

практика

экстренная медицинская

ПОМОЩЬ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ

Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies

Robert S. Hoffman, MD, FAACT, FACMT
Director, New York City Poison Center
Attending Physician, Department of Emergency Medicine
Bellevue Hospital Center and New York University Medical Center
Associate Professor, Emergency Medicine and Medicine (Clinical Pharmacology)
New York University School of Medicine
New York, New York

Lewis S. Nelson, MD, FAACT, FACEP, FACMT
Director, Medical Toxicology Fellowship Program
Associate Director, New York City Poison Center
Attending Physician, Department of Emergency Medicine
Bellevue Hospital Center and New York University Medical Center
Associate Professor of Emergency Medicine
New York University School of Medicine
New York, New York

Mary Ann Howland, PharmD, DABAT, FAACT
Clinical Professor of Pharmacy, St. John's University
College of Pharmacy
Adjunct Professor of Emergency Medicine
New York University School of Medicine
Consultant, Department of Emergency Medicine Bellevue Hospital Center and New York University Medical Center
Senior Consultant in Residence New York City Poison Center, New York, New York

Neal A. Lewin, MD, FACP, FACEP, FACMT
Director, Didactic Education
Attending Physician Department of Emergency Medicine
The Stanley and Fiona Druckenmiller Professor of Emergency Medicine and Medicine (Clinical Pharmacology)
Bellevue Hospital Center and New York University School of Medicine
Consultant, New York City Poison Center
New York, New York

Neal E. Flomenbaum, MD, FACP, FACEP
Emergency Physician-in-Chief
New York-Presbyterian Hospital Weill Cornell Medical Center
Professor of Clinical Medicine Weill Medical College, Cornell University
Consultant, New York City Poison Center
New York, New York

Lewis R. Goldfrank, MD, FACEP, FAAEM, FAACT, FACMT, FACP
Professor and Chair, Department of Emergency Medicine
New York University School of Medicine
Director, Emergency Medicine Bellevue Hospital Center and
New York University Medical Center
Medical Director, New York City Poison Center
New York, New York

McGRAW-HILL
Medical

New York Chicago San Francisco Lisbon London Madrid Mexico City Milan
New Delhi San Juan Seoul Singapore Sydney Toronto

Экстренная медицинская помощь при отравлениях

Р. Хоффман, Л. Нельсон,
М.-Э. Хауланд, Н. Льюин,
Н. Фломенбаум, Л. Голдфранк

Научный редактор
Константин Валентинович Котенко,
д. м. н., профессор,
Генеральный директор Федерального медицинского биофизического центра им. А. И. Бурназяна ФМБА России,
проректор по научной работе, заведующий кафедрой экстремальной медицины и безопасности в чрезвычайных ситуациях Института последипломного профессионального образования ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России

Перевод с английского

практика
Москва 2010

ББК 54.194
Э41

Редактор д. м. н. Н. Н. Алипов
Технический редактор Д. В. Прищепа
Художники Е. Р. Гор и О. Л. Лозовская
Корректоры Н. Н. Юдина и Н. А. Ростовская

Издательский дом «Практика»
119048, Москва, а/я 421. Тел.: (495) 921-22-04, 697-97-62
Электронная почта: practica@practica.ru. Интернет: www.practica.ru
Подписано в печать 21.07.2010. Формат 60 × 90/16
Тираж 2000 экз. Заказ № 3201.

Отпечатано в ОАО «Можайский полиграфический комбинат»
143200, Можайск, ул. Мира, 93
www.oaompk.ru тел.: (495) 745-84-28, (49638) 20-685

Серия «Экстренная медицинская помощь» № 2
Экстренная медицинская помощь при отравлениях. Р. Хоффман, Л. Нельсон, М.-Э. Хауланд, Н. Льюин, Н. Фломенбаум, Л. Голдфранк. Научный редактор К. В. Котенко. Пер. с англ. — М.: «Практика», 2010. — 1440 с.

Э41

«Экстренная медицинская помощь при отравлениях» — одна из тех книг, которые должны быть под рукой у любого врача: не существует человека, который не сталкивался бы с более или менее тяжелыми отравлениями, а с лекарственными отравлениями врач, к сожалению, имеет дело постоянно. Книга представляет собой сокращенный вариант известнейшего западного руководства — «Неотложной токсикологии по Голдфранку». Авторам удалось в предельно сжатом виде изложить теоретические основы токсикологии, ее современные достижения и одновременно создать практическое руководство, позволяющее быстро сориентироваться в состоянии пострадавшего, поставить диагноз и назначить лечение. Книга охватывает все возможные варианты токсических поражений — от нападений экзотических морских животных до отравлений самыми распространенными средствами бытовой химии. Добавлены главы, посвященные столь актуальным в наше время проблемам — возможным токсикологическим последствиям техногенных катастроф и террористических актов; включен также чрезвычайно интересный и полезный раздел об организации токсикологических служб. Студентам книга поможет быстро войти в курс дела современной токсикологии, практическим врачам всех специальностей — быстро поставить диагноз и определить тактику дальнейшего ведения больного, а токсикологам — назначить лечение, основанное на последних данных доказательной медицины.
Для врачей всех специальностей, в первую очередь врачей скорой медицинской помощи, реаниматологов, токсикологов, клинических фармакологов, для спасателей, студентов медицинских институтов.

© 2007 The McGraw-Hill Companies, Inc.
© Перевод на русский язык и оформление, Издательский дом «Практика», 2010

ISBN (англ.) 978-0-07-128740-1
ISBN (русск.) 978-5-89816-095-1

Посвящения

Сотрудникам отделений неотложной помощи, самоотверженно и заботливо лечившим больных – не только тех, чьи случаи рассматриваются в этой книге, но и тысячи других

Сотрудникам Нью-Йоркского центра отравлений, скромно и добросовестно делавшим свое дело, помогая нам в лечении этих больных и избавляя многих других от необходимости обращаться в больницу

Моей жене Али, детям Кейси и Джесси, родителям, близким, друзьям и коллегам, с неиссякаемым терпением прощавшим мне долгие часы, проведенные не с ними
(Р. Хоффман)

Моей жене Лоре за постоянную поддержку, детям Дэниелу, Адине и Бенджамину за безграничный энтузиазм и понимание, родителям Ирвину и Мирне Нельсон, заложившим прочный фундамент для всей моей будущей жизни; друзьям и близким, которые не дают мне разбрасываться на мелочи
(Л. Нельсон)

Моему мужу Бобу, детям Роберту и Марси; моей матери и светлой памяти моего отца; близким, друзьям, коллегам и студентам за помощь и постоянную моральную поддержку
(М.-Э. Хауланд)

Моей жене Гейл, детям Джастину и Джесси за поддержку и терпение; моим родителям, благодаря которым это стало возможным
(Н. Льюин)

Памяти моих родителей Молли и лейтенанта Х. Стэнли Фломенбаума, чей постоянный пример заботы о других привел меня много лет назад на поприще неотложной токсикологии. Моей жене Мередит Альтман Фломенбаум и детям Адаму, Дэвиду и Сари, с пониманием относившимся к тому, что работа над книгой не позволяла мне уделять им достаточно внимания
(Н. Фломенбаум)

Моим детям Ребекке, Дженнифер, Эндрю и Джоан, Мишель и Джеймсу, внукам Бенджамину, Адаму, Саре, Кею и Саманте, которые заставили меня остро осознать, как много отравляющих веществ окружает нас в быту; моей жене, соратнику и лучшему другу Сьюзен, чья поддержка была и остается для меня главной и чей вклад в эту книгу неизмеримо велик
(Л. Голдфранк)

Медицина непрерывно развивается. Идут исследования, накапливается клинический опыт, появляются новые лекарственные средства и методы лечения. Авторы и редакторы сделали все возможное, чтобы в книгу вошли самые современные и исчерпывающие сведения. Но поскольку никто не застрахован от ошибок, а выпуск книги в свет занимает некоторое время, в течение которого неизбежно появление новой информации, ни авторы, ни редакторы, ни другие лица, работавшие над книгой, не могут гарантировать ее абсолютную безупречность. Мы настоятельно рекомендуем врачам помимо этой книги обращаться и к другой справочной литературе. Назначая лекарственные средства, особенно новые или редко применяемые, внимательно прочтите инструкцию, вложенную в упаковку.

Антидоты



Читатели «Неотложной токсикологии по Голдфранку», несомненно, знакомы с нашими взглядами на то, что общая тактика ведения больного при отравлениях или передозировке лекарственных средств в сочетании с правильно подобранным медикаментозным лечением в подавляющем большинстве случаев столь же важна (если не важнее), как выбор и применение нужного антидота. Тем не менее бывают случаи, когда спасти больного может лишь своевременное применение специфического антидота. Однако использование антидотов зачастую сопряжено со сложностями, показания к их назначению — противоречивы, а сами антидоты могут быть незнакомы врачу, отчасти потому, что появляются все новые и новые препараты. Поэтому в каждый раздел книги мы включаем главу (или главы) с краткой характеристикой антидотов. Настоящее издание содержит следующие описания.

Активированный уголь 115
Антидигоксин 715
Атропин 1077
Ацетилцистеин 402
Берлинская лазурь 972
Бикарбонат натрия 413
Блокаторы опиатных рецепторов 439
Гидроксикобаламин 1240
Гипербарическая оксигенация 1222
Глюкагон 686
Глюкоза 555
Дантролен 752
Дефероксамин 458
Димеркапрол 894
Кальциево-динатриевая соль ЭДТА 939
Кальций 1007
Левокарнитин 539
Метиленовый синий 1251
Метилпиразол 1032
Нитрит натрия и амилнитрит 1234
Октреотид 558
Пиридоксин 631
Пралидоксим 1074
Промывание кишечника 119
Протамина сульфат 664
Противоботулинические антитоксины 526
Противоядные сыворотки против ядов скорпионов и пауков 1161
Противоядные сыворотки против ядов ямкоголовых и аспидовых змей 1186
Сироп ипекакуаны 112
Сукцимер 936
Тиамина гидрохлорид 832
Тиосульфат натрия 1237
Устаревшие антидоты 42
Физостигмин 576
Фитоменадион 661
Флумазенил 803
Фолиевая кислота и фолинат кальция 599
Этанол 1035

Содержание

Сокращения и единицы измерения 15
Авторы и переводчики 18
Предисловие 30
Благодарности 32

Глава 1. Исторический ракурс 33
Глава А1. Устаревшие антидоты 42
Глава 2. Массовые отравления и токсикологические катастрофы 45
Глава 3. Первичное обследование больного. Основные физиологические показатели и токсические синдромы 54

Часть А. Общие принципы токсикологии 61
Глава 4. Принципы лечения больных с отравлениями 63
Глава 5. Электрокардиография 69
Глава 6. Лучевая диагностика 82
Глава 7. Принципы лабораторного анализа 91
Глава 8. Методы предотвращения всасывания токсичных веществ в ЖКТ 103
Глава А2. Сироп ипекакуаны 112
Глава А3. Активированный уголь 115
Глава А4. Промывание кишечника 119
Глава 9. Основы фармакокинетики 121
Глава 10. Методы ускорения элиминации токсичных веществ 130
Глава 11. Лечение отравлений в БИТ 138

Часть Б. Теоретические основы токсикологии 143

Раздел I. Биохимические и молекулярные основы 145

Глава 12. Основы химии 145
Глава 13. Основы биохимии 160
Глава 14. Медиаторная передача 170
Глава 15. Механизмы формирования абстинентного синдрома 192

Раздел II. Патофизиологические основы 203

Глава 16. Нарушения терморегуляции 203
Глава 17. Нарушения водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия 216
Глава 18. Психические нарушения 234
Глава 19. Неврологические нарушения 242
Глава 20. Нарушения зрения 250
Глава 21. Нарушения обоняния, вкуса и слуха 260
Глава 22. Нарушения дыхания 266
Глава 23. Нарушения кровообращения 275
Глава 24. Гематологические нарушения 288
Глава 25. Гастроэнтерологические нарушения 300
Глава 26. Поражения печени 311
Глава 27. Поражения почек 323
Глава 28. Поражения мочеполовой системы 333
Глава 29. Поражения кожи 345

Раздел III. Особые группы населения 355

Глава 30. Репродуктивная и перинатальная токсикология 355
Глава 31. Педиатрическая токсикология 364
Глава 32. Гериатрическая токсикология 372
Глава 33. Судебно-медицинская токсикология 379

Часть B. Клиническая токсикология 387

Раздел I. Частная токсикология 389

A. Противовоспалительные и обезболивающие средства 389
Глава 34. Парацетамол 389
Глава A5. Ацетилцистеин 402
Глава 35. Салицилаты 407
Глава A6. Бикарбонат натрия 413
Глава 36. Нестероидные противовоспалительные средства 419
Глава 37. Колхицин и подофиллин 423
Глава 38. Опиоиды 428
Глава A7. Блокаторы опиатных рецепторов 439

