

Нарушения ритма и проводимости сердца при острых отравлениях кардиотоксическими веществами

© 2022. Е. Г. Кручинин¹, В. А. Мясников¹, М. А. Тюнин¹, А. А. Ельцов¹,
Н. С. Юдина¹, И. В. Перельгин²

¹Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта,
Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Кручинин Евгений Геннадьевич, Kruchinin81John@yandex.ru

АННОТАЦИЯ. Наше исследование посвящено проблеме отравлений кардиотоксическими веществами. Актуальность исследования подтверждена в ходе анализа материалов литературных источников о том, что в последние десятилетия отравления кардиотоксическими веществами в ходе оказания медицинской помощи пациентам стали основной причиной преждевременной смертности во всем мире.

В настоящее время в структуре отравлений выделяют несколько классов соединений как медицинского, так и немедицинского назначения, обладающих кардиотоксическим действием. Структура острых отравлений сильно различается в различных регионах, особенно между развитыми и развивающимися странами, а также в городской и сельской местности и зависит от социально-экономического статуса, культурных обычаев, промышленного и сельскохозяйственного развития в регионе.

Данные, полученные в ходе исследования показали, что токсическое действие различных представителей класса кардиотоксикантов включают прямое (действие на сердце, сосуды или нервную систему) и опосредованное действие яда, связанное с различными метаболическими нарушениями (гипоксия, ацидоз, электролитные расстройства), а тяжесть состояния пострадавших определяют urgentные токсические аритмии, которые усугубляют течение токсического процесса и чаще всего приводят к внезапной смерти, что подтверждает актуальность исследования механизмов токсических нарушений ритма и проводимости.

Целью настоящего исследования стало изучение особенностей нарушений ритма и проводимости при отравлениях веществами кардиотропного действия.

В ходе исследования решены следующие научные задачи: установлены изменения электрокардиографической картины и механизмы кардиотоксического действия веществ, наиболее часто встречающихся в структуре отравлений, обобщены сведения об их токсических дозах (концентрациях).

По-нашему мнению, знание структуры отравлений, топической симптоматики, механизмов формирования их эффектов является залогом своевременного выполнения мероприятий по оказанию медицинской помощи пострадавшим.

Результаты проведенного исследования могут иметь практическое значение для алгоритма и объема определения мер различных видов медицинской помощи при отравлениях кардиотоксическими веществами медицинского и немедицинского назначения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острые отравления; медицинская помощь; кардиотоксическое действие; нарушение ритма и проводимости; кардиотоксические вещества медицинского и немедицинского назначения; трициклические антидепрессанты; нейролептики; барбитураты; фосфорорганические соединения; сердечные гликозиды; алкалоиды; антиаритмические препараты; адреноблокаторы; хлорированные углеводороды; вещества прижигающего действия

СОКРАЩЕНИЯ:

ТАД – трициклические антидепрессанты; ФОС – фосфорорганические соединения; СГ – сердечные гликозиды; ДХЭ – дихлорэтан; ХУ – хлорированные углеводороды; ГАМК – γ-аминомасляная кислота; MAO – моноаминоксидаза; АТФ – аденозинтрифосфат; ЦНС – центральная нервная система; ЧСС – частота сердечных сокращений; Na⁺ – ион натрия; K⁺ – ион калия; Ca²⁺ – ион кальция; Mg²⁺ – ион магния; ЭКГ – электрокардиография; P – зубец P; PQ (PR) – интервал PQ (PR); QT – интервал QT; QRS – комплекс QRS; ST – сегмент ST; T – зубец T; U – зубец U; ПД – потенциал действия; РП – рефрактерный период; СА-узел – синоаурикулярный узел; АВ-узел – атриовентрикулярный узел; АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада.

ВВЕДЕНИЕ

Острые химические отравления представляют собой общемировую проблему. В последние десятилетия они стали основной причиной преждевременной смертности во всем мире. Структура острых отравлений сильно различается в различных регионах, особенно между развитыми и развивающимися странами, а также в городской и сельской местности и зависит от социально-экономического статуса, культурных обычаев, промышленного и сельскохозяйственного развития в регионе [1, 2].

Так, например, по данным Управления Роспотребнадзора в Республике Марий Эл, группа болезней «травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин» на протяжении десяти лет занимает второе место в структуре общей заболеваемости и третье – смертности населения Республики Марий Эл, составляя в 2016 году 10717,3 и 165,4 случаев на 100 тыс. населения, соответственно. При невысокой доле в структуре данной группы острых отравлений химической этиологии (в зависимости от года 0,3–1,2%) летальные исходы при них составляли 14–20,4% от всех случаев последствий внешних причин [3].

Основными причинами отравлений являются бытовые (ошибочный прием, передозировки лекарственных средств) и привычные (токсикомании и наркомании), однако велика доля и суицидальных случаев.

По данным Ю. Н. Остапенко и соавторов [4], Б. А. Курляндского [5] в Российской Федерации острая химическая травма является ведущим неинфекционным заболеванием, приводящим к преждевременной смерти [6]. Важно отметить, что в настоящее время система специализированной медицинской помощи при острых отравлениях охватывает не более 50% населения [7].

В структуре отравлений выделяют несколько классов соединений как медицинского, так и немедицинского назначения, обладающих кардиотоксическим действием. Одним из кардиотоксических эффектов веществ является нарушение ритма и проводимости сердца. К таким соединениям относят некоторые медикаменты (трициклические антидепрессанты, сердечные гликозиды, антиаритмические препараты, нейролептики, барбитураты, β -адреноблокаторы, α -адреномиметики) [8], ряд растительных алкалоидов (вератрин, аконитин), фосфорорганические соединения [9], вещества прижигающего действия (уксусная кислота) и некоторые другие [10, 11].

Тяжелые токсические аритмии, вызванные указанными классами соединений, усугубляют течение токсического процесса и чаще всего приводят к внезапной смерти, что подтверждает актуальность исследования механизмов токсических нарушений ритма и проводимости [11, 12].

Несмотря на достижения современной медицины, проблема отравлений кардиотоксическими веществами среди населения остается актуальной. Знание структуры отравлений, топической симптоматики, механизмов формирования их эффектов является залогом своевременного выполнения мероприятий по оказанию медицинской помощи пострадавшим.

Целью настоящего исследования стало изучение особенностей нарушений ритма и проводимости при отравлениях веществами кардиотропного действия.

В ходе исследования решены следующие научные задачи: установлены изменения электрокардиографической картины и механизмы кардиотоксического действия веществ, наиболее часто встречающихся в структуре отравлений, обобщены сведения об их токсических дозах (концентрациях).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наше теоретическое исследование основано на практическом анализе эмпирических данных документов и научных работ по медико-биологическому и фармацевтическому направлениям, посвященных нарушениям ритма и проводимости сердца при острых отравлениях кардиотоксическими веществами.

Структурно-функциональный анализ авторами применялся при изучении, опубликованных в цифровых онлайн-ресурсах реферативных и полнотекстовых баз с материалами результатов лечебно-диагностической работы; инфографики и научных статей.

Авторы также использовали классические методы статистического анализа накопленного опыта исследований данной темы: ретроспективный, хронологический, историко-сравнительный, метод актуализации, метод системного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании представлены изменения электрокардиографической картины и механизмы кардиотоксического действия веществ, наиболее часто встречающихся в структуре отравлений.

Трициклические антидепрессанты (ТАД). Антидепрессанты по частоте назначения и использования в медицинской практике среди всех психотропных лекарств в мире занимают второе место после транквилизаторов [13], что обусловлено большой распространенностью депрессий и субдепрессий у населения во всех развитых странах. Несмотря на сравнительно обширный арсенал антидепрессантов, большинство из них, к сожалению, не отвечает современным требованиям к эффективности и особенно к безопасности в условиях клинического применения. Известно, что отравления антидепрессантами протекают крайне тяжело и в ряде случаев могут привести к смертельным исходам. Наибольшей токсичностью обладают трициклические антидепрессанты и классические ингибиторы моноаминоксидазы (МАО). ТАД имеют очень малую широту терапевтического действия, что делает их чрезвычайно опасным классом веществ, отравления которым характеризуются высокой летальностью – до 26% случаев. ТАД вызывают кардиотоксический эффект у человека в дозе более 10 мг/кг. Доза равная 35 мг/кг расценивается как средняя смертельная, а 50 мг/кг – абсолютно смертельная [11]. Наиболее характерными ЭКГ-признаками кардиотоксического действия данного класса препаратов считают удлинение интервалов PQ (PR), QT, расширение комплекса QRS, блокада ножек пучка Гиса, неспецифические изменения зубца P [13]. Так, например, считается, что расширенный более 100 мс комплекс QRS свидетельствует о высокой концентрации amitriptилина в крови (>1мг/л) [11, 14].

У больных с легкой степенью отравления нарушения ритма характеризуются синусовой тахикардией, но в ряде случаев регистрируется брадикардия и чередующиеся тахи-брадиритмы. При отравлениях антидепрессантами средней и тяжелой степени описывают предсердные и узловые пароксизмальные тахикардии, в том числе с аберрантными желудочковыми комплексами, трепетание и фибрилляцию предсердий, преждевременные желудочковые комплексы, желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков, идиовентрикулярный ритм, АВ-блокады различных степеней и нарушение внутривентрикулярной проводимости [13].

Основные проявления токсического действия на миокард выражены на протяжении первых 12 часов, но могут развиваться в течение первых 6 суток после отравления [13].

