

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ
АРИТМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ИНТОКСИКАЦИЯХ
ДИГОКСИНОМ**

Кручинин Е.Г., Тюнин М.А., Васильев Р.О., Ильинский Н.С., Тарасов Е.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины»

Министерства обороны Российской Федерации

195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4,

телефон/факс: 8(812)775-02-41, e-mail: gniiivm_7@mil.ru

Резюме. С использованием электрокардиографии на кроликах исследованы особенности развития и течения нарушений ритма и проводимости сердца при тяжелых интоксикациях дигоксином. Установлено, что для отравления гликозидом в дозе ЛД₁₆ (2,1 мг/кг, в/в) характерны редкие одиночные экстрасистолические комплексы и непродолжительные периоды желудочкового ритма. В дозе ЛД₅₀ (2,3 мг/кг, в/в) нарушения ритма и проводимости были представлены экстрасистолией, желудочковыми ритмами, фибрилляцией желудочков и атриовентрикулярной блокадой. Ранним признаком развития нарушений ритма служило снижение продолжительности интервала QTc.

Ключевые слова: сердечные гликозиды, дигоксин, передозировка, электрокардиография, нарушение ритма и проводимости.

**EXPEREMENTAL STUDY OF THE ARRHYTHMIC SYNDROME FOLLOWING
DIGOXIN INTOXICATION**

Kruchinin E.G., Tyunin M.A., Vasylev R.O., Ilinskiy N.S., Tarasov E.A.

State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of Russian

Federation, 195043 Saint Petersburg, Lesoparkovaya Str., 4, 8(812)775-02-41,

gniiivm_7@mil.ru

Abstract. Using electrocardiography in rabbits, the features of the development and course of cardiac rhythm and conduction disturbances in severe digoxin intoxication were investigated. It has been established that rare single extrasystolic complexes and short sections of the ventricular rhythm are typical of glycoside poisoning at a dose of LD₁₆ (2.1 mg/kg, iv). At a dose of LD₅₀ (2.3 mg/kg, iv), rhythm and conduction disturbances were represented by beats, ventricular rhythms, ventricular fibrillation, and atrioventricular block. An early sign of the development of rhythm disturbances was a decrease in the duration of the QTc interval.

Key words: cardiac glycoside, digitalisation, overdose, digoxin, electrocardiography, disorders of rhythm and conduction.

Введение. Несмотря на снижение интенсивности использования сердечных гликозидов в клинической практике доля отравлений ими в структуре группы Т 46 по МКБ-10 (отравление препаратами, действующими преимущественно на сердечно-сосудистую систему) по-прежнему высока и составляет в 5,8-6,25 % [1, 2], а смертность от острых и хронических отравлений достигает 6,4% и 13,4%, соответственно [3].

Основным препаратом класса сердечных гликозидов в современной кардиологии является дигоксин. Как правило, передозировка дигоксином встречается в начальный период лечения, когда по причине неравномерного распределения в тканях возможно достижение его токсических концентраций в организме [4]. Наиболее опасными для жизни проявлениями гликозидных интоксикаций считаются нарушения ритма и проводимости сердца [5], риск развития которых существенно увеличивается на фоне приема других кардиотропных препаратов [6] и при наличии у пациентов сопутствующей сердечной патологии [5]. Известно, что при гликозидной интоксикации могут развиваться различные виды аритмий [5, 7], однако особенности их развития в зависимости от дозы гликозида при тяжелых интоксикациях остаются мало изученными.

Цель исследования. Исследовать особенности развития нарушений ритма и проводимости при тяжелых интоксикациях дигоксином.

Материалы и методы. Исследование проводили на кроликах-самцах породы Шиншилла весом 2,5-3 кг (ФГУП «ПЛЖ «Рапполово», Ленинградская область). Использовали субстанцию дигоксина (Sigma-Aldrich, США). Дигоксин вводили внутривенно в виде водного раствора в дозах 2,1 мг/кг (ЛД₁₆) и 2,3 мг/кг (ЛД₅₀). По данным электрокардиографии (ЭКГ) оценивали показатели продолжительности зубцов, сегментов, интервалов, составляющих сердечный комплекс, регистрировали нарушения ритма и проводимости сердца. Запись ЭКГ выполняли у наркотизированных животных (Золетил, 25 мг/кг) с момента введения гликозида и до гибели животного или до устойчивого восстановления правильного синусового (верхнепредсердного) ритма.