Б. Пищевые добавки и пищевые отравления 443
Глава 39. Средства для снижения веса 443

Глава 40. Железо 451
Глава А8. Дефероксамин 458
Глава 41. Витамины 462
Глава 42. Эфирные масла 472
Глава 43. Фитопрепараты 479
Глава 44. Средства допинга 498
Глава 45. Пищевые отравления 507
Глава 46. Ботулизм 519
Глава А9. Противоботулинические антитоксины 526

В. Средства различных фармакологических групп 529
Глава 47. Противосудорожные средства 529
Глава А10. Левокарнитин 539
Глава 48. Сахароснижающие средства 542
Глава А11. Глюкоза 555
Глава А12. Октреотид 558
Глава 49. Тиреоидные гормоны и антитиреоидные средства 560
Глава 50. H_1- и H_2-блокаторы и сосудосуживающие средства от насморка 569
Глава А13. Физостигмин 576
Глава 51. Противомигренозные средства 579
Глава 52. Противоопухолевые средства 586
Глава А14. Фолиевая кислота и фолинат кальция 599
Глава 53. Вспомогательные вещества лекарственных средств 602

Г. Антимикробные средства 611
Глава 54. Антибактериальные, противогрибковые и противовирусные средства 611
Глава 55. Противотуберкулезные средства 623
Глава А15. Пиридоксин 631
Глава 56. Противомалярийные средства 634

Д. Средства, влияющие на сердечно-сосудистую и дыхательную системы 647
Глава 57. Антикоагулянты 647
Глава А16. Фитоменадион 661
Глава А17. Протамина сульфат 664
Глава 58. Антагонисты кальция 667
Глава 59. Бета-адреноблокаторы 674

Глава А18. Глюкагон 686
Глава 60. Прочие гипотензивные средства 689
Глава 61. Антиаритмические средства 698
Глава 62. Сердечные гликозиды 708
Глава А19. Антидигоксин 715
Глава 63. Метилксантины и β_2-адреностимуляторы 718

Е. Анестетики и миорелаксанты 727
Глава 64. Местные анестетики 727
Глава 65. Ингаляционные анестетики 734
Глава 66. Миорелаксанты 740
Глава А20. Дантролен 752

Ж. Психотропные средства 755
Глава 67. Нейролептики 755
Глава 68. Литий 765
Глава 69. Ингибиторы МАО 770
Глава 70. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и атипичные антидепрессанты 775
Глава 71. Трициклические антидепрессанты 786
Глава 72. Транквилизаторы и снотворные 794
Глава А21. Флумазенил 803

З. Психоактивные вещества 807
Глава 73. Амфетамины 807
Глава 74. Кокаин 814
Глава 75. Этанол 824
Глава А22. Тиамина гидрохлорид 832
Глава 76. Алкогольный абстинентный синдром 835
Глава 77. Дисульфирам и антабусная реакция 840
Глава 78. Оксибат натрия 845
Глава 79. Летучие соединения 853
Глава 80. Галлюциногены 861
Глава 81. Каннабиноиды 866
Глава 82. Никотин и табак 871
Глава 83. Фенциклидин и кетамин 876

И. Тяжелые металлы и мышьяк 883
Глава 84. Сурьма 883

Глава 85. Мышьяк 888
Глава А23. Димеркапрол 894
Глава 86. Висмут 898
Глава 87. Кадмий 901
Глава 88. Хром 906
Глава 89. Кобальт 911
Глава 90. Медь 917
Глава 91. Свинец 923
Глава А24. Сукцимер 936
Глава А25. Кальциево-динатриевая соль ЭДТА 939
Глава 92. Ртуть 942
Глава 93. Никель 951
Глава 94. Селен 957
Глава 95. Серебро 963
Глава 96. Таллий 966
Глава А26. Берлинская лазурь 972
Глава 97. Цинк 974

К. Средства бытовой химии 979
Глава 98. Антисептики, дезинфицирующие и стерилизующие средства 979
Глава 99. Камфора и другие средства от моли 990
Глава 100. Едкие вещества 995
Глава 101. Плавиковая кислота и фториды 1002
Глава А27. Кальций 1007
Глава 102. Углеводороды 1011
Глава 103. Токсичные спирты 1024
Глава А28. Метилпиразол 1032
Глава А29. Этанол 1035

Л. Пестициды 1039
Глава 104. Общие сведения. Родентициды 1039
Глава 105. Барий 1052
Глава 106. Фторацетат натрия и фторацетамид 1056
Глава 107. Фосфор 1058
Глава 108. Стрихнин 1063
Глава 109. Фосфорорганические и карбаматные инсектициды 1067
Глава А30. Пралидоксим 1074
Глава А31. Атропин 1077

Глава 110. Хлорорганические инсектициды, пиретрины и пиретроиды, ДЭТА 1080
Глава 111. Гербициды 1089
Глава 112. Фумиганты 1102

М. Животные и растительные яды 1109
Глава 113. Ядовитые грибы 1109
Глава 114. Ядовитые растения 1121
Глава 115. Членистоногие 1148
Глава А32. Противоядные сыворотки против ядов скорпионов и пауков 1161
Глава 116. Ядовитые морские животные 1164
Глава 117. Укусы змей и других ядовитых животных 1176
Глава А33. Противоядные сыворотки против ядов ямкоголовых и аспидовых змей 1186

Н. Вредные химические факторы производства и окружающей среды 1191
Глава 118. Выявление и предупреждение производственных отравлений 1191
Глава 119. Удушающие и раздражающие газы 1201
Глава 120. Окись углерода (угарный газ) 1215
Глава А34. Гипербарическая оксигенация 1222
Глава 121. Цианиды и сероводород 1227
Глава А35. Нитрит натрия и амилнитрит 1234
Глава А36. Тиосульфат натрия 1237
Глава А37. Гидроксикобаламин 1240
Глава 122. Метгемоглобинобразователи 1242
Глава А38. Метиленовый синий 1251
Глава 123. Отравление дымом 1254

О. Техногенные и боевые отравления 1261
Глава 124. Оценка риска и информирование о риске отравления 1261
Глава 125. Реагирование при происшествиях с опасными веществами 1268
Глава 126. Химическое оружие 1278
Глава 127. Биологическое оружие 1290
Глава 128. Ионизирующее излучение 1299

Раздел II. Организационные аспекты токсикологии 1315
Глава 129. Профилактика отравлений и просветительная работа 1315
Глава 130. Центры отравлений и эпидемиология отравлений 1319
Глава 131. Международные аспекты медицинской токсикологии 1325
Глава 132. Эпидемиологические исследования в токсикологии 1330
Глава 133. Побочные явления при медикаментозном лечении и постмаркетинговое наблюдение 1337
Глава 134. Основные причины побочных явлений при медикаментозном лечении 1344
Глава 135. Правовые аспекты 1352
Международные и торговые названия лекарственных средств 1357
Предметный указатель 1399

Сокращения и единицы измерения

СОКРАЩЕНИЯ

АВ — атриовентрикулярный
АД — артериальное давление
АДГ — антидиуретический гормон
АДФ — аденозиндифосфат
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АлАТ — аланинаминотрансфераза
АМК — азот мочевины крови
АМФ — аденозинмонофосфат
АПФ — ангиотензин-превращающий фермент
АсАТ — аспартатаминотрансфераза
АТФ — аденозинтрифосфат
АХЭ — ацетилхолинэстераза
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БИТ — блок интенсивной терапии
в/в — внутривенно(ный)
в/м — внутримышечно(ный)
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
Г-6-ФД — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГАМК — γ-аминомасляная кислота
ГМГ-КоА-редуктаза — гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктаза
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДДТ — дихлордифенилдихлорэтан
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИФР — инсулиноподобный фактор роста
КоА — кофермент А
КТ — компьютерная томография
КФК — креатинфосфокиназа
КЩР — кислотно-щелочное равновесие
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
ЛСД — диэтиламид лизергиновой кислоты (lysergic acid diethylamide, LSD)
МАО — моноаминоксидаза
МЕ — международные единицы
МНО — международное нормализованное отношение
МРТ — магнитно-резонансная томография
НАД — никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОПН — острая почечная недостаточность
ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦК — объем циркулирующей крови
п/к — подкожно(ный)
ПВ — протромбиновое время

ПДКВ — положительное давление в конце выдоха
ПТГ — паратиреоидный гормон
РДСВ — респираторный дистресс-синдром взрослых
РНК — рибонуклеиновая кислота
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СМЖ — спинномозговая жидкость
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
СТГ — соматотропный гормон
ТТГ — тиреотропный гормон
ФДА — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (от FDA, Food and Drug Administration)
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХПН — хроническая почечная недостаточность
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЦВД — центральное венозное давление
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ — электрокардиография (электрокардиограмма, электрокардиографический)
ЭхоКГ — эхокардиография
ЭЭГ — электроэнцефалография
АМРА — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота

F_IO_2 — фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси
HLA — антигены главного комплекса гистосовместимости человека (human leukocyte antigens)
IgE — иммуноглобулины класса E
IgG — иммуноглобулины класса G
IgM — иммуноглобулины класса M
LD_{50} — средняя летальная доза
NMDA — N-метил-D-аспартат
$p_{(A-a)}O_2$ — альвеолярно-артериальная разница парциального давления кислорода
p_aCO_2 — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
p_aO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови
pCO_2 — парциальное давление углекислого газа
pH — водородный показатель ($pH = -lg[H+]$)
pK_a — показатель кислотной диссоциации (отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации)
pO_2 — парциальное давление кислорода
QTc-интервал — корригированный интервал QT
s_aO_2 — насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови
spp. — виды (микроорганизмов)
$T_{1/2}$ — период полувыведения (полужизни)
T_3 — трийодтиронин
T_4 — тироксин

ЕДИНИЦЫ ИЗМЕРЕНИЯ

атм — атмосфера
Бк — беккерель (единица активности изотопа)
г — грамм
г% — грамм-процент
г., гг. — год, годы
Гр — грэй (единица поглощенной дозы излучения, 1 Гр = 100 рад)
Гц — герц
ед — единица
Зв — зиверт, единица эквивалентной дозы излучения
кг — килограмм
ккал — килокалория
л — литр
м — метр
мг — миллиграмм
мг% — миллиграмм-процент
МЕ — международная единица
мес — месяц
мЗв — миллизиверт
мин — минута
мкг — микрограмм
мкед — микроединица
мКи — милликюри
мкл — микролитр
мкм — микрометр
мкмоль — микромоль
мкс — микросекунда
мл — миллилитр
млн — миллион
млрд — миллиард
мм — миллиметр
мм рт. ст. — миллиметр ртутного столба
ммоль — миллимоль
мосм — миллиосмоль
мрад — миллирад
мс — миллисекунда
МэВ — мегаэлектронвольт
мэкв — миллиэквивалент
нг — нанограмм
нг% — нанограмм-процент
нед — неделя
нм — нанометр
нмоль — наномоль
об% — объемные проценты
пмоль — пикомоль
рад — единица поглощенной дозы излучения
с — секунда
сГр — сантигрэй
см — сантиметр
сут — сутки
т — тонна
ч — час

Авторы и переводчики

АВТОРЫ

Г. Айсом, Gary E. Isom, PhD, Professor of Toxicology, Department of Medicinal Chemistry and Molecular Pharmacology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Purdue University, West Lafayette, Indiana [121]

М. Аллен, Michael H. Allen, MD, Associate Professor of Psychiatry, Director of Emergency Psychiatry, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado [18]

В. Антони, Vincent L. Anthony, MD, Fellow in Nephrology, Nassau University Medical Center, East Meadow, New York [27]

Дж. Аронхайм, Judith C. Ahronheim, MD, Chief, Division of Geriatrics, Visiting Professor of Medicine, State University of New York, Downstate Medical Center, Brooklyn, New York [гл. 32]

К. Бабу, Kavita Babu, MD, Fellow in Medical Toxicology, Department of Emergency Medicine, University of Massachusetts Medical Center, Worcester, Massachusetts [80]

Ф. Барруэто, Fermin Barrueto, MD, Assistant Professor of Surgery, Division of Emergency Medicine, University of Maryland, Baltimore, Maryland [106]

М. Белсон, Martin G. Belson, MD, Medical Toxicologist, National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, Georgia Poison Control Center, Department of Pediatric Emergency Medicine, Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, Georgia [36]

С. Берд, Steven B. Bird, MD, Assistant Professor of Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine, Division of Medical Toxicology, University of Massachusetts Medical Center, Worcester, Massachusetts [88]

К. Беркхарт, Keith K. Burkhart, MD, Professor of Clinical Emergency Medicine, Pennsylvania State University College of Medicine, Regional Medical Toxicologist, Division of Regional Operations, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Hershey, Pennsylvania [112]

