

Л.А. Громов, проф., П.И. Середа, проф.

ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ТАХИКАРДИИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ АТРОПИНОМ

Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины, г. Киев

Клиническая картина отравления атропином и атропиноподобными веществами (скополамин, амизил, препараты красавки и др.) складывается из психических и соматовегетативных нарушений. Постоянным, выраженным и длительным симптомом интоксикации этими препаратами является тахикардия, которая может приводить к структурным изменениям кардиомиоцитов. Поэтому тахикардия во многомотягощает течение отравления и является одним из лимитирующих факторов физической работоспособности. Кроме того, тахикардия при отравлении атропиноподобными средствами может стать причиной сердечной декомпенсации у детей и лиц пожилого возраста, а также у лиц с приморбидной патологией сердечной деятельности. Все это требует исследования механизмов развития синдрома интоксикации и на этой основе разработки средств лечения тахикардии — одного из облигатных признаков отравления антихолинергическими веществами. Применяемые в настоящее время препараты для лечения психопатологических нарушений при атропиновом атипозе (антихолинэстеразные средства, нейролеп-

тики) не устраняют холинолитическую тахикардию. Не полностью купирует тахикардию и β -блокатор анаприлин, используемый в схеме лечения отравлений м-холиномиметиками. Поэтому изучение нейрогуморальных механизмов развития тахикардии при интоксикации этими веществами является оправданным.

Материалы и методы

Частоту сердечных сокращений (ЧСС) регистрировали электрокардиографически во втором стандартном отведении с использованием электроэнцефалографа. Электрокардиограммы (ЭКГ) записывали в условиях свободного поведения животных.

Содержание катехоламинов — адреналина (А) и норадреналина (НА) в тканях мозга, хромафинной ткани надпочечников и крови белых крыс определяли спектрофлуорометрически на аппарате ME-2A ("NINON KONDEN", Япония) по методу [3, 4].

Операция по вживлению микроканюли в боковые желудочки головного мозга кошек, а также электродов для электролитического разрушения структур заднего гипоталамуса кошек осуществляли по координатам атласа E.Fitkova, J.Marsala [5].

Операцию по перерезке больших чревных нервов, удалению надпочечника и экстирпации мозгового слоя надпочечника (демедуляция) производили по методу [2].

Результаты и обсуждение

Проведенные опыты показали, что при внутримышечном введении атропина в психотоксической дозе (5 мг/кг) у кошек и собак развивается выраженная тахикардия (табл. 1, 2). У кошек ЧСС возрастает почти в два раза и не восстанавливается спустя 24 ч после введения атропина. У собак ЧСС повышается в 2,5–3 раза, но восстанавливается до фонового уровня через 24 ч.

Механизм развития тахикардии при отравлении атропиноподобными веществами обычно объясняют блокадой М-холинорецепторов сердца, снижением тормозного вагусного действия на сердце. В этих условиях превалируют симпатические влияния, вызывая повышение ЧСС.

Однако, согласно данным [1], продолжительность тахикардии не совпадает с длительностью блокады холинорецепторов сердца. Кроме того, не совсем ясен сам механизм активации симпато-адреналовой системы в условиях действия холинолитиков.

Тонкая приспособляемость и надежность функционирования сердца определяется многоконтурными центральными и периферическими механизмами его регуляции. В построении рабочей гипотезы механизма тахикардии мы исходили из следующих положений.

Хромафинные клетки мозгового слоя надпочечников являются наиболее мощным депо катехоламинов в организме. Эти клетки Н-холинореактивны и иннервируются чрев-

Влияние атропина (5 мг/кг)
на частоту сердечных сокращений у кошек (n=6)

Таблица 1

Статистические показатели	Фоновая частота сердечных сокращений (уд./мин)	Время интоксикации					
		30 мин	60 мин	2 ч	3 ч	6 ч	24 ч
M $\pm$ m	146 $\pm$ 10,5	259 $\pm$ 18,3*	259 $\pm$ 18,3*	252 $\pm$ 4,5*	248 $\pm$ 6,4*	244 $\pm$ 5,7*	218 $\pm$ 7,7*
% изменения частоты сердечных сокращений относительно фонового уровня, принятого за 100 %		+77,4	+64,3	+70,4	+70,0	+67,0	+59,3

Примечание: в этой и табл. 2, 3 * - $P < 0,05$ по сравнению с фоновым показателем.