Механизм кардиотоксического действия ТАД связан с блокированием быстрых натриевых каналов возбудимых мембран, в связи с чем снижается максимальная скорость деполяризации и замедляется проводимость в фазу О потенциала действия (ПД) [15].

В желудочках ТАД уменьшают длительность ПД и укорачивают рефрактерный период (РП) желудочковых кардиомиоцитов, подавляют возбудимость волокон Пуркинье и частоту их спонтанной активности, не влияя на потенциал покоя [11]. В предсердиях ТАД, наоборот, увеличивают длительность ПД и РП [16].

Существует мнение, что ТАД ингибируют Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы [15]. Помимо этого, описано подавление ТАД синтеза АТФ, активности транспортных Na^{+} , K^{+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависимых АТФаз, разобщение окислительного фосфорилирования и изменение липидной части клеточных мембран. Однако токсическое поражение сердца не связывают с этими механизмами. Установлено, что кардиотоксическое действие ТАД, и, в частности, амитриптилина является следствием как блокирования обратного захвата нейротрансмиттеров в пресинаптических окончаниях ЦНС, так и блокады α -адренергических рецепторов, а также антихолин- и антигистаминергических механизмов [11].

Фосфорорганические соединения (ФОС: карбофос, хлорофос и др.). В силу особенностей механизмов действия также могут быть рассмотрены в качестве веществ кардиотоксического действия. Группа имеет высокую частоту отравлений и представлена карбофосом и хлорофосом.

Принято считать, что наиболее патогномичными ЭКГ-признаками токсического поражения сердца ФОС являются удлинение P, PQ, QT, смещение книзу сегмента ST, уменьшение, уплощение и инверсия зубца T [17]. Показано, что при отравлении ФОС нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы носят двухфазный характер. Первый этап токсического процесса проявляется синусовой тахикардией и нарушением проводимости в сердце. Данные нарушения, вероятно, обусловлены непосредственным воздействием ФОС на структуры продолговатого мозга, симпатические ганглии, хеморецепторы каротидных зон и мозговое вещество надпочечников [18]. Относительно быстрое истощение надпочечников и возникающая адаптация организма, а также нарастание мускариноподобных эффектов приводит

к замедлению ЧСС. В ряде случаев в этот момент может развиваться токсигенный коллапс и остановка сердца. Во второй стадии токсического процесса отмечается брадикардия, частичная или полная АВ-блокада. Важно отметить, что брадикардия создает благоприятные условия для проявления активности патологических очагов возбуждения [17]. Помимо этого, в течение первых 15 дней после отравления возможно внезапное появление различных аритмий (желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, фибрилляции желудочков) [19].

Патогенез нарушения ритма и проводимости при отравлении ФОС весьма многообразен и окончательно не изучен. Считается, что токсическое действие ФОС обусловлено перевозбуждением M- и H-холинорецепторов ЦНС и вегетативных ганглиев, вследствие ингибирования ацетилхолинэстеразы, которое приводит к дезинтеграции регулярной функции; прямым или опосредованным действием яда на проводящую систему сердца; а также повышением содержания в крови и миокарде катехоламинов. Указанные выше патологические реакции в большей или меньшей степени приводят к нарушению функций ионных каналов, тем самым уменьшая или повышая возбудимость соответствующих мембран [17, 20].

Описаны также предсердные холинчувствительные каналы, которые открываются в присутствии M-холиномиметика, что обеспечивает эффект уменьшения ЧСС, подобный тому, который характерен при раздражении блуждающего нерва [21].

Ряд авторов указывает, что аритмии, вызванные токсическим воздействием, формируются вторично вокруг образовавшихся гипоксических, некротических и дистрофических участков миокарда по механизму re-entry [17].

Учитывая вышеизложенное, механизм аритмогенного действия ФОС может явиться следствием выраженной гиперкатехолаемии и возбуждения постсинаптических H-холинорецепторов в ганглиях на первом этапе развития токсического процесса и нарастающего перевозбуждения M-холинэргических структур и формирования путей re-entry вокруг очагов дистрофии на втором.

Сердечные гликозиды (СГ). Среди препаратов группы СГ всесторонне, как причина дигиталисной интоксикации, изучен дигоксин. Показано, что кардиотоксический эффект возникает при его концентрации в крови 2 нг/мл и выше [22], а при сопутствующей сердечной патологии обозначенный порог может существенно снижаться. Так, например, у больных с острым инфарктом миокарда дигиталисная интоксикация может наблюдаться при концентрации дигоксина в плазме 0,48 нг/мл [23].

Принято считать, что ЭКГ-признаками кардиально-го действия сердечных гликозидов являются урежение ЧСС, увеличение интервала PQ (PR), увеличение интервала RR, укорочение интервала QT, депрессия сегмента ST [24]. Однако по мнению М. С. Кушаковского, эти признаки не стоит относить к токсической дигитализации. Он считает, что её проявления начинаются тогда, когда к перечисленным признакам присоединяются различные аритмии и блокады [23].

Важно отметить, что нарушения ритма и проводимости при гликозидной интоксикации многообразны и зачастую являются основными признаками отравления, а в 60–65% случаев единственными [25]. Установлено, что наиболее часто регистрируют желудочковую экстрасистолию, включая аллоритмию по типу би- и тригеминии, АВ-узловые блокады I степени. Однако для желудочковых экстрасистол характерен ряд особенностей: полиморфность и монотопность [23]. Аллоритмии рядом авторов рассматриваются, как патогномоничные ЭКГ-признаки отравлений СГ [26]. Не редки ускоренные АВ-ритмы, предсердная пароксизмальная тахикардия с АВ-блокадой II степени, описанная В. Lown и S. Levine в 1958 г. как «тахикардия дигиталисной интоксикации» и двунаправленная (неверетенообразная) желудочковая тахикардия с чередующимися аберрациями по левой и правой ножке пучка Гиса. Последнюю также считают патогномоничным для этих отравлений нарушением ритма сердца [23].

Патогенетические особенности СГ определяются их особенностью, связываясь с Na^+/K^+ -АТФазой, блокировать ее, вследствие чего возрастает внутриклеточная концентрация Na^+ , которая в свою очередь приводит к активации работы Na^+/H^+ - и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменников. Также активируется выход в цитоплазму внутриклеточного кальция из саркоплазматического ретикулюма [27].

С повышенным уровнем Ca^{2+} связывают большинство тяжелых нарушений ритма, вызванных токсическим действием СГ. Электрофизиологический механизм их развития имеет триггерную основу и связан с усилением задержанных постдеполяризаций [28]. Экспериментально доказано, что увеличение амплитуды задержанных постдеполяризаций происходит тогда, когда в клетках повышается концентрация Ca^{2+} . Медленный входящий кальциевый ток не втянут непосредственно в процесс кардиотоксического действия. Задержанные постдеполяризации генерируются транзитным входящим током, переносимым ионами Na^+ и частично K^+ , но регулируемым внутриклеточной концентрацией Ca^{2+} , на которую влияет входение ионов Ca^{2+} [23].

Принципиально иным путем формирования дигиталисных аритмий является механизм re-entry. Кардиотоксический эффект развивается поскольку дигитализация обеспечивает для этого все необходимые электрофизиологические предпосылки: замедление проводимости, укорочение периода рефрактерности, одностороннюю блокаду одного из каналов re-entry [29]. Такие условия наиболее часто формируются в расширенном, гипертрофированном, перегруженном миокарде. Показано, что свойственные дигитализации нарушения проводимости, в частности в СА- и АВ-узле, связаны как с прямым воздействием гликозида, так и со стимуляцией блуждающего нерва [23].

Механизм кардиогенной гибели реализуется через фибрилляцию желудочков. В её основе лежит циркуляция возбуждения в множественных десинхронизированных петлях micro-re-entry [27], образование которых связано с неравномерностью и неполнотой реполяризации в различных участках миокарда, дисперсией рефрактерности и замедлением проводимости [23].

Аконитин. Старейшим из известных токсинов алкалоидной структуры, обладающий кардиотоксическим действием, является аконитин. Белый кристаллический порошок, получаемый из многолетних травянистых ядовитых растений рода *Aconitum* семейства Лютиковые (*Ranunculaceae*), широко распространенных во многих регионах мира [11].

Аконит доступен для населения и широко используется при лечении патологии суставов и, по некоторым данным, злокачественных опухолей [30]. Важно отметить, что аконит является чрезвычайно токсичным веществом и может служить причиной тяжелых отравлений в малых дозах. Отравления токсином крайне трудно диагностируются [30]. Известно, что кардиотоксическое действие аконита каракольского при пероральном регистрируется уже в дозе 5 мг/кг [11].

При отравлении аконитином в ЭКГ-картине наблюдаются урежение ЧСС, увеличение интервала PQ (PR), RR, укорочение интервала QT [31].

Нарушения ритма и проводимости характеризуются полиморфизмом и предсталины желудочковой экстрасистолией, желудочковой тахикардией, фибрилляцией желудочков, СА- и АВ-блокадами. Смерть наступает при сохранившемся сознании от паралича дыхания и фибрилляции желудочков [31].

Механизм токсического действия аконитина частично схож с таковым при интоксикации СГ и основан на связывании его молекулы с натриевыми каналами возбуждаемых тканей, увеличивая время их открытого состояния, что приводит к вхождению значительного количества избыточных ионов натрия в цитозоль. Повышение их концентрации сопровождается увеличением входа ионов кальция за счет системы обмена $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы и кальциевых каналов L-типа, что обуславливает короткий инотропный эффект. Далее с нарастанием уровня внутриклеточного Ca^{2+} повышается локальная триггерная активность, что приводит к возникновению сердечных аритмий [32]. Электрофизиологический механизм индукции аритмии связан с отсроченной постдеполяризацией и ранней деполяризацией [30].

