

Клинико-экспериментальная оценка влияния токсических доз пропранолола на кардиогемодинамические показатели

Б.Б.Яцынюк¹, В.Т.Долгих², В.Г.Сенцов³, К.М.Брусин^{3,4}

¹Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, курс реанимации, интенсивной терапии и экстремальной медицины
(зав. курсом – доц. Б.Б.Яцынюк);

²Омская государственная медицинская академия, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии
(зав. кафедрой – проф. В.Т.Долгих);

³Уральская государственная медицинская академия, кафедра клинической токсикологии, Екатеринбург
(зав. кафедрой – проф. В.Г.Сенцов);

⁴Областной центр по лечению острых отравлений, Екатеринбург
(зав. центром – проф. К.М.Брусин)

Цель исследования – оценка кардио- и гемодинамики, показателей математического анализа сердечного ритма при остром отравлении пропранололом в эксперименте и клинике. Экспериментальные исследования влияния токсических доз пропранолола (1 и 2 мг на 100 г массы тела) проведены с оценкой функционально-метаболических изменений сердечно-сосудистой системы. В клинических исследованиях изучены параметры центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда. Дозозависимые нарушения кардио- и гемодинамики возникают в результате изменения деятельности сердца, дилатации сосудов большого круга кровообращения. Важная роль в патогенезе декомпенсации кровообращения принадлежит нарушению микроциркуляции, снижению доставки кислорода, что является основной причиной нарушений метаболизма, приводящей к дисфункции кардиомиоцитов и нарушениям в проводящей системе сердца. Изменения кардио- и гемодинамических показателей при отравлении пропранололом дозозависимы. Механизмом реализации токсических эффектов пропранолола на миокард является нарушение его биоэнергетических процессов, сопровождающееся снижением сократительной способности миокарда и изменением регуляции сердечного ритма.

Ключевые слова: пропранолол, отравление, недостаточность кровообращения, повреждения сердца

Clinical and experimental studies of the effect of toxic doses of propranolol on the cardio hemodynamics

В.В.Yatsinyuk¹, V.T.Dolgikh², V.G.Sentsov³, K.M.Brusin^{3,4}

¹Hanty-Mansiysk State Medical Academy, Course of Resuscitation, Intensive Care and Emergency Medicine
(Head of the Course – Assoc. Prof. B.B.Yatsinyuk);

²Omsk State Medical Academy, Department of Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology
(Head of the Department – Prof. V.T.Dolgikh);

³Ural State Medical Academy, Department of Clinical Toxicology, Ekaterinburg
(Head of the Department – Prof. V.G.Sentsov);

⁴Regional Center for Treatment of Acute Poisoning, Ekaterinburg
(Head of the Center – Prof. K.M.Brusin)

The purpose of the study was the assessment of cardio- and hemodynamic indices of mathematical analysis of cardiac rhythm in acute poisoning with propranolol in the experiment and clinic. Experimental studies of the effect of toxic doses of propranolol (1 and 2 mg/100 g body weight) were performed with the assessment of functional metabolic changes in the cardiovascular system. In clinical studies the parameters of central hemodynamics and myocardial contractile function were evaluated. Dose-dependent disorders of cardio- and hemodynamics result from a change of heart activity, dilatation of blood vessels systemic circulation. Important role in the pathogenesis of circulatory decompensation belongs to microcirculatory disturbances, reduced delivery of O₂, which is the main cause of metabolic disturbances, leading to myocardial dysfunction and disturbances in cardiac conduction system. Changes in cardio- and hemodynamic indices in case of poisoning with propranolol are dose related. Mechanism for implementing the toxic effects of propranolol on the myocardium is a violation of its bioenergetic processes, accompanied by a decrease of myocardial contractility and changes in heart rhythm regulation.

Key words: propranolol, poisoning, circulatory inefficiency, heart damages

Острые отравления пропранололом в структуре отравлений β -адреноблокаторами занимают около 60%. Гемодинамические нарушения, возникающие при токсических концентрациях β -адреноблокаторов в организме человека, нередко приводят к тяжелым осложнениям и летальным исходам [1, 2]. Многие авторы отмечают высокую летальность и подчеркивают наличие первичного кардиотоксического эффекта у β -адреноблокаторов [3–7], который проявляется различными нарушениями сердечного ритма и проводимости [1], расстройствами центральной гемодинамики с развитием экзотоксического шока [2]. Данные нарушения, по мнению Л.Дж.Линг и соавт. (2006), напрямую зависят от липофильности препарата и активности его по отношению к натриевым (частично) и калиевым каналам [7, 8]. В литературе имеются единичные публикации [4, 5], которые отражают некоторые особенности состояния кардио- и гемодинамики, параметры сердечного ритма, изменения энергетического метаболизма [2, 9–11] при острых отравлениях β -адреноблокаторами в зависимости от дозы препарата, введенного в эксперименте или принятого пациентом с суицидальной целью. Дискутабельным остается вопрос об индивидуальной чувствительности к β -адреноблокаторам. Одни пациенты переносят токсические концентрации без выраженных клинических проявлений, у других прием терапевтической дозы может вызвать симптомы отравления [1, 2, 4, 7, 12].