Влияние атропина (5 мг/кг) на частоту сердечных сокращений у собак (n=6)

Статистические показатели	Фоновая частота сердечных сокращений (уд./мин)	Время интоксикации					
		30 мин	60 мин	2 ч	3 ч	6 ч	24 ч
М ± m	83 ± 6,5	232 ± 8,4*	215 ± 9,3*	193 ± 7,2*	178 ± 5,3*	152 ± 8,8*	86 ± 10,3
% изменения частоты сердечных сокращений относительно фонового уровня, принятого за 100 %		+190,2	+159,3	+133,2	+114,0	+83,4	+3,6

ными нервами. Центральные М-холинорецепторы (атропиноподобные вещества) являются сильными либераторами ацетилхолина и пресинаптического депо, в том числе из окончаний чревных нервов. Так как

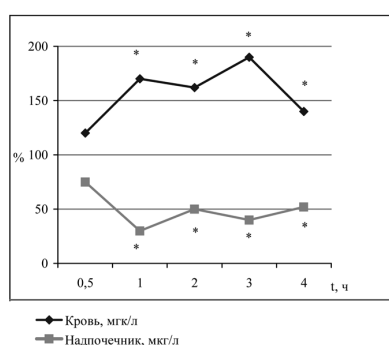


Рис. 1. Влияние атропина (40 мг/кг) на содержание норадреналина в ткани мозгового слоя надпочечников и крови белых крыс

На рис. 1. и рис. 2. * - $P < 0,05$ по сравнению с контролем

(рис.1), что сопровождается повышением их содержания в крови (рис.2). Именно этот процесс является активирующим механизмом адренергического влияния на сердце.

Для подтверждения этого поло-

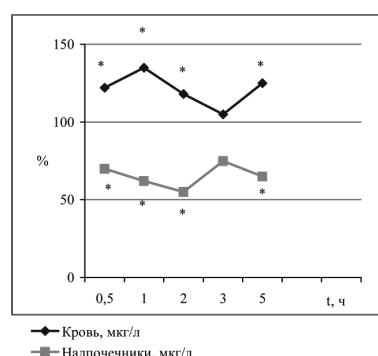


Рис. 2 Влияние атропина (40 мг/кг) на содержание адреналина в ткани мозгового слоя надпочечников и крови белых крыс

М-холинорецепторы не блокируют Н-холинорецепторы, то при их введении выделяющийся ацетилхолин возбуждает Н-холинорецепторы хромафинных клеток надпочечников, что приводит к выбросу катехоламинов в кровеносное русло, которые активируют адренорецепторы сердца, вызывая таким образом учащение сердечных сокращений.

Для экспериментальной проверки этой гипотезы были проведены опыты, направленные на определение уровня адреналина и норадреналина в мозговом слое надпочечников и крови при отравлении атропином.

Опыты проведены на белых крысах, которым внутривенно вводили атропин в психотоксической дозе — 40 мг/кг. Полученные результаты показали, что атропин приводит к выраженному и длительному снижению уровня катехоламинов в мозговом слое надпочечников

в следующей части работы проводили опыты на кошках с денервацией надпочечников путем перерезки чревных нервов и на кошках, у которых предварительно экстерпировали мозговую ткань надпочечников, содержащую адренергические хромафинные клетки. Оперированным таким образом животным внутримышечно вводили атропин в дозе 5 мг/кг и регистрировали частоту сердечных сокращений. Оказалось, что максимальный прирост ЧСС у контрольных животных составлял на 30 мин после введения атропина 77,3%, тогда как у кошек с перерезанными чревными нервами этот прирост составлял 27,7%, а у демедулированных — 24,3%. Через 24 ч эти показатели, соответственно, составляли 59,3%, 16,9% и 12,4%. Следовательно, денервация и демедуляция надпочечников достоверно в 3-4 раза снижа-

ет степень выраженности тахикардии при отравлении атропином.

Полученные данные дают основание считать, что первичной токсикологической реакцией в механизме развития тахикардии при отравлении атропиноподобными веществами является холинорецепторная активация Н-холинорецепторов хромафинных клеток мозгового слоя надпочечников. Это инициирует выброс катехоламинов в кровеносное русло, которое стимулирует адренорецепторы сердца. Именно этот процесс в конечном итоге приводит к повышению ЧСС, т. е. тахикардии.

Следовательно, развитие тахикардии при отравлении атропиноподобными веществами — главным образом, периферический механизм. Об этом свидетельствуют специально проведенные нами опыты, в которых кошкам в боковые желудочки мозга вводили атропин (20–50 и 100 мкг на животное). При этом ни у одного животного (n=7) тахикардия не регистрировалась во временном промежутке от 1 до 90 мин. Опыты, проведенные на изолированном сердце лягушек, показали, что атропин в концентрации 10^{-6} – 10^{-4} М не изменяет ЧСС. Таким образом, прямое действие атропина на сердце и на мозговые структуры не приводит к изменению частоты сердечных сокращений, что свидетельствует в пользу периферического надпочечникового механизма тахикардии при интоксикации атропином.