В 1975 году индийским ученым Б. В. Телангом экспериментальным путем было также доказано, что механизм аконитиновой аритмии сердца также связан с возбуждением центральных адренорецепторов на дне четвертого мозгового желудочка [32].

Аритмогенное действие аконитина также частично связано с его холинолитическим (антихолинергическим) эффектом на *n. vagus* [30]. Так, повышение концентрации Ca^{2+} в нейронах стимулирует высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель, повышая активность блуждающего нерва, что приводит к развитию отрицательного хроно- и дромотропного эффекта [33].

Вератридин. Наиболее распространёнными среди отравлений ядовитыми растениями являются интоксикации алкалоидами вератрина, содержащимися в черемиче (*Veratrum album*, *Veratrum lobelianum* Bernh). По данным ряда официальных источников, наиболее частыми причинами отравлений явились: употребление черемичной воды или настойки с целью алкогольного опьянения, водного отвара корней «Кукольника (лекарственного)», препарата «Калми». Установлено, что кардиотоксическая

доза спиртовой настойки черемицы – 30 г, водной – 150 г [34, 35], при этом концентрация вератридина в крови при смертельных отравлениях определяется в диапазоне от 0,17 до 0,4 мкг/л [11].

Электрокардиографически токсическое действие вератридина проявляется урежением ЧСС, увеличением интервалов PQ (PR), RR и укорочением интервала QT. В структуре нарушения ритма и проводимости доминируют синусовая брадикардия, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, СА- и АВ-блокады [11].

Механизм токсического действия вератридина реализуется через открытие натриевых каналов, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации Na^+ и затем Ca^{2+} . Показано, что при повышении скорости входа Na^+ в клетку под действием вератридина в 5 раз, начальная скорость поступления Ca^{2+} увеличивается в 25 раз [11]. Также алкалоиды вератрина блокируют медленные потенциал-зависимые кальциевые каналы в том же диапазоне концентраций, в котором они активируют натриевые каналы [36]. Кроме того, токсические хронотропные эффекты вератридина реализуются через вегетативную нервную систему. Существует мнение, что вератридин действует на центры блуждающего нерва в продолговатом мозге [37].

Антиаритмические препараты. Проаритмогенные эффекты свойственны в разной степени практически всем противоаритмическим средствам [23]. Механизм проаритмогенного действия антиаритмических препаратов мало изучен. Учитывая, что аритмогенный эффект препаратов чаще проявляется у больных с тяжелыми аритмиями и нарушенной функцией левого желудочка, можно полагать, что имеют значение, с одной стороны, структурные изменения миокарда и наличие на этом фоне его электрической нестабильности, а с другой стороны, определенные фармакологические и электрофизиологические свойства самих препаратов [38]. Другими факторами, способствующими проаритмическому эффекту, являются ишемия миокарда, метаболические изменения и катехоламины (роль триггера), а также такие свойства антиаритмических препаратов, как нарушения ими проводимости и рефрактерности миокарда, что приводит к усилению механизма re-entry и, следовательно, к появлению либо усилению соответствующих аритмий. Факторами, предрасполагающими к проаритмическому эффекту, можно также считать нарушения электролитного тока в ионных каналах, изменение pH в миокарде, изменение тонуса вегетативной нервной системы [28].

К противоаритмическим препаратам I класса относят разные по структуре и группам соединения, блокирующие Na^+ -каналы клеточной мембраны, тормозящие скорость начальной деполяризации клеток с быстрым электрическим ответом [23]. Приведем в качестве примера кардиотоксические эффекты наиболее известных антиаритмических препаратов различных групп.

Препарат IA-класса – хинидин, даже при правильном назначении у 1–10% вызывает проаритмогенное действие. Эти эффекты проявляются при его концентрации в плазме крови более 7 мг/л [23] и представлены такими нарушениями ритма и проводимости как двунаправленная веретенообразная желудочковая тахикардия, фибрил-

ляция желудочков, блокады ножек пучка Гиса, дистальные АВ-блокады, угнетение функции синусового узла у больных с синдромом слабости синусового узла [39].

Хининовые нарушения ритма и проводимости регистрируются на фоне расширенного комплекса QRS и удлиненного более чем на 25% от должного QT. Также регистрируют расширение зубца P, удлинение PQ, уплощение зубца T, смещение к низу ST и увеличение зубца U [23].

Препарат IB-класса – лидокаин по сравнению с препаратами смежных подклассов проаритмогенное действие оказывает. При интоксикации, возникающей при концентрации препарата в крови более 5 мг/мл, на первый план выходят повреждения ЦНС. Высокие дозы замедляют проведение в системе Гиса-Пуркинье. Описаны редкие случаи дистальной АВ-блокады [23], брадикардии и остановки синусового узла [28].

Препарат IC-класса – флекаинид обладает выраженными аритмогенными свойствами. Аритмогенные эффекты флеканида регистрируются у 2,2–9% больных, особенно после инфаркта миокарда. Токсическое действие препарата проявляется на ЭКГ удлинением интервала PQ, QT, уширением комплекса QRS, развитием полиморфной желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков [40, 23], брадикардии, временной или стойкой остановки синусового узла, желудочковой асистолии [28].

Механизм проаритмогенного действия препаратов подкласса IA основан на торможении Na -тока (фазы 0 и 3 ПД), в связи с чем замедляется проводимость в предсердиях и желудочках, увеличивается ЭРП и интервал QT [28, 23].

Препараты подкласса IB слабее вышеописанных воздействуют на фазу 0 ПД. Укорочение периода реполяризации и всего ПД связывают с блокированием входящего Na -тока в фазе 2, в связи с чем сокращаются фазы рефрактерности и интервал QT. Препараты подкласса IC, наоборот, резко угнетают фазу 0 ПД, слабо влияют на реполяризацию и длительность ПД. Даже в низких концентрациях препараты этого класса значительно замедляют проводимость, однако рефрактерность и продолжительность QT изменяются мало. Проаритмогенное действие, в частности способность вызывать приступы устойчивой полиморфной желудочковой тахикардии, возрастает от лидокаина к хинидину и флекаиниду [28, 23]. Полиморфная желудочковая тахикардия достаточно часто переходит в фибрилляцию желудочков и заканчивается гибелью больного [38].

Острые отравления противоаритмическими препаратами класса II – блокаторами β-адренорецепторов (пропранолол, атенолол, метопролол) ассоциируются с брадикардией [28]. Частота сердечного ритма 38 ударов в мин с приступами Моргани-Эдемса-Стокса описана даже при терапевтическом назначении пропранолола [41]. В токсических концентрациях данный класс препаратов способен вызывать и усугублять существующие СА- и АВ-блокады [39].

В токсических дозах β-блокаторы снижают максимальную скорость деполяризации, понижают амплитуду ПД и укорачивают его продолжительность за счет фазы 2, особенно, если автоматизм клеток СА-узла и других водителей ритма усилен под воздействием катехоламинов. Активность препаратов основана на их фундаментальном свойстве – блокаде β-адренорецепторов [23].

Среди противоаритмических препаратов класса III выраженным аритмогенным действием обладают так называемые «чистые» препараты. К ним относятся дофетилид, нибентан, d-соталол. ЭКГ-признаками токсического действия нибентана являются снижение амплитуды зубца Т и появление дополнительной волны до окончания формирования зубца Т (на вершине и нисходящем колене). Вызываемое этими препаратами удлинение интервала QT является причиной аритмогенных эффектов, в частности возникновения полиморфной желудочковой тахикардии [23, 29].

«Чистые» препараты увеличивают ПД желудочковых и предсердных клеток за счет увеличения продолжительности фаз 2 и 3 реполяризации. Замедление процесса реполяризации связывают с блокированием K^+ -тока, играющего ключевую роль в осуществлении реполяризации [23].

При острых отравлениях блокаторами кальциевых каналов – противоаритмическими препаратами класса IV, в частности верапамилем, наблюдают брадикардию, узловой ритм, полную атриовентрикулярную блокаду, атриовентрикулярную диссоциацию [42]. Частота возникновения аритмогенных эффектов при лечении больных ими составляет 3,7% [23].

При массивных передозировках пиковая концентрация препарата в плазме составляет соответственно 2,2–2,7 мкг/мл [43].

Механизм токсического действия блокаторов Ca^{2+} -каналов связан с их способностью блокировать медленные Ca^{2+} , Ca^{2+} - Na^+ и Na^+ -каналы. Благодаря этому данный класс препаратов тормозит максимальную скорость деполаризации фазы 0 и его амплитуду клеток с медленным электрическим ответом. К их числу относятся клетки SA- и АВ-узла, а также поврежденные клетки миокарда и волокна Пуркинье [23, 44].

Барбитураты. Острые отравления барбитуратами достаточно часто встречаются в структуре современной токсикологической патологии [45]. Так, среди контингента больных, поступающих в специализированные центры по лечению острых отравлений, удельный вес лиц с отравлениями психофармакологическими соединениями, в том числе производными барбитуровой кислоты, составляет не менее 20–25%, на их долю приходится 3% всех летальных исходов. При тяжелых отравлениях барбитуратами с развитием коматозного состояния уровень летальности увеличивается до 15% даже в условиях применения современных методов интенсивной терапии [46].

Наиболее типичными изменениями ЭКГ при отравлении веществами данной группы являются синусовая тахикардия, увеличение электрической систолы, изменения конечной части желудочкового комплекса (снижение ST ниже изолинии, негативация зубца Т). Указанные изменения отражают дистрофические процессы в миокарде, наиболее часто отмечаются в глубоком коматозном состоянии, имеют динамический характер и полностью обратимы в случае выздоровления больных [47].

