

Нарушение гемодинамики и возможные опции в интенсивной терапии острой химической травмы верапамилом

Яцинюк Б.Б., Сенцов В.Г.

ГБОУ ВПО ХМАО-Югры

«Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,

Департамент здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа-Югры,

г. Ханты-Мансийск, 628011 Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40; тел. 89088822582, e-mail:

tocsboris@mail.ru.

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, Министерство

здравоохранения Свердловской области, г. Екатеринбург, 620028 Екатеринбург, ул.

Репина, 3; тел. 89126550275, e-mail: sencov-tox@yandex.ru.

Hemodynamic and possible options in the intensive therapy of acute chemical injury verapamil

Yatsinyuk B.B., Sencov V.G.

Резюме. Оценка нарушений гемодинамики при острой химической травме верапамилом выявила доминирующее его влияние на сократительную способность миокарда. Ответная реакция сердечно-сосудистой системы на ведение хлористого кальция (0,1–0,2 мг/кг) проявлялась повышением ударного индекса, объемной скорости выброса, мощности миокарда левого желудочка, свидетельствуя об улучшении насосной функции сердца и уменьшении проявлений гиподинамии миокарда. Струйное введение атропина (0,02 мг/кг) позволило улучшить сократительную способность и повысить частоту сердечных сокращений. Введение допамина (12–15 мкг/кг/мин), норадреналина (0,02–0,05 мкг/кг/мин) значительно улучшило гемодинамический статус, а у глюкагона (3–5 мг) положительный инотропный эффект был менее выражен, чем у допамина и норадреналина, но превосходил показатели после введения атропина. Вводимая доза глюкагона влияла на частоту сокращений, а диастолическое АД имело лишь тенденцию к повышению. Используемые опции терапии показывают патогенетическую значимость анализируемых препаратов при остром отравлении верапамилом.

Resume: Evaluation of hemodynamic disorders in acute chemical injury verapamil revealed dominant its influence on myocardial contractility. The response of the cardiovascular system to conduct calcium chloride (0,1-0,2 mg/kg) exhibits increased of the stroke index , volume rate of discharge, power of left ventricular myocardium , suggesting an improvement in the pumping function of the heart and reduce the appearance of inactivity infarction. Bolus of atropine (0,02 mg/kg) resulted in improved contractile ability and increase heart rate. Introduction of dopamine (12-15 ug/kg/min) and noradrenaline (0,02-0,05 mg/kg/min) significantly improved hemodynamic status and glucagon (5,3 mg) has the positive inotropic effect was less pronounced than in dopamine and norepinephrine , but superior performance after administration of atropine. The administered dose of glucagon effect on the frequency of contractions and the diastolic blood pressure was a tendency to increase. Related options therapy show pathogenetic importance analyzed drugs in acute poisoning with verapamil .

Ключевые слова: отравления химической этиологии, верапамил, нарушение гемодинамики, коррекция.

Keywords: etiology of chemical poisoning, verapamil, hemodynamic instability, correction

Введение. В структуре «лекарственных» отравлений в группе средств, действующих на сердечно-сосудистую систему (Т46), острая химическая травма верапамилом (Т46.1) занимает лидирующее положение, в причинах которой доминирует суицидальное употребление препаратов [1,2,3]. M.G. Belson et al., (1998) проанализировали 283 истории болезни с отравлением антагонистами медленных кальциевых каналов (АМКК), где верапамил составил 34%, нифедипин - 39%, амлодипин - 14%. Анализ отравлений в Уральском ФО показал преобладание верапамила в структуре отравлений средств, действующих на сердечно-сосудистую систему [4]. W.A. Watson et al., (2005) опубликовали анализ 8186 передозировок антагонистами медленных кальциевых каналов, при которых в 481 случаях наблюдались осложнения и констатированы 25 летальных исходов [5].

В опубликованных материалах C.W. Liang (2011), B. Megarbane, et al., (2011) отмечается преобладание у верапамила, в отличие от других АМКК, более выраженного отрицательного ино- и хронотропного действия, замедление синоатриальной проводимости, возникающее в следствие нарушения деполяризации клеточных мембран, которое зависит от входа ионов Ca^{2+} и атрио-вентрикулярной (AV) проводимости, возникающей в результате нарушения входа ионов Ca^{2+} и Na^{+} , влияющих на развитие

асистолии [6,7]. Энергетический дефицит, возникающий при химической травме верапамилом вследствие нарушения кардио- и гемодинамики, развивающаяся гипоксия, возможно, являются доминирующими и приводят к метаболическим и структурным нарушениям в различных органах и тканях, в том числе и в миокарде [8,9].

