердца. В сыворотке крови

и коронарном протоке определяли содержание глюкозы (И.С. Балаховский, 1987), лактата (В.С. Камышников, 2000), пирувата (П.М. Бабаскин, 1976), мочевой кислоты (P.L. Fossati et al., 1980), активность АсАТ (J. Tovarek, 1962), ЛДГ (H.J. Spiedel et al., 1972), общей КК (I. Ueda et. Al., 1970) и фракции КК-МВ (W. Stein, 1985). Величину гематокритного числа определяли по отсеченной шкале в начале эксперимента (контроль, опыт) и на 60-й мин отравления (Л.В. Козловская с соавт., 1984). Мощност антиоксидантной системы плазмы крови животных оценивали через 60 мин после введения но-шпы хемилюминесцентным методом по В.А. Шестопалову (1979) с определением светосуммы (S) перекисной хемилюминесценции – (mV·сек)

Таблица 1

Распределение экспериментов по разделам исследований

Раздел исследования	Количество групп	Количество экспериментов
Эксперименты на целостном организме		
Контроль (интактные животные) с часовым калипсоловым наркозом	1	10
Животные с острым отравлением но-шпой.	1	(30)
0,25 мг/100 г	1	10
1,25 мг/100 г	1	10
5 мг/100 г	1	10
Эксперименты на изолированном изоволюмически сокращающемся сердце		
Контроль навязывание ритма высокой частоты сокращений, гипоксическая проба	1	10
Животные с острым отравлением но-шпой (5 мг/100 г) навязывание ритма высокой частоты сокращений, гипоксическая проба	1	10
Контроль нагрузка кальцием	1	10
Животные с острым отравлением но-шпой (5 мг/100 г) нагрузка кальцием	1	10
Всего	8	80

Для изучения нарушений сократительной функции и метаболизма миокарда исследования выполнялись на препаратах изолированных изоволюмически сокращающихся сердец, взятых через 60 мин после введения но-шпы, по методике E.L. Fallen et. al. (1967). На основании графического материала рассчитывали комплекс силовых (систолическое, диастолическое и развиваемое давление) и скоростных (максимальную скорость увеличения и максимальную скорость уменьшения внутрижелудочкового давления) показателей, а также дефект диастолы. На этапах эксперимента забирали пробы перфузата, прошедшего через коронарное русло, в котором определяли содержание глюкозы, лактата, пирувата, активность АсАТ и КК-МВ. Через 30 мин стабилизации работы изолированного сердца использовали методические

приемы, позволяющие оценить тяжесть повреждения сердца и выявить ведущие патогенетические факторы кардиодепрессии, вызываемые острым отравлением но-шпой: 1) навязывание высокого ритма сокращений (300, 400 и 500 мин⁻¹); 2) гипоксическая проба; 3) гиперкальциевая перфузия.

Клинические исследования проведены у 86 больных с острыми отравлениями но-шпой. Наиболее часто отравления но-шпой встречались у женщин (88%), причем, чаще в возрасте от 20 до 29 лет (средний возраст 24,2±1 лет). Отравления но-шпой среди мужчин составили всего 12%. Практически все отравления были совершены с суицидальной целью. Средняя доза яда составила 46,3±3,2 мг/кг. Большая часть больных - 61,6% поступила в первые 3 часа после отравления, 9,4% - от 3 до 6 часов, 2,3% - свыше 6 часов.

Относительно удовлетворительное состояние наблюдалось у 17 больных (20%). У большей части пациентов с острыми отравлениями но-шпой общее состояние было расценено как среднетяжелое (44 случая, 51%) 25 больных (29%) поступило в тяжелом состоянии. Практически все больные с острыми отравлениями но-шпой поступали с ясным сознанием. Только две пациентки были с нарушением сознания в виде комы первой степени (классификация Е.А. Лужникова, П.Л. Сухинина, 1966).

Наиболее часто отмечались такие симптомы как общая слабость, тошнота и головокружение (80%, 64,7% и 50,6% соответственно). Брадикардия встречалась в 29,0% случаев. Рвота и головная боль встречались реже (от 16 до 18%). Артериальная гипотензия на момент поступления выявлялась не так часто - в 3,5% случаев.

Состояние больных оценивалось на основании клинических проявлений острого отравления, результатах токсикологических, биохимических анализов крови, комплекса методов функциональной диагностики, который включал следующие методики:

-электрокардиография и мониторирование сердечного ритма;

-диагностическая программированная чреспищеводная электрокардиостимуляция с определением времени восстановления и скорректированного времени восстановления функций синусового узла (ВВФСУ и КВВФСУ), времени синоатриального проведения (САП), времени проведения импульса от экстростимула до желудочкового ответа (St- V), частоты предсердной стимуляции, при которой развивается АВ блокада II степени (т. Венкебаха), эффективного рефрактерного периода (ЭРП);

-математический анализ сердечного ритма с вычислением статистических показателей variability ритма - математическое ожидание (M), вариационный размах (BP), среднее квадратичное отклонение (СКО),

амплитуда моды (АМо), индекс напряжения регуляторных систем (ИНРС), построением автокорреляционной функции (АКФ), выделением периодических составляющих – медленные, средние и дыхательные волны (МВ, СВ и ДВ);

-исследование центральной гемодинамики реографическим методом с вычислением ударного и сердечного индексов (УИ и СИ), удельного периферического сосудистого сопротивления (УПС), давления наполнения левого желудочка и конечного диастолического давления наполнения левого желудочка (ДНЛЖ и КДДЛЖ), объемной скорости выброса (ОСВ).

Анализ клинических и электрофизиологических данных проводился непосредственно при поступлении, до и после проведения инфузионной терапии, после введения фармакологических препаратов (атропин, добутрекс)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальные исследования. В контрольной группе животных калипсоловый наркоз на протяжении 60 минут наблюдения не вызывал достоверных изменений артериального давления, частоты сердечных сокращений и основных показателей центральной гемодинамики - ударного объема сердца, минутного объема кровообращения, общего периферического сопротивления сосудов и центрального венозного давления (рис.1). Значения этих параметров не отличались от одноименных исходных показателей животных экспериментальной группы. Однако после внутривенного введения но-шпы в дозе 0,25 мг/100г (I группа) артериальное давление через 5 мин снизилось и оказалось ниже соответствующего показателя контрольной группы на 14,4%. К 60-й мин эксперимента артериальное давление имело тенденцию к повышению и превышало величину артериального давления, зарегистрированного через 5 мин после введения но-шпы. Введение препарата замедляло частоту сердечных сокращений в первые 30 минут эксперимента. Начиная с 30-й мин, отмечалось незначительное учащение сердечного ритма. К 10-й мин эксперимента ударный объем достоверно уменьшался на 5,7%. В более поздние сроки достоверных изменений ударного объема не выявлено. Снижение минутного объема кровообращения наблюдалось уже на 5-й минуте эксперимента. К 60-й мин ударный объем был ниже соответствующего показателя на исходном этапе в среднем на 10,4%. Общее периферическое сопротивление сосудов к 5-й мин эксперимента достоверно возросло на 6,9% и в последующие сроки наблюдения превышало исходные значения, свидетельствуя о повышении преднагрузки на сердце в условиях химической травмы. Уровень центрального венозного давления, отражающего венозный

приток крови к сердцу, т.е. преднагрузку, уже с 5-й мин эксперимента снижался. На всех последующих этапах наблюдения выявлено снижение ЦВД как по отношению к исходному уровню, так и к контрольным величинам.