Статистическую обработку результатов проводили методами непараметрической статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 в операционной среде Windows 7. При сравнении двух зависимых групп использовали критерий Уилкоксона. Для качественного анализа применяли таблицы Генеса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Вне зависимости от дозы через 30 мин после введения гликозида у большинства животных определяли характерные изменения значений продолжительности зубцов, интервалов и комплексов на ЭКГ, а также частоты ритма (таблица 1).

Таблица 1

Показатели ЭКГ у кроликов через 30 мин после внутривенного введения дигоксина в дозе ЛД₁₆ и ЛД₅₀, (n=10)

Доза, мг/кг	Срок исследования	Показатели ЭКГ						
		Частота ритма, мин ⁻¹	R-R, мс	P, мс	PQ, мс	QRS, мс	QT, мс	QTс, мс (Базета)
2,1 (ЛД ₁₆)	Фон	303,5 [292,7; 319,7]	197,5 [188,0; 204,7]	36 [34,5; 36,5]	49,5 [47,2; 51,5]	52,5 [51,5; 53]	145,5 [144,5; 147,2]	162,6 [162,4; 166,0]
	30 мин	295 [279,2; 303,2]	203 [197,2; 215,7]	43,5* [42,5; 44]	60,05* [58,75; 62,5]	51,5 [50,7; 52,2]	144 [141,7; 147,7]	159,2* [158,2; 159,8]
	Изменения относительно фона	- 8,5	+ 5,5	+ 7,5	+ 10,5	- 1	- 1,5	- 3,38
2,3 (ЛД ₅₀)	Фон	255 [248; 272,2]	235 [221; 241,7]	38 [36,2; 39,5]	55 [51,75; 58]	53,5 [50,2; 54]	157 [152,2; 159,2]	161,9 [161,4; 162,5]
	30 мин	230* [215,5; 239,2]	261* [250,5; 283,5]	41,5* [40,7; 42,5]	61* [59,75; 63]	51,5 [48,5; 53]	153 [153; 157,2]	150,3* [148,3; 152,7]
	Изменения относительно фона	- 25	+ 26	+ 3,5	+ 6	- 2	- 4	- 11,5

Примечание: *- различия значимы по сравнению с фоном (тест Уилкоксона, p<0,05)

После введения дигоксина в дозе ЛД₁₆ частота ритма и продолжительность интервала RR не изменялись. В дозе ЛД₅₀ наблюдали статистически значимое урежение синусового ритма. Закономерно, вместе с уменьшением частоты ритма наблюдали увеличение интервала RR (p<0,05). В исследуемом диапазоне доз наблюдали достоверное по сравнению с фоном увеличение продолжительности зубца P и интервала PQ. При этом продолжительность комплекса QRS и интервала QT существенно не изменялись. Для более точной оценки электрической систолы желудочков рассчитывали значения интервала QTс [8]. Как оказалось, данный показатель дозозависимо снижался по сравнению с

фоновыми значениями на 3,38 мс и 11,5 мс после введения дигоксина в дозе ЛД₁₆ и ЛД₅₀, соответственно. Характерных для гликозидных интоксикаций изменений в виде вогнутого смещения интервала ST ниже изоэлектрической линии у кроликов не наблюдали.

На фоне нарастания выраженности изменений временных показателей зубцов, интервалов и комплексов на ЭКГ через 35-45 мин после введения дигоксина отмечали первые нарушения ритма и проводимости (таблица 2).

Таблица 2

Частота развития (в %) основных нарушений ритма и проводимости у кроликов после внутривенного введения дигоксина в дозе ЛД₁₆ и ЛД₅₀, (n=10)

Доза, мг/кг	Нарушение ритма							Нарушение проводимости			
	Экстрасистолия			Желудочковые ритмы (вне АВ-диссоциации)			Фибрилляция желудочков	АВ-блокады, степень			
	С учетом аллоритмии	Без аллоритмии	Аллоритмии	Брадикардия (брадиаритмия)	Нормокардия	Тахикардия (тахиаритмия)		I	II	Далеко зашедшая (2:1)	III
Фон	0 +10	0 +10	0 +10	0 +10	0 +10	0 +10	0 +10	0 +10	0 +10	0 +10	0 +10
2,1 (ЛД ₁₆)	30 ±15	30 ±15	0 +10	0 +10	20 ±13	0 +10	0 +10	0 +10	0 +10	0 +10	0 +10
2,3 (ЛД ₅₀)	100*# -10	100*# -10	30 ±15	60*# ±16	50* ±17	60*# ±16	60*# ±16	60*# ±16	0 +10	0 +10	0 +10

