

Коваленко Л.А., Долгинов Д.М., Ковальчук А.С., Афуков И.И.

## ПРИМЕНЕНИЕ ВНЕШНЕГО ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ БЛОКАТОРАМИ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

Городская детская клиническая больница №13 имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы

Kovalenko L.A., Dolginov D.M., Kovalchuk A.S., Afukov I.I.

### USING AN EXTERNAL ELECTRIC CARDIAC PACEMAKER IN COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN WITH ACUTE POISONING WITH CALCIUM CHANNEL BLOCKERS

Filatov Municipal Children's Clinical Hospital No. 13 of Moscow City Health Department

#### Резюме

По данным детского токсикологического отделения г. Москвы в период 2015–2016 год было зарегистрировано 48 случаев отравлений блокаторами кальциевых каналов и 68 случаев отравлений β-адреноблокаторами. В клинической картине острого отравления антигипертензивными препаратами могут наблюдаться как кардиальные (артериальная гипотензия, нарушения проводимости сердца, нарушения системной гемодинамики), так и экстракардиальные симптомы (нарушения сознания, нарушения зрения, гипогликемия, тошнота и рвота).

В работе представлена история болезни пациентки с острым суицидальным медикаментозным отравлением верапамиллом и метапрололом.

**Ключевые слова:** отравление, верапамил, метапролол, внешний электрокардиостимулятор

#### Abstract

According to data obtained at the pediatric toxicology department of Moscow during 2015–2016, 48 cases of poisoning with calcium channel blockers and 68 cases of poisoning with beta-adrenergic blockers were registered. The clinical picture of acute poisoning with antihypertensive drugs can have both cardiac (arterial hypotension, impaired conductivity in the heart, disturbances of systemic hemodynamics) and extracardiac symptoms (impairment of consciousness, impairment of vision, hypoglycemia, vomiting and nausea).

In the work, we present a case history of a patient suffering from acute suicidal drug poisoning with verapamil and metoprolol.

**Key words:** poisoning, verapamil, metoprolol, external cardiac pacemaker

#### Введение

По данным ВОЗ, гипертоническая болезнь – одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Для лечения этого заболевания используется широкий арсенал лекарств с разными механизмами действия, большинство из которых отпускается без рецепта (ингибиторы АПФ, α- и β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и др.). Поэтому в современной клинической практике мы достаточно часто сталкиваемся с отравлениями этими лекарственными средствами. По данным детского токсикологического отделения г. Москвы, в период

2015–2016 годов было зарегистрировано 48 случаев отравлений блокаторами кальциевых каналов и 68 случаев отравлений β-адреноблокаторами. Их них в 21% случаев отравление носило преднамеренный суицидальный характер у детей старше 12 лет.

В клинической картине острого отравления антигипертензивными препаратами могут наблюдаться как кардиальные (артериальная гипотензия, нарушения проводимости сердца, нарушения системной гемодинамики), так и экстракардиальные симптомы (нарушения сознания, нарушения зрения, гипогликемия, тошнота и рвота).

### Материалы и методы

Мы хотим представить историю болезни пациентки с острым суицидальным медикаментозным отравлением верапамилом и метапрололом.

Метапролол относится к группе лекарственных средств, вызывающих блокаду  $\beta$ -адренорецепторов и снижающих их реакцию на эндогенные катехоламины и адреномиметики, вводимые извне. Метапролол является кардиоселективным препаратом и при терапевтических дозах в основном влияет на  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца. Однако при приеме токсических доз селективность препарата исчезает и в клинической картине заболевания появляются эффекты, связанные с его действием на  $\beta_2$ -адренорецепторы сосудов и бронхов [1, 2].

Отравления  $\beta$ -адреноблокаторами проявляются сонливостью, головокружением, в тяжелых случаях имеет место угнетение сознания до комы, судорожный синдром. Кардиовазотоксические эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов регистрируются в виде аритмии, синусовой брадикардии, артериальной гипотензии, нарушений сердечной проводимости. Массивные передозировки препарата могут привести к развитию кардиогенного шока, бронхоспазму, развитию гипоксии и метаболических нарушений (гипогликемия, гипокалиемия) [1, 3, 4].