Различные препараты и методы, используемые для коррекции первичного кардиотоксического эффекта, порой не приносят желаемого результата, что, по-видимому, зависит от концентрации препаратов в организме [4, 5] и функциональных нарушений в различных органах и системах организма [2, 3]. Большинство исследователей рекомендуют начинать коррекцию брадикардии с введения атропина [5, 6], однако в литературе [4] имеются данные о частой неэффективности атропина при этой нозологической форме острого отравления. В доступной литературе мы не встретили использования математического анализа сердечного ритма как метода диагностики нарушений, возникающих при остром отравлении пропранололом, и одновременной оценки гемодинамических нарушений, интенсификации процессов свободнорадикального окисления, анализа содержания веществ низкой и средней молекулярной массы и нарушений метаболизма в зависимости от дозы пропранолола.

Цель исследования – патогенетическая оценка нарушений кардио- и гемодинамики, параметров сердечного ритма при остром отравлении пропранололом в эксперименте и клинике.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 30 белых крысах-самцах массой тела 200 ± 12 г, наркотизированных внутривенным введением калипсола (100 мг/кг). Опыты проводили с

соблюдением принципов гуманного обращения с животными [13]. Крысам опытных групп внутривенно вводили пропранолол в дозе 1 мг/100 г (1-я группа) и 2 мг/100 г массы тела (2-я группа). В контрольную группу были включены животные, наркотизированные калипсолом. Функциональные изменения сердечно-сосудистой системы и метаболические нарушения оценивали в течение 60 мин после введения пропранолола. Для оценки системной гемодинамики регистрировали интегральную реограмму и ее первую производную по методике Ш.И.Исмаилова и соавт. (1982) в модификации В.В.Карпицкого и соавт. [14], используя реоплетизмограф РПГ2-02, самописец НЗ38-4П. Рассчитывали при этом следующие показатели: ударный объем сердца (УО, мл), минутный объем кровообращения (МОК, мл), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$). О нарушении функции проводимости сердца судили, оценивая длительность интервалов *PQ*, *QT* (мс), амплитуду зубцов *P* и *R* (мВ). Контролировали уровень артериального давления (АД, мм рт. ст.), используя сфигмоманометр после катетеризации сонной артерии; частоту сердечных сокращений (ЧСС, мин^{-1}); центральное венозное давление (ЦВД, см вод. ст.) по разработанной нами методике [15].

Для выявления метаболических изменений на 60-й минуте отравления в крови определяли уровень глюкозы глюкозооксидазным методом, лактата – энзиматическим методом, пирувата – методом П.М.Бабаскина, мочевой кислоты – энзиматическим методом без депротеинизации. В сыворотке крови оценивали активность ферментов АСТ, ЛДГ методом каталитической активности, КК-МВ фракцию – энзиматическим методом.

Интенсивность процессов свободнорадикального окисления исследовали методом хемилюминисценции плазмы крови при добавлении сернокислого железа (хемилюминометр «ХЛ-003»). При этом регистрировали значение параметров спонтанной светимости (усл. ед.), вспышки (усл. ед.) и светосуммы (усл. ед./мин) [16]. Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) определяли в плазме и на эритроцитах [17], регистрируя спектральную характеристику водного раствора супернатанта в зоне длин волн от 238 до 298 нм. При трактовке результатов суммарного содержания ВНСММ в плазме, учитывая присутствие в крови животных препарата, провели исследования по методу М.Я.Малаховой [17] в нашей модификации со спектром поглощения 258–298 нм (плазма) и 246–298 (эритроциты). Количество ВНСММ в плазме крови в присутствии пропранолола определяли по формулам:

$$\text{ВНСММ пл.} = (E_{258} + \dots + E_{298}) \times 4 \text{ усл. ед.}$$

$$\text{ВНСММ эр.} = (E_{246} + \dots + E_{298}) \times 4 \text{ усл. ед.}$$

Клинические исследования проведены в Областном центре по лечению острых отравлений г. Екатеринбурга у 20 пациентов, принявших с суицидальной целью пропранолол (средняя доза – $18,4 \pm 2,1$ мг/кг массы тела). Для оценки центральной гемодинамики, сократительной функции миокарда на этапе поступления в стационар использовали тетраполярную реоплетизмографию (тетраполярный реоплетизмограф РПГ2-02 и регистратор МХ-01) [3] с оценкой следующих показателей: диастолического артериального давления (ДАД, мм рт. ст.), среднего артериального давления (САД, мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений (ЧСС, мин^{-1}), ударного индекса (УИ, мл/м^2), сердечного ин-

Для корреспонденции:

Яцинюк Борис Борисович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий курсом реанимации, интенсивной терапии и экстремальной медицины Ханты-Мансийской государственной медицинской академии

Адрес: 628011, Тюменская область, Ханты-Мансийск, ул. Рознина, 73

Телефон: (3467) 393-437

E-mail: tocsboris@mail.ru

Статья поступила 30.06.2011 г., принята к печати 21.02.2011 г.