М. Бернз-Эвальд, Michele Burns Ewald, MD, Medical Director, Regional Center for Poison Control and Prevention serving Massachusetts and Rhode Island, Fellowship Director, Medical Toxicology, Children's Hospital Boston, Instructor in Pediatrics, Harvard Medical School, Attending Physician, Division of Emergency Medicine, Children's Hospital, Boston, Massachusetts [95, 97, 107]

Дж. Бернштейн, Jeffrey N. Bernstein, MD, Medical Director, Florida Poison Information Center/Miami, Voluntary Associate Professor of Pediatrics, University of Miami, Miller Medical School, Attending Physician, Emergency Care Center, Jackson Memorial Hospital, Miami, Florida [A32]

Дж. Бетц, Joseph M. Betz, PhD, Director, Dietary Supplement Methods and, Reference Materials Program, Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [114]

Д. Биген, Dina Began, MD, Clinical Assistant Professor of Dermatology, Weill Medical College, Cornell University, New York, New York [29]

К. Бизови, Kenneth E. Bizovi, MD, Assistant Professor of Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine, Oregon Health and Science University, Consultant, Oregon Poison Center, Portland, Oregon [34]

Э. Бойер, Edward W. Boyer, MD, PhD, Associate Professor of Emergency Medicine, Chief, Division of Medical Toxicology, University of Massachusetts Medical Center, Worcester, Massachusetts, Instructor in Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [55]

Р. Бонд, G. Randall Bond, MD, FACMT, Medical Director, Cincinnati Drug and Poison Information Center, Attending Physician, Division of Emergency Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Professor of Clinical Pediatrics and Clinical Emergency Medicine, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio [56]

Дж. Босс, George M. Bosse, MD, Associate Professor of Emergency Medicine, University of Louisville, Medical Director, Kentucky Regional Poison Center, Louisville, Kentucky [48]

Э. Браш, D. Eric Brush, MD, Assistant Professor of Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine, Division of Medical Toxicology, University of Massachusetts Medical Center, Worcester, Massachusetts [116]

Дж. Брюбахер, Jeffrey R. Brubacher, MD, Clinical Associate Professor, University of British Columbia, Emergency Physician, Department of Emergency Medicine, Vancouver General Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada [59]

Н. Бушар, Nicole C. Bouchard, MD, Fellow in Medical Toxicology, Department of Emergency Medicine, New York University School of Medicine, New York City Poison Center, New York, New York [49]

Р. Вайсман, Richard S. Weisman, PharmD, Director, Florida Poison Information Center, Miami, Research Associate Professor of Pediatrics, University of Miami School of Medicine, Miami, Florida [50]

Р. Ван, Richard Y. Wang, DO, Senior Medical Officer, Organic Analytical Toxicology Branch, Division of Laboratory Sciences, National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [52]

С. Вассалло, Susi U. Vassallo, MD, Assistant Professor of Emergency Medicine, New York University School of Medicine, Consultant, New York City Poison Center, New York, New York [16, 44]

Л. Велес, Larissa I. Velez, MD, Assistant Professor of Surgery, Division of Emergency Medicine, Associate Residency Director, Emergency Medicine, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas [A11]

Л. Виверо, Lisa E. Vivero, PharmD, Teaching Fellow, Trinity College, School of Pharmacy (Pharmacology), Dublin, Ireland [53]

С. Винер, Sage W. Wiener, MD, Assistant Director of Medical Toxicology, Assistant Professor of Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine, State University of New York, Downstate Medical Center, Kings County Hospital Center, Brooklyn, New York, Consultant, New York City Poison Center [103]

Д. Гаммин, David D. Gummin, MD, Medical Director, Wisconsin Poison Center, Children's Hospital of Wisconsin, Assistant Clinical Professor, Medical College of Wisconsin, Attending Emergency Physician, Infinity HealthCare Incorporated, Milwaukee, Wisconsin [102]

Б. Гинзбург, Beth Y. Ginsburg, MD, Fellow in Medical Toxicology, Department of Emergency Medicine, New York University School of Medicine, New York City Poison Center, New York, New York [41]

Д. Гольдфарб, David S. Goldfarb, MD, Chief, Nephrology Section, New York Harbor Veterans Affairs Medical Center, Professor of Medicine, Physiology and Neuroscience, New York University School of Medicine, Consultant, New York City Poison Center, New York, New York [10]

Дж. Гоулд, Jeffrey A. Gold, MD, Assistant Professor of Medicine, Department of Medicine, Medical Director of Critical Care, New York University School of Medicine, New York, New York [76]

Х. Греллер, Howard A. Greller, MD, Assistant Professor of Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine, New York University School of Medicine, Consultant, New York City Poison Center, New York, New York [68]

Д. Григорчук, Daniel O. Hryhorczuk, MD, Professor and Director, Great Lakes Centers for Occupational and Environmental Safety and Health, University of Illinois at Chicago School of Public Health, Director, Toxikon Consortium, Chief of Clinical Toxicology, Cook County Hospital, Chicago, Illinois [102]

М. Гринберг, Michael I. Greenberg, MD, MPH, Professor of Emergency Medicine and Public Health, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [93]

М. Гриффел, Martin Griffel, MD, Director, Cardiovascular ICU, Department of Anesthesiology, New York University Medical Center, Associate Professor of Anesthesiology, New York University School of Medicine, New York, New York [65]

К. Делейни, Kathleen A. Delaney, MD, Professor and Vice Chair, Division of Emergency Medicine, University of Texas Southwestern Medical School, Medical Director, Emergency Department, Parkland Memorial Hospital, Dallas, Texas [13, 16, 26, A11]

С. Дойон, Suzanne Doyon, MD, Medical Director, Maryland Poison Center, University of Maryland School of Pharmacy, Baltimore, Maryland [47]

Э. Досон, Andrew Dawson, MD, Visiting Professor of Medicine, South Asian Clinical Toxicology Research Collaboration, University of Peradeniya, Sri Lanka [105]

Д. Друктейнис, Dainius A. Drukteinis, MD, JD, Resident, Department of Emergency Medicine, New York University School of Medicine, New York, New York [135]

Л. Ип, Luke Yip, MD, Attending Physician, Rocky Mountain Poison and Drug Center, Denver Medical Center, Department of Medicine, Section of Clinical Toxicology, Clinical Assistant Professor, Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado [75]

Д. Калелло, Diane P. Calello, MD, Fellow in Medical Toxicology, The Poison Control Center of Philadelphia, University of Pennsylvania School of Medicine, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania [94]

Л. Кантилена, Louis R. Cantilena, Jr., MD, PhD, Professor of Medicine and Pharmacology, Director, Division of Clinical Pharmacology and Medical Toxicology, Uniformed Services University of the Health Services, Bethesda, Maryland [133]

С. Карри, Steven C. Curry, MD, Director, Department of Medical Toxicology, Banner Good Samaritan Medical Center, Associate Professor of Clinical Medicine, University of Arizona College of Medicine, Phoenix, Arizona [14]

Б. Кауфман, Brian Kaufman, MD, Associate Professor of Anesthesiology, Medicine, and Neurosurgery, New York University School of Medicine, Director, Critical Care Section, Department of Anesthesiology, New York University Medical Center, New York, New York [64, 65, 66, A20]

Л. Кван, Lawrence S. Quang, MD, Assistant Professor of Pediatrics, Case Western Reserve University, School of Medicine, Medical Director, Greater Cleveland Poison Control Center, Division of Pediatric Pharmacology and Critical Care, Rainbow Babies and Children's Hospital, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio [78]

М. Керк, Mark A. Kirk, MD, Director, Medical Toxicology Fellowship, Division of Medical Toxicology, Associate Medical Director, Blue Ridge Poison Center, Assistant Professor, Departments of Emergency Medicine and Pediatrics, University of Virginia, Charlottesville, Virginia [11, 121, 123]

Б. Керрейн, Barbara M. Kirrane, MD, Fellow in Medical Toxicology, Department of Emergency Medicine, New York University School of Medicine, New York City Poison Center, New York, New York [135]

Дж. Кертис, John Curtis, MD, Fellow in Medical Toxicology, Division of Medical Toxicology, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [93]

К. Кланси, Cathleen Clancy, MD, Associate Medical Director, National Capital Poison Center, Assistant Professor of Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine, George Washington University Medical Center, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, National Naval Medical Center, Bethesda, Maryland, Attending Physician, Sibley Memorial Hospital, Washington, District of Columbia [5]

Р. Кларк, Richard F. Clark, MD, Medical Director, San Diego Division, California Poison Control System, Director, UCSD Division of Medical Toxicology, Professor of Medicine, University of California, San Diego, San Diego, California [109]

К. Кляйншмидт, Kurt C. Kleinschmidt, MD, Associate Professor of Surgery, Division of Emergency Medicine, Director, Toxicology Fellowship Program, University of Texas Southwestern Medical Center, Emergency Department, Associate Medical Director, Parkland Memorial Hospital, Dallas, Texas [13]

Л. Кокан, Lada Kokan, MD, Kaiser Permanente, San Francisco, San Francisco, California [69]

Д. Котлер, Donald P. Kotler, MD, Chief, Gastrointestinal Division, St. Luke's–Roosevelt Hospital Center, Professor of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [25]

А.-Б. Кристофersен, Anne-Bolette J. Christophersen, MD, Department of Clinical Pharmacology, Bispebjerg Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark [8]

П. Кроскерри, Pat Croskerry, MD, PhD, Associate Professor, Department of Emergency Medicine and Faculty of Medical Education, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [134]

Э. Куффнер, Edwin K. Kuffner, MD, Assistant Clinical Professor, University of Colorado, Attending Toxicologist, Rocky Mountain Poison and Drug Center, Denver, Colorado [77, 99]

М. Лай, Melisa W. Lai, MD, Fellow in Medical Toxicology, Regional Center for Poison Control and Prevention serving Massachusetts and Rhode Island, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [95]

Д. Ли, David C. Lee, MD, Director of Research, Department of Emergency Medicine, North Shore University Hospital, Manhasset, New York, Assistant Professor of Emergency Medicine, New York University School of Medicine, New York, New York [72]

Э. Либельт, Erica L. Liebelt, MD, Associate Professor of Pediatrics and Emergency Medicine, University of Alabama School of Medicine at Birmingham, Director, Medical Toxicology Services, Children's Hospital and University of Alabama Hospital, Birmingham, Alabama [71]

Х. Лонг, Heather Long, MD, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, North Shore University Hospital, Manhasset, New York, Consultant, New York City Poison Center [79]

М. Магиген, Michael McGuigan, MD, CM, MBA, Professor of Clinical Emergency Medicine, State University of New York, Stony Brook, New York, Medical Director, Long Island Regional Poison and Drug Information Center, Winthrop University Hospital, Mineola, New York [81]

Ч. Макей, Charles McKay, MD, Associate Medical Director, Connecticut Poison Control Center, Associate Professor of Emergency Medicine, University of Connecticut School of Medicine, Chief, Division of Medical Toxicology, Department of Traumatology and Emergency Medicine, Hartford, Connecticut [124]

Д. Маталон, Daniel Matalon, MD, Fellow in Nephrology, Department of Medicine, New York University School of Medicine, New York, New York [10]

М. Меркурио-Заппала, Maria Mercurio-Zappala, RPh, MS, Managing Director, New York City Poison Center, New York, New York [96]

С. Миллер, Sanford M. Miller, MD, Clinical Associate Professor of Anesthesiology, Department of Anesthesiology, New York University School of Medicine, Assistant Director of Anesthesiology, Bellevue Hospital Center, New York, New York [66, A20]

К. Миллз, Kirk C. Mills, MD, Associate Residency Director, Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine, Wayne State University, Detroit Receiving Hospital, Detroit, Michigan [14]

Г. Мин Чань, Gar Ming Chan, MD, Fellow in Medical Toxicology, Department of Emergency Medicine, New York University School of Medicine, New York City Poison Center, New York, New York [89]

Х. Никканен, Heikki E. Nikkanen, MD, Attending Physician, Medical Toxicology, Children's Hospital Boston, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Brigham and Women's Hospital, Instructor in Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [107]

Ш. Нордт, Sean Patrick Nordt, MD, PharmD, Resident, Division of Emergency Medicine, Departments of Surgery and Pediatrics, University of Maryland, Baltimore, Maryland [53]

Р. Олмедо, Ruben Olmedo, MD, Assistant Professor of Emergency Medicine, Mount Sinai School of Medicine, Chief, Division of Toxicology, Department of Emergency Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York [83]

К. Остерхаудт, Kevin C. Osterhoudt, MD, MSCE, Associate Professor of Pediatrics, Associate Scholar, Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Pennsylvania School of Medicine, Medical Director, Poison Control Center, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania [132]

Э. Оттен, Edward J. Otten, MD, Professor of Emergency Medicine and Pediatrics, Director, Division of Toxicology, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio [117, A33]

М. Палмер, Mary E. Palmer, MD, Assistant Professor of Emergency Medicine, George Washington University School of Medicine, Washington, District of Columbia [114]

Дж. Перрон, Jeanmarie Perrone, MD, Director, Division of Toxicology, Department of Emergency Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Associate Professor of Emergency Medicine, Pediatrics, and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Attending Physician, Emergency Department, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [40]