Целью исследования является оценка нарушений гемодинамики при остром отравлении верапамилом и вклад повреждения миокарда в формирование недостаточности кровообращения с анализом опций компонентов интенсивной терапии пострадавших.

Материалы и методы. Исследование нарушений центральной гемодинамики у больных проводилось в течение 2001–2012 гг. На момент поступления ($n=22$) и при оценке опций медикаментозной коррекции: с введением хлористого кальция (0,1–0,2 мг/кг), и последующего струйного введения атропина (0,02 мг/кг), после введения хлористого кальция и допамина (12–15 мкг/кг/мин), введения хлористого кальция и норадреналина (0,02–0,05 мкг/кг/мин), введения глюкагона 3–5 мг, контролировали уровень: АД сист., диаст. (мм. рт. ст.), САД (мм. рт. ст.), ЧСС (мин^{-1}), УИ ($\text{мл}/\text{м}^2$), СИ ($\text{л}/(\text{мин}/\text{м}^2)$), УПС ($\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}/\text{м}^2$), МОС (л), V_i (мм рт.ст./с), W (вт), ОСВ (мл/с). КДДЛЖ, (мм.рт.ст.), ДНЛЖ (мм.рт.ст.). Доза верапамила от 720 до 1040 мг. Экспозиция от 4 до 9 часов. Выявленные гемодинамические изменения классифицировали по И.В. Марковой (1998), Е.А. Лужникову (2012), М. Meyer et al., (2001) и V. Cohen et al., (2011) [1,10,11]. Контрольную группу ($n=20$) составили практически здоровые пациенты.

Для обработки результатов использовали методы вариационной статистики с определением средней арифметической величины (M), среднего квадратического отклонения (mx) и достоверности различий между средними и относительными величинами по критерию Стьюдента (t) [12]. Достоверными признавались различия, при которых критерий Стьюдента (P) составлял менее 0,05.

Результаты. На этапе поступления во всех группах, по сравнению с контролем, определялось снижение АД сист., диаст., САД, ЧСС, УИ, СИ, МОС, ОПСС, УПС, V_i , W, ОСВ, повышение КДДЛЖ и ДНЛЖ..

После введения кальция уровень АД сист. увеличивался на 35,4% (увеличение по отношению к показателю при поступлении), АД, диаст. - 17,7%, САД – 28%, ЧСС - 22%, УИ – 18,4%, СИ - 37,5%, МОС - 35,2%. ОПСС и УПС имели динамику к уменьшению ($>0,05$). Увеличивалось V_i и W на 42,9% и 45%, ОСВ – 22,8%. При этом наблюдалось снижение КДДЛЖ и ДНЛЖ на 19,8% и 26,4% соответственно.

Учитывая измененные гемодинамические показатели, в дальнейшей коррекции использовался атропин. При введении атропина на фоне инфузии кальция, по сравнению с показателями при поступлении, уровень АД сист., диаст. увеличился на 29,1% 4,7% соответственно, САД - 18,5%, ЧСС возросла на 57,2%, СИ - 44,7%, УИ – 10,6%, МОС 46%. Наблюдалось снижение УПС – 33,2% и ОПСС – 33,3%, при увеличении Vi – 14,9% и W – 19,3%, ОСВ – 36,8%. При этом КДДЛЖ и ДНЛЖ уменьшилось на 14,9% и 38,2% соответственно.

По сравнению с показателями до введения допамина, на фоне инфузии кальция, уровень АД сист., диаст. был достоверно выше на 48,3% и 46,4%, САД - 47,4%, ЧСС - 45,8%, УИ и СИ на 24,2% и 58%, МОС - 60%. Наблюдалось снижение УПС и ОПСС на 24,7% и 23,2%, при увеличении Vi и W на 31% и 69%, ОСВ - 36,8%. При этом ДНЛЖ и КДДЛЖ и уменьшилось на 12% и 7,6% ($>0,05$) соответственно.

По сравнению с показателями гемодинамики до введения норадреналина, на фоне инфузии кальция, уровень АД сист., диаст. был достоверно выше на 46,6% и 46,2%, САД - 46,4%, ЧСС - 39,7%, СИ - 37,1%, УИ – 10,3% и МОС - 37,6%. Наблюдалось повышение УПС и ОПСС на 11,7%, Vi на 56,4% W на 58,5% и ОСВ на 21%. При этом КДДЛЖ имело лишь тенденцию к уменьшению, а ДНЛЖ уменьшилось на 19,5%.

Введение глюкагона увеличивало уровень АД сист. на 34,0%, а АД диаст. ($>0,05$) имело лишь тенденцию к увеличению, САД увеличивалось на 22,0%, ЧСС - 10,7%, СИ - 27,2%, УИ - 10,3%, МОС - 27,7%, ОСВ - 20,2%, Vi – 49,2%, W - 40%. Наблюдалась тенденция к снижению УПС и ОПСС ($>0,05$), при этом КДДЛЖ и ДНЛЖ снижались на 21% и 39,2%.