декса (СИ, л/(мин/м²), удельного периферического сопротивления сосудов (УПС, дин × с × см⁻⁵/м²), объемной скорости выброса (ОСВ, мл/с), давления наполнения левого желудочка (ДНЛЖ, мм рт. ст.), мощности миокарда левого желудочка (W, Вт).

Использовали диагностические методы: электрокардиографию, чреспищеводную электрографию и электрокардиостимуляцию. Проводили математический анализ сердечного ритма с выделением периодических составляющих. Рассчитывали продолжительность кардиоцикла – интервала *RR* (мс), интервалов *PQ* (мс) и *QT* (мс), продолжительность комплекса *QRS* (мс), а также систолический показатель (СП, %), время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ, мс), скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ, мс), время синоатриального проведения (САП, мс), время проведения от экстрасистола до желудочкового ответа (*St-v* макс., мс), эффективный рефрактерный период (ЭРП) атриовентрикулярного (АВ) соединения (мс); определяли частоту стимуляции, при которой формировалась периодика Венкебаха (точка Венкебаха, мин⁻¹) [18, 19]. В норме ВВФСУ обычно меньше 1600 мс, КВВФСУ колеблется в пределах 375–525 мс, САП не превышает 200 мс, точка Венкебаха соответствует предсердной стимуляции с частотой 130–190 имп./мин [19].

Методика исследования показателей математического анализа сердечного ритма заключалась в автоматическом считывании с помощью мониторинговой 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. Проводили оценку показателей двух групп: 1) показателей одномерного распределения математического ожидания (*M*), вариационного размаха (ВР), среднего квадратического отклонения (СКО), амплитуды моды (АМо, %), индекса напряжения регуляторных систем (ИНРС); 2) показателей корреляционно-спектрального анализа (двумерное распределение): А – автокорреляционной функции (АКФ), значения АКФ на первом сдвиге (1К), количества сдвигов до достижения коэффициента корреляции меньше 0,3 (*m*0,3), количества сдвигов до достижения коэффициента корреляции меньше 0 (*m*0); Б – спектральной функции: общей мощности спектра (ОМС), мощности медленных волн (МВ, %), средних волн (СВ, %), дыхатель-

ных волн (ДВ, %) и отклонения мощности МВ, СВ и ДВ от должных величин (Δ МВ, Δ СВ, Δ ДВ). 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 [20]. Диагноз отравления подтверждали обнаружением токсического вещества в моче методом тонкослойной хроматографии [21]. Поскольку распределение изученных показателей в динамическом ряду было нормальным, статистическую обработку результатов проводили, используя параметрические методы и определяя среднюю арифметическую (*M*), ее ошибку (*m*) и достоверность различий между средними и относительными величинами по критерию Стьюдента (*t*) в программе Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

В контрольной группе животных калипсоловый наркоз на протяжении 60 мин наблюдения не вызывал значимых изменений ЧСС, АД и показателей системной гемодинамики: УО, МОК, ОПСС и ЦВД (табл. 1). С 5-й минуты эксперимента отмечено снижение АД в 1-й группе по сравнению с исходным на 43%, во 2-й группе – на 44,4%. Динамическое снижение АД наблюдали в течение всего эксперимента, на 60-й минуте опыта АД по отношению к исходному было меньше в 1-й и 2-й группах на 49,2 и 53,1% соответственно. Значимое снижение УО отмечали уже на 5-й минуте отравления, а к 60-й минуте в обеих группах УО увеличивался в связи с нараставшей брадикардией. В 1-й и 2-й группах в течение эксперимента ЦВД динамически снижалось по отношению к исходным величинам и к 60-й минуте отравления было ниже исходного в 1-й и 2-й группах на 69,8 и 79% соответственно. Снижение МОК по отношению к исходным величинам наблюдали с 5-й минуты с максимальным снижением к концу эксперимента в 1-й и 2-й группах в 1,5 раза и более. Снижение ОПСС происходило уже с 5-й минуты отравления и оставалось низким в обеих группах по отношению к исходному и контрольному уровням в течение всего эксперимента. Дозозависимо замедлялся и сердечный ритм с 5-й минуты эксперимента с урежением, частота которого на 60-й минуте в 1-й и 2-й группах уменьшилась на 24,6 и 33% соответственно (табл. 1).