Э. Пизон, Anthony F. Pizon, MD, Fellow in Medical Toxicology, Department of Medical Toxicology, Banner Good Samaritan Medical Center, Phoenix, Arizona [117, A33]

С. Поуп, J. Samuel Pope, MD, Fellow in Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia [11]

Д. Прайс, Dennis Price, MD, Assistant Professor of Emergency Medicine, New York University School of Medicine, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Bellevue Hospital Center, New York, New York [122]

Б. Райли, Bradley D. Riley, MD, Fellow in Medical Toxicology, Department of Medical Toxicology, Banner Good Samaritan Medical Center, University of Arizona College of Medicine, Phoenix, Arizona [117, A33]

Р. Рао, Rama B. Rao, MD, Assistant Professor of Emergency Medicine and Forensic Pathology, Department of Emergency Medicine, New York University School of Medicine, Consultant, New York City Poison Center, New York, New York [19, 33, 86, 100]

П. Рейни, Petrie M. Rainey, MD, PhD, Professor of Laboratory Medicine, Head, Division of Clinical Chemistry, Director, Clinical Chemistry Laboratory, Director, Toxicology Laboratory, Department of Laboratory Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington [7]

Дж. Релла, Joseph Rella, MD, Assistant Professor of Emergency Medicine, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, New Jersey Medical School, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, The University Hospital, Newark, New Jersey [128]

Дж. Робертс, James R. Roberts, MD, Chair, Emergency Medicine, Mercy Catholic Medical Center, Professor and Vice Chair, Emergency Medicine, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [117, A33]

Ф. де Рос, Francis DeRoos, MD, Residency Director, Department of Emergency Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania, Associate Professor of Emergency Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [58, 60]

Э.-М. Руха, Anne-Michelle Ruha, MD, Associate Fellowship Director, Department of Medical Toxicology, Banner Good Samaritan Medical Center, Clinical Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, University of Arizona College of Medicine, Phoenix, Arizona [14, 117, A33]

М. Саломон, Morton E. Salomon, MD, Chairman, Department of Emergency Medicine, St. Vincent's Medical Center, Bridgeport, Connecticut, Professor of Clinical Emergency Medicine, Associate Professor of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York [82]

Дж. Сачерд, Jeffrey R. Suchard, MD, Associate Professor of Clinical Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine, University of California Irvine Medical Center, Orange, California [126, 127]

М. Серпер, Mark R. Serper, PhD, Associate Professor of Psychology, Hofstra University, Research Associate Professor of Psychiatry, New York University School of Medicine, New York, New York [18]

М. Сивилотти, Marco L. A. Sivilotti, MD, MSc, Consultant, Ontario Regional Poison Information Center, Hospital for Sick Children, Toronto, As-

sistant Professor, Departments of Emergency Medicine, Pharmacology, and Toxicology, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada [24]

М. Смилкстейн, Martin J. Smilkstein, MD, Adjunct Associate Professor, Department of Emergency Medicine, Oregon Health and Science University, Research Associate, Portland VA Medical Center, Research Professor, Department of Chemistry, Portland State University, Portland, Oregon [20]

К. Сторк, Christine M. Stork, PharmD, Clinical Associate Professor, Director, Central New York Poison Control Center, Department of Emergency Medicine, University Hospital, State University of New York Health Science Center, Syracuse, New York [54, 70]

М. Су, Mark Su, MD, Assistant Professor of Emergency Medicine, Assistant Residency Director, Director of Medical Toxicology, State University of New York, Downstate Medical Center, Kings County Hospital Center, Brooklyn, New York, Consultant, New York City Poison Center [57, 101]

К. Сутин, Kenneth M. Sutin, MD, Associate Professor of Anesthesiology and Surgery, Department of Anesthesiology, New York University School of Medicine, Director of Critical Care, Department of Anesthesiology, Bellevue Hospital Center, New York, New York [66, A20]

Ю.-Ц. Суэ, Young-Jin Sue, MD, Clinical Associate Professor, Division of Pediatric Emergency Medicine, Department of Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine, Attending Physician, Pediatric Emergency Services, Children's Hospital at Montefiore, Bronx, New York [92]

А. Тарабар, Asim F. Tarabar, MD, MS, Assistant Professor of Surgery, Section of Emergency Medicine, Department of Surgery, Yale University School of Medicine, Yale New Haven Hospital, New Haven, Connecticut [84]

С. Том, Stephen R. Thom, MD, PhD, Professor of Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine, Chief of Hyperbaric Medicine, Institute for Environmental Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [A34]

Э. Томассони, Anthony J. Tomassoni, MD, Medical Director, Northern New England Poison Center, Department of Emergency Medicine, Maine Medical Center, Associate Professor, University of Vermont College of Medicine, Portland, Maine [50]

К. Томашевский, Christian Tomaszewski, MD, Clinical Associate Professor of Emergency Medicine, University of North Carolina–Chapel Hill, Medical Director, Hyperbaric Medicine, Department of Emergency Medicine, Carolinas Medical Center, Charlotte, North Carolina [120]

Р. Томинек, Rebecca L. Tominack, MD, Assistant Medical Director, Missouri Regional Poison Center, Clinical Associate Professor of Pediatrics, Division of Toxicology, Adjunct Associate Professor of Community Health, School of Public Health, Saint Louis University School of Medicine, Saint Louis, Missouri [111]

С. Трауб, Stephen J. Traub, MD, Instructor in Medicine, Harvard Medical School, Co-Director, Division of Toxicology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [12, 87]

М. Туник, Michael G. Tunik, MD, Associate Professor of Pediatrics and Emergency Medicine, New York University School of Medicine, Director of Research, Pediatric Emergency Medicine, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Bellevue Hospital Center, New York, New York [45]

П. Уакс, Paul M. Wax, MD, Medical Toxicology Fellowship Director, Department of Medical Toxicology, Banner Good Samaritan Medical Center, Phoenix, Arizona [1, 2, 98, A1, A6]

П. Уолд, Peter H. Wald, MD, MPH, Assistant Vice-President, Wellness, USAA, San Antonio, Texas [118]

Ф. Уолтер, Frank G. Walter, MD, Associate Professor of Emergency Medicine, Chief, Division of Medical Toxicology, Department of Emergency Medicine, University of Arizona College of Medicine, Director of Clinical Toxicology, University Medical Center, Tucson, Arizona [125]

У. Уотсон, William A. Watson, PharmD, Associate Director, Toxicosurveillance, American Association of Poison Control Centers, Washington, District of Columbia [36]

Дж. Файн, Jeffrey S. Fine, MD, Assistant Professor, Pediatrics and Emergency Medicine, New York University School of Medicine, Assistant Director, Pediatric Emergency Medicine, Bellevue Hospital Center, Consultant, New York City Poison Center, New York, New York [30, 31]

Д. Файнфельд, Donald A. Feinfeld, MD, Nephrology Fellowship Director, Beth Israel Medical Center, Professor of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Consultant in Nephrology, New York City Poison Center, New York, New York [27]

Р. Ферм, Robert P. Ferm, MD, Associate Professor of Emergency Medicine, Division of Medical Toxicology, Department of Emergency Medicine, University of Massachusetts Medical School, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, University of Massachusetts Medical Center, Worcester, Massachusetts [80]

М. Фломенбаум, Mark Flomenbaum, MD, PhD, Chief Medical Examiner, Office of the Chief Medical Examiner, State of Massachusetts, Boston, Massachusetts [33]

М. Форд, Marsha D. Ford, MD, Director, Carolinas Poison Center, Director, Division of Medical Toxicology, Department of Emergency Medicine, Carolinas Medical Center, Charlotte, North Carolina, Clinical Professor of Emergency Medicine, School of Medicine, University of North Carolina–Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina [85]

Ф. Фраунфельдер, Frederick W. Fraunfelder, MD, Cornea/Refractive Surgery, Casey Eye Institute, Portland, Oregon [20]

Дж. Фултон, Jessica A. Fulton, DO, Fellow in Medical Toxicology, Department of Emergency Medicine, New York University School of Medicine, New York City Poison Center, New York, New York [100]

Дж. Хак, Jason B. Hack, MD, Associate Chair, Division of Medical Toxicology, Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, Brody Medical School at East Carolina University, Greenville, North Carolina [62]

К. Халлер, Christine A. Haller, MD, Assistant Adjunct Professor of Medicine and Laboratory Medicine, Assistant Medical Director, San Francisco Division, California Poison Control System, San Francisco General Hospital, San Francisco, California [39]

Р. Хамилтон, Richard J. Hamilton, MD, Associate Professor of Emergency Medicine, Program Director of Emergency Medicine, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [15]

И.-Х. Хан, In-Hei Hahn, MD, Assistant Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, Associate Attending Emergency Physician, Assistant Director of Research, St. Luke's–Roosevelt Hospital Center, New York, New York [115]

О. Ханг, Oliver L. Hung, MD, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Morristown Memorial Hospital, Morristown, New Jersey [43]

Л. Хегберг, Lotte C. G. Hoegberg, MS(Pharm), PhD, Department of International Health, Centre for Medical Parasitology, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark [8]

А. Хексдал, Aaron Hexdall, MD, Assistant Professor of Emergency Medicine, Co-Director, International Emergency Medicine, Bellevue Hospital Center, Department of Emergency Medicine, New York University School of Medicine, New York, New York [131]

Р. Хендриксон, Robert G. Hendrickson, MD, Assistant Professor of Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine, Oregon Health and Science University, Associate Medical Director, Oregon Poison Center, Portland, Oregon [34]

Ф. Хенретиг, Fred M. Henretig, MD, Professor of Pediatrics and Emergency Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Director, Section of Clinical Toxicology, Division of Emergency Medicine, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania [91]

Р. Хесслер, Robert A. Hessler, MD, Associate Professor of Emergency Medicine, New York University School of Medicine, Assistant Director, Department of Emergency Medicine, Bellevue Hospital Center, New York, New York [23]

Э. Холкомб, S. Eliza Halcomb, MD, Fellow in Medical Toxicology, Department of Emergency Medicine, New York University School of Medicine, New York City Poison Center, New York, New York [42]

М. Холленд, Michael G. Holland, MD, Clinical Assistant Professor of Emergency Medicine, State University of New York, Upstate Medical University, Consultant Medical Toxicologist, Central New York Poison Center, Syracuse, New York, Occupational Medical Director, Glens Falls Hospital, Glens Falls, New York [110]

К. Холстедж, Christopher P. Holstege, MD, Director, Division of Medical Toxicology, Medical Director, Blue Ridge Poison Center, Associate Professor, Departments of Emergency Medicine and Pediatrics, University of Virginia, Charlottesville, Virginia [121, 123]

Р. Хоффман, Robert J. Hoffman, MD, Research Director, Beth Israel Medical Center, Assistant Clinical Professor, Department of Emergency Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Consultant, New York City Poison Center, New York, New York [63]

В. Чан, William K. Chiang, MD, Associate Director, Department of Emergency Medicine, Bellevue Hospital Center, Associate Professor of Emergency Medicine, New York University School of Medicine, New York, New York [21, 73]

Ю.-Ч. Чань, Yiu-Cheung Chan, MD, Medical Officer, Accident and Emergency Department, United Christian Hospital, Hong Kong SAR, China [108]

А. Чарни, Alan N. Charney, MD, Adjunct Professor of Medicine, New York University School of Medicine, New York, New York [17]

Дж. Чу, Jason Chu, MD, Assistant Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, Associate Attending Emergency Physician, St. Luke's–Roosevelt Hospital Center, New York, New York [28, 51]

Дж. Шайер, Joshua G. Schier, MD, Medical Toxicologist, Centers for Disease Control and Prevention, Medical Toxicology Attending, Medical Toxicology Fellowship, Assistant Professor of Emergency Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [37]

А. Шарма, Adhi Sharma, MD, Assistant Professor of Emergency Medicine, Department of Emergency Medicine, Mount Sinai School of Medicine, Elmhurst Hospital Center, Elmhurst, New York, Consultant, New York City Poison Center, New York, New York [20]

Д. Р. Шварц, David R. Schwartz, MD, Section Chief, Critical Care Medicine, Assistant Professor of Medicine, New York University School of Medicine, New York, New York [64]

Д. Т. Шварц, David T. Schwartz, MD, Associate Professor of Emergency Medicine, New York University School of Medicine, Attending Physician, Department of Emergency Medicine, New York University Medical Center/Bellevue Hospital Center, New York, New York [6]

Л. Шварц, Lauren Schwartz, MPH, Public Education Coordinator, New York City Poison Center, New York, New York [129]

М. Эддлстон, Michael Eddleston, PhD, MRCP, Wellcome Trust Career Development Fellow, Centre for Tropical Medicine, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom [131]