Верификацией приводимой гипотезы являются результаты опытов, в которых проводили фармакологическую денервацию надпочечников с помощью Н-холинорецепторного (Д-тубокурарина) и ганглиоблокатора (бензогексония).

Опыты проведены на кошках, которым в бедренную вену вводили Д-тубокурарин в дозе 1 мг/кг. Через 30 мин после этого внутримышечно

вводили атропин в дозе 5 мг/кг. Исследования показали, что Д-тубокурарин полностью предупреждает развитие тахикардии при отравлении атропином (табл.3). Этот эффект наступает быстро (через 10 мин) после введения Д-тубокурарина и регистрируется в течение 2 ч наблюдения.

Бензогексоний вводили кошкам внутримышечно (в дозе 5 мг/кг), че-

рез 1ч после введения атропина (5 мг/кг), т.е. на фоне развившейся тахикардии. В такой постановке опытов бензогексоний достоверно снижал выраженность атропиновой тахикардии на 40-50% на протяжении 6 ч наблюдения (табл.4).

Таким образом, фармакологическая денервация надпочечников, также как и хирургическая, вызывает выраженный антитахикардичес-

кий эффект у животных, отравленных атропином.

Катехоламины, которые высвобождаются из хромаффинных клеток надпочечников в кровеносное русло при отравлении атропиноподобными веществами, действуют на адренорецепторы сердца. Поэтому для холинолитической тахикардии логичным было использование β-адреноблокаторов. Опыты, проведен-

Таблица 3

Влияние атропина (5 мг/кг) на частоту сердечных сокращений у кошек на фоне действия Д-тубокурарина (n=5)

Статистические показатели	Фоновая частота сердечных сокращений (уд./мин)	Время интоксикации						
		10 мин	20 мин	30 мин	40 мин	50 мин	60 мин	120 мин
M ± m	180 ± 12,3	169 ± 9,6	166 ± 9,3	166 ± 7,8	157 ± 7,2	154 ± 5,8	147 ± 5,6*	141 ± 8,8*

Таблица 4

Влияние бензогексония (5 мг/кг) на тахикардию у кошек, вызванную введением атропина (5 мг/кг, n=10)

Статистические показатели	Фоновая частота сердечных сокращений (уд./мин)	Время интоксикации								
		60 мин после атропина	Введение лечебного препарата	70 мин	80 мин	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч
M ± m	142 ± 12,3	257 ± 7,9	Бензогексоний - 5 мг/кг	211 ± 9,9	200 ± 10,4	194 ± 8,8	201 ± 7,4	202 ± 8,4	199 ± 8,9	204 ± 7,7
P*	—	< 0,05	—	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
P**	—	—	—	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
% изменения частоты сердечных сокращений относительно фонового показателя, принятого за 100 %		+81,0	—	+48,6	+40,8	+36,6	+41,5	+42,3	+40,1	+43,7

Примечания: в этой и табл. 5, 6 1. P* - относительно фонового показателя частоты сердечных сокращений ; 2. P** - относительно частоты сердечных сокращений через 60 мин интоксикации.

Таблица 5

Влияние анаприлина (2 мг/кг) на динамику тахикардии у кошек, вызванную введением атропина (5 мг/кг, n=10)

Статистические показатели	Фоновая частота сердечных сокращений (уд./мин)	Время интоксикации								
		60 мин после атропина	Введение лечебного препарата	70 мин	80 мин	2 ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч
M ± m	142 ± 12,3	226 ± 11,0	Анаприлин — 2 мг/кг	176 ± 9,7	170 ± 6,7	164 ± 8,1	167 ± 11,1	176 ± 8,0	180 ± 8,1	185 ± 7,6
P*	—	< 0,05	—	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
P**	—	—	—	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
% изменения частоты сердечных сокращений относительно фонового показателя, принятого за 100 %		+76,5	—	37,5	32,8	28,1	+30,4	+37,5	+40,6	+44,5

**Терапевтический эффект комбинации: бензогексоний (5 мг/кг) + анаприлин (2 мг/кг)
при тахикардии у кошек, отравленных атропином (5 мг/кг, n=8)**

Статистические показатели	Фоновая частота сердечных сокращений (уд./мин)	Время интоксикации								
		60 мин после атропина	Введение лечебного препарата	70 мин	2 ч	3 ч	5 ч	7 ч	9 ч	24 ч
M ± m	127 ± 12,7	208 ± 12,9	Бензогексоний — 5 мг/кг + Анаприлин — 2 мг/кг	153±4,6	142±5,4	142±7,4	152±8,0	156±7,2	150±7,5	192±5,3
P*	—	< 0,05	—	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
P**	—	—	—	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
% изменения частоты сердечных сокращений относительно фонового показателя, принятого за 100 %		+64,0	—	+20,4	+12,4	+12,4	+20,4	+22,0	+18,1	+51,2

ные на кошках, показали, что внутримышечно введенный анаприлин в дозе 2мг/кг на фоне отравления атропином (5мг/кг) достоверно снижает выраженность тахикардии (табл.5). При этом анаприлин, также как и бензогексоний, достоверно снижая холинолитическую тахикардию, полностью не купирует этот симптом интоксикации. В связи с

этим были проведены опыты, в которых исследовали совместное влияние бензогексония с анаприлином на тахикардию, которая развивается при отравлении атропином.