Токсическое действие барбитуратов обусловлено ГАМК-миметическим механизмом. Препараты этого класса взаимодействуют с аллостерическим участком ГАМКбензодиазепинбарбитуратного рецепторного комплекса и повышают аффинитет ГАМК к ГАМК-рецепторам.

Это приводит к более длительному открыванию в нейрональных мембранах каналов для ионов хлора и увеличению их поступления в клетку. При этом тормозной эффект ГАМК усиливается [48].

Вещества прижигающего действия. Острые отравления веществами прижигающего действия остаются проблемой, имеющей медицинское, социальное и экономическое значение. Согласно данным ретроспективного анализа причинами острых отравлений жидкостями прижигающего действия в 69% случаев является их случайное употребление, суицидальные отравления составили 31% [45]. Среди соединений, обладающих подобным действием, кислоты являются причиной почти 80% острых отравлений, причем доля отравлений органическими кислотами и, прежде всего, уксусной в России составляет 70–77% [49], а, например, в республике Беларусь колеблется в диапазоне 20,1–51,9% [45]. Хотя в последние годы наметилась тенденция к уменьшению числа отравлений этим ядом, все равно, удельный вес отравлений уксусной кислотой даже в общей структуре отравлений достаточно велик и колеблется от 8 до 10% [50, 51].

При отравлениях уксусной кислотой в первые сутки наблюдают ишемические изменения на ЭКГ в виде депрессии или элевации сегмента ST и отрицательного зубца Т [52]. Нарушения ритма и проводимости представлены пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями ритма, в том числе пароксизмальными тахикардиями и пароксизмами фибрилляций предсердий, аллоритмированными, политопными, парными экстрасистолами, пробежками желудочковой тахикардии. Регистрируют такие нарушения проводимости как АВ-блокады 1–2 степени, СА-блокады 2 степени. Достаточно часто присутствуют комбинированные нарушения ритма и проводимости. [52, 53]. Следует отметить, что у всех больных с ишемическими изменениями на ЭКГ регистрирую те или иные нарушения ритма [52]. Признаки ишемии миокарда и нарушения ритма характеризуются наличием морфологического субстрата в виде его дистрофических и некробиотических изменений, преимущественно левого желудочка, и патоморфологических признаков электрической нестабильности [54].

Острое отравление уксусной кислотой сопровождается выраженным болевым синдромом и массивной плазмопотерей, что приводит к развитию экзотоксического шока [55]. Ввиду чего значительные гемодинамические изменения и нарушения микроциркуляции приводят к серьезным метаболическим сдвигам в миокарде, что может лежать в основе развития сердечных аритмий [55]. Ряд авторов рассматривают отравление уксусной кислотой как проявление тяжелого стресса, сопровождающееся выраженной симпатикотонией [55, 47]. Известно, что катехоламины усиливают липолиз, способствуя повышению уровня свободных жирных кислот сыворотки крови и интенсификации процессов пероксидации [55], а в условиях сопутствующих гипоксии, стресса и электролитных изменений происходит нарушение утилизации свободных жирных кислот миокардом и реализуется их возможное дегенеративное действие на мембраны кардиомиоцитов. Кроме того, токсическое воздействие свободных жирных кислот, продуктов липопероксидации крови, симпатотония приводят

к снижению порога возбуждения кардиомиоцитов и накоплению Ca^{2+} , которые играют важную роль в регуляции расслабления и сокращения миокарда. Известно, что при перегрузке клетки кальцием происходит разобщение между клетками и поддерживается механизм re-entry, который обуславливает патогенез сердечных аритмий [56]. Высокое содержание в крови свободных жирных кислот и продуктов перекисного окисления липидов также приводит к модулированию АТФ-зависимых K^+ -каналов и активации АТФ-независимых K^+ -каналов, что способствует накоплению K^+ в межклеточном пространстве и укорочению длительности потенциала действия. И, наконец, может происходить непосредственная стимуляция симпатической активности автономной кардиальной нервной системы, вызывающая электрическую нестабильность миокарда. Указанные механизмы, возможно, и лежат в основе развития сердечных аритмий у больных с острым отравлением уксусной кислотой [53].

Хлорированные углеводороды (ДХЭ: дихлорэтан). Отравления дихлорэтаном носят, как правило, характер бытовых, случайных или намеренных с целью опьянения, но иногда встречаются и суицидальные попытки [18]. Среди отравлений хлорированными углеводородами (ХУ) первое место занимают острые интоксикации, связанные, в основном, с пероральным приемом этих веществ в качестве суррогатов алкоголя, а в ряде случаев с суицидной целью. Ингаляционные и перкутанные отравления составляют всего 5% [57]. Смертельная доза при пероральном пути поступления составляет 50 мл [58]. По данным литературы ДХЭ способен вызывать токсические эффекты при концентрации в воздухе 0,30,6 мг/л и времени экспозиции 2–3 ч, смертельной считают концентрацию 1,25–2,75 мг/л и более [57]. Острые отравления 1,1-дихлорэтаном встречаются чаще других отравлений ХУ и отличаются высокой летальностью, достигающей 100% [58].

Электрокардиографическая картина токсического действия дихлорэтана представлена неспецифическими изменениями фазы реполяризации: снижение сегмента S-T, сглаженный или двухфазный зубец T в стандартных и грудных отведениях [57].

Нарушения ритма в виде желудочковых тахикардий и фибрилляции желудочков носят опосредованный характер и возникают вторично на фоне гипоксических, дистрофических и некробиотических изменений миокарда [6]. Некоторые авторы считают, что ХУ также обладают прямым кардиотоксическим действием, что может определять причину внезапной смерти вследствие фибрилляции желудочков [57].

ХУ обладают неспецифическим и специфическим (электролитным) действием. Неспецифическое действие дихлорэтана обусловлено действием целой молекулы вещества и реализуется благодаря его липофильным свойствам, что приводит к снижению сократительной способности миокарда и гемолизу [57].

Причиной расстройства сердечной деятельности может быть не только прямое токсическое действие, но и повышение чувствительности к адреналину и норадреналину [57].

Специфическое (электролитное) действие ядов связано с токсификацией (летальным распадом) исходных

соединений в процессе биотрансформации с образованием более токсичных водорастворимых продуктов. Так, в процессе дехлорирования дихлорэтана образуется 1-хлорэтанол, который при участии алкоголь- и альдегиддегидрогеназы окисляется до хлорацетоальдегида и монохлоруксусной кислоты [6].

Токсичные метаболиты диэтиламина путем алкилирования и стимуляции перекисного окисления липидов повреждают плазматические и внутриклеточные мембраны и запускают, судя по всему, кальциевый механизм гибели клеток. Внутриклеточное накопление кальция блокирует митохондриальное окислительное фосфорилирование, лабилизует лизосомальные мембраны, активированные находящиеся в лизосомах эндопротеазы, обладающие аутопротолизными свойствами. Следствием этих изменений, а также расстройств липидного обмена (увеличение количества липидов, поступающих в клетку и угнетение их выведения), являются дистрофические (преимущественно жировая дистрофия) и некротические поражения клеток [6, 58]. Эти изменения, в свою очередь, являются субстратом для зарождения патологических ритмов [23].

Клофелин. По данным ЦЛОО НИИ СП им. Н. В. Склифосовского за 2011 год удельный вес отравлений клофелином составил 1,4%, а гибель – 4,6% в структуре отравлений лекарственными препаратами [59]. Считают, что токсический уровень клофелина в крови – более 2 мкг/л [11]. Однако ряд авторов утверждает, что кардиодепрессивное действие проявляется уже при концентрации 1 мкг/л [60].

Электрокардиографическими признаками токсического действия клофелина считают увеличение продолжительности интервала PQ и уширение комплекса QRS [6, 61]. Среди нарушений ритма наиболее характерна синусовая брадикардия [61]. Однако в дополнение к изложенному некоторые авторы описывают появление желудочковых экстрасистол и синдрома ранней реполяризации желудочков [11]. Нарушения проведения представлены атриовентрикулярными и синоаурикулярными, вплоть до остановки синусового узла, блокадами [11].

Эффекты воздействия клофелина на сердечно-сосудистую систему в большей степени опосредованы действием через нервную систему. Большинство авторов связывают их с центральной и периферической стимуляцией α_2 -адренорецепторов [61, 62]. Считают, что вызванная клофелином брадикардия и нарушения проводимости – результат повышения вагусной эфферентной активности [61].

Кардиотоксическое действие характеризуется дозовой зависимостью. Так, при моделировании прямого действия клофелина на волокна предсердия лягушки обнаружено увеличение длительности ПД и подавление на 20–50% входящего калиевого тока при дозе клофелина 0,01–0,1 мкмоль. В дозе 0,1–10 мкмоль клофелин урежал спонтанные сокращения изолированных предсердий морских свинок. Это действие связывают с удлинением фазы реполяризации ПД за счет задержки повышения K^+ -проницаемости [61]. Считается, что клофелин повышает мембранную проницаемость для K^+ через постсинаптические α_2 -адренорецепторы мембран кардиомиоцитов. Шведскими исследователями выяв-

лено, что, повышая проницаемость для Ca^{2+} , клофелин снижает длительность ПД и вход ионов кальция в клетку, в результате подавляется синтез АТФ. Клофелин снижает автоматизм изолированных волокон Пуркинье, угнетая максимальную скорость нарастания фазы 0 и удлиняя продолжительность ПД, причем это действие не ослабляется блокаторами α_1 - и α_2 -адренорецепторов [11].