Д. Юрлинк, David N. Juurlink, MD, PhD, Assistant Professor of Medicine, Pediatrics and Clinical Epidemiology, University of Toronto, Attending Physician, Divisions of General Internal Medicine, Clinical Pharmacology, and Toxicology, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Clinical Toxicologist, Ontario Regional Poison Information Centre, Toronto, Ontario [67]

ПЕРЕВОДЧИКИ

Д. И. Аванесова [61]
О. Г. Алешина [44, 54]
Г. А. Алямовская [58, 59, А18]
А. В. Анисимова [6]
А. К. Аносов, к. б. н. [13, 14]
А. А. Антропова [45, 46, А9]
Д. С. Бань, к. м. н. [10]
Р. В. Воробьев [18, 35, А6]
И. В. Головачева [105—108, 111—112]
С. Д. Зайко [7, 12, 33, 118, 119]
Е. С. Захарова, к. м. н. [51]
И. А. Иванова [3]
И. В. Иванова [47, 50, 56, 113, А10, А13]
А. Б. Иванюк [9, 31]
Е. А. Итозава [19]
В. И. Каледа [5]
М. В. Короленкова, к. м. н. [55, А15]
С. Ю. Кочетков [16, 17, 20—23, 25—28]
С. В. Кузнецов [24, 40, 52, 57, 91, 117, 120—122, 128, А8, А14, А16, А17, А24, А25, А33—А38]
И. В. Кузнецова [104]
Е. Г. Кулькина [30, 32, 34, А5]
Н. Г. Лойко [60]
Т. Л. Ляховец [124—127]
Н. А. Михайлова [Предисловие, 1—2, 129—135, А1]
М. С. Набатов [11, 63]
Е. А. Окишева [36—38, 64—72, А7, А20, А21]
И. В. Панова, к. м. н. [15, 73—77, 83, А22]
Н. В. Первухова, к. б. н. [39, 41—43, 84—90, 92—103, А23, А26—А29]
Н. С. Сметнева [8, 29, 48, 62, 78—81, 116, А2—А4, А11, А12, А19]
Т. М. Файн [82]
Е. Б. Фролова [53]
М. И. Чушкин, к. м. н. [4, 123]
Т. А. Шелковникова [109, 110, 114, 115, А30—А32]
Т. К. Щербаченко [49]

Предисловие

Восьмое издание «Неотложной токсикологии по Голдфранку» (Goldfrank's Toxicologic Emergencies), вышедшее в 2006 г., как и предыдущие издания, представляет собой изложение принципов медицинской токсикологии, основанное на изучении клинических случаев. Изменения в содержании (убрано семь глав и добавлено почти тридцать новых, а также подробное описание пяти антидотов) отражают современные достижения, изменившиеся представления, новые подходы и неуклонно возрастающую роль токсикологов в XXI веке.

Расширился круг авторов, более 15% глав написаны другими авторами — это позволяет взглянуть на токсикологию под принципиально новым углом зрения. В связи с драматическими событиями и новыми угрозами нового века содержание главы о химическом и биологическом оружии, впервые появившейся в 7-м издании, было дополнено и теперь представлено двумя главами. В главе, посвященной оценке риска и информированию о риске отравления, рассматриваются общие принципы, позволяющие эффективнее наладить организационные мероприятия и просветительскую работу. Усиление акцента на более совершенном использовании лекарственных средств нашло отражение в новых главах, посвященных безопасности больных и профилактике отравлений. Особое внимание в этих главах уделяется вопросам здоровья населения, возможностям медицинских информационных систем и важной роли производителей лекарственных средств в улучшении медицинской помощи.

В связи с тем что «Неотложная токсикология по Голдфранку» увеличилась в объеме (8-е издание содержит более 2000 страниц) и дополнена обширной вспомогательной информацией и иллюстративными материалами на специальном сайте (доступны по адресу www.toxicology.com после приобретения книги), стала очевидной целесообразность издания более компактного справочника, который мог бы стать ценным практическим пособием для лечащих врачей.

В предлагаемом вниманию читателей кратком справочнике по медицинской токсикологии выдержаны все принципы, подробно разработанные при составлении основной книги. Мы постарались сохранить ту же точность изложения, сосредоточив при этом внимание на клинических аспектах, поскольку справочник адресован практическим врачам, студентам и другим лицам, которые не занимались углубленным изучением медицинской токсикологии. Являясь самостоятельным изданием, настоящий справочник одновременно служит приложением к основной книге, содержащей обширную базовую информацию и важнейшие ссылки на мировую литературу по токсикологии.

Буквально в день выхода книги в свет начнется работа над следующим изданием. Питая глубокое уважение к труду тех, кто участвовал в

написании книги, мы сохранили в справочнике формулировки авторов, поэтому здесь легко угадываются содержание и стиль предыдущих и нынешнего изданий «Неотложной токсикологии по Голдфранку».

Мы надеемся, что читатели найдут этот справочник полезным. Если он поможет оказывать более эффективную медицинскую помощь больным и вызовет интерес у студентов медицинских, сестринских и фармацевтических факультетов, у врачей, проходящих специализацию по неотложной медицине, внутренним болезням, педиатрии, профилактической медицине, реаниматологии и интенсивной терапии, семейной медицине и другим направлениям, у научных сотрудников, занимающихся исследованиями в области медицинской и клинической токсикологии, у лечащих врачей, преподавателей, фармацевтов, медицинских сестер и токсикологов, — то можно будет сказать, что наши усилия не пропали даром. Как всегда, мы ждем отзывов и критических замечаний, которые обязательно постараемся учесть в будущих изданиях.

Роберт С. Хоффман
Льюис С. Нельсон
Мэри-Энн Хауланд
Нил А. Льюин
Нил Э. Фломенбаум
Льюис Р. Голдфранк

Благодарности

Мы благодарны Джоан Демас, которая с присущей ей скрупулезностью и методичностью помогала в подготовке материалов для восьмого издания книги и настоящего справочника и перепечатывала рукописный текст.

Многочисленные письменные и устные отзывы на «Неотложную токсикологию по Голдфранку» служат для нас стимулом к дальнейшей работе. Мы глубоко признательны нашим друзьям, помощникам и студентам за содержательные вопросы и конструктивную критику.

Мы благодарны многочисленным добровольным помошникам, студентам и библиотекарям. Особо хотелось бы отметить студентов Фармацевтического колледжа Университета Св. Иоанна и сотрудников Центра информации о лекарственных средствах этого университета, оказывающих нам огромную поддержку в каждодневной борьбе за жизнь и здоровье людей, нуждающихся в экстренной токсикологической помощи.

Трудно выразить словами всю глубину нашей признательности многочисленным авторам, внесшим вклад в подготовку 8-го издания «Неотложной токсикологии по Голдфранку». Привлекая новых авторов к работе над каждым последующим изданием, мы отдаем себе отчет в том, что без труда, вложенного их предшественниками, эта книга и дополняющий ее справочник не могли бы появиться в их нынешнем виде. Невозможно перечислить здесь всех, кто в свое время участвовал в создании книги, но их вклад отмечен в разделе благодарностей каждого из восьми изданий. Мы приложили максимум усилий, чтобы в этом справочнике нашли отражение плоды труда и новых авторов, и их предшественников.

Мы признательны Джеймсу Семидею за добросовестный и неутомимый труд по поиску нужной литературы и подготовке экземпляров текста для редактирования.

Мы благодарны Карен Эдмонсон из издательства «Мак-Гроу-Хилл» за выдержку, чуткость и отзывчивость. Ее вдумчивое и ответственное отношение к делу достойны восхищения. Очень порадовал творческий подход технического редактора Ричарда Эдина из независимого редакторского бюро «Фриланс эдиториал сервисес». С глубокой признательностью отмечаем настойчивость и методичность Кэтрин Ангер, составившей уникальный по своей ценности предметный указатель. Благодарим редактора Питера Бойла за руководство и помощь.

Глава 1
Исторический ракурс

Термин «яд» (англ. poison) в значении смертельного снадобья впервые встретился в английской литературе в 1230 г. н. э. Однако история ядов и отравлений уходит корнями в глубокую древность. На протяжении тысячелетий яды играли в истории человечества драматическую роль — в Древнем Риме они использовались для политических убийств, позже служили оружием массового поражения, в современную эпоху превратились в источник экологических проблем, а в последнее время пополнили арсенал средств, применяемых террористами.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВ

В своем трактате «О лекарственных веществах» греческий врач Диоскорид (40—80 гг. н. э.) подразделял яды в зависимости от их происхождения на животные, растительные и минеральные. Эта классификация оставалась незыблемой в течение следующих полутора тысяч лет.

Животные яды

Среди ядов животного происхождения наибольшие опасения всегда вызывал змеиный яд, однако не следует забывать и о других ядовитых животных, таких как некоторые лягушки, саламандры, медузы, скаты-хвостоколы и морские зайцы. Существует легенда, что Клеопатра (69—30 гг. до н. э.) избрала укус ядовитой змеи как способ покончить с собой.

Растительные яды

Теофраст (ок. 370—286 гг. до н. э.) описал растительные яды в своей «Истории растений». В числе известных ядовитых растений упоминались Aconitum spp. (аконит, борец), Conium maculatum (болиголов пятнистый), Hyoscyamus niger (белена черная), Mandragora officinarum (мандрагора), Papaver somniferum (мак снотворный) и Veratrum album (чемерица белая). Древние греки давали приговоренным к смертной казни выпить сок болиголова. Именно так был казнен Сократ (ок. 470—399 гг. до н. э.).

Минеральные яды

Минеральные яды древности были представлены металлами: сурьмой, мышьяком, свинцом и ртутью. По сей день не утихают споры о том, не сыграла ли свою роль в падении Римской империи эпидемия отравле-

ний свинцом среди римской аристократии, но можно с уверенностью утверждать, что свинец в то время использовался очень широко.

Газы

Хотя газы по своему происхождению не относятся ни к животным, ни к растительным, ни к минеральным ядам, об их токсическом действии также было хорошо известно в древности. В III веке до н. э. Аристотель писал, что «угольный дым (окись углерода) дурманит голову и убивает», а Цицерон (106—43 гг. до н. э.) упоминал о применении угольного дыма для самоубийства и казни.

ОТРАВЛЕНИЯ И ОТРАВИТЕЛИ СОВРЕМЕННОСТИ

Хотя доля убийств, совершаемых с помощью яда, ничтожна (в США она составляет 0,16%), громкие случаи смертельных отравлений встречались на протяжении всего XX века (табл. 1.1). В 1982 г. в Чикаго семь человек умерли, приняв парацетамол, в который был подмешан цианистый калий. В связи с этой трагедией были приняты меры по изменению упаковки лекарств, отпускаемых без рецепта, чтобы уменьшить вероятность их фальсификации. Злоумышленника так и не нашли, а в 1991 г. произошел еще ряд случаев смертельного отравления безрецептурными лекарствами, в которые были подмешаны яды.

В 1971 г. в Англии 14-летний подросток отравил свою мачеху и других членов семьи мышьяком и сурьмой. Его отправили в психиатрическую лечебницу. В возрасте 24 лет юношу выпустили, сочтя, что он больше не представляет угрозы для общества. Через несколько месяцев он взялся за прежнее, отравив таллием нескольких сослуживцев. Умер в тюрьме в 1990 г.

В 1978 г. в Лондоне скончался болгарский диссидент Георгий Марков. Он умер от развившейся полиорганной недостаточности через четыре дня после того, как неизвестный уколол его в бедро зонтиком. При аутопсии в месте укола был обнаружен металлический шарик размером с булавочную головку. Специалисты предположили, что с его помощью жертве была введена смертельная доза рицина. Эта гипотеза нашла подтверждение, когда произошел второй аналогичный случай и на этот раз из шарика был выделен рицин.

В 1998 г. во Флориде, впервые за последние 150 лет, была казнена женщина. Смертный приговор подсудимой, получившей прозвище «черная вдова», был вынесен за убийство мужа, которого она отравила мышьяком в 1971 г., чтобы получить страховку. Факт отравления был установлен лишь спустя 12 лет после совершения преступления — в 1983 г., когда женщину обвинили в покушении на убийство жениха с помощью мышьяка и установки взрывного устройства в автомобиле. В связи с этим обстоятельством тело ее мужа эксгумировали и обнаружили в останках большое количество мышьяка.