На следующем этапе исследований оценивались гемодинамические эффекты но-шпы при пятикратном увеличении дозы препарата (рис. 1). Установлено, что уже через 5 мин после внутривенного введения но-шпы в дозе 1,25 мг/100г (II группа) артериальное давление достоверно снизилось на 29,9%, а на всех последующих этапах наблюдения артериальное давление оставалось ниже исходного значения в среднем на 15-21%. Отмечено урежение частоты сердечных сокращений на 21,0%. На последующих этапах эксперимента достоверных изменений частоты сердечных сокращений не наблюдалось, сохранялась синусовая брадикардия по отношению к исходным значениям ЧСС.

Через 5 мин после введения но-шпы отмечалось снижение в 1,1 раза ударного объема, но в дальнейшем значимых изменений значений ударного объема не наблюдалось. Минутный объем кровообращения уже через 5 мин оказался на 23,3% меньше исходного и сохранялся пониженным на протяжении всего периода наблюдения. Иная динамика изменений отмечалась со стороны общего периферического сопротивления сосудов: в первые минуты после введения но-шпы оно незначительно снижалось, а, начиная с 10-й мин, постепенно повышалось и к концу наблюдения на 10% превышало исходные значения. Но-шпа также достоверно снижала центральное венозное давление в течение всего эксперимента. Так на 5-й мин и 60-й мин. эксперимента значения данного показателя были ниже исходных величин соответственно в 2,6 раза и 3,3 раза.

На третьем этапе исследований разовая доза но-шпы была увеличена до 5 мг/100г массы тела (III группа). Исходные показатели гемодинамики до введения но-шпы также достоверно не отличались от значений контрольной группы (рис. 1). Вместе с тем, введение но-шпы, вызывало уже с первых минут снижение артериального давления, максимально выраженное к середине наблюдения. Таким образом, но-шпа в дозе 5 мг/100г уже с первых минут вызывает артериальную гипотензию, которая сохраняется до конца наблюдения. На всех этапах эксперимента частота сердечных сокращений также удерживалась ниже исходных показателей. Выраженность синусовой

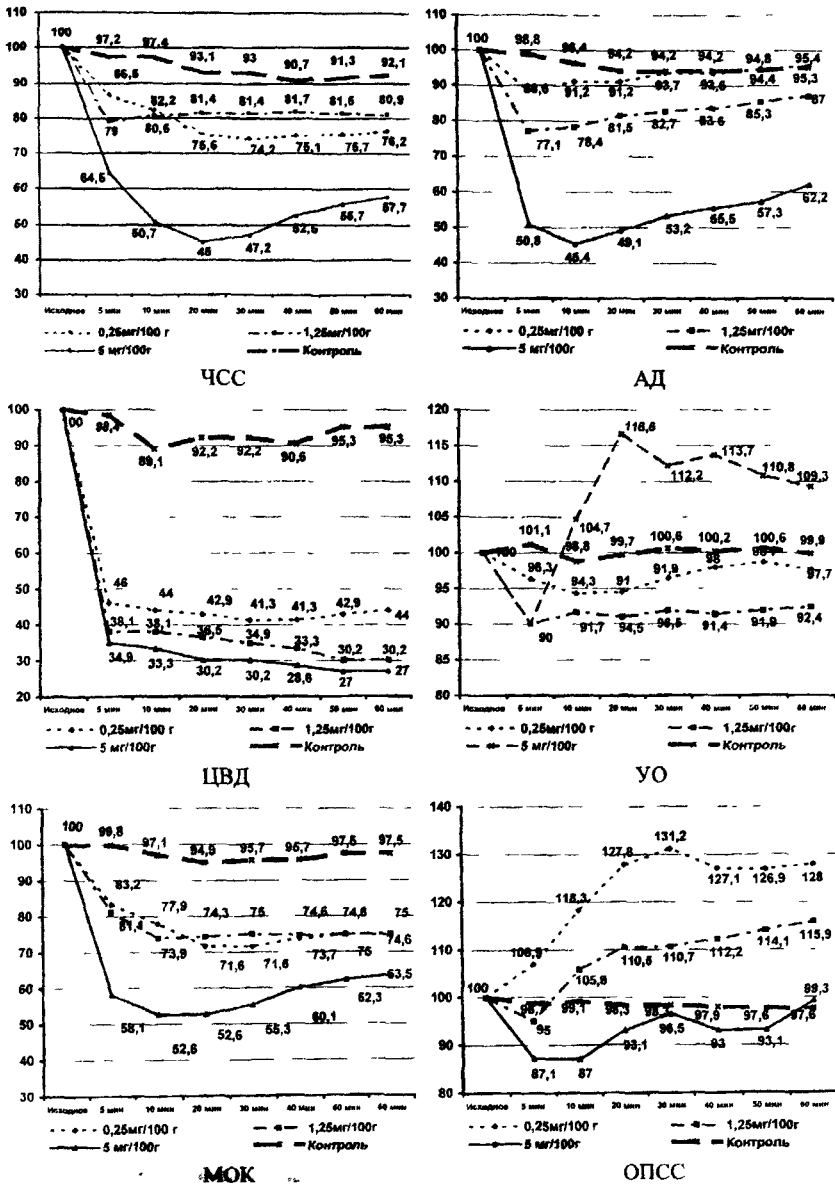


Рис.1. Изменение гемодинамических показателей при различных концентрациях но-шпы у экспериментальных животных

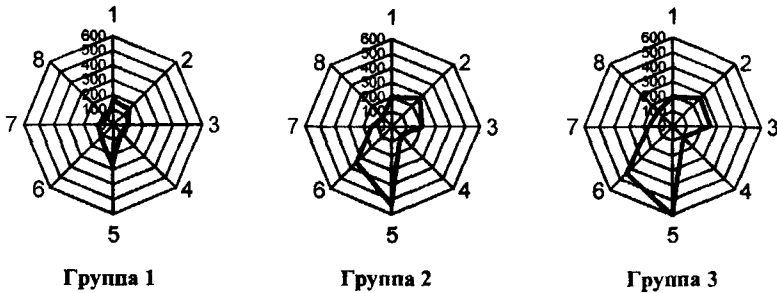
брадикардии в этой группе оказалась существенно более выраженной, чем у животных I и II групп. Достоверно снижались также ударный объем сердца, однако, в отличие от предыдущих двух групп, начиная с 10-й мин наблюдения, ударный объем возрастал в разные сроки от 5% до 17%. Минутный объем кровообращения на 5-й минуте эксперимента снизился, однако, на последующих этапах наблюдения имел тенденцию к возрастанию, оставаясь ниже исходного значения. Общее периферическое сопротивление сосудов вначале достоверно снижалось по отношению к исходным значениям, а в дальнейшем отмечалась тенденция к некоторому увеличению значений данного показателя. У животных этой серии наблюдалось выраженное снижение центрального венозного давления, величина которого уменьшилась непосредственно после введения но-шпы, и удерживалось на протяжении всего эксперимента. Достоверное снижение центрального венозного давления по отношению к контролю и к исходным величинам во всех группах наблюдалось в течение всего периода наблюдения.