Анаприлин (2мг/кг) и бензогексоний (5мг/кг) вводили кошкам через 1 ч после введения атропина, на фоне развившейся тахикардии. Результаты опытов показали, что совместное

действие бензогексония с анаприлином купирует атропиновую тахикардию (табл.6). Это является экспериментальным обоснованием для рекомендации совместного применения бензогексония с анаприлином для купирования тахикардии в схеме лечения отравлений атропиноподобными средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калугина Л.Д., Сухова Г.С., Удельнов М.Г. О нервном механизме тахикардии, вызванной введением атропина // Научные доклады высшей школы. Биол. науки. — 1978. — №10. — С.66 — 69.
2. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Практикум по оперативной хирургии. — М. Медицина, 1971. — 271с.
3. Матлина Е.М., Рахманова Г.В. Метод определения адреналина, норадреналина, дофамина и ДОФА в тканях / Клиническая биохимия катехоламинов. — М., 1967. — С.73 — 76.
4. Euler V.S., Lishojko F. Improved technique for the fluorimetric estimation of catecholamines // Acta Physiol. Scand. — 1961. — V.51. — P.348 — 353.
5. Fitkova E., Marsala J. Stereotaxic podkrovovych struktur mozku krusy, kralika a kochky. Praga, 1965. — 125p.

Л.А.Громов, П.І.Серета

ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ ТАХІКАРДІЇ ПРИ ОТРУЄННІ АТРОПІНОМ

Запропонована гіпотеза, згідно якої механізм розвитку тахикардії при отруєнні атропіноподібними речовинами пов'язаний з холінергічною стимуляцією Н-холінорецепторів хромафінних клітин мозкового шару наднирників, що призводить до вибору катехоламінів у кровоносне русло, які активують адренорецептори серця і, таким чином, підвищують частоту серцевих скорочень.

Експериментальним підтвердженням зазначеної гіпотези слугують результати досліджень, які показали, що атропін у психотоксичній дозі (40 мг/кг, в/м) знижує вміст адреналіну та норадреналіну у мозковому шарі наднирників білих щурів з одночасним збільшенням їх рівню в крові. Перерізання очереви нервів, які інervують наднирники, а також екстирпація мозкового шару наднирників у котів, отруєних атропіном у психотоксичній дозі (5 мг/кг, в/м), попереджує розвиток тахикардії. Розвиток тахикардії попереджує і фармакологічна денервація наднирників за допомогою блокуатора Н-холінорецепторів Д-тубокураріна та гангліоблокуатора бензогексонія.

Сумісне введення бензогексонію і адреноблокуатора анаприліну повністю попереджує атропінову тахикардію, тому ця комбінація пропонується для застосування у схемі лікування отруєння атропіноподібними засобами.

L.A. Gromov, P.I. Sereda

PATHOGENESIS AND TREATMENT OF TACHYCARDIA CAUSED BY ATROPINE POISONING

The hypothesis explaining mechanisms of tachycardia development following the poisoning with atropine-like substances is postulated. According to it the development of tachycardia is the result of cholinergic stimulation of H-cholinoreceptors of the chromaffine cells of suprarenal glands' cortical layer, which leads to the release of catecholamines into blood causing the activation of heart adrenoreceptors which leads to the increase in rate heart + tachycardia.

The results of our study are an experimental confirmation of this hypothesis. It was shown that atropine in psychotoxic dose (40 mg/kg, intramuscular) causes decrease of adrenaline and noradrenaline in cortical layer of suprarenal glands which is accompanied by simultaneous increase of their level in blood. Cutting of abdominal nerve which innervates suprarenal glands as well as the extraction of the cortical layer of suprarenal glands in cats poisoned with atropine (5 mg/kg, intramuscular) prevents tachycardia development. The development of tachycardia could be prevented by pharmacologic denervation of suprarenal glands using H-cholinoreceptor blocker — D-tubocurarine and ganglioblocker benzohehexonium.

Simultaneous administration of benzohehexonium with adrenergic blocker anapriline totally eliminates atropine caused tachycardia, that is why this combination is recommended for usage in the treatment scheme of the poisoning caused by atropine-like substances.