Нейролептики. Отравления нейролептиками прочно занимают 34-е место среди отравлений лекарственными средствами, а в психиатрической практике их доля достигает 15–20%. В настоящее время число случаев передозировки и отравлений лекарственными средствами этой группы продолжает расти [63].

В структуре отравлений лекарственными веществами группа нейролептиков представлена азалептином (от 40 до 60%), трифтазином (10–20%) и галоперидолом (5–8%). Реже встречаются отравления сонапаксом, хлорпротиксеном, амиазином, в единичных случаях – тизерцином, зипрасидоном, флупентиксолом, солианом, rispолептом. Токсические эффекты при применении азалептина возникают при концентрации в крови 0,6–1,3 мкг/мл [15].

Кардиотоксическое действие проявляется расширением комплекса QRS и удлинением интервала QT вследствие блокады натриевых и калиевых каналов (более характерно для сонапакса, зипрасидона, амиазина). Удлинение интервала QT в свою очередь повышает риск возникновения пируэтной тахикардии. Холинолитический синдром, возникающий вследствие блокады центральных и периферических М-холинорецепторов

клинически проявляется синусовой тахикардией (более характерно для азалептина, кветиапина, локсапина, сонапакса) [64]. Хочется отметить, что несмотря на атропиноподобное действие амиазина, отравление препаратом сопровождается гиперсаливацией и бронхореей, причина которых остается не до конца объяснимой [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши материалы, полученные в ходе исследования, подтвердили то, что при отравлении кардиотоксическими веществами особую опасность вызывает развитие urgentных нарушений ритма и проводимости. Вещества данного класса чрезвычайно разнообразны по видовому, химическому составу и механизму кардиотоксических эффектов. Механизмы их проаритмогенного действия неоднородны и до конца не изучены. Они включают прямое (действие на сердце, сосуды или нервную систему) и опосредованное действие яда, связанное с различными метаболическими нарушениями (гипоксия, ацидоз, электролитные расстройства).

ЭКГ мониторинг пострадавших при отравлении как известными, так и неизвестными ядами должен быть обязательным исследованием и начинаться как можно раньше в связи со скоротечностью urgentных аритмий.

По-нашему мнению, результаты, проведенного исследования могут иметь практическое значение для алгоритма и объема определения мер различных видов медицинской помощи при отравлениях веществами исследуемых классов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Вергун О. М. Острые отравления лекарственными средствами: проблема, причины, профилактика / О. М. Вергун, Н. Д. Яранцева, Л. Н. Боровикова // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: Сборник рецензируемых научных работ / Под редакцией А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2017. – С. 213–219.
2. Сведения о структуре, свойствах и токсичности веществ: сайт – URL: <https://toxnet.nlm.nih.gov> (дата обращения: 10.06.2022)
3. Лоскутов Д. В. Динамика острых отравлений химической этиологии в республике Марий Эл / Д. В. Лоскутов, Р. Я. Хамитова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 8. – С. 40–44.
4. Остапенко Ю. Н. Проблемы стандартизации стационарной медицинской помощи в клинической токсикологии / Ю. Н. Остапенко, Н. Н. Литвинов, П. Г. Рожков [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 6. – С. 11–14.
5. Курляндский Б. А. Профилактическая токсикология: проблемы, задачи, перспективы / Б. А. Курляндский // Токсикологический вестник. – 2010. – № 3(102). – С. 11–12.
6. Медицинская токсикология. Национальное руководство / Под ред. акад. РАМН Е. А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 923 с.
7. Остапенко Ю. Н. Современное состояние эпидемиологии острых химических отравлений и токсикологической помощи населению / Ю. Н. Остапенко, Н. Н. Литвинов, П. Г. Рожков [и др.] // Токсикологический вестник. – 2010. – № 3(102). – С. 34–36.
8. Венгерович Н. Г. Изучение безопасности комбинации фентанила и дексметомидина на экспериментальной модели сердечной недостаточности / Н. Г. Венгерович, М. А. Юдин, М. С. Вахвийнен [и др.] // Токсикологический вестник. – 2017. – № 4(145). – С. 8–12. – DOI 10.36946/0869-7922-2017-4-8-12.
9. Тюнин М. А. Особенности действия ингаляционных холинолитиков и 2-адреномиметиков на динамику параметров внешнего дыхания у крыс при отравлении фосфорорганическими соединениями / М. А. Тюнин, Н. Г. Венгерович, А. М. Сарана [и др.] // Токсикологический вестник. – 2014. – № 2(125). – С. 16–21.
10. Delk C. Electrocardiographic abnormalities associated with poisoning / C. Delk, C. P. Holstege, W. J. Brady // Am. J. Emerg. Med. – 2007. – V. 25, № 6. – p. 672–687.

11. Брусин К. М. Токсическое поражение сердца при острых отравлениях химической этиологии: Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук: 14.00.20 / Уральская государственная медицинская академия МЗ РФ. – Екатеринбург, 2003. – 269 с.
12. Яковлев О. А. Неспецифические мишени коррекции воспаления легких, вызванного аэрозолями повреждающих факторов различной природы / О. А. Яковлев, М. А. Юдин, С. В. Чепур [и др.] // Успехи современной биологии. – 2022. – Т. 142. – № 4. – С. 390–403.
13. Дрогатов С. М. Антидепрессанты в фокусе лекарственной токсикологии / С. М. Дрогатов, В. Д. Лукьянчук, Б. С. Шейман // Медицина неотложных состояний. – 2014. – № 2 (57) – с. 90–94.
14. Суворов А. В. Особенности нарушения ритма и проводимости сердца при острых отравлениях кардиотоксическими веществами / А. В. Суворов, Я. В. Кауров, М. А. Суворов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2014. – № 3. – С. 26–30.
15. Кравченко И. В. Суицидальные отравления психотропными препаратами / И. В. Кравченко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – 51–53.
16. Nilius B. Electrophysiological effects of tricyclic antidepressant desipramine on mammalian myocardium / B. Nilius // Biomed. Biochem. – 1984. – V. 43, № 7. – p. 1005–1016.
17. Yurumez Y. Electrocardiographic findings of acute organophosphate poisoning / Y. Yurumez, Y. Yavuz, H. Saglam, P. Durukan // J. Emerg. Med. – 2009. – V. 36, № 1. – p. 39–42.
18. Башарин В. А. Токсикология пульмонотоксикантов: Учебное пособие на русском языке / В. А. Башарин, С. В. Чепур, П. Г. Толкач [и др.]. – Санкт-Петербург: ООО «Издательство «Левша. Санкт-Петербург», 2021. – 88 с. – ISBN978–5–93356–234–4.
19. Haberkorn M. Clinical course and analytical data of nineteen organophosphate intoxication / M. Haberkorn, N. Feldenhauer, L. Meyer // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2001. – V. 39, N 3. – p. 257.
20. Блинова Т. А. Нарушения центральной гемодинамики и деятельности сердца при тяжелых отравлениях хлорофосом / Т. А. Блинова // Всесоюзн. учред. конференция по токсикологии (Тезисы, доклады). – М. – 1980. – 217 с.
21. Евсеев В. Н. Поражение сердца при интоксикации хлорофосом / В. Н. Евсеев, З. В. Кузина // Сердечная недостаточность и аритмии при ишемической болезни сердца и некоторых других заболеваниях. – 1978. – № 5. – с. 104–105.
22. Moffett S. B. Serum digoxin concentrations and clinical signs and symptoms of digoxin toxicity in the paediatric population. / S. B. Moffett, A. Garner, T. Zapata // Cardiology in the Young. – 2016. – V. 26. – p. 493–498.
23. Аритмии сердца. Расстройство сердечного ритма и проводимости. Руководство для врачей. Четвертое издание, испр. и доп. / М. С. Кушаковский, Ю. Н. Гришкин – СПб.: Фолиант, 2017. – 720 с.
24. Tripathi S. Management of plant cardiac glycoside poisoning / S. Tripathi, U. Hariharan, J. Doval // Research and Opinion in Anesthesia & Intensive Care. – 2017. – V. 4, № 2. – p. 90–92
25. Stucky M. A. Digoxin: its role in contemporary medicine / M. A. Stucky, Z. D. Goldberger // Postgrad. Med. J. – 2015. – V. 91, № 1079. – p. 514–518.
26. Hauptman P. J. Digitalis. / J. P. Hauptman, R. A. Kelly // Circulation. – 1999. – V. 99. – p. 1265–1270.
27. Великова В. Д. Острые отравления сердечными гликозидами / В. Д. Великова, В. В. Шилов, М. А. Михальчук. – СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2002. – 39 с.
28. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В. И. Метелица. – Третье издание, переработанное и дополненное. М.: Мед. информ. агенство (МИА), 2005 г. – 1536 с.
29. Rosen M. R. Mechanisms for arrhythmias / M. R. Rosen // Am. J. Cardiol. – 1988. – V.15, № 61. – p. 2A-8A.
30. Шефер Т. Н. Отравление аконитом / Т. Н. Шефер // Вестник Клинической больницы. – 2011. – № 51. – с 86–87.
31. Birtanov Y. Acute aconite poisonings: a review of 219 cases / Y. Birtanov, G. Toibaeva, A. Birtanov // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2000. – V. 38, N5. – P. 579.
32. Алдашев А. А. Акониты (фармакология, токсикология и применение) / А. А. Алдашев. – Фрунзе: Издательство «Илим», 1979. – 204 с.
33. Kimura I. Aconitine, a main component of aconite, increases spontaneous acetylcholine release from the frontal cerebral cortex of freely moving rats / I. Kimura, M. Takada, H. Nojima // Biol. Pharm. Bull. – 1996. – V. 19, № 11. – p. 1440–1442.
34. Зобнин Ю. В. Отравление алкалоидами вератрина по данным Иркутского токсикологического центра / Ю. В. Зобнин, Б. М. Любимов, А. Ф. Малых [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2006 г. – № 7. – с. 91–93.
35. Филюшина А. А. Отравление кукольным / А. А. Филюшина // Вестник Клинической больницы. – 2011. – № 51. – с. 85–86.
36. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца в 2-х т. – 2-е изд., исправл / Н. Сперелакис – М.: Медицина, 1990. – Т. 1. – 654 с, Т. 2. – 688 с.
37. Бобков Ю. Г. Роль афферентной импульсации в механизме вегетативных реакций, вызываемых аконитином и вератрином / Ю. Г. Бобков // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1968. – Т. 66, № 9. – с. 55–59.