Примечания: *- различия значимы по сравнению с фоновыми значениями (таблицы Генеса, p≤0,05);
- различия значимы по сравнению со значениями в ЛД₁₆ (таблицы Генеса, p≤0,05)

При внутривенном введении дигоксина в дозе ЛД₁₆ только у некоторых животных регистрировали развитие эктопического желудочкового ритма и желудочковой экстрасистолии. В дозе ЛД₅₀ желудочковую экстрасистолию наблюдали у 100-10 %, эктопические желудочковые ритмы были представлены брадикардией (брадиаритмией) – у 60±16 %, нормокардией (аритмией) – у 50±17 %, тахикардией (тахиаритмией) – у 60±16 % животных (p≤0,05). Нарушения проводимости проявлялись в виде АВ-блокады I степени в 60±16 % случаев (p≤0,05). Фибрилляция желудочков достоверно развивалась у 60±16 % животных и приводила к их гибели через 116,68 [109,8; 125,27] мин.

Было установлено, что при внутривенном введении дигоксина в дозе ЛД₁₆ желудочковая экстрасистолия была представлена редкими одиночными комплексами. В

дозе LD_{50} первичным проявлением аритмического синдрома была желудочковая брадикардия, которая проявлялась на фоне замедленного синусового ритма. Желудочковая брадикардия с прогрессивным урежением частоты создавала предпосылки к развитию желудочковой экстрасистолии. Желудочковые экстрасистолы в начале были представлены одиночными интерполированными и замещающими комплексами. Далее наблюдали нарастание критических характеристик экстрасистол в виде увеличения их частоты и парности (по 2-3 сцепленных экстрасистолических комплекса). В большинстве случаев это приводило к запуску ускоренных эктопических ритмов – желудочковой тахикардии (тахиаритмии), которая, в свою очередь, являлась триггером фибрилляции желудочков. Только в одном случае было отмечено восстановление правильного синусового ритма после развития фибрилляции желудочков.

Выводы. Аритмический синдром при тяжелых интоксикациях дигоксином представлен такими нарушениями ритма и проводимости, как желудочковая экстрасистолия, эктопические желудочковые ритмы (бради-, нормо-, тахикардии), фибрилляция желудочков, неполные атриовентрикулярные блокады. При интоксикациях, вызванных введение дигоксина в минимальной смертельной дозе, аритмический синдром развивается только у отдельных животных в виде редких одиночных экстрасистолических комплексов и одиночных непродолжительных (5-8 комплексов) периодов эктопического желудочкового ритма. После введения гликозида в среднесмертельной дозе основными нарушениями ритма были желудочковая брадикардия и желудочковая экстрасистолия, инициирующая развитие ургентных видов аритмий (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков). Ранним признаком развития нарушений ритма при тяжелых интоксикациях дигоксином может служить снижение продолжительности интервала QTc.

Литература.

1. Суворов А.В., Кауров Я.В., Суворов М.А. Особенности нарушения ритма и проводимости сердца при острых отравлениях кардиотоксическими веществами // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2014. – № 3. – С. 26–30.
2. Яцинюк Б.Б., Сенцов В.Г. Эпидемиологическая структура и клинические особенности течения острых отравлений кардиотропными (кардиотоксическими препаратами) // Научный медицинский вестник Югры. – 2013. – № 1(3). – С. 116–120.
3. Supervía Caparrós A. Immediate and 30 days mortality in digoxin poisoning cases attended in the Hospital Emergency Services of Catalonia, Spain / A. Supervía Caparrós [et al.] // Emergencias. – 2019. – Vol. 31, № 1. – P. 39–42.
4. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 848 с.
5. Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца. Расстройство сердечного ритма и проводимости. Руководство для врачей: четвертое издание, исправленное и дополненное. – СПб.: Фолиант, 2017. – 720 с.
6. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств: третье издание, переработанное и дополненное. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 1536 с.
7. Ma G. Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity / G. Ma [et al.] // J. Emerg. Med. – 2001. Vol. 20, № 2. – P. 145–152.
8. Morissette P. The anesthetized guinea pig: an effective early cardiovascular derisking and lead optimization model / P. Morissette [et al.] // Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. – 2013. – Vol. 68. – P. 137–149.