Изменения показателей ЭКГ при остром отравлении но-шпой наблюдались во всех трех группах экспериментальных животных. Отмечалось достоверное увеличение интервала PQ во всех экспериментальных группах, особенно выраженное в III группе (0,25мг/100г), свидетельствуя об АВ-блокаде I-й степени. Наблюдалось уменьшение зубца P, что отражает нарушение процессов возбуждения предсердий и уменьшение притока крови к правому предсердию по полым венам. Выявлялась тенденция к уменьшению амплитуды зубца R по отношению к контрольным величинам, что может свидетельствовать о снижении сократительной функции левого желудочка и диффузных структурно-метаболических изменениях в миокарде.

Изменения частоты дыхания у экспериментальных животных при отравлении но-шпой неоднозначны: но-шпа в дозах 0,25мг/100г и 1,25мг/100г существенных изменений частоты дыхания у экспериментальных животных не вызывала и лишь в дозе 5мг/100г она индуцировала брадипноэ, что, по-видимому, связано с ее воздействием на дыхательный центр.

К 60-й мин острого отравления во всех трех группах отмечались нарушения метаболизма, о чем свидетельствовало дозозависимое увеличение содержания глюкозы, пирувата и лактата (рис.2) Концентрация мочевой кислоты, являющейся конечным продуктом катаболизма адениловых нуклеотидов пуриновых и пиримидиновых оснований, у животных I группы снижалась, что связано с повышенным выделением ее с мочой. Во II и в III группах животных уровень мочевой кислоты оказался незначительно выше. Дозозависимо возрастало и

выделение в плазму крови ферментов, свидетельствующее о генерализованном повреждении клеток и повышении проницаемости клеточных мембран.



Показатели в контрольной группе на 60-й минуте отравления

- 1 - Глюкоза, ммоль/л- $5,49 \pm 0,40$
- 2 - Лактат, ммоль/л- $1,80 \pm 0,05$
- 3 - Пируват, ммоль/л- $0,19 \pm 0,008$
- 4 - Мочевая кислота, мкмоль/л- $51,1 \pm 4,60$
- 5 - АсАТ, мккат/л- $0,03 \pm 0,001$
- 6 - ЛДГ, мккат/л- $1,90 \pm 0,10$
- 7 - КК-общая, мккат/л- $0,23 \pm 0,004$
- 8 - КК-МВ, МЕ/л- $17,1 \pm 0,70$

Рис. 2. Изменения биохимических показателей в экспериментальных группах животных (в% к контрольной группе)

Последнее положение подтверждалось некоторым увеличением гематокритного числа, что, очевидно, также связано с повышенной проницаемостью сосудистой стенки, активацией процессов перекисного окисления липидов, накоплением веществ низкой и средней молекулярной массы, развитием ацидоза и гемодинамическими нарушениями, возникающими при отравлении но-шпой. Кроме того, в плазме крови дозозависимо изменялась и светосумма перекисной хемилюминесценции: в I группе имелась тенденция к повышению, а во II и III группах отмечалось превышение контроля в 1,7 раза и в 2,5 раза соответственно.

Учитывая данные хемилюминесценции, можно полагать, что и в сердечной мышце но-шпа будет вызывать аналогичные процессы, что будет приводить к снижению ее сократительной функции и формированию синдрома низкого сердечного выброса вследствие повреждения ферментных систем транспорта Ca^{2+} и митохондрий продуктами перекисного окисления липидов но-шпой и ее метаболитами.

Для выяснения механизмов нарушения сократимости сердечной мышцы и значимости поврежденного сердца в формировании недостаточности кровообращения при остром отравлении но-шпой были

проведены исследования на изолированных, изоволюмически сокращающихся сердцах. Несмотря на 30-минутный период стабилизации, отчетливо выявлялось нарушение сократительной функции миокарда, что выражалось в снижении систолического давления на 28,4%, развиваемого - на 34,6% по сравнению с контролем. Скорости сокращения и расслабления также были достоверно снижены по отношению к контролю в 1,48 и 1,49 раз соответственно. При ритме 500 мин⁻¹ отмечалось уменьшение систолического и развиваемого давления на 25% и 39% соответственно и повышение диастолического давления на 29% по отношению к контролю. Дефект диастолы появлялся при ритме 400 мин⁻¹, а при ритме 500 мин⁻¹ наблюдался в 100% случаев и был увеличен по сравнению с контролем в 5,5 раза. Сердца животных, перенесших отравление но-шпой, достоверно больше, чем в контроле потребляли глюкозы (в 1,1 раза), увеличивая выделение кардиомиоцитами в коронарный проток лактата в 1,9 раз и пирувата в 7,1 раз (табл. 2). Повышался выход ферментов: АсАТ в 1,3 раза, ЛДГ в 1,8 раза и КК-МВ-фракции в 1,2 раза по сравнению с контролем (табл. 2).

Таблица 2
Влияние острого отравления но-шпой (доза 5 мг/100 г) и гипоксии на потребление глюкозы, выделение лактата, пирувата и ферментов изолированными сердцами крыс (М±m)

Показатели	Группы животных	Исходные величины	Гипоксия, мин		Реоксигенация,
			ритм 500	10	мин
Глюкоза ммоль/мин кг	К	140,5±0,7	183,6±1,1	1020,9±1,5	334,1±2,8
	О	156,5±1,2*	311,3±8,1*^	1291,1±11,6*^	481,7±1,6*^
Пируват ммоль/мин кг	К	2,4±0,04	6,1±0,1	7,1±0,03	5,2±0,08
	О	17,1±0,1*	20,9±0,5*^	37,7±0,4*^	25,2±0,63*^
Лактат ммоль/мин кг	К	43,6±0,7	59,9±1,2	104,6±1,9	70,1±0,6
	О	84,8±0,8*	112,4±1,9*^	133,5±1,9*^	113,1±1,3*^
АсТ мккат/мин г	К	1,8±0,1	0,4±0,05	0,3±0,06	0,6±0,03
	О	2,4±0,1*	0,5±0,003^	0,6±0,007*^	0,8±0,01*^
ЛДГ мккат/мин г	К	0,5±0,06	0,2±0,01	0,4±0,01	0,1±0,01
	О	0,9±0,01*	0,7±0,01*^	1,2±0,006*^	0,4±0,01*^
КК-МВ МЕ(мин г)	К	1,4±0,09	0,6±0,04	0,5±0,03	0,2±0,02
	О	1,7±0,04*	0,7±0,01*^	0,6±0,03	0,9±0,01*^

Примечание. Г группы животных К - контроль (n=10), О - опыт (n=10). * - достоверность различий по отношению к контролю (p<0,05, 0,01, 0,001), ^ - достоверность по отношению к исходным величинам

Таким образом, в опытах, выполненных на изолированных сердцах крыс, отмечается выраженное снижение сократительной функции миокарда, что проявляется снижением силовых и скоростных показателей сократимости и ростом диастолического давления. Нарушение метаболизма выражается в повышении потребления глюкозы на 1 мм рт ст развиваемого давления и увеличении выхода пирувата и ферментов из кардиомиоцитов в коронарный проток.