38. Бокерия Л. А. Новые предикторы внезапной сердечной смерти / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, Т. С. Базарсадаева // *Аналы аритмологии*. – 2009. – № 4. – с. 41–49.
39. Мандела В. Аритмии сердца: Механизмы, диагностика, лечение / В. Мандела. – В 3-х томах. – М., 1996. – 84, 298, 328 с.
40. Smith A. An electrocardiographic series of flecainide toxicity / A. Smith, G. Gerasimon // *Indian Pacing Electrophysiol J.* – 2018. – V. 28. – p. S0972–6292.
41. Morocco A. P. Propranolol-induced symptomatic bradycardia after initiation of fluoxamine therapy / A. P. Morocco, R. G. Hendrickson // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2001. – V. 39, N5. – p. 490.
42. Place R. Hyperinsulin therapy in the treatment of verapamil overdose / R. Place, A. Carlson, J. Leiken // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2000. – V. 38, № 5. – p. 576–577.
43. Kivisto K. T. Pharmacokinetics of verapamil in overdose / K. T. Kivisto, P. J. Neuvonen, L. Tarssanen // *Human and experim. toxicol.* – 1997. – V. 16, Iss. 1. – p. 35–37.
44. Miranda C. H. Cardiac rhythm disturbances associated with amlodipine acute intoxication / C. H. Miranda, L. Xavier, F. Fiorante // *Cardiovasc. Toxicol.* – 2012. – V. 12, № 4. – p. 359–362.
45. Прошина Ю. А. Оценка научного ландшафта в области токсикологии отравляющих веществ за период 2000–2019 гг. методом картографирования наукометрической и библиометрической информации / Ю. А. Прошина, Н. Г. Венгерович, И. М. Иванов, А. С. Никифоров // *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. – 2020. – Т. 21. – С. 679–703.
46. Грибова Н. Г. Экспериментальное исследование дезинтоксикационной эффективности инфузионной озонотерапии при острых отравлениях барбитуратами / Н. Г. Грибова, А. А. Лаврентьев, Г. Н. Суходолова [и др.] // *Медицина критических состояний. Токсикология*. – 2010. – № 2. – с. 20–23.
47. Острые отравления: Руководство для врачей / Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова. – М.: Медицина, 2000. – 434 с.
48. Борисевич С. Н. Лабораторная диагностика отравлений барбитуратами / С. Н. Борисевич, О. М. Вергун, А. А. Шмигельский // *Здравоохранение*. – 2011. – № 4. – с. 52–55.
49. Авхименко М. М. Об острых отравлениях химическими веществами прижигающего действия / М. М. Авхименко, Н. В. Третьяков, С. В. Трифонов [и др.] // *Медицина катастроф*. – 2009. – № 3. – с. 51–54.
50. Егоров В. М. Особенности нарушений центральной гемодинамики у больных с отравлением уксусной кислотой в токсигенный период химической травмы / В. М. Егоров, А. А. Реутов, В. А. Аксёнов // *Уральский медицинский журнал. Токсикология*. – 2010. – № 9 (74). – с. 124–126.
51. Сачек М. М. Острые отравления веществами разъедающего действия / М. М. Сачек, А. Б. Дыбаль, А. А. Кугач // *Вестник фармации*. – 2006. – № 4(34). – С. 43–51.
52. Соколова Н. А. Сердечные аритмии и кардиогемодинамические нарушения у больных с острым отравлением уксусной кислотой / Н. А. Соколова, Ю. А. Витковский, А. В. Говорин // *Сибирский медицинский журнал*. – 2013. – № 7. – с. 53–56.
53. Соколова Н. А. Роль некоторых метаболических нарушений в развитии сердечных аритмий у больных с острым отравлением уксусной кислотой / Н. А. Соколова, Ю. А. Витковский, А. В. Говорин [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. – 2010. – № 8. – с. 20–23.
54. Чарторижская Н. Н. Патоморфологические особенности поражения сердечно-сосудистой системы у больных с острым отравлением уксусной кислотой / Н. Н. Чарторижская, Н. А. Соколова, А. М. Гаспарян // *Забайкальский медицинский вестник*. – 2011. – № 1. – с. 94–99.
55. Шашкова О. Н. Стресс и отравление прижигающими ядами / Под редакцией С. И. Колесникова. – Иркутск: РИО НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2009. – 256 с.
56. Цветкова М. В. Роль неэтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / М. В. Цветкова, В. Н. Хирманов, Н. Н. Зыбина // *Артериальная гипертензия*. – 2010. – № 1. – с. 93–103.
57. Внутренние болезни. Военно-полевая терапия: Учебное пособие / Под ред. проф. А. Л. Ракова и проф. А. Е. Сосюкина. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. – 384 с.
58. Каштанова И. С. Острое отравление дихлорэтаном (клинические наблюдения) / И. С. Каштанова, Д. П. Лось, И. Н. Федотова // *Трудный пациент*. – 2014. – № 6. – Т. 12. – с. 48–52.
59. Мельников, Е. С. Химико-токсикологический анализ гипотензивных лекарственных средств при острых отравлениях: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Е. С. Мельников. – Москва, 2016. – 112 с.
60. Frisk-Holmberg M. Clinical pharmacology of clonidine / M. Frisk-Holmberg // *Chest*. – 1983. – Vol. 83, № 2. – p. 395–397.
61. Лужников Е. А. Острые отравления клофелином / Е. А. Лужников, В. Г. Сенцов, Г. Н. Суходолова. – Екатеринбург.: УГМА, 1998. – 187 с.
62. Колесниченко Л. Р. Клинические особенности отравления клофелином у больных пожилого и старческого возраста / Л. Р. Колесниченко, В. Г. Сенцов, Н. С. Давыдова [и др.] // *Уральский медицинский журнал. Токсикология*. – 2011. – № 11 (89). – с. 71–74.
63. Калёкин Р. А. Возможность первичной диагностики острых отравлений нейролептиками амисульпридом,

сульпиридом и тиапридом по клиническим признакам / Р. А. Калёкин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2 (131). – с. 98–100.

64. Парфенов В. Е. Острые отравления лекарственными средствами группы Т 43.0-Т 43.9 (антидепрессантами, нейрореплетиками, психостимулирующими и нормотимическими препаратами). Пособие для врачей / под. ред. профессора В. Е. Парфенова / ГБУ «Санкт-Петербургский

НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ. – СПб, 2018. – 72 с.

65. Великова В. Д. Острые отравления азалапентином: перспективы лечения / В. Д. Великова, А. В. Федоров // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 2. – с. 64–65.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Кручинин Евгений Геннадьевич – канд. мед. наук, начальник научно-исследовательского испытательного отдела научно-исследовательского испытательного центра Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, Kruchinin81John@yandex.ru

Мясников Вадим Александрович – канд. мед. наук, начальник научно-исследовательского испытательного центра Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, Varsukvad@mail.ru

Тюнин Михаил Александрович – канд. мед. наук, заместитель начальника научно-исследовательского испытательного центра Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, Tuynin84@yandex.ru

Ельцов Анатолий Анатольевич – научный сотрудник научно-исследовательского испытательного отдела научно-исследовательского испытательного центра Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, Chedry93@gmail.com

Юдина Надежда Сергеевна – научный сотрудник научно-исследовательского испытательного отдела научно-исследовательского испытательного центра Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, Electrolyzer@yandex.ru

Перельгин Иван Владимирович – студент Национального государственного университета физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург, Россия, primass@inbox.ru

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 10.07.2022 г., одобрена после рецензирования 15.07.2022 г., принята к публикации 30.07.2022 г.

Pharmacy Formulas. 2022. Vol. 4, no. 2. P. 20-34

PHARMACEUTICAL SCIENCES

Review article

Cardiac arrhythmias and conduction disorders in acute poisoning with cardiotoxic substances

©2022. Evgeniy G. Kruchinin¹, Vadim A. Myasnikov¹, Mikhail A. Tyunin¹,
Anatoly A. Eltsov¹, Nadezhda S. Yudina¹, Ivan V. Pereygin²

¹State Scientific Research and Test Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

²Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Evgeniy G. Kruchinin, Kruchinin81John@yandex.ru

ABSTRACT. The study is devoted to the problems of poisoning by cardiotoxic diseases.

The relevance of the study was confirmed by the analysis of literature containing the following information: during recent decades poisoning with cardiotoxic substances while providing medical care to patients has become the main cause of premature death worldwide.