Изменения показателей ЭКГ при остром отравлении пропранололом наблюдали в обеих группах (табл. 2). Об удлинении электрической систолы желудочков свидетельствовало удлинение интервала *QT*. В опытных группах отмечали удли-

Таблица 1. Изменение показателей, характеризующих системную гемодинамику, при остром отравлении крыс пропранололом (*M* ± *m*)

Этапы	Группы животных	ЧСС, мин ⁻¹	АД, мм рт. ст.	ЦВД, см вод. ст.	УО, мкл	МОК, мл/мин	ОПСС, 10 ³ дин × с × см ⁻⁵
Исходные показатели	Контрольная группа	382 ± 4,0	128 ± 1,0	6,5 ± 0,1	145,1 ± 2,7	55,4 ± 0,7	185,6 ± 2,2
	1-я группа	390 ± 10,7	128 ± 2,7	6,3 ± 0,2	146,0 ± 3,7	56,7 ± 0,7	181,0 ± 3,7
	2-я группа	389 ± 9,2	126 ± 1,9	6,2 ± 0,2	145,1 ± 3,4	56,3 ± 1,0	179,4 ± 2,7
Периоды острого отравления							
5 мин	Контрольная группа	377 ± 6,0	126 ± 0,6	6,2 ± 0,08	146,8 ± 2,8	55,3 ± 0,7	183,0 ± 2,1
	1-я группа	364 ± 8,8 [^]	73 ± 4,5 [^]	3,4 ± 0,2 [^]	122,6 ± 6,3 [^]	42,3 ± 2,4 [^]	145,1 ± 5,5 [^]
	2-я группа	353 ± 11,5 [^]	70 ± 3,3 [^]	2,8 ± 0,2 [^]	121,6 ± 2,1 [^]	42,8 ± 1,3 [^]	131,4 ± 7,0 [^]
60 мин	Контрольная группа	348 ± 12,8	122 ± 1,8	6,0 ± 0,2	145,0 ± 2,2	54,1 ± 0,9	181,1 ± 2,1
	1-я группа	294 ± 11,6 [^]	65 ± 2,3 [^]	1,9 ± 0,1 [^]	128,5 ± 1,7 [^]	37,7 ± 1,5 [^]	146,8 ± 6,6 [^]
	2-я группа	261 ± 13,4 [^]	59 ± 1,5 [^]	1,3 ± 0,1 [^]	133,1 ± 1,8 [^]	34,7 ± 1,5 [^]	139,0 ± 7,8 [^]

^{*}*p* < 0,05 по сравнению с контрольными значениями, [^]*p* < 0,05 по сравнению с исходными величинами.

Таблица 2. Изменение некоторых параметров ЭКГ при остром отравлении крыс пропранололом ($M \pm m$)

Этапы	Группы животных	ЭКГ-показатели			
		PQ, мс	QT, мс	P, мВ	R, мВ
Исходные показатели	Контрольная группа	42,8 ± 1,1	77,4 ± 1,7	0,15 ± 0,01	0,34 ± 0,03
	1-я группа	41,8 ± 1,1	73,8 ± 2,5	0,1 ± 0,01	0,34 ± 0,05
	2-я группа	40,2 ± 0,3	74,8 ± 2,2	0,13 ± 0,001	0,35 ± 0,01
Периоды острого отравления					
5 мин	Контрольная группа	41,2 ± 0,8	76,8 ± 1,8	0,15 ± 0,1	0,36 ± 0,02
	1-я группа	42,0 ± 1,0	68,6 ± 2,3	0,12 ± 0,01*	0,35 ± 0,04
	2-я группа	41,0 ± 0,3	81,2 ± 2,0*^	0,13 ± 0,002	0,36 ± 0,01
60 мин	Контрольная группа	43,2 ± 1,3	75,2 ± 2,5	0,17 ± 0,01	0,35 ± 0,02
	1-я группа	51,0 ± 1,0*^	89,4 ± 1,6*^	0,08 ± 0,002*^	0,48 ± 0,03*^
	2-я группа	53,0 ± 0,6*^	91,4 ± 0,6*^	0,07 ± 0,003*^	0,51 ± 0,008*^

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольными значениями, ^ $p < 0,05$ по сравнению с исходными величинами.

нение интервала PQ по сравнению с исходными данными. Начиная с 40-й минуты эксперимента в 1-й и 2-й группах наблюдали значимое удлинение интервала PQ по сравнению с исходным. Нарушение процессов возбуждения предсердий проявлялось в течение всего эксперимента, на 60-й минуте в обеих группах снижение вольтажа зубца P было меньше по сравнению с исходными данными в 1,2 и 1,8 раза. Изменения вольтажа зубца R, свидетельствовавшие о снижении сократительной функции левого желудочка, отмечали с 20-й минуты во всех опытных группах по сравнению с контрольными и исходными данными. Полученные результаты могут свидетельствовать о дозозависимом угнетении кардиогемодинамики токсическими дозами пропранолола. Увеличение дозы препарата приводит к развитию декомпенсации кровообращения, что подтверждают изменения анализируемых показателей.