Таблица 1.1. Известные личности в истории токсикологии

Личность	Дата	Роль
Гомер	ок. 850 до н. э.	Описал, как Одиссей смазывал стрелы змеиным ядом
Сократ	ок. 470—399 до н. э.	Принял казнь, выпив сок болиголова
Аристотель	384—322 до н. э.	Описал изготовление и использование отравленных стрел
Геофраст	ок. 370—286 до н. э.	Упоминал ядовитые растения в книге «Об истории растений» (De Historia Plantarum)
Никандр	204—135 до н. э.	Написал два стихотворных произведения, относящихся к числу самых ранних работ о ядах: «Териаки» и «Алексифармаки»
Царь Митридат VI	ок. 132—63 до н. э.	Панически боялся быть отравленным; изобрел одно из первых универсальных противоядий — митридатум
Клеопатра	69—30 до н. э.	Покончила с собой при помощи укуса ядовитой змеи
Андромах	37—68 н. э.	Усовершенствовал митридатум; изобретенное им снадобье стало известно под названием «териак Андромаха»
Диоскорид	40—80 н. э.	Написал сочинение «О лекарственных веществах» (De Materia Medica), где подразделял яды на животные, растительные и минеральные
Гален	ок. 129—200 н. э.	Изготовил для римских императоров «териак» — снадобье против укусов, ужалений и ядов; написал две книги о противоядиях
Ибн Вахшия	IX в.	Знаменитый арабский токсиколог; написал трактат о ядах, вобравший в себя современные знания из области науки, магии и астрологии
Маймонид	1135—1204	Написал трактат «Яды и противоядия»
Парацельс	1493—1541	Ввел в токсикологию понятие о том, что любое вещество может быть и ядом, и лекарством — в зависимости от дозы
Бернардино Рамаццини	1633—1714	Основоположник гигиены труда; написал сочинение «О болезнях ремесленников. Рассуждение»
Персиваль Потт	1714—1788	Первое описание профессионального онкологического заболевания, связавшее рак мошонки у трубочистов с родом их занятий
Феличе Фонтана	1730—1805	Первое научное исследование ядовитых змей
Филип Физик	1767—1837	Одним из первых высказался за промывание желудка при отравлении

Таблица 1.1 (окончание). Известные личности в истории токсикологии

Личность	Дата	Роль
Эдвард Джукс	1820	Испытал на себе аппарат для промывания желудка, известный как спринцовка Джукса
Маршал Бертран	1813	Доказал эффективность древесного угля при попадании в организм мышьяка
Пьер Туэри	1831	Доказал эффективность древесного угля при попадании в организм стрихнина
Бонавентура Орфила	1787—1853	Основоположник современной токсикологии; написал «Трактат о ядах»; первым выделил мышьяк из человеческих органов
Клод Бернар	1813—1878	Изучил механизм отравляющего действия окиси углерода и кураре
Джеймс Марш	1794—1846	Разработал тест для обнаружения мышьяка (реакция Марша)
Луи Левин	1850—1929	Изучил многие токсины, включая метанол, хлороформ, змеиный яд, окись углерода, свинец, опиаты и галлюциногенные растения
Элис Гамильтон	1869—1970	Провела исследования, ставшие поворотным пунктом в представлениях о роли условий труда, выявив связь заболеваний с воздействием химических веществ на рабочем месте; возглавила реформистское движение за повышение безопасности труда

Среди отравителей встречаются и медицинские работники. В июле-августе 1975 г. в госпитале Администрации по делам ветеранов в Анн-Арборе (штат Мичиган) произошел ряд случаев остановки дыхания и кровообращения. Виновницами этой загадочной эпидемии посчитали двух медсестер, вводивших больным панкуроний. В 1981 г. возросла смертность в кардиологическом отделении одной из детских больниц Торонто — отчасти это можно было объяснить умышленным отравлением больных дигоксином, однако точная причина осталась неясной. В 2000 г. английского врача осудили за убийство 15 пациенток с помощью героина. Предполагалось, однако, что количество его жертв за 24-летнюю практику составило 297 человек. После обнародования этих фактов стали раздаваться требования ужесточить порядок выдачи свидетельств о смерти, усовершенствовать систему хранения историй болезни и правила надзора за контролируемыми лекарственными средствами.

В том же 2000 г. американский врач признал себя виновным в отравлении ряда больных, которых он наблюдал во время прохождения специализации. Для убийства он использовал суксаметония хлорид, хло-

ристый калий, мышьяк и другие вещества. Этот случай заставил обратить более пристальное внимание на аттестацию врачей и ведение государственной базы данных о врачах, поскольку случаи умышленных отравлений имели место в ряде больниц в разных регионах страны. Появление серийных убийц среди медицинских работников продолжает внушать серьезное беспокойство, о чем ярко свидетельствует недавний судебный процесс в Нью-Джерси, где медицинская сестра была признана виновной в убийстве с помощью дигоксина.

В конце XX века, спустя 24 столетия после казни Сократа с помощью сока болиголова, круг замкнулся и яд вновь занял место в арсенале средств для исполнения смертного приговора. В США таким «государственным» ядом стала комбинация тиопентала, панкурония и хлористого калия.

В декабре 2004 г. получил огласку случай использования яда в политических целях: было объявлено, что кандидата в президенты Украины Виктора Ющенко отравили диоксином (2,3,7,8-тетрахлор-дибензо-*п*-диоксином). На мысль о диоксине навело высыпание на лице политика хлорных угрей. Однако, ввиду того что случаи острого отравления диоксином очень редки, этот необычный диагноз был подтвержден лишь после лабораторных исследований, которые показали наличие в организме Ющенко диоксина, в 6000 раз превышающее норму. В табл. 1.2 приведены имена других известных личностей в истории токсикологии, а в табл. 1.3 перечислены важнейшие законы США, касающиеся ядов.

Таблица 1.2. Знаменитые отравители от древности до наших дней

Отравитель	Дата	Жертвы	Яды
Локуста	54—55 н. э.	Клавдий и Британник	Бледная поганка, цианид
Чезаре Борджиа	1400-е	Кардиналы и короли	Кантарелла (мышьяк с фосфором)
Екатерина Медичи	1519—1589	Бедняки, больные, преступники	Неизвестен
Джулия Тофана	Ум. 1719	Более 600 человек	Аква тофана (триоксид мышьяка)
Маркиза де Бренвилье	Ум. 1676	Пациенты больницы, муж, отец	Мышьяк, свинец, ртуть, сурьма, медь
Катрин Дезейе (Монвуазен)	Ум. 1680	Более 2000 детей, множество мужей	«Порошок наследства» (мышьяк, смешанный с аконитом, белладонной и опием)
Мари Лефарж	1839	Муж	Мышьяк (впервые использована реакция Марша)

Таблица 1.2 (окончание). Знаменитые отравители от древности до наших дней

Отравитель	Дата	Жертвы	Яды
Уильям Палмер, врач	1855	Знакомый по игре на скачках	Стрихнин
Эдмон де ла Поммерэ, врач	1863	Пациентка и любовница	Дигиталис
Эдвард Уильям Притчард, врач	1865	Жена и теща	Сурьма
Аделаида Бартлетт (оправдана)	1886	Муж	Хлороформ
Флоренс Мейбрик	1889	Муж	Мышьяк
Томас Невилл Крим, врач	1891	Проститутки	Стрихнин
Холи Харви Криппен, врач	1910	Жена	Гиосцин
Нэнни Досс	1954	11 родственников, в том числе 5 мужей	Мышьяк
Карл Копполино, врач	1965	Жена	Суксаметония хлорид
Грэм Фредерик Янг	1971	Мачеха, сослуживцы	Таллий, сурьма
Джуди Буэноано	1971	Муж, сын	Мышьяк
Рональд Кларк О'Брайан	1974	Сын и соседские дети	Цианид (в сладостях для Хэллоуина)
Неизвестен	1978	Георгий Марков, болгарский диссидент	Рицин
Джим Джонс	1978	Массовое самоубийство 911 человек	Цианид
Гарольд Шипман, врач	1974—1998	Пациенты (до 297 человек)	Героин
Джордж Трепал	1988	Соседи	Таллий
Майкл Сванго, врач	1980—1990-е	Пациенты больницы	Суксаметония хлорид, хлористый калий, мышьяк
Чарльз Каллен, медбрат	1990-е —2003	Пациенты больницы	Дигоксин
Неизвестен	2004	Виктор Ющенко, кандидат в президенты Украины	Диоксин

Таблица 1.3. Важнейшие нормативно-правовые акты США по защите от воздействия вредных веществ, принятые с 1900 г.

Дата	Федеральное законодательство	Назначение
1906	Закон о чистоте пищевых продуктов и лекарственных средств	Запретил торговлю между штатами фальсифицированными и неправильно маркированными пищевыми продуктами и лекарственными средствами
1914	Закон Харрисона о наркотиках	Первый федеральный закон, который ввел уголовную ответственность за немедицинское использование наркотических веществ
1927	Федеральный закон о едких веществах	Ввел требование о маркировке концентрированных едких веществ
1930	Создано Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (ФДА)	Преемник Бюро по контролю за химическими веществами; проведение в жизнь положений, регламентирующих качество пищевых продуктов и лекарственных средств
1937	Закон о налоге на марихуану	Распространил на марихуану применение тех же средств контроля, которые применялись к опию и его производным
1938	Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах	Ввел требование о проверке лекарственных средств на токсичность до их выпуска на рынок
1948	Федеральный закон об инсектицидах, фунгицидах и родентицидах	Регулирование продажи, распространения и использования пестицидов на федеральном уровне
1960	Федеральный закон о маркировке опасных веществ	Ввел положение о маркировке опасных продуктов бытовой химии, обязав помещать на этикетке броское предупреждение
1962	Поправка Кифовера—Харриса	Обязала фармацевтические компании представлять доказательства эффективности лекарственных средств до их выпуска на рынок
1963	Закон о чистом воздухе	Установил нормативы предельно допустимых выбросов загрязняющих веществ в атмосферу
1966	Закон о защите детей	Запретил продажу опасных игрушек без соответствующей маркировки
1970	Создано Агентство по охране окружающей среды	Введение стандартов по охране окружающей среды и контроль за их соблюдением
1970	Закон о технике безопасности и охране труда на производстве	Создан Национальный институт охраны труда — научно-исследовательское учреждение при Управлении охраны труда

Таблица 1.3 (продолжение). Важнейшие нормативно-правовые акты США по защите от воздействия вредных веществ, принятые с 1900 г.

Дата	Федеральное законодательство	Назначение
1970	Закон об упаковках для токсичных веществ	Ввел положение об обязательном снабжении упаковок некоторых фармацевтических препаратов защитными колпачками во избежание открывания детьми
1972	Закон о чистой воде	Регламентировал выбросы загрязняющих веществ в водоемы США
1972	Закон о безопасности товаров широкого потребления	Учреждена Комиссия по безопасности товаров широкого потребления
1972	Закон о перевозке опасных веществ	Уполномочил Министерство транспорта регламентировать условия перевозки опасных веществ
1973	Создана Администрация по контролю за применением законов о наркотиках	Преемник Бюро по контролю за наркотиками и опасными лекарственными средствами; осуществляет контроль за применением федеральных законов о наркотиках
1973	Закон о предотвращении отравлений свинцовыми красками	Регламентировал использование свинца в красках, предназначенных для жилых помещений. В 1978 г. Конгресс США запретил использовать свинец в некоторых видах красок
1974	Закон о безопасности питьевой воды	Установил нормативы предельно допустимого уровня загрязненности воды
1976	Закон о сохранении и восстановлении ресурсов	Предоставил Агентству по охране окружающей среды полномочия по контролю опасных отходов с момента их образования до ликвидации
1976	Закон о контроле за токсичными веществами	Предоставил Агентству по охране окружающей среды полномочия по контролю 75 000 промышленных химикатов, производимых или ввозимых в США
1980	Закон о всесторонней защите окружающей среды, компенсациях и ответственности при ее загрязнении (Закон о Суперфонде)	Учрежден специальный фонд (Суперфонд) для очистки территорий, загрязненных опасными отходами. Создан Государственный регистр болезней и токсичных веществ
1983	Федеральный закон о борьбе с фальсификацией продуктов	Принят после случаев гибели людей от парацетамола, в который был подмешан цианид. Ввел уголовную ответственность за нарушение целости и содержимого упаковки потребительских продуктов
1986	Закон о правоприменении в отношении аналогов контролируемых веществ	Ввел средства правового регулирования в отношении лекарственных средств, по химической структуре сходных с контролируемыми веществами

Таблица 1.3 (окончание). Важнейшие нормативно-правовые акты США по защите от воздействия вредных веществ, принятые с 1900 г.

Дата	Федеральное законодательство	Назначение
1986	Федеральная программа проверки госслужащих на употребление наркотиков	Административный указ об обязательной проверке федеральных служащих, имеющих доступ к секретной информации, на употребление наркотиков
1986	Поправки к Закону о Суперфонде	Увеличение финансирования для очистки загрязненных территорий
1994	Закон о статусе и маркировке пищевых добавок	Выведение из-под контроля ФДА пищевых добавок и многих препаратов, основанных на травах
1997	Акт о модернизации ФДА	Ускорение процедуры рассмотрения заявок в ФДА, регламентация рекламы не одобренного применения разрешенных препаратов
2002	Закон о защите общественного здоровья и противодействии биотерроризму	Ужесточение контроля над биологическими агентами и токсинами; повышение безопасности продовольствия, лекарственных средств и питьевой воды в США; усиление национального стратегического запаса

Глава А1
Устаревшие антидоты



Одни антидоты (например, ацетилцистеин, налоксон, пиридоксин) играют важную роль в лечении отдельных случаев отравления, другие (например, флумазенил, физостигмин) не всегда дают явно выраженный положительный эффект, а подчас и обладают побочными эффектами; некоторые антидоты просто устарели и вышли из употребления.