На следующем этапе экспериментов изучалось влияние 10 минутной гипоксической перфузии на сократительную функцию изолированных сердец крыс (табл. 3). Видно, что гипоксическая перфузия вызывала угнетение как процессов сокращения, так и процессов расслабления миокарда, снижала эффективность использования глюкозы изолированными сердцами, о чем можно судить по возрастающему выходу в коронарный проток ферментов и метаболитов углеводного обмена. Реоксигенация в течение 10 мин изолированных сердец контрольных животных обуславливала умеренное восстановление силовых и скоростных показателей сократимости, потребление глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого давления сердцами опытной группы значительно уменьшалось, но оставалось выше исходных значений. Уровень лактата и пирувата в коронарном перфузате достоверно превышал исходные и контрольные значения. Реоксигенация усиливала утечку АсАТ, ЛДГ и КК-МВ-фракции из кардиомиоцитов.

Таблица 3

Чувствительность к гипоксии изолированных сердец крыс, подвергнутых токсическому действию но-шпы (M±m)

Показатели	Группы животных	Исходные величины	Гипоксия, мин		Реоксигенация, мин	
			2	10	2	10
Систолическое давление, мм рт. ст.	К	55,4±1,5	27,5±1,5	25,4±1,6	32,9±2,6	53,9±1,9
	О	39,7±1,3*	23,9±1,9^	24,1±1,5^	36,4±1,8	37,3±1,1*
Диастолическое давление, мм рт. ст.	К	4,93±0,1	8,74±0,2	10,4±0,5	9,76±0,3	8,25±0,8
	О	6,29±0,4*	12,7±1,1*^	16,8±1,4*^	11,4±1,1^	9,14±1,1^
Развиваемое давление, мм рт. ст.	К	51,1±1,5	18,9±1,4	14,9±1,6	23,1±2,7	46,1±1,4
	О	33,4±1,4*	11,1±1,2*^	7,84±1,4*^	24,9±2,5^	29,5±1,6*^
dP/dt max, мм рт. ст. / с	К	1102±28	432±38	318±22	520±41	977±19
	О	744±23*	272±28*^	214±23*^	464±46^	577±38*
dP/dt max, мм рт. ст. / с	К	840±32	252±19	244±13	334±24	626±16
	О	561±33*	139±11*^	127±13*^	260±22*^	377±21*^

Примечание Группы животных К - контроль (n=10); О - опыт (n=10) * - достоверность различий по отношению к контролю (p<0,05; 0,01, 0,001), ^ - достоверность по отношению к исходным величинам

Нарушение процессов сокращения и расслабления, отрицательный инотропный эффект и увеличение дефекта диастолы при навязывании высокой частоты сокращений свидетельствует о повреждении Са-насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулула, а тяжесть этого повреждения можно оценить перфузией сердец раствором с повышенной концентрацией в нем ионов кальция. Гиперкальциевая проба в течение 1-й мин проявлялась положительным инотропным эффектом, что выражалось в увеличении систолического и развиваемого давления, а также скоростей сокращения и расслабления. Диастолическое давление начинало повышаться со 2-й мин перфузии и достигало максимальных значений на 15-й мин (в 2,8 раза превышая исходный уровень).

Сердца животных, перенесших 60-минутное острое отравление но-шпой, в течение первой минуты гиперкальциевой перфузии обнаруживали положительный инотропный эффект. Затем инотропный эффект избытка

ионов кальция в перфузате нивелировался, отмечалась выраженная кардиодепрессия и нарастание контрактурных сокращений, в результате чего развиваемое давление на 15-й мин перфузии уменьшалось в 3 раза, систолическое давление – в 1,5 раза, а скорость сокращения и расслабления в 3,3 и 4,5 раза соответственно по отношению к исходным данным; диастолическое давление возрастало в 3 раза. Реперфузия сердец раствором с нормальным содержанием кальция (2,5 ммоль/л) негативно повлияла на показатели сократимости сердец: систолическое давление оказалось меньше исходного на 40%, развиваемое - на 63%, скорость сокращения - на 65 %, скорость расслабления - на 74%, а диастолическое давление повысилось в 3,2 раза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что среди механизмов, ответственных за нарушение сократимости сердец в условиях острого отравления но-шпой, важная роль принадлежит нарушению трансмембранного обмена ионов кальция.

Проведенные исследования на изолированных сердцах позволяют утверждать, что но-шпа при острых отравлениях подавляет энергетический метаболизм в миокарде, ингибирует активность транспортных АТФаз, повышает проницаемость мембран. Это проявляется в угнетении сократительной функции миокарда, которое становится более очевидным в условиях предъявления сердцу повышенной нагрузки ритмом высокой частоты, гипоксической перфузии, реоксигенации и гиперкальциевой перфузии и реперфузии.

Клинические исследования. Под нашим наблюдением находилось 86 больных с острыми отравлениями но-шпой. Средняя доза принятой но-шпы яда составила $46,3 \pm 3,2$ мг/кг. Наибольшее количество пациентов поступило в первые 3 часа. Относительно удовлетворительное состояние наблюдалось у 17 больных, что составило 20%. У большей части пациентов с острыми отравлениями но-шпой общее состояние расценено как среднетяжелое (44 случая, 51%). 25 больных (29%) поступило в тяжелом состоянии. Практически все больные с острыми отравлениями но-шпой поступали с ясным сознанием. Только две пациентки были с нарушением сознания в виде комы первой степени (классификация Е.А. Лужникова, П.Л. Сухинича, 1966). Наиболее часто отмечались такие симптомы как общая слабость, тошнота и головокружение (80%, 64,7% и 50,6% соответственно). Брадикардия встречалась в 29,0% случаев. Рвота и головная боль встречались реже (от 16 до 18%). Артериальная гипотензия на момент поступления выявлялась не так часто - в 3,5% случаев. В биохимическом исследовании плазмы крови выявилось достоверное увеличение содержания глюкозы крови, активность АлАТ и АсАТ была в 1,8 и 2 раза соответственно выше контрольных значений. Показатели общего анализа крови, гемостаза у больных с острыми отравлениями но-

шпой достоверного отличия от контрольных значений не имели и находились в пределах нормальных значений.