Currently, in a number of cases of poisoning several classes of compounds for medical and non-medical purposes with cardiotoxic effects can be found. The pattern of acute poisonings is highly dependent on different regions, especially in developed and developing countries, as well as in urban and coastal areas, and it also depends on socio-economic status, cultural practices, industrial and agricultural development in industry.

The results obtained during the study show that the toxic effects of various classes of cardiotoxicants include direct (effects on the heart, blood vessels or nervous system) and indirect effects of the poison associated with the presence of metabolic disorders (hypoxia, acidosis, electrolyte disorders), and the severity of the manifestation of the condition determination of urgent toxic arrhythmias, which worsen the course of the toxic process and most often lead to a sudden death, which is an actual study of mechanisms of toxic rhythm and conduction disorders.

The purpose of this study was to study the features of rhythm and conduction in case of cardiotoxic poisoning.

In the course of the study the following scientific tasks were solved: changes in the electrocardiographic pattern and manifestations of cardiotoxic action, which were broadly found in the structure of poisoning, were established, and information about their toxic doses (concentrations) was summarized.

In our opinion, the knowledge of signs of poisoning, topical symptoms, mechanisms of formation of their effects is the key to the implementation of measures to provide medical care.

The results of the study include practical significance for the analysis and definition of various types of medical care in case of poisoning with cardiotoxic diseases of non-medical purposes.

KEYWORDS: acute poisoning; health care; cardiotoxic action; rhythm and conduction disorder; cardiotoxic substances for medical and non-medical purposes; tricyclic antidepressants, neuroleptics, barbiturates; organophosphorus compounds; cardiac glycosides; alkaloids; antiarrhythmic drugs; blockers; chlorinated hydrocarbons; caustics

REFERENCES

1. Vergun O. M. Acute drug poisoning: problem, causes, prevention / O. M. Vergun, N. D. Yarantseva, L. N. Borovikova // BSMU at the forefront of medical science and practice: Collection of peer-reviewed scientific papers / Under edited by A. V. Sikorsky, O. K. Doronina. – Minsk: Belarusian State Medical University, 2017. – S. 213–219. (In Russ.).
2. Information about the properties, properties and toxicity of diseases: website – URL: <https://toxnet.nlm.nih.gov> (In Russ.).

3. Loskutov D. V. Dynamics of acute poisoning of chemical etiology in the Republic of Mari El / D. V. Loskutov, R. Ya. Khamitova // *International Journal of Applied and Fundamental Research*. – 2018. – No. 8. – P. 40–44. (In Russ.).
4. Problems of standardization of inpatient care in clinical toxicology / Yu. N. Ostapenko, N. N. Litvinov, P. G. Rozhkov [et al.] // *Anesthesiology and resuscitation*. – 2008. – No. 6. – S. 11–14. (In Russ.).
5. Kurlyandsky B. A. Preventive toxicology: problems, tasks, prospects / B. A. Kurlyandsky // *Toxicological Bulletin*. – 2010. – No. 3 (102). – S. 11–12. (In Russ.).
6. Medical toxicology. National leadership / Ed. acad. RAMS E. A. Luzhnikova M.: GEOTAR-Media, 2012. – 923 p. (In Russ.).
7. The current state of the epidemiology of acute chemical poisoning and toxicological care for the population / Yu. N. Ostapenko, N. N. Litvinov, P. G. Rozhkov [et al.] // *Toxicological Bulletin*. – 2010. – No. 3 (102). – S. 34–36. (In Russ.).
8. Studying the safety of a combination of fentanyl and dexmedetomidine in an experimental model of heart failure / N. G. Vengerovich, M. A. Yudin, M. S. Vakhviyainen [et al.] // *Toxicological Bulletin*. – 2017. – No. 4 (145). – P. 8–12. – DOI 10.36946/0869-7922-2017-4-8-12. (In Russ.).
9. Features of the action of inhaled anticholinergics and 2-agonists on the dynamics of external respiration parameters in rats in case of poisoning with organophosphorus compounds / M. A. Tyunin, N. G. Vengerovich, A. M. Sarana [et al.] // *Toxicological Bulletin*. – 2014. – No. 2 (125). – S. 16–21. (In Russ.).
10. Delk C. Electrocardiographic abnormalities associated with poisoning / C. Delk, C. P. Holstege, W. J. Brady // *Am. J. Emerg. Med.* – 2007. – V. 25, No. 6. – p. 672–687. (In Russ.).
11. Brusin K. M. Toxic heart damage in acute poisoning of chemical etiology: Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences: 14.00.20 / Ural State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. – Yekaterinburg, 2003. – 269 p. (In Russ.).
12. Nonspecific targets for the correction of lung inflammation caused by aerosols of damaging factors of various nature / O. A. Yakovlev, M. A. Yudin, S. V. Chepur [et al.] // *Advances in Modern Biology*. – 2022. – T. 142. – No. 4. – S. 390–403. – DOI 10.31857/S004213242204010X. (In Russ.).
13. Drogovoz S. M. Antidepressants in the focus of drug toxicology / S. M. Drogovoz, V. D. Lukyanchuk, B. S. Sheiman // *Emergency Medicine*. – 2014. – No. 2 (57). – S. 90 // 94. (In Russ.).
14. Suvorov A. V., Kaurov Ya. V., Suvorov M. A. Peculiarities of arrhythmias and conduction of the heart in acute poisoning with cardiotoxic substances. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine*. – 2014. – No. 3. – S. 26–30. (In Russ.).
15. Kravchenko I. V. Suicidal poisoning with psychotropic drugs / I. V. Kravchenko // *Pacific Medical Journal*. – 2008. – No. 4 (34). – S. 51–53. (In Russ.).
16. Nillius B. Electrophysiological effects of tricyclic antidepressant desipramine on mammalian myocardium / B. Nillius // *Biomed. Biochem.* – 1984. – V. 43, No. 7. – p. 1005–1016. (In Russ.).
17. Yurumez Y. Electrocardiographic findings of acute organophosphate poisoning / Y. Yurumez, Y. Yavuz, H. Sagliam, P. Durukan // *J. Emerg. Med.* – 2009. – V. 36, No. 1. – p. 39–42. (In Russ.).
18. Toxicology of pulmonotoxicants: Textbook in Russian / V. A. Basharin, S. V. Chepur, P. G. Tolkach [and others]. – St. Petersburg: LLC "Publishing house" Levsha. St. Petersburg», 2021. – 88 p. – ISBN 978-5-93356-234-4. (In Russ.).
19. Haberkorn M. Clinical course and analytical data of nineteen organophosphate intoxication / M. Haberkorn, N. Feldenhauer, L. Meyer // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2001. – V. 39, N 3. – p. 257. (In Russ.).
20. Blinova T. A. Violations of central hemodynamics and heart activity in severe chlorophos poisoning / T. A. Blinova // *Vsesoyuzn. founding Conference on toxicology (Theses, reports)*. – M. – 1980. – 217 p. (In Russ.).
21. Evseev V. N. Heart failure with chlorophos intoxication / V. N. Evseev, Z. V. Kuzina // *Heart failure and arrhythmias in ischemic heart disease and some other diseases*. – 1978. – No. 5. – pp. 104–105. (In Russ.).
22. Moffett S. B. Serum digoxin concentrations and clinical signs and symptoms of digoxin toxicity in the paediatric population. / S. B. Moffett, A. Garner, T. Zapata // *Cardiology in the Young*. – 2016. – V. 26. – p. 493–498.
23. Aritmii serdtsa. Rasstroistvo serdechnogo ritma i provodimosti. *Rukovodstvo dlya vrachei. Chetvertoe izdanie, ispr. i dop.* / M. S. Kushakovskii, Yu. N. Grishkin – SPb.: Foliant, 2017. – 720 c. (In Russ.).
24. Tripathi S. Management of plant cardiac glycoside poisoning / S. Tripathi, U. Hariharan, J. Doval // *Research and Opinion in Anesthesia & Intensive Care*. – 2017. – V. 4, No. 2. – p. 90–92.
25. Stucky M. A. Digoxin: its role in contemporary medicine / M. A. Stucky, Z. D. Goldberger // *Postgrad. Med. J.* – 2015. – V. 91, No. 1079. – p. 514–518.
26. Hauptman P. J. Digitalis. / J. P. Hauptman, R. A. Kelly // *Circulation*. – 1999. – V. 99. – p. 1265–1270.
27. Velikova V. D. Acute poisoning with cardiac glycosides. / V. D. Velikova, V.V. Shilov, M.A. Mikhailchuk. – St. Petersburg: Publishing House SPb MAPO, 2002. – 39 p. (In Russ.).
28. Metelitsa V. I. Handbook of clinical pharmacology of cardiovascular drugs / V. I. Metelitsa; V. I. Metelitsa. – 3rd ed.,