АНАЛЕПТИКИ

Аналептики — это неспецифические возбуждающие средства, к которым относятся стрихнин, камфора, кофеин, пикротоксин, пентетразол, никетамид, амфетамины и метилфенидат. Главной целью терапии аналептиками было как можно быстрее привести пострадавшего в сознание. Многие из перечисленных средств блокируют действие тормозного медиатора ГАМК.

К сожалению, аналептики вызывали множество побочных эффектов, включая гипертермию, нарушения ритма сердца, эпилептические припадки и психозы. Со временем стало очевидно, что терапия аналептиками, несмотря на теоретические преимущества, не приносила реальной пользы, не снижала смертность и подвергала больного риску серьезных ятрогенных осложнений.

В середине 1940-х гг. Эрик Нильссон и Карл Клеммесен из больницы Биспебьерг в Копенгагене (Дания) отказались от использования аналептиков в лечении передозировки барбитуратов, предложив совершенно новую тактику лечения — так называемый скандинавский метод. При этом внимание акцентировалось не на выводе больного из коматозного состояния, а на интенсивной поддерживающей терапии (ИВЛ, оксигенация, поддержка дыхания и кровообращения). Аналогичная тактика применяется при уходе за больными, пробуждающимися от общей анестезии после операции. При таком принципиально новом подходе смертность от передозировки барбитуратов снизилась до 1—2% по сравнению с 20% при стимулирующей терапии.

ПРЕЖНИЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕДОЗИРОВКИ ОПИОИДОВ

До 1950-х гг. передозировку опиоидов лечили все теми же аналептиками. В начале 1950-х гг. появились два специфических антидота: налорфин и леваллорфан. Эти препараты устраняли угнетение дыхания, блокируя опиатные рецепторы. К сожалению, налорфин и леваллорфан

обладали свойствами не только антагонистов, но и агонистов, что снижало их ценность. Они могли усиливать угнетение дыхания, особенно у больных, не принимавших опиоиды. Чаще всего такое явление наблюдалось при лечении этими препаратами передозировки транквилизаторов и снотворных или алкоголя у больных с легкой гиповентиляцией, находившихся в коматозном состоянии. В 1970-х гг. на смену им пришел налоксон — чистый блокатор опиатных рецепторов.

ВЫШЕДШИЕ ИЗ УПОТРЕБЛЕНИЯ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА

В середине XIX века для лечения тяжелого алкогольного абстинентного синдрома применяли в основном опий и, позже, морфин. К сожалению, при этом возникали осложнения, связанные с интоксикацией опиоидами. Дополнительно к опиоидам назначали сердечные гликозиды для поддержания сердечной деятельности. Применяли также этиловый эфир и хлороформ в виде ингаляций для погружения больного в длительный (до 24 ч) сон. В числе других препаратов использовали соли брома, однако их применение оказалось затруднительным и в некоторых случаях приводило к развитию бромизма.

К началу XX века к основным средствам лечения алкогольного абстинентного синдрома добавились хлоралгидрат, барбитураты и паральдегид. У некоторых больных паральдегид давал хороший эффект, однако возникали серьезные трудности с подбором дозы из-за нестабильной скорости всасывания. Кроме того, этот препарат способствовал развитию метаболического ацидоза. Для снятия абстинентного синдрома назначали также этанол в/в или внутрь, однако это не лучший выбор, учитывая кратковременность его действия, трудность подбора дозы, гепатотоксичность и неблагоприятное воздействие на ЦНС.

УСТАРЕВШИЕ И ОПАСНЫЕ РВОТНЫЕ СРЕДСТВА

В качестве рвотного средства долгое время применяли антимонила-калия тартрат (рвотный камень), который назначали также как успокаивающее, отхаркивающее, слабительное и потогонное, но сейчас от него отказались из-за токсического действия. Применять в качестве рвотного раствор соли перестали после многочисленных случаев тяжелого солевого отравления. Горчичный порошок оказался неэффективным. Сульфат меди также вышел из употребления из-за своих едких свойств, способности вызывать острое отравление медью и ненадежности. Не используется больше в качестве рвотного и сульфат цинка.

До 1980-х гг. в качестве рвотного рекомендовался апоморфин. Этот препарат обладает быстрым действием, однако может угнетать ЦНС, повышая риск аспирации желудочного содержимого, поэтому применять его очень опасно.

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ АНТИДОТ

Долгие годы врачи по традиции назначали при отравлении «универсальный антидот», выпускавшийся под торговыми названиями Unidote и Res-Q. Многие учебники рекомендовали его как компонент стандартной схемы лечения отравлений. В состав препаратов промышленного изготовления входили оксид магния, дубильная кислота и активированный уголь в пропорции 1:1:2. Для изготовления в домашних условиях использовали взвесь оксида магния, крепкий чай и жженый хлеб. Считалось, что такая комбинация обладает более широким спектром действия, чем просто активированный уголь: оксид магния должен был нейтрализовать кислоты, а дубильная кислота — осаждать алкалоиды и металлы. Однако исследования показали, что универсальный антидот по эффективности уступает активированному углю, поскольку дубильная кислота препятствует адсорбции других токсинов активированным углем.

ДРУГИЕ УСТАРЕВШИЕ АНТИДОТЫ

До 1970-х гг. при проглатывании щелочи обычно советовали дать пострадавшему выпить уксус, лимонный сок, а в некоторых случаях — слабый раствор соляной кислоты. Для нейтрализации проглоченной кислоты рекомендовали гидроксид магния, известковую воду и карбонат кальция. Однако едкие вещества действуют очень быстро, поэтому возникал вопрос, не поздно ли пытаться остановить процесс этими средствами. К тому же введение нейтрализующих веществ повышает вероятность экзотермической реакции и выделения газов. Это может оказаться непосильной нагрузкой для ослабленных и без того полых органов и привести к еще большему повреждению и перфорации тканей. Поэтому применять нейтрализующие вещества больше не рекомендуется.

К числу других вышедших из употребления антидотов относится гидроксид железа, применявшийся при отравлении мышьяком. Для подщелачивания мочи при отравлениях салицилатами рекомендовали ацетазоламид, однако он вызывает метаболический ацидоз, способный усугубить токсическое действие салицилата, поэтому его больше не применяют. Отказались и от использования фосфата натрия при передозировке железа: этот препарат применяли с целью образования нерастворимого фосфата железа, однако он оказался малоэффективен и приводил к развитию гиперфосфатемии.

Многие современные антидоты не прошли строгой научной оценки с точки зрения эффективности и безопасности. Нет сомнения, что со временем некоторые из них тоже перейдут в разряд устаревших. Уроки прошлого (например, отказ от аналептиков) помогают обеспечить оптимальную медицинскую помощь больным сегодня и лучше подготовиться к исследованию и оценке следующего поколения антидотов.

Глава 2

Массовые отравления и токсикологические катастрофы

На протяжении всей истории человечества массовые отравления несли с собой горе и страдания. Подобные бедствия — от эпидемий отравления спорыньей в средние века до современных промышленных катастроф — имели огромные политические, экономические, социальные и экологические последствия. Особую остроту эта проблема приобрела в последние 100 лет в связи с резким увеличением количества токсичных и потенциально токсичных веществ. Места некоторых крупных экологических катастроф — Бхопал (Индия), Чернобыль (Украина), Лав-Канал (Нью-Йорк), залив Минамата (Япония), Севезо (Италия), Западная Бенгалия (Индия) — стали символами усиливающегося загрязнения нашей среды обитания. В настоящей главе представлен обзор наиболее масштабных токсикологических катастроф в истории. Глобализация привела к распространению токсичных химических веществ по всему миру. Многие химические заводы, располагающие большими запасами смертоносных химикатов, не в состоянии обеспечить их безопасное хранение и использование. Сегодня очень важно осознать, что химические вещества могут стать оружием в руках террористов.

МАССОВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ГАЗОМ

Наиболее массовый характер носит отравление токсичными газами и пищевыми продуктами (табл. 2.1). Отравление токсичными газами может происходить в результате стихийного бедствия (извержение вулкана), промышленной аварии (пожар, выброс химических веществ), применения химического оружия или прямого геноцида (газовые камеры в концлагерях). В зависимости от токсина отравление может протекать остро, с быстрым проявлением клинических симптомов (цианид), или хронически, с постепенным развитием симптомов (загрязненная атмосфера).

МАССОВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ БОЕВЫХ ДЕЙСТВИЙ И ТЕРРОРИСТИЧЕСКИХ АКТОВ

В XX веке огромное количество людей стали жертвами отравлений во время боевых действий и террористических актов (табл. 2.2).

Таблица 2.1. Массовые отравления газом

Токсин	Место	Дата	Последствия
Смог (SO_2)	Лондон	1873	268 умерших от бронхита
NO_2, CO, CN	Кливлендская клиника	1929	Пожар в радиологическом отделении, 125 погибших
Смог (SO_2)	Бельгия, долина реки Маас	1930	64 погибших
CO, CN	Ночной клуб «Коконат гроув», Бостон, штат Массачусетс	1942	498 погибших при пожаре
CO	Салерно, Италия	1944	Более 500 погибших в поезде, застрявшем в тунеле
Смог (SO_2)	Донора, штат Пенсильвания	1948	20 погибших, тысячи пострадавших
Смог (SO_2)	Лондон	1952	4000 погибших
Диоксин	Севезо, Италия	1976	Авария на химическом предприятии, приведшая к выбросу в атмосферу диоксина; хлорные угри
Метилизоцианат	Бхопал, Индия	1984	Более 2000 погибших; 200 000 пострадавших
CO_2	Камерун	1986	Более 1700 погибших в результате выброса газа из озера Ниос
CO, CN (?)	Клуб «Хэппи Лэнд», Бронкс, Нью-Йорк	1990	87 погибших при пожаре от ядовитого дыма
H_2S	Уезд Кайсянь, Китай	2003	243 погибших и 10 000 пострадавших от отравления газом после взрыва газовой скважины
CO, CN (?)	Уэст-Уорик, штат Род-Айленд	2003	98 погибших при пожаре

Недавние войны и террористические акты сопровождались развитием у их участников и жертв разнообразных соматических и психоневрологических расстройств, которые приписывали воздействию токсичных веществ. У тысяч ветеранов войны в Персидском заливе отмечался ряд хронических симптомов (утомляемость, головная боль, боли в мышцах и суставах, атаксия, парестезия, понос, кожная сыпь, нарушение сна, снижение концентрации внимания, потеря памяти, раздражительность), для которых не было видимых причин. Эта совокупность симптомов получила название синдрома «Бури в пустыне». Объяснения выдвигались разные: воздействие дыма от горящих нефтяных

Таблица 2.2. Массовые отравления в результате боевых действий и террористических актов

Токсин	Место	Дата	Последствия
Хлор, фосген, иприт	Ипр, Бельгия	1915—1918	100 000 погибших, 1,2 млн пострадавших от воздействия химических отравляющих веществ в Первую мировую войну
CN	Европа	1939—1945	Миллионы убитых газом «Циклон Б» (HCN)
Препарат «Оранж»	Вьетнам	1960-е гг.	Содержал диоксин
Иприт	Ирак и Иран	1982	Массовые отравления газом в результате боевых действий
Токсичный дым (?)	Персидский залив	1991	Синдром «Бури в пустыне» — возможно, обусловлен воздействием токсичных веществ
Зарин	Мацумото, Япония	1994	Первые террористические акты в Японии с использованием зарина
Зарин	Токио	1995	Газовая атака в метро; 5510 обратившихся за медицинской помощью
Пыль и другие макрочастицы	Нью-Йорк	2001	Множество случаев заболевания дыхательных путей среди спасателей, разбиравших завалы Всемирного торгового центра, рухнувшего в результате террористического акта

скважин, применение химического и биологического оружия (включая нервно-паралитические газы), профилактическое введение лекарственных средств (пиридостигмина бромида, сибиреязвенной вакцины, противоботулинической сыворотки), однако истинная причина до сих пор не выяснена.