Учитывая полученные данные в клинике и сопоставляя их с опубликованными клиническими и экспериментальными исследованиями (в которых авторы получили определенные дозозависимые нарушения гемодинамических показателей), [2,6,7,13,], можно сказать, что нарушения гемоциркуляции, развивающиеся при остром отравлении верапамилом, связаны с особенностями воздействия верапамила и дальнейшими гипоксическими и метаболическими изменениями в организме и миокарде.

Как известно, верапамил уменьшает поступление Ca^{2+} через кальциевые L-каналы в гладкомышечные волокна, не вступая в антагонизм и не блокируя ионы, но влияет на модуляцию, изменяя продолжительность фаз и изменяя таким образом, кальциевый ток, что влияет на процессы сокращения сердечного мышечного волокна, что ведет к

снижению тонуса гладких мышц артерий, изменению формирования потенциала действия, снижению сопротивления в сосудах.

Ориентируясь, прежде всего, на уровень АД и ЧСС при отборе больных на этапе поступления и анализируя гемодинамические нарушения, где преобладало доминирующее влияние токсических доз верапамила на сократительную способность миокарда, можно отметить, что данный эффект проявлялся снижением силы мышечного сокращения, которая может быть косвенно характеризована изменениями в ударном индексе, мощности миокарда левого желудочка и начальной скорости повышения внутрижелудочкового давления. Необходимо сказать, что такой показатель, как ударный индекс, зависит от наполнения левого желудочка (преднагрузки), а наполнение, в свою очередь, может зависеть от частоты ритма. Преднагрузка характеризует силу, растягивающую сердечную мышцу перед сокращением [14]. Об изменении преднагрузки под влиянием верапамила можно косвенно судить по давлению наполнения и конечному диастолическому давлению левого желудочка, которые были выше контрольных значений в результате нарушения сократительной функции миокарда, а о постнагрузке - силе, оказывающей сопротивление сокращению желудочков, можно судить по систолическому давлению. Основным показателем постнагрузки является удельное периферическое сопротивление, которое было снижено при воздействии верапамила. В результате наблюдалось снижение систолического и диастолического артериального давления. Таким образом, при остром отравлении верапамилем имеется определенная связь между изменениями пред- и постнагрузкой.

На фоне использования опций компонентов терапии, несмотря на разносторонние данные в литературных источниках о методах проведения интенсивной терапии острого отравления верапамилем [6,7,13], ответная реакция сердечно-сосудистой системы все же зависит от возникших нарушений гемодинамических параметров, доз и длительности экспозиции. Безусловно, опубликованные многочисленные данные [3,7,13,14,15] об использовании хлористого кальция говорят, что он все же является патогенетически обоснованным (улучшает сократительную способность миокарда и устраняет нарушения проводимости и гипотензию) и безопасным, при данной форме химической болезни, что подтверждено в наших исследованиях. Препарат повышал ударный индекс, объемную скорость выброса, мощность левого желудочка, свидетельствуя об улучшении насосной функции сердца и уменьшении проявлений гиподинамии миокарда.

Использование хлористого кальция (0,1-0,2 мг/кг) и атропина (0,02 мг/кг) позволило улучшить сократительную способность и повысить частоту сердечных сокращений, что согласуется с данными П. Марио (2010), Е.А. Лужникова (2012) и говорит об эффективности атропина при отравлениях АМКК.

Введение хлористого кальция и допамина (12-15 мкг/кг/мин) и сочетание хлористого кальция и норадреналина (0,02-0,05 мкг/кг/мин) значительно улучшили гемодинамический статус, учитывая фармакологические особенности данных препаратов. Однако необходимо уточнить, что при введении катехоламинов необходим контроль динамики повышения АД диаст., которое является показателем увеличения перфузионного давления в коронарном русле (введение допамина повысило АД диаст. на 46,4%, норадреналина на 46,2%, по сравнению с показателями до введения). В результате повышения АД диаст. коронарный кровоток возрастает, при этом улучшается кровоснабжение миокарда [14]. Однако нужно учитывать, что суммарные изменения кровоснабжения субэндокардиального слоя миокарда левого желудочка в значительной степени зависят от изменений КДДЛЖ. Имеющееся снижение или динамика к его снижению, в зависимости от вводимого нами препарата, может говорить об отсутствии ограничения кровоснабжения субэндокардиального миокарда.