- revised. and additional. – Moscow: Med. inform. agency (MIA), 2005. – 1536 – ISBN 5-89481-320-4. (In Russ.).
29. Rosen M. R. Mechanisms for arrhythmias / M. R. Rosen // *Am. J. Cardiol.* – 1988. – V. 15, No. 61. – p. 2A–8A.
30. Schaefer T. N. Poisoning with aconite / T. N. Schaefer // *Bulletin of the Clinical Hospital.* – 2011. – No. 51. – from 86–87. (In Russ.).
31. Birtanov Y. Acute aconite poisonings: a review of 219 cases / Y. Birtanov, G. Toibaeva, A. Birtanov // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2000. – V. 38, N 5. – P. 579.
32. Aldashev A. A. Aconites (pharmacology, toxicology and application) / A. A. Aldashev. – Frunze: Publishing house “Ilim”, 1979. – 204 p. (In Russ.).
33. Kimura I. Aconitine, a main component of aconite, increases spontaneous acetylcholine release from the frontal cerebral cortex of freely moving rats / I. Kimura, M. Takada, H. Nojima // *Biol. Pharm. Bull.* – 1996. – V. 19, No. 11. – p. 1440–1442. (In Russ.).
34. Veratrin alkaloid poisoning according to the Irkutsk toxicological center / Yu. V. Zobnin, B. M. Lyubimov, A. F. Malykh [et al.] // *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* – 2006. – T. 65. – No. 7. – S. 91–93. – EDN OZJZHJ. (In Russ.).
35. Filyushina A. A. Poisoning by a puppeteer / A. A. Filyushina // *Bulletin of the Clinical Hospital.* – 2011. – No. 51. – pp. 85–86. (In Russ.).
36. Sperelakis N. Physiology and pathophysiology of the heart in 2 vols. – 2nd ed., corrected / N. Sperelakis – M.: Medicine, 1990. – Vol. 1. – 654 p., Vol. 2. – 688 p. (In Russ.).
37. Bobkov Yu. G. The role of afferent impulses in the mechanism of vegetative reactions caused by aconitine and veratrin / Yu. G. Bobkov // *Byul. experim. biol. and med.* – 1968. – vol. 66, No. 9. – pp. 55–59. (In Russ.).
38. Bokeria L. A. New predictors of sudden cardiac death / L. A. Bokeria, O. L. Bokeria, T. S. Bazarsadaeva // *Annals of Arrhythmology.* – 2009. – T. 6. – No. 4. – S. 41–49. (In Russ.).
39. Mandela V. Cardiac Arrhythmias: Mechanisms, diagnosis, treatment / V. Mandela. – In 3 volumes. – M., 1996. – 84, 298, 328 p. (In Russ.).
40. Smith A. An electrocardiographic series of flecainide toxicity / A. Smith, G. Gerasimon // *Indian Pacing Electrophysiol J.* – 2018. – V. 28. – p. S0972–6292.
41. Morocco A. P. Propranolol-induced symptomatic bradycardia after initiation of fluoxetine therapy / A. P. Morocco, R. G. Hendrickson // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2001. – V. 39, N 5. – p. 490.
42. Place R. Hyperinsulin therapy in the treatment of verapamil overdose / R. Place, A. Carlson, J. Leiken // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2000. – V. 38, No. 5. – p. 576–577.
43. Kivisto K. T. Pharmacokinetics of verapamil in overdose / K. T. Kivisto, P. J. Neuvonen, L. Tarssanen // *Human and experim. toxicol.* – 1997. – V. 16, Iss. 1. – p. 35–37.
44. Miranda C. H. Cardiac rhythm disturbances associated with amlodipine acute intoxication / C. H. Miranda, L. Xavier, F. Fiorante // *Cardiovasc. Toxicol.* – 2012. – V. 12, No. 4. – p. 359–362.
45. Assessment of the scientific landscape in the field of toxicology of toxic substances for the period 2000–2019. method of mapping scientometric and bibliometric information / Yu. A. Proshina, N. G. Vengerovich, I. M. Ivanov, A. S. Nikiforov // *Medline.ru. Russian biomedical journal.* – 2020. – T. 21. – S. 679–703. – EDN BZUULW. (In Russ.).
46. Gribova N. G., Lavrentiev A. A., Sukhodolova G. N. Experimental study of the detoxification effectiveness of infusion ozone therapy in acute barbiturate poisoning // *Medicine of critical conditions.* – 2010. – No. 2. – S. 20–23. (In Russ.).
47. Acute poisoning: A guide for doctors / E. A. Luzhnikov, L. G. Kostomarov. – M.: Medicine, 2000. – 434 p. (In Russ.).
48. Borisevich S. N. Laboratory diagnosis of acute barbiturate poisoning / S. N. Borisevich, O. M. Vergun, A. A. Shmigelsky // *Healthcare (Minsk).* – 2011. – No. 4. – S. 52–55. (In Russ.).
49. On acute poisoning with cauterizing chemicals / M. M. Avkhimenko, N. V. Tretyakov, S. V. Trifonov [et al.] // *Disaster Medicine.* – 2009. – No. 3 (67). – S. 51–54. (In Russ.).
50. Egorov V. M., Reutov A. A., Aksenov V. A. Peculiarities of central hemodynamic disturbances in patients with acetic acid poisoning during the toxicogenic period of chemical trauma // *Ural Medical Journal.* – 2010. – No. 9 (74). – S. 124–126. (In Russ.).
51. Sachek M. M. Acute poisoning with corrosive substances / M. M. Sachek, A. B. Dybal, A. A. Kugach // *Bulletin of Pharmacy.* – 2006. – No. 4 (34). – S. 43–51. (In Russ.).
52. Sokolova N. A. Cardiac arrhythmias and cardiohemodynamic disorders in patients with acute acetic acid poisoning / N. A. Sokolova, Yu. A. Vitkovsky, A. V. Govorin // *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* – 2013. – T. 122. – No. 7. – S. 53–56. (In Russ.).
53. The role of some metabolic disorders in the development of cardiac arrhythmias in patients with acute acetic acid poisoning / N. A. Sokolova, Yu. A. Vitkovsky, A. V. Govorin, E. V. Boyko // *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* – 2010. – T. 99. – No. 8. – S. 20–23. (In Russ.).
54. Chartorizhskaya N. N. Pathomorphological features of the lesion of the cardiovascular system in patients with acute poisoning with acetic acid / N. N. Chartorizhskaya, N. A. Sokolova, A. M. Gasparyan // *Transbaikal Medical Bulletin.* – 2011. – No. 1. – P. 94–99. (In Russ.).

55. Stress and poisoning with cauterizing poisons: [monograph] / O. N. Shashkova [et al.]; edited by S. I. Kolebnikov; GOU VPO "Irkutsk State Med. un-t of the Federal Agency for Health and Social Development" [and others]. – Irkutsk: NC RVH VSNTS SB RAMS, 2009. – 255 p. : ill., Table.; 21 cm.; ISBN 978-5-98277-098-1. (In Russ.).
56. Tsvetkova M. V. The role of non-esterified fatty acids in the pathogenesis of cardiovascular diseases / M. V. Tsvetkova, V. N. Khirmanov, N. N. Zybina // Arterial hypertension. – 2010. – T. 16. – No. 1. – P. 93–103. – EDN MBCULN. (In Russ.).
57. Internal diseases. Military field therapy: A textbook / Edited by prof. A. L. Rakov and prof. A. E. Sosyukin. – St. Petersburg: LLC «FOLIANT Publishing House», 2003. – 384 p. (In Russ.).
58. Kashtanova I. S. Acute poisoning with dichloroethane (clinical observations) / I. S. Kashtanova, D. P. Los, I. N. Fedotova // Difficult patient. – 2014. – T. 12. – No. 6. – S. 48–52. (In Russ.).
59. Melnikov E.S. Chemical and toxicological analysis of antihypertensive drugs in acute poisoning: dissertation for the degree of Candidate of Pharmaceutical Sciences / E.S. Melnikov. – Moscow, 2016. – 112 p. (In Russ.).
60. Frisk-Holmberg M. Clinical pharmacology of clonidine / M. Frisk-Holmberg // Chest. – 1983. – Vol. 83, No. 2. – p. 395–397. (In Russ.).
61. Luzhnikov E. A. Acute poisoning with clonidine / E. A. Luzhnikov, V. G. Sentsov, G. N. Sukhodolova. – Yekaterinburg.: UGMA, 1998. – 187s. (In Russ.).
62. Clinical features of clonidine poisoning in elderly and senile patients / L. R. Kolesnichenko, V. G. Sentsov, N. S. Davydova, A. A. Masterkov // Ural Medical Journal. – 2011. – No. 11 (89). – S. 71–74. (In Russ.).
63. Kalekin R. A. The possibility of primary diagnosis of acute poisoning with neuroleptics amisulpride, sulpiride and tiapride by clinical signs / R. A. Kalekin // Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2012. – No. 2 (131). – S. 98–100. (In Russ.).
64. Parfenov V. E. Acute poisoning with drugs of the T43.0–T43.9 group (antidepressants, neuroleptics, psychostimulating and normotimic drugs). A manual for doctors. / edited by Professor V. E. Parfenov / GBU "St. Petersburg Institute of Ambulance named after I.I. Janelidze", FSBI "Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency", FSBI VO "Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation. – St. Petersburg, 2018. – 72 p. (In Russ.).
65. Velikova V. D. Acute poisoning with azaleptin: prospects for treatment / V. D. Velikova, A. V. Fedorov // Ambulance. – 2006. – T. 7. – No. 2. – S. 64–65. (In Russ.).

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Evgeniy G. Kruchinin – Ph.D. in Medicine, Head of the Research Testing Department of the Research Testing Center of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, Kruchinin81John@yandex.ru

Vadim A. Myasnikov – Ph.D. in Medicine, Head of the Research and Testing Center of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, Barsukvad@mail.ru

Mikhail A. Tyunin – Ph.D. in Medicine, Deputy Head of the Research and Testing Center of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, Tuynin84@yandex.ru

Anatoly A. Eltsov – Researcher of the Research Testing Department of the Research Testing Center of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, Chedry93@gmail.com

Nadezhda S. Yudina – Researcher of the Research Testing Department of the Research Testing Center of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, Electrolyzer@yandex.ru

Ivan V. Perelygin – Student, Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, Saint Petersburg, Russia, primass@inbox.ru

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted July 10, 2022; approved after reviewing July 15, 2022; accepted for publication July 30, 2022.