Угнетение под действием пропранолола сократительной функции миокарда и гемодинамические нарушения приводили к нарушению обмена веществ в тканях, прежде всего в сердце (табл. 3). К 60-й минуте острого отравления в опытных группах отмечали нарушение метаболизма. Так, уровень глюкозы в крови возрастал в 1-й группе по сравнению с контрольной, а во 2-й группе был ниже контрольного уровня в 1,4 раза. Способность пропранолола подавлять секрецию и освобождение инсулина описана в литературе [4]. По сравнению с контрольными показателями уровень пирувата повышался в обеих группах. Максимальное увеличение содержания лактата отмечено во 2-й группе (на 52,6% по сравнению с контрольной), что может быть обусловлено нарушением микроциркуляции и недостаточным обеспечением тканей кислородом. Увеличение содержания мочевой кислоты, являющейся конечным продуктом катаболизма адениловых нуклеотидов пуриновых и пиримидиновых оснований, наблюдали в 1-й и 2-й группах (на 49,6 и на 54% соответственно), что может быть косвенным доказательством отставания синтеза АТФ от его расходования. В 1-й группе уровень КК-МВ, АСТ, ЛДГ возрос по сравнению с контрольными значениями. С увеличением дозы пропранолола (2-я группа) отмечена более выраженная гиперферментемия, свидетельствовавшая о генерализованном повреждении клеточных мембран, а увеличение КК-МВ подтверждало повреждение мембран кардиомиоцитов.

При исследовании параметров хемилюминисценции плазмы крови (табл. 3) было установлено, что на фоне введения пропранолола происходило повышение активности прооксидантной системы (почти двукратное возрастание вспышки во 2-й группе) и снижение мощности антиоксидантной системы (уменьшение светосуммы в 2,5 раза). Эти изменения свидетельствовали об интенсификации процессов свобод-

норадикального окисления, которые при острых отравлениях тяжелой степени протекают стремительно [6], что может служить одним из патогенетических факторов деструкции клеточных мембран и развития гиперферментемии [2].

Пропранолол способствовал развитию эндогенной интоксикации (табл. 3), о чем свидетельствовали увеличение на 71% содержания ВНСММ в плазме крови во 2-й группе и уменьшение на 25% содержания ВНСММ по сравнению с контрольными величинами на гликокаликсе эритроцитов во 2-й группе, что подтверждало повреждающее влияние пропранолола на эритроциты.

При клинических исследованиях у 4 из 20 пациентов выявлено преобладание парасимпатической регуляции, у 8 – нормотонической и у 8 – симпатической. При спектральном анализе ритма у 1 больного отмечено незначительное превалирование СВ, у остальных – ДВ, что свидетельствовало об активации автономного контура регуляции ритма (табл. 4). По данным ЭКГ, в 10 (52,9%) из 20 случаев зарегистрирована брадикардия, у 7 больных – АВ-блокада I степени, у 6 – неполная блокада правой и левой ножки пучка Гиса. У 6 пациентов отмечено расширение комплекса QRS более 100 мс. При электрофизиологическом исследовании, проведенном у 20 больных с отравлением, не выявлено токсической депрессии синусового узла, у 1 больного произошла блокада входа синоатриальной зоны, но пропускная способность АВ-соединения была снижена у 14 из 20 больных (точка Венкебаха менее 130 мин⁻¹).

Таблица 3. Влияние пропранолола на биохимические показатели, ВНСММ и параметры хемилюминисценции плазмы крови крыс ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа
Глюкоза, ммоль/л	5,3 ± 0,4	6,2 ± 0,1*	3,7 ± 0,2*
Лактат, ммоль/л	1,8 ± 0,05	2,2 ± 0,1*	3,8 ± 0,1*
Пируват, ммоль/л	0,17 ± 0,008	0,20 ± 0,01*	0,25 ± 0,007*
Мочевая кислота, мкмоль/л	49,8 ± 3,7	82,5 ± 2,5*	108,4 ± 2,5*
АСТ, мккат/л	0,02 ± 0,001	0,10 ± 0,004*	0,18 ± 0,005*
ЛДГ, мккат/л	2,0 ± 0,1	6,7 ± 0,4*	9,2 ± 0,3*
КК общая, мккат/л	0,25 ± 0,008	0,20 ± 0,01*	0,31 ± 0,004*
КК-МВ, МЕ/л	16,5 ± 1,7	19,1 ± 0,4	24,3 ± 0,6*
ВНСММ (усл. ед.), плазма	2,8 ± 0,2	3,6 ± 0,1*	4,8 ± 0,1*
ВНСММ (усл. ед.), эритроциты	17,3 ± 0,7	14,2 ± 0,1*	13,0 ± 0,1*
Спонтанная светимость, усл. ед.	0,29 ± 0,01	0,090 ± 0,004*	0,03 ± 0,005*
Вспышка, усл. ед.	1,28 ± 0,06	1,95 ± 0,06*	2,25 ± 0,04*
Светосумма плазмы, усл. ед./мин	0,71 ± 0,02	0,36 ± 0,01*	0,28 ± 0,01*

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольными значениями.