Верапамил относится к группе блокаторов кальциевых каналов (БКК), они входят в первую пятерку препаратов, при отравлении которыми наиболее часто наступает летальный исход. БКК занимают ведущее место среди острых отравлений препаратами сердечно-сосудистого действия, вызывают наибольшую летальность (36%), опережая сердечные гликозиды (24%) и  $\beta$ -блокаторы (20%) [5, 6].

Отравления БКК сопровождаются развитием симпатолитического синдрома (снижением МОС, ОППС) с развитием коллапса, снижением темпа диуреза [5, 7]. Одним из наиболее выраженных экстракардиальных симптомов отравления БКК является гипергликемия. Это обусловлено результатом снижения секреции инсулина (вследствие блокирования кальциевых каналов в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы), а также повышенного высвобождения эндогенных катехоламинов с последующим усилением глюконеогенеза в печени и снижением утилизации глюкозы [5, 8, 9, 10].

Больная С., 14 л. 7 м., за 5 часов до поступления в реанимационный блок детского отделения токсикологии приняла 40 таблеток верапамила и 25 та-

блеток метапролола. Девочка предъявляла жалобы на тошноту, слабость. Отмечались жалобы на нарушение зрения в виде изменения цветовосприятия, что, как правило, обусловлено гипоперфузией сетчатки (феномен обкрадывания) [5]. Бригадой СМП было проведено зондовое промывания желудка, для дальнейшего лечения девочка транспортирована в отделение токсикологии. Во время транспортировки отмечалось ухудшение состояния в виде потери сознания, снижения ЧСС менее 40 ударов в минуту, снижение системного артериального давления («ранний» коллапс). Бригадой СМП внутривенно струйно был введен 0,1%-ный раствор атропина-сульфата, без клинического эффекта. Пациентка по витальным показаниям была доставлена в реанимационное отделение ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова. На момент поступления отмечалось: оглушение, нарушение функции внешнего дыхания в виде одышки смешанного типа с эпизодами апноэ, частота дыхания 6–12 в минуту. Имела место резкая бледность кожных покровов с нарушением микроциркуляции, глухость сердечных тонов, пульс слабого наполнения, АД – 80/40 мм рт. ст., ЧСС – 40 в минуту. При ЭКГ-мониторинге – идиовентрикулярный ритм. В связи с чем девочке была проведена интубация трахеи с переводом на ИВЛ в режиме BiPAP с P<sub>insp</sub> 20 см водн. ст., P<sub>s</sub> 15 см водн. ст., PEEP 5 см водн. ст., f 14 в минуту, FiO<sub>2</sub> 0,4 мм рт. ст. Пациентке установлен ВЭКС (внешний электрокардиостимулятор). Доступ осуществлен путем пункции и катетеризации правой подключичной вены. В режиме VVi частота 80 в минуту, амплитуда 10 микроампер.

После стабилизации состояния пострадавшая была переведена в реанимационный блок отделения токсикологии ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова. В отделении токсикологии: сознание угнетено, дыхание аппаратное, гемодинамика стабильная, ритм навязанный ВЭКС, тенденция к снижению темпа диуреза. При обследовании: лейкоцитоз до 15,6 тыс. со сдвигом формулы влево, гипергликемия до 12,9 ммоль/л и выраженная гипокальциемия до 0,8 ммоль/л. Отмечались умеренно выраженные изменения со стороны плазменно-коагуляционного гемостаза (снижение АЧТВ до 21 сек. и протеина S до 25,8%, увеличение тромбинового времени до 29 сек.). При регистрации ЭКГ отмечалось незначительное удлинение интервала PQ и диффузные изменения в миокарде

с преимущественной локализацией в задней стенке левого желудочка.

При проведении химико-токсикологического исследования в моче был обнаружен верапамил и вещества основного характера.

В первые сутки от момента поступления в отделение токсикологии проводилась инфузионная терапия в режиме форсированного диуреза из расчета 7 мл/кг массы тела, метаболическая и нейропротекторная терапия (реамберин, рибоксин, мексиприм), коррекция гипокальциемии путем введения высоких доз 10%-ного раствора кальция глюконата, гастронтеросорбция.

На фоне проводимого лечения состояние стабилизировалось. Через 24 часа от момента заболевания пациентка в сознании, жалобы на слабость, артериальное давление в пределах возрастной нормы. Уровень кальция в сыворотке крови 1,6 ммоль/л, глюкоза сыворотки крови от 6 до 8,5 ммоль/л. При отключении ВЭКС самостоятельный ритм нестабильный с постепенным снижением ЧСС. На ЭКГ регистрируется АВ-блокада 1–2 степени. Повторное проведение химико-токсикологического анализа показало наличие в моче только верапамила.