Исследование функции сердечно-сосудистой системы проведено больным с острыми отравлениями но-шпой непосредственно при поступлении в реанимационную палату. Как правило, объем инфузионной терапии, проведенной на догоспитальном этапе, был минимальным, атропин не использовался. Из 86 обследованных больных нарушения ритма и проводимости выявлены у 39 пациентов (45,3%). Синусовая брадикардия зарегистрирована у 25 больных (29,1%). Длительность кардиоинтервала R-R в этой группе больных (вторая группа) составила 1085 ± 15 с, что достоверно выше длительности кардиоинтервала R-R в группе больных без брадикардии (первая группа) в 1,3 раза и в 1,4 раза выше контрольных значений.

Синусовая аритмия наблюдалась у 4 больных, что составило 4,7%. Синоатриальная блокада 2-й степени отмечена у 4 пациентов (4,7%). Синоатриальная блокада была транзиторной и на фоне лечения исчезла в течение первых суток. Нарушение проводимости в атриовентрикулярном соединении, проявившееся в виде АВ-блокады I степени, зарегистрировано в 3 случаях (3,5%). Блокады ножек пучка Гиса выявлены у 3 больных.

Таким образом, электрокардиографические данные позволяют говорить о том, что при острых отравлениях но-шпой, с одной стороны, имеет место нарушение автоматизма (синусовая брадикардия, синусовая аритмия), с другой - нарушение процессов проведения импульсов (синоатриальная блокада, атрио-вентрикулярная блокада, блокады ножек пучка Гиса). Возможны и сочетанные нарушения автоматизма и проводимости сердца. Однако традиционный метод электрокардиографии не дает полного представления о функциональном состоянии синусового узла, синоатриальной зоны и атриовентрикулярного соединения.

Электрофизиологическое исследование сердца выполнено у 44 больных. В выделенных группах больных изучались показатели функционального состояния синусового узла, синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости. В первой группе больных показатели ВВФСУ макс., КВВФСУ макс., ВСАП макс., ВСАП мин., точка Венкебаха достоверно не отличались от соответствующих показателей контрольной группы. St-v макс. был на 11,4% выше, а ЭРП меньше на 22,9% контрольных значений и находились в пределах нормы.

Во второй группе ВВФСУ макс. Было на 35,6% выше значений в контрольной группе. St-v макс. Был на 20,6% выше контрольных цифр. Точка Венкебаха была ниже на 29% значений в контрольной группе. Остальные показатели в данной группе больных достоверных отличий от значений в контроле не имели. Таким образом, все усредненные по группе

показатели, за исключением точки Венкебаха, находились в пределах нормальных значений, хотя и отличались от значений контрольной и первой группы. В то же время, выявлялся значительный разброс таких показателей, как КВВФСУ, ВСАП, St-v. Это свидетельствует о неоднородности группы больных с брадикардией. В частности, токсикогенная депрессия синусового узла зарегистрирована у 5 человек (значения КВВФСУ больше 525 мс). Блокада входа синоатриальной зоны, по данным ЧпЭКС, зарегистрирована у 13 больных (снижение значений ВСАП менее 20 мс). У 4 больных ВСАП на одной из частот стимуляции превысило 200 мс, что расценено как блокада выхода СА зоны. Электрокардиографически АВ блокада I степени зарегистрирована у 3 из 44 обследованных.

При проведении электрофизиологического исследования снижение пропускной способности атриовентрикулярного соединения (точка Венкебаха при частоте стимуляции менее 130 мин^{-1}) зафиксировано у 15 больных (34,1%), причем у 2 из них наблюдалось выраженное снижение пропускной способности (периодика Венкебаха при частоте стимуляции 70 и 80 мин^{-1}). Время проведения импульса от электрического стимула до желудочкового ответа превышало 300 мс у 9 больных. Таким образом, наблюдалось замедление АВ проведения.

Математический анализ сердечного ритма с выделением периодических составляющих проведен у 44 больных (рис. 3). В первой группе больных математическое ожидание практически не отличалось от соответствующего значения контрольной группы. Значения ВР и СКО были ниже на 37,5% и 20,9%, а ИНРС на 90,1% выше значений контрольной группы. АМо практически не отличалась от контрольных значений. Достоверно низкие значения вариационного размаха и высокий ИНРС свидетельствуют о невысоком вкладе парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в регуляцию сердечного ритма.

Показатели автокорреляционной функции находились в пределах значений нормотонической регуляции ритма и достоверно не отличались от показателей в контрольной группе. ОМС была ниже контрольных значений, что также, как ВР, свидетельствует о низкой вариабельности ритма. При анализе спектральной функции процентное распределение волн также соответствовало нормотонической регуляции.

У больных второй группы наблюдалось превалирование парасимпатической регуляции. Активность вагусной регуляции ритма отражают высокие значения математического ожидания, вариационного размаха и среднего квадратичного отклонения. О малой активности симпатической регуляции и низкой степени централизации регуляторных систем свидетельствуют тенденция к снижению АМо и уменьшение ИНРС Р.М. Баевского относительно контрольных значений.

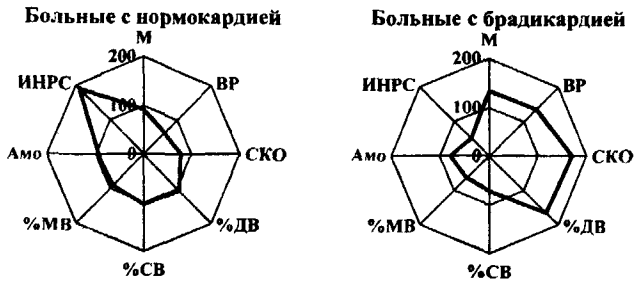


Рис.3. Регуляция сердечного ритма в группах больных при острых отравлениях но-шпой при поступлении по данным математического анализа (% к контрольной группе)

Быстрое затухание кривой АКФ отражает слабую взаимосвязь между автономным и центральным контурами регуляции ритма. Высокая мощность спектра с преобладанием волн малого периода (ДВ - $57,2 \pm 5,4\%$) также свидетельствует о высокой активности автономного контура регуляции. Таким образом, брадикардия у больных с острым отравлением но-шпой связана с превалированием парасимпатической регуляции сердечного ритма.