При исследовании центральной гемодинамики выделено 2 группы пациентов (табл. 5). У 10 больных зарегистрирована умеренная брадикардия ($56 \pm 2 \text{ мин}^{-1}$) при УИ, не отличавшемся от значения контрольной группы. Соответственно, СИ был достоверно снижен на 25,3%. Объемная скорость выброса и W значимо не отличались от показателей контрольной группы, а УПС и ДНЛЖ были увеличены на 8,8 и 29,6% соответственно.

У пациентов обеих групп произошло умеренное снижение АД. У больных 2-й группы УИ и СИ были снижены на 31,2 и 44,7% соответственно. Поскольку это сопровождалось достоверным снижением ОСВ и W, а ДНЛЖ было повышено на 45%, следует сделать вывод, что у больных развивалось снижение сократительной функции миокарда. При этом УПС было повышено на 89,4% и выраженного снижения АД не отмечено. Общие особенности показателей центральной гемодинамики для пациентов обеих групп – это отсутствие выраженной брадикардии и повышение ДНЛЖ, которое свидетельствовало о повышенной преднагрузке.

Общая картина регуляции сердечного ритма выглядела иначе, чем при отравлениях другими ядами, вызывающими брадикардию [3]. По сравнению с контрольной группой отмечены невысокие значения ВР, ОМС, СКО и высокое значение АМо, что свидетельствовало, скорее, о преобладании нормотонической регуляции ритма (табл. 4). Низкие значения АКФ, вероятно, подтверждают незначительное влияние центральных регуляторных механизмов. Превалирование в спектре ДВ при большом отклонении их мощности от должной величины также может свидетельствовать об активации автономных механизмов регуляции ритма.

Полученные данные математического анализа сердечного ритма с выделением периодических составляющих

констатировали, что при острых отравлениях пропранололом не происходит однонаправленных сдвигов регуляции сердечного ритма, поэтому можно предположить, что действие данного препарата не опосредуется через вегетативную нервную систему.

Таким образом, анализ литературного материала и проведенные нами экспериментально-клинические исследования позволяют сказать, что общий токсический эффект пропранолола проявляется специфическим токсическим действием на кардиогемодинамические показатели и согласуется с данными литературы [4–6, 10]. АВ-блокада I степени и снижение пропускной способности АВ-соединения являются признаками токсического поражения сердца при острых отравлениях пропранололом. Для нарушения центральной гемодинамики при острых отравлениях пропранололом характерны: брадикардия, снижение СИ при повышенной преднагрузке, умеренное снижение АД. Выраженность данных нарушений, выявленная нами и описанная в литературе [4, 5], зависит от концентрационного фактора [2, 12], липидорастворимости, большого объема распределения [4], задержки проникновения ионов натрия через клеточные мембраны и блокады каналов кальция (действие преимущественно на процессы реполяризации) [22].

Как показали наши предыдущие исследования на изолированном сердце (нарушение процессов сокращения миокарда и механизмов, ответственных за его расслабление) [23], морфологические исследования миокарда [24] и изменения деятельности сердца (брадикардия, уменьшение УО, МОС), релаксация сосудов большого круга кровообращения (уменьшение ОПСС, ЦВД), нарушения сократительной функции сердца при остром отравлении пропранололом связаны с гипоксией, возникающей на фоне декомпенсации гемодинамики, в условиях которой нарушаются гликолитические процессы и возникает энергетический дефицит [8, 25]. Это обуславливает ингибирование ферментов, участвующих в транспорте кальция, снижение активности Na^+ , K^+ -АТФазы с нарушением функции электрогенного насоса мембран, что ведет к его накоплению в миоплазме [26]. Результирующим фактором данных изменений может быть несостоятельность кальциевых насосов сарколемы и саркоплазматического ретикулаума [26–28]. В этой связи необходимо подчеркнуть, что среди механизмов, ответственных за нарушение сократимости миокарда в условиях острого отравления пропранололом, важная роль принадлежит нарушению энергетического обмена и метаболизма Ca^{2+} [9]. Активируется анаэробный гликолиз и на-