Введение глюкагона (3-5 мг), обладающего влиянием на β_1 рецепторы сердца и активизирующего протеинкиназы, увеличивает поток Ca^{2+} через мембрану внутрь клетки. В результате чего, поток кальция усиливает взаимодействие между сократительными белками и, таким образом, увеличивает силу сокращения сердечной мышцы [14]. Наблюдаемый положительный инотропный эффект был менее выражен чем у допамина и норадреналина, но превосходил показатели после введения атропина. Вводимая доза менее влияла на частоту сокращений, а диастолическое АД имело лишь тенденцию к повышению, что согласуется с описанными данными [16].

Учитывая, что период полувыведения верапамила составляет 12-48 часов, наблюдаются нарушения ритма и проводимости [1,2,6], значимые гемодинамические нарушения, требующие проведения интенсивной терапии, можно рекомендовать обязательное проведение гемодинамического мониторинга в течение всего токсикогенного периода отравления.

Выводы. 1. В основе нарушения системной гемодинамики при острой травме верапамилом лежит недостаточность производительной функции сердца и влияние токсиканта на генерацию сердечного импульса и сосудистый тонус, а усугубление

гемодинамических нарушений, как правило, связанно с присоединяющийся гипоксией и нарушением энергетического метаболизма миокарда. 2. Анализ ответной реакции сердечно-сосудистой системы на используемые опции показывает патогенетическую значимость хлористого кальция, атропина, допамина, норадреналина и глюкагона, как компонентов интенсивной терапии при остром отравлении верапамилом. Однако, анализируемое нами влияние выбранных доз опций будут эффективны в определенных параметрах нарушения гемодинамики и экспозициях токсиканта, а когда гемодинамические нарушения будут декомпенсированы более выражено, влияние исследуемых нами доз, как указывают литературные источники [1,6], может не позволить стабилизировать параметры гемодинамики и необходимо будет определить другие опции в фармакологической коррекции отравления.

Литература.

1. Медицинская токсикология. Национальное руководство. Под. ред. академика РАМН, проф. Е.А. Лужникова. – М. : Из-во «Гэотар–Медиа», 2012.
2. Элленхорн М.Дж. Медицинская токсикология. Диагностика и лечение отравлений у человека: В 2 т. Пер. с англ. – М.: Медицина, 2003. – Т. 1. – 556-1048 с.
3. Graudins A. Letter regarding levosimendan in a rat model of severe verapamil poisoning // J Med Toxicol. – 2009. – V. 5, – № 3. – 175 p.
4. Яцинюк Б.Б., Сенцов В.Г., Брусин В.Г. Эпидемиологическая структура и клинические особенности течения острых отравлений кардиотропными/кардиотоксическими препаратами. II-я научно-практическая конференция УрФО по клинической токсикологии 19-20 сентября 2013 г. Екатеринбург. – С. 166-169.
5. Annual report of the American association of poisoning control centers toxic exposure surveillance sustem / W.A. Watson, T.L. Litivitz, Rodgers G.S. // Am. J. Emerg. Med. . – 2005. – V. 23. – P. 589–666.

6. Predictors of mortality in verapamil overdose: usefulness of serum verapamil concentrations / B. Megarbane, S. Karyo, K. Abidi, et al. // Basic Clin Pharmacol Toxicol. – 2011. – Vol. 108, № 6. – P. 385–389.
7. Liang C.W., Diamond S.J., Hagg D.S. Lipid rescue of massive verapamil overdose: a case report // J. Med Case Rep. – 2011. – V. 20, – № 5. – P. 399.
8. Долгих В.Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. – Омск, 2002. – 203 с.
9. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. – М.: Наука, 1981. – 278 с.
10. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбульский Э.К., Неженцев М.В. Клиническая токсикология детей и подростков. – СПб Интермедика, 1998. Т. 2. : 7–18.
11. Meyer M. Verapamil- induced hypotension reserved with dextrose-insulin: [North American Congress of clinical. toxicology. annual meeting, Montreal, Oct. 4-9, 2001] // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2001. – V. 39, № 5. – P. 500.
12. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие. – М.: Высшая школа, – 1980. – 293 с.
13. Levosimendan as treatment option in severe verapamil intoxication: a case report and review of the literature / M. Osthoff, C. Bernsmeier, S.C. Marsch et al. // Case Report Med. – 2010. pii: 546904. Epub 2010 Aug 11.
14. Марино Пол. Л. Интенсивная терапия / Пол. Л. Мариино; перевод с англ. А.П. Зильбера. – М.: ГЕОТАР Медиа, 2010. – 768 с.
15. George M. Severe lactic acidosis in a patient after calcium channel blocker toxicity // Pediatr Emerg Care. – 2010. – V. 26, № 1. – 68 p.
16. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning / K.M. Engebretsen, K.M. Kaczmarek, J. Morgan et al. // Clin. Toxicol. – 2011. – № 49. – P. 277–283.