Исследования центральной гемодинамики, фазовой структуры систолы левого желудочка и ОЦК выполнены у 41 больного с острыми отравлениями но-шпой (рис. 4). Показатели артериального давления (систолического, диастолического и среднего) в обеих группах были достоверно ниже контрольных значений. Достоверно ниже контрольных значений были также показатели УИ (в первой группе на 24,2%, во второй – на 21,5%) и СИ (в первой группе на 25,3%, во второй – на 43,3%). Высокое периферическое сосудистое сопротивление относительно контрольных цифр регистрировалось и в первой, и во второй группе. Значительно ниже контрольных значений в обеих группах были показатели объемной скорости выброса, мощности миокарда левого желудочка, при отсутствии снижения преднагрузки. Однако между группами больных не было достоверных различий большинства гемодинамических показателей. Частота сердечных сокращений во второй группе была достоверно ниже, чем в первой группе на 25,7% и ниже контрольных цифр на 32,9%.

Анализируя показатели фазовой структуры систолы левого желудочка, следует отметить, что в группе больных с брадикардией изменение изучаемых показателей свидетельствует о развитии синдрома гиподинамии миокарда (В.Л. Карпман, 1965), характеризующегося увеличением продолжительности ФИС от должной, снижением Е до $96,3 \pm 3,7\%$ от должной. Механическая систола уменьшилась

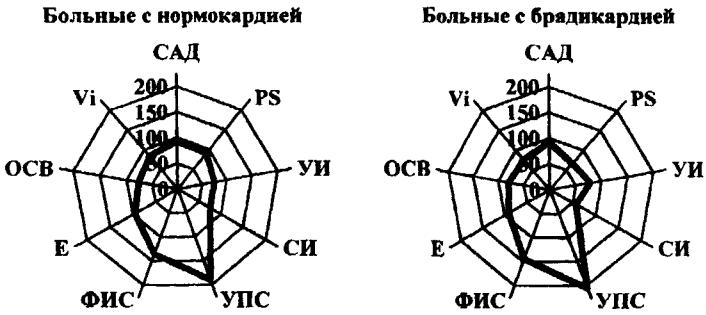


Рис. 4. Показатели центральной гемодинамики и фазовой структуры систолы левого желудочка у больных с острым отравлением но-шпой при поступлении в двух выделенных группах (в % к контролю)

до $102,1 \pm 3,1\%$ от должной. Выявлено достоверное снижение ВСП. Скорость нарастания внутрижелудочкового давления V_i снижена на 23,7%. ИНМ был достоверно выше контрольных цифр на 22,7%. РЕЕР/LVET также был больше значений в контрольной группе на 31,4%. В первой группе больных прослеживается аналогичная тенденция в изменении показателей, однако менее выраженная.

Таким образом, у больных с острыми отравлениями но-шпой наблюдается изменение биохимических показателей сыворотки крови (повышение уровня сахара, активности ферментов АсАТ, АлАТ). Электрокардиографически выявлены, с одной стороны, нарушения функции автоматизма (синусовая брадикардия, синусовая аритмия), а с другой - нарушение процессов проведения импульсов (синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада, блокады ножек пучка Гиса). Замедление АВ-проводимости также выявлено и при исследовании функционального состояния синусового узла, синоатриальной зоны и атриовентрикулярного соединения. Было установлено, что брадикардия у больных с острым отравлением но-шпой связана с превалированием парасимпатической регуляции сердечного ритма. При исследовании гемо- и кардиодинамики отмечено, что в группе больных с брадикардией зарегистрировано изменение показателей, свидетельствовавшее о развитии фазового синдрома гиподинамии миокарда. В группе больных с нормокардией прослеживается аналогичная тенденция в изменении показателей, однако, **менее выраженная.**

Следующим этапом исследований, нами проведена сравнительная характеристика различных методов интенсивной терапии больных с острыми отравлениями но-шпой.

Хорошо известно, что форсированный диурез является одним из основных методов выведения водорастворимых ядов из организма. Однако, в условиях поражения сердечно-сосудистой системы инфузионная терапия в ряде случаев может вызывать непредвиденные осложнения. Учитывая все выше перечисленное, мы попытались у больных с отравлением но-шпой оценить эффекты инфузионной терапии в выделенных нами группах больных. Инфузионная терапия проводилась коллоидными растворами (реополюглокин $5,7 \pm 0,4$ мл/кг массы тела) и кристаллоидными растворами из расчета $37,1 \pm 7,6$ мл/кг массы тела.

Показатели электрокардиограммы как в первой группе, так и во второй группе больных после проведения инфузионной терапии достоверно не менялись. Практически у всех больных сохранялись выявленные при поступлении нарушения ритма и проводимости. Проведение стандартной инфузионной терапии не оказывало существенного влияния на функциональное состояние пейсмейкерной и проводящей системы сердца, на показатели математического анализа сердечного ритма. Инфузионная терапия, в первой группе больных, существенно не сказывалась на основных гемодинамических показателях, и в целом сохранялся нормодинамический режим кровообращения, в связи с чем мы можем говорить, что в первой группе больных при предлагаемой программе инфузионной терапии не создается каких-либо гемодинамических противопоказаний для проведения форсированного диуреза.

Во второй группе больных (с брадикардией) изменения кардиодинамических показателей (рис. 5) свидетельствуют о развитии фазового синдрома нагрузки объемом (В.Л. Карпман, 1965). По-видимому, увеличение объема инфузионной терапии в условиях брадикардии не позволяют сердцу справляться с увеличенным объемом венозного притока, что в конечном итоге может привести к отеку легких, поэтому инфузионную терапию в данной группе больных следует проводить на фоне препаратов, улучшающих сократительную функцию миокарда.

После проведения инфузионной терапии группе больных с брадикардией вводился атропин в дозе $0,02$ мг/кг массы тела. Исследование проводилось через 5 мин после окончания внутривенного введения.

После введения атропина продолжительность сердечного цикла R-R сокращалась на $43,1\%$ и составляла 626 ± 36 мс. СП достоверно возрос на $37,5\%$. ВВФСУ макс., КВВФСУ макс., ВСАП макс. снизились на $44,3\%$, $49,3\%$, 36% соответственно. ВСАП мин. достоверно не отличалось от значений данного показателя до введения атропина и от значений контрольной группы. Точка Венкебаха стала выше на 45% . St-v макс. стал на $21,7\%$ ниже, чем до введения атропина. ЭРП достоверно уменьшился на

63,8%. Однако значения St-v, точки Венкебаха, ЭРП находились в пределах нормы.

Таким образом, все изучаемые показатели в группе после введения атропина находились в пределах нормальных значений, хотя отличались от значений контрольной группы, а также значений в группе до лечения. В то же время разброс таких показателей, как КВВФСУ, ВСАП, St-v после лечения больных с брадикардией атропином стал менее выраженным. В частности, токсикогенной депрессии синусового узла после введения атропина зарегистрировано не было. Блокада входа синоатриальной зоны (снижение значений ВСАП менее 20 мс), по данным ЧпЭКС, регистрировалась только у одного больного (до лечения зарегистрирована у 13 больных). Блокада выхода СА зоны до лечения наблюдалась у 4 больных (ВСАП на одной из частот стимуляции превысило 200 мс); после введения атропина только у одного больного ВСАП на одной из частот стимуляции равнялось 200 мс. Электрокардиографически АВ-блокада зарегистрирована не была. Снижение пропускной способности атриовентрикулярного соединения (периодика Венкебаха при частоте стимуляции менее 130 мин^{-1}) исходно наблюдалось у 15 больных (34,1%), причем у 2 из них наблюдалось выраженное снижение пропускной способности (периодика Венкебаха при частоте стимуляции 70 и 80 мин^{-1}), после лечения атропином снижение пропускной способности атриовентрикулярного соединения не выявлено. Время проведения импульса от электрического стимула до желудочкового ответа превышало 300 мс у 2 больных. До лечения атропином в группе больных с брадикардией замедление АВ проведения наблюдалось у 8 больных.