Таблица 4. Показатели пейсмекерной и проводящей функции сердца, математического анализа сердечного ритма у пациентов с отравлением пропранололом ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Пациенты с острым отравлением пропранололом ($n = 20$)
RR, мс	790 ± 32	$1013 \pm 44^*$
PQ, мс	154 ± 7	$179 \pm 12^*$
QRS, мс	77 ± 2	$82 \pm 3^*$
QT, мс	367 ± 10	$411 \pm 11^*$
СП, %	$46,8 \pm 1,1$	$41,2 \pm 1,5^*$
ВВФСУ макс., мс	1095 ± 64	$1372 \pm 46^*$
КВВФСУ макс., мс	333 ± 39	$354 \pm 51^*$
ВСАП макс., мс	148 ± 10	$122 \pm 12^*$
ВСАП мин., мс	70 ± 14	$65 \pm 12^*$
St-v макс., мс	218 ± 7	$238 \pm 22^*$
Точка Венкебаха, имп./мин	153 ± 7	$109 \pm 11^*$
ЭРП макс., мс	395 ± 18	$420 \pm 90^*$
M, мс	871 ± 44	966 ± 60
ВР, мс	180 ± 20	166 ± 42
СКО	$32,9 \pm 2,6$	$28,9 \pm 7,0$
АМо, %	$26,1 \pm 2,4$	$31,7 \pm 5,5$
ИНРС	$99,6 \pm 15,8$	$183,1 \pm 88$
1K	$0,64 \pm 0,07$	$0,35 \pm 0,06^*$
m0,3	$6,9 \pm 2,1$	$1,6 \pm 0,2^*$
m0	$12,8 \pm 3,2$	$10,1 \pm 3,1$
ОМС	$33,4 \pm 2,5$	$29,4 \pm 7,0$
MB, %	$36,9 \pm 4,2$	$32,5 \pm 2,5^*$
ΔMB	$1,8 \pm 6,7$	$-18,4 \pm 3,1^*$
CB, %	$26 \pm 2,5$	$23,6 \pm 4,3$
ΔCB	$-13,7 \pm 4,1$	$-3,7 \pm 8,6$
ДВ, %	$37,1 \pm 4,3$	$43,8 \pm 2,5^*$
ΔДВ	$40,6 \pm 12,0$	$77,9 \pm 10,1^*$

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольными значениями.

Таблица 5. Показатели центральной гемодинамики у пациентов с отравлением пропранололом ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	Острые отравления пропранололом	
		1-я группа (n = 10)	2-я группа (n = 10)
ДАД, мм рт. ст.	73,3 ± 1,83	67,5 ± 1,6*	65,0 ± 1,9^Λ
САД, мм рт. ст.	94,6 ± 1,47	84,3 ± 1,1*	85,0 ± 0,9^Λ
ЧСС, мин ⁻¹	82 ± 2	56 ± 2*	58 ± 4^Λ
УИ, мл/м ²	51,2 ± 1,2	51,5 ± 3,4*	35,2 ± 2,1^Λ
СИ, л × мин/м ²	3,8 ± 0,09	2,9 ± 0,2*	2,1 ± 0,2^Λ
УПС, дин × с × см ⁻⁵ /м ²	629,7 ± 18,6	685,1 ± 73,3*	1192,9 ± 116,3^Λ
ОСВ, мл/с	395,8 ± 12,2	332,6 ± 35,3*	188,9 ± 9,0^Λ
ДНЛЖ, мм рт. ст.	17,2 ± 0,7	21,9 ± 1,5*	24,5 ± 5,1^Λ
W, вт	3,8 ± 0,2	3,8 ± 0,4*	2,1 ± 0,1^Λ

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольными значениями, $\wedge p < 0,05$ по сравнению с 1-й и 2-й группами.

капливается лактат. Увеличивается пируват, что может быть следствием формирующейся недостаточности кровообращения, нарастания гипоксии в организме и нарушения включения пирувата в цикл Кребса как проявления поврежденных митохондрий [25, 26]. Подавление энергетического метаболизма в миокарде, активация процессов свободно-радикального окисления [27], накопление в плазме крови ВНСММ могли послужить одними из патогенетических факторов деструкции клеточных мембран и развития гиперферментемии – увеличения уровня цитозольных ферментов (АСТ, ЛДГ). Вероятно, это свидетельствует о митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов, которая проявляется в угнетении сократительной функции миокарда.

Выводы

1. Выраженность изменений кардио- и гемодинамических показателей, метаболических процессов при остром экспериментальном отравлении пропранололом имеет дозозависимый характер и сопровождается быстрым развитием декомпенсации кровообращения. Механизмом реализации токсических эффектов пропранолола на миокард может быть нарушение его биоэнергетических процессов.

2. Клинической особенностью острых отравлений пропранололом является снижение сократительной функции миокарда при повышенных показателях преднагрузки, а отсутствие однонаправленных сдвигов регуляции сердечного ритма констатирует, что действие данного препарата в токсических концентрациях не опосредуется через вегетативную нервную систему.