Через 72 часа на фоне проводимой терапии отмечалась стабилизация ЧСС и АД. При проведении холтеровского мониторирования в течение 24 часов не было зарегистрировано нарушений ритма, ЧСС сохранялась стабильной в пределах от 57 до 79 в минуту. При проведении химико-токсикологического анализа в моче пострадавшей токсических агентов не было обнаружено.

В связи со стабилизацией ритма сердца было принято решение об отключении ВЭКС. При контрольном обследовании каких-либо отклонений в лабораторных показателях у девочки не определялось, на ЭКГ имел место синусовый ритм с ЧСС 75–79 в минуту, отмечалось улучшение функционального состояния миокарда.

В дальнейшем пациентка была выписана из стационара под амбулаторное наблюдение.

### Обсуждение

Таким образом, у пациентки на фоне приема токсических доз верапамила и метапролола во время транспортировки развился классический «симпатолитический синдром», обусловленный снижением МОС и ОПСС, что привело к гипоперфузии тканей

и системной гипоксии с нарушением функции дыхания. На этом фоне также отмечалось изменение функционального состояния почек в виде изменения темпа диуреза (олигурия), так как все препараты группы ВКК вызывают нарушения внутрпочечной гемодинамики вследствие дисбаланса между ренином (везоконстриктор) и простагландином E<sub>2</sub> (вазодиллятор). Также у больной отмечались и экстракардиальные токсические эффекты – нарушение углеводного обмена (у больных с отравлением верапамилем происходит блок кальциевых каналов в β-клетках поджелудочной железы и как следствие снижается секреция инсулина).

Отсутствие желаемого клинического эффекта (полное восстановление сердечной деятельности) в первые сутки заболевания при проведении форсированного диуреза можно объяснить тем, что верапамил обладает высокой связью с белками плазмы крови (до 90%) и имеет большой кажущийся объем распределения в тканях. При этом все ВКК подвергаются биотрансформации в печени, а на фоне приема токсических доз верапамила за счет изменения кровотока и развития гипоксии нарушается его метаболизм. Это приводит к существенному удлинению времени полувыведения его из организма и образованию соединений, обладающих более выраженным и длительным кардиотоксическим эффектом, в виде норверапамила.

### Выводы

Учитывая наш опыт в лечении пациентов с острыми отравлениями верапамилем и другими препаратами группы ВКК, можно сказать, что даже в случае отсутствия или наличия минимальных клинических проявлений заболевания пострадавшие должны быть госпитализированы в реанимационные отделения стационаров или в профильные отделения в обязательном порядке. Лечение таких больных необходимо проводить под постоянным мониторингом основных гемодинамических показателей, жестким контролем электролитного, газового и кислотно-щелочного состава плазмы крови и уровня глюкозы. При этом неотъемлемой частью детоксикационной терапии является очищение желудочно-кишечного тракта в виду энтерогепатической циркуляции этих препаратов в организме. Расчетные объемы инфузионной терапии должны проводиться с учетом возможности создания гемодилюции для достижения

эффекта перераспределения препарата в организме. Выбор инфузионных сред следует проводить с учетом того, что у пациента может развиваться гиперкалиемия и гипергликемия. С целью стимуляции синусового узла в терапию включаются препараты-антагонисты (атропин). Обязательным компонентом инфузионной терапии является введение препаратов кальция (глюконат или хлорид

кальция), так как введение кальция позволяет вытеснить ВКК из связи с  $\alpha_1$ -субъединицей L-канала и увеличить его поступление в клетку. Постановка ВЭКС пациентам с отравлением ВКК позволяет достичь контролируемого управляемого ритма работы сердца до момента полного восстановления самостоятельного адекватного ритма (устранение кардиотоксического эффекта).