Таким образом, лечение больных с брадикардией атропином на фоне инфузионной терапии улучшает работу проводящей системы сердца.

С целью выявления роли вегетативной регуляции сердечного ритма в механизме действия атропина при отравлениях но-шпой нами проведен анализ сердечного ритма с выделением периодических составляющих до и после атропина (рис. 5). Математическое ожидание достоверно снизилось на 37,5%. Значения ВР и СКО стали ниже на 66,7% и 71,8%. АМо достоверно увеличилась на 44,7%. ИНРС вырос в 5,5 раза. Достоверное уменьшение после введения атропина значений вариационного размаха, СКО и высокий ИНРС свидетельствуют о низком вкладе парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в регуляцию сердечного ритма. В то же время высокие значения АМо свидетельствуют о превалировании в регуляции ритма симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Показатели автокорреляционной функции находились в пределах значений нормотонической регуляции ритма и достоверно не отличались от показателей в контрольной группе. ОМС после введения атропина

снизилась на 71,6%, что также, как и ВР, свидетельствует о низкой variability ритма. При анализе спектральной функции процентное распределение волн также соответствовало нормотонической регуляции.

Таким образом, при лечении больных с брадикардией атропином в целом происходит позитивные сдвиги в регуляции ритма, устраняется превалирование парасимпатической регуляции сердечного ритма. Однако по данным статистического анализа ритма выявлено резкое снижение его variability, что проявилось значительным снижением по сравнению с контрольной группой значений ВР, СКО и ОМС. При этом не зарегистрировано выраженной тахикардии. Математическое ожидание на уровне значений контрольной группы, а показатели автокорреляционной и спектральной функций свидетельствуют скорее о нормотонической регуляции ритма. Сочетание нормотонической регуляции ритма с его низкой variability свидетельствует о дизрегуляции ритма.

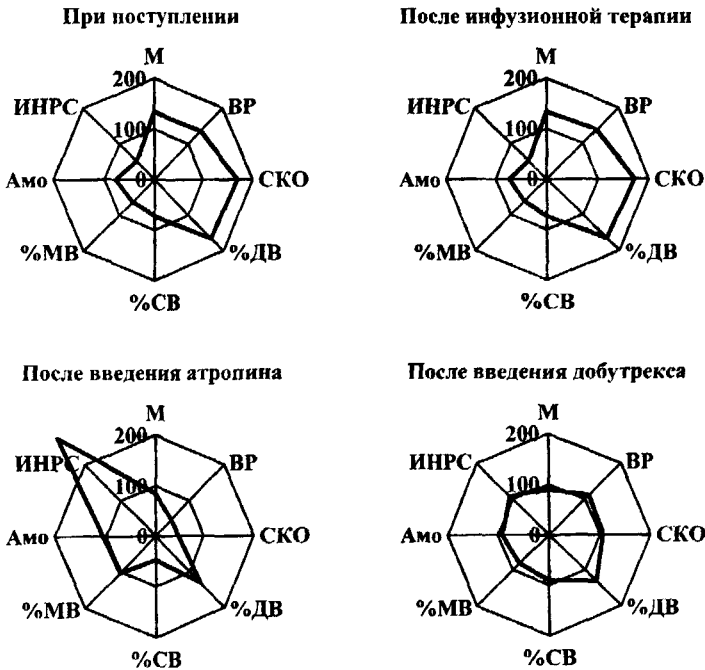


Рис. 5. Регуляция сердечного ритма в группе больных с брадикардией при острых отравлениях но-шпой (% к контрольной группе)

После введения атропина показатели гемо- и кардиодинамики значительно улучшались, однако не устраняли фазовый синдром гиподинамии миокарда (рис. 6). При этом через 2 часа после введения атропина электрокардиографические показатели, характеризующие пейсмейкерную и проводящую функцию сердца, показатели математического анализа сердечного ритма, гемо- и кардиодинамические показатели практически вернулись к исходному уровню, что и до лечения атропином, в связи с чем мы использовали для лечения добутрекс-активатор β_1 -, β_2 - и α_2 -адренорецепторов. Добутрекс вводили со скоростью 5-10 мкг/кг/мин. Исследования проводили через 30-40 мин после начала введения препарата.

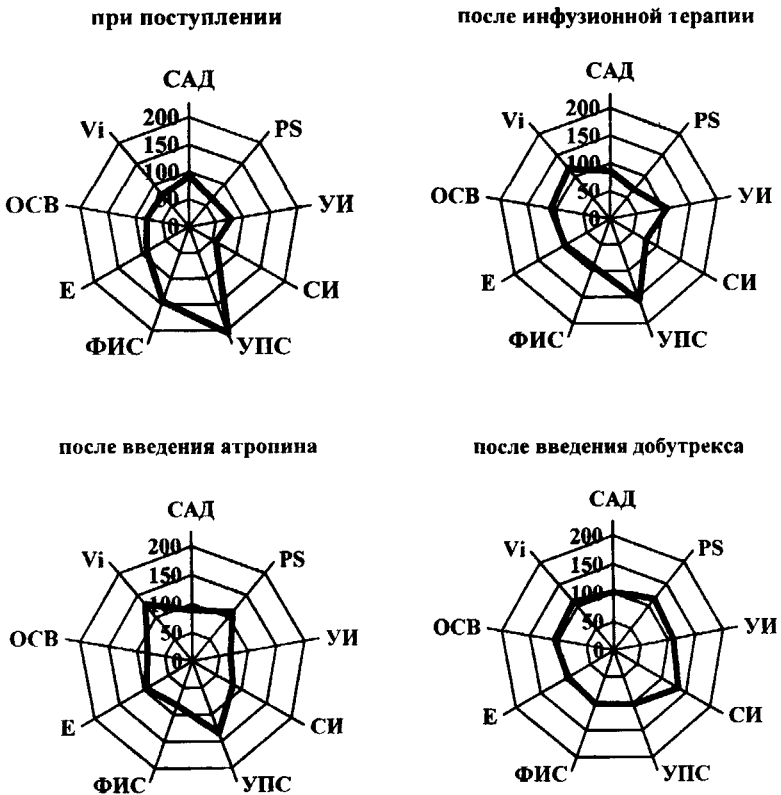


Рис. 6. Показатели центральной гемодинамики и фазовой структуры систолы левого желудочка у больных с брадикардией при острых отравлениях но-шпой на момент поступления, после лечения инфузионной терапией, после введения атропина и добутрекса (в % к контролю)

Добутрекс купировал брадикардию у всех больных. Показатели пейсмейкерной и проводящей системы сердца после введения добутрекса находились в пределах нормальных значений. Нарушений проводящей системы сердца зарегистрировано не было. При исследовании математического анализа сердечного ритма отмечаются позитивные сдвиги в регуляции ритма, устраняется превалирование парасимпатической регуляции сердечного ритма. Значения ВР, СКО, АМо, ИНРС достоверно не отличаются от контрольных значений. Показатели автокорреляционной и спектральной функций свидетельствуют скорее о нормотонической регуляции ритма.