Литература

1. Лужников Е.А., Суходолова Г.И. Клиническая токсикология. М.: Медицина, 2008. 576 с.
2. Клиническая токсикология детей и подростков. СПб.: Интермедика, 1999. 324 с.
3. Сенцов В.Г., Брусин К.М. Использование диагностической чрепщецеводной электрокардиостимуляции для выбора и контроля эффективности антидотной терапии при острых отравлениях кардиотропными средствами // Антидотная терапия: состояние и перспективы. Екатеринбург, 2003. С.182–190.
4. Элленхорн М.Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. М.: Медицина, 2003. С.548–551.
5. Goldfrank's toxicologic emergencies / Ed. by L.R.Goldfrank. 5th ed. N.Y., 1994. 1589 p.
6. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. М.: Медицина, 1999. 416 с.
7. Линг Л., Кларк Р., Эрикссон Т., Трестрейл Д. Секреты токсикологии. М.; СПб.: БИНОМ, 2006. 376 с.
8. Линден К., Лавджой Ф. Отравления. From Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. [Электронный ресурс] // Биология и медицина [Интернет-портал]. URL: http://medbiol.ru/medbiol/env_fact/00018d7f.htm (дата обращения: 12.05.2011).
9. Mullins H.E. Life-threatening mibefradil drug interaction with β -blockers and dihydropyridine calcium channel blockers: Abstr. North American Congress of clinical toxicology annual meeting, Orlando, Fla., Sept. 9–15, 1998 // J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1998. V.36. №5. P.508–509.
10. Vucelja S. Stadiind therapy of acute beta-blockers poisoning (EVROTOX 2001, Istanbul, 13–16 Sept. 2001) // Toxicol. Lett. 2001. V.123. №1. P.93.
11. Snook Curtis P., Sigvedason K., Kristinsson J. Severe atenolol and diltiazem overdose // J. Toxicol. Clin. Toxicol. 2000. V.38. №6. P.661–665.
12. Weinstein R.S. Recognition and management of poisoning with beta-adrenergic blocking agents // Ann. Emerg. Med. 1984. №13. P.1123.
13. Абдраштова Э.Х. Стандартизация лабораторных животных по состоянию здоровья // Ланималогия. 1993. №1. С.7–12.
14. Карпицкий В.В., Словеснов С.В., Рерих Р.А. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии // Патол. физиол. и Экспер. тер. 1986. №1. С.74–77.
15. Яцинюк Б.Б. Методика катетеризации яремной вены и техника измерения центрального венозного давления у крыс // Фундаментальные науки – практике здравоохранения. Омск, 2001. С.182–184.
16. Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А. Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. Уфа, 1998. 90 с.
17. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации // Эфферент. тер. 1995. Т.1. №1. С.61–64.
18. Киркутис А.А., Римша Э.Д., Навяраускас Ю.В. Методика применения чрепщецеводной электростимуляции сердца. Каунас, 1990. 84 с.
19. Бредикис Ю.Ю., Римша Э.Д., Дрогайцев А.Д. и др. Чрепщецеводная электростимуляция при исследовании функции синусового узла // Кардиология. 1981. Т.21. №12. С.72–77.
20. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // Урал. кардиол. журн. 2002. №1. С.22–43.
21. Batson J., Mehta D.K., Maule C. et al. Clarke's isolation and identification of drugs / 2nd ed. L.: Pharmaceutical Press, 1986. 1224 p.
22. Critchley J.A., Ungar A. The management of acute poisoning due to beta-adrenoreceptor antagonists // Med. Toxicol. Adverse Drug Exp. 1989. №4. P.32.
23. Яцинюк Б.Б., Сенцов В.Г., Долгих В.Т. Экспериментальные исследования изолированного сердца после острого отравления обзиданом (сократимость и метаболизм) // Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий: Тез. Всерос. науч. конф. Екатеринбург, 2008. С.65–71.
24. Яцинюк Б.Б. Медведева С.Ю., Вотинцев А.А. Структурные изменения миокарда при остром отравлении пропранололом // Рос. морфол. ведомости. 2011. №1. С.74–77.
25. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. 278 с.
26. Сперелаксис Н. Физиология и патофизиология сердца: В 2 т. Т.1. М.: Медицина, 1990. 624 с.
27. Долгих В.Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере // Бюл. СО РАМН. 2001. №1. С.73–81.
28. Garbe T.R., Yukawa H. Common solvent toxicity: autoxidation of respiratory redox-cyclers enforced by membrane derangement // Z. Naturforsch., C, Biosci. 2001. V.56. №7–8. P.483–491.

Информация об авторах:

Долгих Владимир Терентьевич, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Омской государственной медицинской академии
Адрес: 644099, Омск, ул. Ленина, 12
Телефон: (3812) 23-0378
E-mail: prof_dolgih@mail.ru

Сенцов Валентин Геннадьевич, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой токсикологии Уральской государственной медицинской академии
Адрес: 620030, Екатеринбург, ул. Сибирский тракт, 8
Телефон: (343) 229-9857, (343) 261-9996
E-mail: sencov-tox@yandex.ru

Брусин Константин Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической токсикологии Уральской государственной медицинской академии, заведующий Областным центром по лечению острых отравлений
Адрес: 620030, Екатеринбург, ул. Сибирский тракт, 8
Телефон: (343) 224-9857, (343) 261-9996
E-mail: tox@planet-a.ru