## Литература

1. *Sirak T.E.* Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure / T.E. Sirak, S. Jelic, T.H. Le Jemtel // *J. Am Coll Cardiol.* – 2004. – V. 44 (3). – P. 497.
2. *Лужников Е.А.* Клиническая токсикология: учебник / Е.А. Лужников, Г.Н. Суходолова. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008.
3. *Линден К.* Отравления. From Harrison's Principles of Internal Medicine. 14-th edition / К. Линден, Ф. Лавджой-мл. 2006.
4. *Гуськова Т.А.* Токсикология лекарственных средств / Т.А. Гуськова. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2003.
5. *Маркова И.В.* Клиническая токсикология детей и подростков / И.В. Маркова, В.В. Афанасьев, Э.К. Цыбулькин и др. СПб.: Интермедика, 1999.
6. *Карпов Ю.А.* Антагонисты кальция – препараты первой линии в современной кардиологии (2 часть) / Ю.А. Карпов, Г.Н. Соболева // *Тер. Арх.* 1997. № 1. С. 74–78.
7. *Спирингис Д.* Экстренная медицина. Практическое руководство по диагностике и лечению неотложных состояний / Д. Спирингис, Дж. Чамберс. М.: Медицинская литература, 2006.
8. *Salhanick S.D.* Management of calcium channel antagonist overdose / S.D. Salhanick, M. W. Shannon / *Drug Saf.* 2003. V. 26 (2). P. 65.
9. Побочное действие лекарств: учебник-справочник / С.М. Дроговоз, А.П. Гудзенко, Я.А. Бутко, В.В. Дроговоз. Харьков, 2012.
10. *Vries R.J.* Efficacy and safety of calcium channel blockers in heart failure: focus on recent trials with second-generation dihydropyridines / R. J. de Vries, D. J. van Veldhuisen, P.H. Dunselman // *Am Heart J.* 2000. V. 139. P. 185.

## References

1. *Sirak T.E.* Therapeutic update: non-selective beta – and alpha-adrenergic receptors blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure / T.E. Sirak, S. Jelic and T.H. Le Jemtel // *J. Am Coll Cardiol.* 2004. V. 44 (3). P. 497.
2. *Luzhnikov E.A.* Clinical toxicology: a textbook / E.A. Luzhnikov, G.N. Sukhodolova. 4-e Izd., Rev. and extra. M.: ООО «Medical information Agency», 2008.
3. *Linden K.* Poisoning. From by the Harrison's Principles of Internal Medicine. 14-th edition / K. Linden, F. Lovejoy, Jr. 2006.
4. *Gus'kova T.A.* Toxicology of drugs / T.A. Guskova. M.: Publishing house «Russian doctor», 2003.
5. *Markova I.V.* Clinical toxicology of children and adolescents / I.V. Markov, V.V. Afanasiev, E.K. Tsybulkin et al. SPb.: Intermedica, 1999.
6. *Karpov Yu.A.* Calcium channel blockers – first-line drugs in modern cardiology (part 2) / Yu. A. Karpov, G.N. Sobolev // *Ter. Architect.* 1997. No. 1. P. 74–78.

7. *Spirigins D.* Emergency medicine. A practical guide to the diagnosis and treatment of emergency / D. Spirigin, J. Chambers. M.: Medical literature, 2006.
8. *Salhanick S.D.* Management of calcium channel antagonist overdose / S.D. Salhanick, M.W. Shannon / Drug Saf. 2003. V. 26 (2). P. 65.
9. Side effects of drugs: a textbook-reference book / S.M. Drogovoz, A.P. Gudzenko, A. Butko, V.V. Drogovoz. Kharkiv, 2012.
10. *Vries R.J.* Efficacy and safety of calcium channel blockers in heart failure: focus on recent trials with second-generation dihydropyridines / R. J. de Vries, D. J. van Veldhuisen, P.H. Dunselman // Am Heart J. 2000. V. 139. P. 185.

### Авторы

<b>КОВАЛЕНКО Лилия Анатольевна</b>	Кандидат медицинских наук, врач-токсиколог ГБУЗ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова. E-mail: lyla72@mail.ru
<b>ДОЛГИНОВ Дмитрий Маркович</b>	Кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова. E-mail: ddm1973@mail.ru
<b>КОВАЛЬЧУК Александр Сталиевич</b>	Кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова. E-mail: stalievich@mail.ru
<b>АФУКОВ Иван Игоревич</b>	Кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, заместитель главного врача ГБУЗ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова. E-mail: afukovdoc@yandex.ru

Принята к печати: 25.08.2017 г. ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ Не указан. КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить. FINANCING SOURCE Not specified. CONFLICT OF INTERESTS Not declared