Показатели центральной гемодинамики и фазовой структуры систолы левого желудочка приблизились к показателям в контрольной группе и находились в пределах нормальных значений (рис. 6).

Таким образом, форсированный диурез, являющийся одним из основных методов выведения водорастворимых ядов из организма, в группе больных с нормокардией не вызывает нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. У больных с брадикардией инфузионную терапию нужно проводить на фоне препаратов, улучшающих сократительную способность миокарда.

Добутрекс является препаратом выбора для лечения больных с брадикардией, возникшей при отравлении но-шпой.

ВЫВОДЫ

1. Но-шпа дозозависимо (0,25; 1,25 и 5 мг/100 г массы животного) нарушает центральную гемодинамику, вызывает функционально-метаболические изменения миокарда, что проявляется острой недостаточностью кровообращения с развитием синдрома гиподинамии миокарда.

2. Ведущими патогенетическими факторами кардиодепрессии при отравлении но-шпой являются: нарушение биоэнергетики миокарда, гипоксия, активация процессов липопероксидации, ингибирование кальциевого насоса сарколеммы и саркоплазматического ретикулула.

3. Клинически острые отравления но-шпой проявляются общей слабостью, головокружением, тошнотой, рвотой, брадикардией, в тяжелых случаях нарушением сознания. Клинически целесообразно выделять две группы больных: без изменения частоты сердечных сокращений (нормокардия) и с брадикардией; последняя сопровождается развитием фазового синдрома гиподинамии миокарда.

4. При введении атропина, у больных второй группы, устранялась брадикардия, нормализовывалась регуляция сердечного ритма, улучшались показатели центральной гемодинамики и фазовой структуры систолы левого желудочка, однако, фазовый синдром гиподинамии

миокарда полностью не устранялся. При этом, через 2 часа после введения атропина все показатели возвращались к исходному уровню.

5. Добутрекс в дозе 5-10 мкг/кг/мин восстанавливал функцию синусового узла и ликвидировал брадикардию, устранял превалирование парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, стабилизировал гемо- и кардиодинамику.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностика органических дисфункций у больных с острыми отравлениями но-шпой должна проводиться при любой тяжести острого отравления и включать комплексную оценку тяжести отравления с обязательным анализом электрокардиограммы и функции синусового узла, исследованием центральной гемодинамики и фазовой структуры систолы левого желудочка.

2. Для оценки степени тяжести острых отравлений но-шпой целесообразно оценивать следующие биохимические показатели: активность АЛАТ, АсАТ, содержание сахара в сыворотке крови.

3. Больным без нарушения ритма показано проведение форсированного диуреза, больным с брадикардией в сочетании с фазовым синдромом гиподинамии миокарда обосновано применение добутрекса в дозе 5-10 мг/кг/мин.

Публикации по теме диссертации

1. Брусин К.М. Нарушения сердечной деятельности при острых отравлениях но-шпой./ К.М. Брусин, Н.И. Вениченко // Интенсивная терапия неотложных состояний. Матер. науч.-практ. конф. Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 2000.- С.13-16.
2. Вениченко Н.И. Исследование кардиотоксичности но-шпы при острых отравлениях. /Н.И. Вениченко, Б.Б. Яцинюк // О мерах по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с острыми отравлениями. //Тез Рос. науч.-практ. конф. Москва-Екатеринбург: Изд-во Уральского ун-та, 2002.- С.75-77.
3. Сенцов В.Г. Нарушение центральной гемодинамики и фазовой структуры систолы левого желудочка у больных с острыми отравлениями но-шпой. / В.Г. Сенцов, К.М. Брусин // VIII Всерос. съезд анестезиологов и реаниматологов. Омск, 11-15 сентября 2002 г.: Тез. докл. - Омск, 2002.- С.329.
4. Вениченко Н.И. Особенности регуляции сердечного ритма при острых отравлениях но-шпой / Н.И. Вениченко, К.М. Брусин // Новые технологии в оказании экстренной помощи на до- и госпитальном этапах. - Екатеринбург, 2003.- С. 54-56.
5. Вениченко Н.И. Особенности клинической картины и электрокардиографические изменения у больных с острыми

отравлениями но-шпой. / Н.И. Вениченко // 5-я Всерос. конф., посвященная 80-летию станции скорой помощи г. Екатеринбург. – Екатеринбург, 2003. – С. 265-266.

6. Сенцов В.Г. Изменения центральной гемодинамики и фазовой структуры систолы левого желудочка у больных с острыми отравлениями но-шпой // В.Г. Сенцов, Н.И. Вениченко // Тез. докл. 2-го съезда токсикологов России. - Москва, 2003.- С.420-421.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

V ₁	- Скорость нарастания внутрижелудочкового давления
W	- Мощность
АКФ	- Автокорреляционная функция
АМ ₀	- Амплитуда моды
ВР	- Вариационный размах
ВСАП	- Время синоатриального проведения
Е	- Период изгнания
ИМРЛЖ	- Индекс минутной работы левого желудочка
ИСРЛЖ	- Индекс систолической работы левого желудочка
ОМС	- Общая мощность спектра
САД	- Среднее артериальное давление
СИ	- Сердечный индекс
СКО	- Среднеквадратичное отклонение
СП	- Систолический показатель
СУ	- Синусовый узел
Т	- Период напряжения
т W	- Точка Венкебаха
УИ	- Ударный индекс
УПС	- Удельное периферическое сопротивление
ФАС	- Фаза асинхронного сокращения
ФИС	- Фаза изометрического сокращения
ЦВД	- Центральное венозное давление
ЧСС	- Частота сердечных сокращений

ИД №0574 от 03.1001

Формат 60×84 1/16

Печать офсетная. Бумага для множительных аппаратов

Тираж 100 экз Заказ № 713

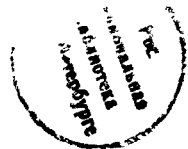
Отпечатано в ИПЦ «Издательство УрГУ»
620083, г. Екатеринбург, ул. Тургенева, 4



199, 1

РНБ Русский фонд

2006-4
19474



23 АПР 2004