МАССОВЫЕ ПИЩЕВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

Множество массовых отравлений произошло из-за случайного загрязнения пищевых продуктов и напитков посторонними примесями (табл. 2.3). Загрязнение может происходить как на уровне конечного

Таблица 2.3. Массовые пищевые отравления

Токсин	Место	Дата	Последствия
Спорынья	Аквитания, Франция	994 н. э.	40 000 погибших во время эпидемии
Спорынья	Сейлем, штат Массачусетс	1692	Нервно-психические расстройства, возможно, вызванные спорыньей
Свинец	Девоншир, Англия	1700-е гг.	Отравление сидром, при изготовлении которого использовали посуду и прессы, покрытые свинцом; проявлялось коликами
Мышьяковистая кислота	Франция	1828	40 000 случаев полинейропатии из-за употребления загрязненного вина и хлеба
Свинец	Канада	1846	Погибли 134 участника экспедиции Франклина; причиной гибели, возможно, стало отравление свинцом, содержавшимся в консервных банках
Мышьяк	Стаффордшир, Англия	1900	Отравление пивом, при изготовлении которого был использован сахар с примесью мышьяка
Кадмий	Япония	1939—1954	Болезнь «итаи-итаи»
Гексахлорбензол	Турция	1956	4000 случаев поздней кожной порфирии
Метилртуть	Залив Минамата, Япония	1950-е гг.	Отравление органическими соединениями ртути, содержавшимися в рыбе
Триортокрезилфосфат	Мекнес, Марокко	1959	Отравление кулинарным жиром с примесью масла для турбореактивных двигателей
Кобальт	Квебек, Канада, и др.	1960-е гг.	Пивная кардиомиопатия
Метилендианилин	Эппинг, Великобритания	1965	Желтуха
Полихлордифенилы	Япония	1968	Болезнь Юшо
Метилртуть	Ирак	1971	Более 400 умерших от отравления загрязненным зерном
Полибромдифенилы	Мичиган	1973	Распространились на 97% территории штата через пищевую цепь

Таблица 2.3 (окончание). Массовые пищевые отравления

Токсин	Место	Дата	Последствия
Полихлорированные дифенилы	Тайвань	1979	Болезнь Ю-Ченг
Фальсифицированное рапсовое масло	Испания	1981	Склеродермоподобный синдром, 19 000 пострадавших
Мышьяк	Буэнос-Айрес	1987	Умышленное загрязнение мяса; 61 человек прошел лечение комплексобразующими средствами
Мышьяк	Бангладеш и Западная Бенгалия, Индия	1990-е гг. — настоящее время	Загрязнение грунтовых вод мышьяком; миллионы человек оказались под угрозой; сотни тысяч пострадавших; крупнейшее массовое отравление в истории
Никотин	Мичиган	2003	Умышленное загрязнение говяжьего фарша; 92 пострадавших

потребителя, так и раньше — в процессе изготовления и поставки продуктов. Большинство таких массовых отравлений не были преднамеренными, хотя бывали и случаи умышленной порчи продуктов. Почти все эти отравления можно было предотвратить.

МАССОВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Отравления лекарственными средствами, в том числе смертельные, могут носить не только единичный, но и массовый характер — иногда жертвы исчисляются сотнями и даже тысячами. Единичные трагедии обычно являются следствием ошибки или непредвиденной аллергической реакции. Массовые отравления лекарственными средствами обычно обусловлены недостаточно тщательной проверкой их на безопасность, незнанием свойств растворителей и наполнителей, наличием посторонних примесей, неожиданными лекарственными взаимодействиями и токсичными свойствами препаратов (табл. 2.4).

МАССОВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ И НАРКОТИКАМИ

Случались массовые отравления алкоголем и наркотиками, содержавшими посторонние примеси (табл. 2.5).

Таблица 2.4. Массовые отравления лекарственными средствами

Токсин	Место	Дата	Последствия
Таллий	США	1920—1930-е гг.	Использовался в лечении стригущего лишая; 31 человек умер
Диэтиленгликоль	США	1937	Сироп сульфаниламида; почечная недостаточность с летальным исходом
Торотраст	США	1930—1950-е гг.	Ангиосаркома печени
Фенобарбитал	США	1940—1941	Сульфатиазол, загрязненный фенобарбиталом; 82 человека умерли
Диэтилстильбэстрол	США, Европа	1940—1970-е гг.	Аденокарцинома влагалища у детей женщин, принимавших препарат во время беременности
Сталинон	Франция	1954	Сильное нейротоксическое воздействие триэтилолова
Талидомид	Европа	1960-е гг.	5000 случаев фокомелии
Изопреналин 30%	Великобритания	1961—1967	3000 умерших от приступа бронхиальной астмы
Пентахлорфенол	США	1967	Использовался в больничной прачечной; 9 новорожденных заболели, 2 умерли
Бензиловый спирт	США	1981	Гаспинг-синдром новорожденных
Парацетамол, в который был подмешан цианид	Чикаго	1982	7 погибших
Триптофан	США	1989	Синдром эозинофилии-миалгии
Диэтиленгликоль	Гаити	1996	Загрязненный сироп парацетамола; почечная недостаточность; умерли более 88 детей

Таблица 2.5. Массовые отравления алкоголем и наркотиками

Токсин	Место	Дата	Последствия
Триортокрезилфосфат	США	1930—1931	Многочисленные случаи паралича в результате употребления ямайского экстракта имбиря
Метанол	Атланта, штат Джорджия	1951	Эпидемия отравлений контрабандным виски
Метанол	Джэксон, штат Мичиган	1979	Вспышка отравлений в тюрьме
1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин	Сан-Хосе, штат Калифорния	1982	Ряд случаев лекарственного паркинсонизма в результате употребления нелегально произведенного петидина
Триметилфентанил	Питтсбург, штат Пенсильвания	1988	Эпидемия отравлений синтетическим наркотиком «белый китаец»
Метанол	Барода, Индия	1989	Отравление самодельным спиртным напитком; 100 погибших
Фентанил	Нью-Йорк	1990	Эпидемия отравлений наркотиком «Танго и Кэш»
Метанол	Нью-Дели, Индия	1991	Отравление антидиарейным средством с примесью метанола; более 200 погибших
Метанол	Катака, Индия	1992	Отравление алкогольным напитком с примесью метанола; 162 погибших
Скополамин	Восточное побережье США	1995—1996	325 случаев отравления у потребителей героина
Метанол	Камбоджа	1998	Более 60 погибших

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

Как ни печально, производственные отравления (табл. 2.6) становятся все более распространенными. На начальной стадии болезнь часто протекает бессимптомно, поэтому иногда ее обнаруживают лишь спустя годы. Есть токсины, обладающие множеством разнообразных патогенных эффектов, но особое беспокойство внушают их канцерогенные и мутагенные свойства. О прямой связи некоторых болезней с действием токсичных веществ на производстве писали еще в XVIII веке Рамаццини и Потт, однако в полной мере проблемы, связанные с опасными условиями труда, стали очевидны лишь в разгар промышленной революции XIX века.

Таблица 2.6. Производственные отравления

Токсин	Место	Дата	Последствия
Полициклические ароматические углеводороды	Англия	1700-е гг.	Высокая заболеваемость раком мошонки среди трубочистов; первое описание онкологического заболевания, связанного с производственной вредностью
Ртуть	Нью-Джерси	Середина — конец 1800-х гг.	Вспышка «болезни сумасшедшего шляпника»
Белый фосфор	Европа	Середина — конец 1800-х гг.	Фосфорный некроз челюстей у работников, занятых в производстве спичек
Бета-нафтиламин	Во всем мире	Начало 1900-х гг.	Повышенная заболеваемость раком мочевого пузыря среди работников, занятых в производстве красителей
Бензол	Ньюарк, штат Нью-Джерси	1916—1928	Апластическая анемия у работников, занятых в производстве искусственной кожи
Асбест	Во всем мире	XX век	Миллионы людей подвергаются риску асбестоза
Винилхлорид	Луисвилл, штат Кентукки	1960—1970-е гг.	Повышенная заболеваемость ангиосаркомой печени среди работников, занятых в производстве поливинилхлорида
Кепон (хлордекон)	Джеймс-Ривер, штат Виргиния	1973—1975	Повышенная заболеваемость неврологическими расстройствами среди работников, занятых в производстве инсектицидов
1,2-дибромхлорпропан	Калифорния	1974	Бесплодие среди работников, занятых в производстве пестицидов

РАДИАЦИОННЫЕ КАТАСТРОФЫ

Картина массовых отравлений будет неполной, если не упомянуть о все чаще происходивших в XX веке радиационных катастрофах (табл. 2.7).

Таблица 2.7. Радиационные катастрофы

Поражающий фактор	Место	Дата	Последствия
Радий	Ориндж, штат Нью-Джерси	1910—1920-е гг.	Повышение заболеваемости злокачественными новообразованиями костей у рабочих, занимавшихся окраской циферблатов
Радий	США	1920-е гг.	Радиоактивная вода под названием «Радитор» продавалась в качестве патентованного средства, содержащего радий
Ионизирующее излучение	Хиросима и Нагасаки, Япония	1945	Первые атомные бомбы, сброшенные в конце Второй мировой войны; клинические последствия дают о себе знать до сих пор
Ионизирующее излучение	Чернобыль, СССР	1986	Ошибка оператора АЭС привела к взрыву с распространением радиации на территории Европы и за ее пределами
Цезий	Гояния, Бразилия	1987	Острая лучевая болезнь и лучевые ожоги

Глава 3

Первичное обследование больного. Основные физиологические показатели и токсические синдромы

Вот уже более 200 лет американское врачебное сообщество предпринимает попытки разработать стандартные схемы обследования больных. В клинической токсикологии важную роль в определении причины и тяжести отравления играет оценка основных физиологических показателей. Кроме того, контроль основных физиологических показателей необходим для оценки эффективности антидотов и симптоматической терапии.

Нормальные значения основных физиологических показателей для разных возрастных групп представлены в табл. 3.1. Однако следует учи-

Таблица 3.1. Возрастные нормы основных физиологических показателей

Возраст	Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.	ЧСС, $мин^{-1}$	Частота дыхания[a], $мин^{-1}$
Взрослые	120	80	60—100	16—24
16 лет	120	80	80	16—30
12 лет	119	76	85	16—30
10 лет	115	74	90	16—30
6 лет	107	69	100	20—30
4 года	104	65	110	20—30
2 года	102	58	120	25—30
1 год	100	55	120	25—30
6 мес	90	55	120	30
4 мес	90	50	145	30—35
2 мес	85	50	145	30—35
Новорожденные	65	50	145	35—40

Нормальной температурой для всех возрастов считается 35—38 °С. Для детей до года включительно приведенные показатели — средние значения, соответствующие 50-му процентилю. Для детей старше года эти показатели представляют 90-й процентиль в указанном возрасте для 50-го процентиля по весу в данной возрастной группе.

[a] Частоту дыхания измеряли в приемном отделении, поэтому следует учитывать возможные колебания этого показателя под влиянием внешних факторов.

тывать, что эти значения колеблются в широких пределах — например, нормальная температура тела составляет 35—38°С. Только после полного обследования больного можно судить о том, находятся ли его основные физиологические показатели в пределах нормы. У детей нормы основных физиологических показателей существенно различаются в зависимости возраста.

В табл. 3.2 перечислены наиболее распространенные токсические синдромы. В таблицу включены только такие изменения основных физиологических показателей, которые непосредственно обусловлены токсическим действием тех или иных ксенобиотиков и характерны для отравлений ими. Кроме того, в таблице приведены и другие специфичные для разных отравлений признаки. Важнейшее значение имеют психический статус, величина зрачков, перистальтика, сухость кожи или потливость, влажность или сухость слизистых, задержка или недержание мочи. Самые важные симптомы отравлений, а также ксенобиотики, чаще всего их вызывающие, приведены в табл. 3.3.

Всегда следует помнить, что клинические проявления отравлений весьма разнообразны и не ограничиваются симптомами, приведенными в табл. 3.2. Наряду с типичными случаями отравление может протекать в стертой или атипичной форме, однако и в этих случаях совокупность из нескольких характерных симптомов может, по крайней мере, натолкнуть на мысль о том или ином токсическом синдроме. Неполная или стертая картина токсического синдрома не всегда свидетельствует о легком течении отравления (особенно при сочетанном отравлении), поэтому тщательное обследование и настороженность необходимы всегда.

Наиболее распространенные ксенобиотики, вызывающие различные изменения определенных физиологические показателей, перечислены в табл. 3.4—3.7.

Таблица 3.2. Токсические синдромы

Группа	Основные физиологические показатели				Психический статус	Диаметр зрачков	Перистальтика	Потоотделение	Прочие
	АД	ЧСС	ЧД	t					
Абстинентный синдром при отмене алкоголя, транквилизаторов или снотворных	↑	↑	↑	↑	Возбуждение, дезориентация	↑	↑	↑	Тремор, эпилептические припадки
Адренергические средства	↑	↑	↑	↑	Возбуждение	↑	–/↑	↑	Тремор, эпилептические припадки
Опиоидный абстинентный синдром	↑	↑	–	–	Сознание ясное, тревожность	↑	↑	↑	Рвота, насморк, гусиная кожа, понос, зевота
Опиоиды	↓	↓	↓	↓	Угнетение сознания	↓	↓	–	Гипорефлексия
Холинергические средства	±	±	–/↑	–	Сознание ясное или угнетено	±	↑	↑	Слюнотечение, слезотечение, непроизвольное мочеиспускание, понос, бронхорея, фасцикуляции, паралич
Этанол, транквилизаторы и снотворные	↓	↓	↓	–/↓	Угнетение сознания	±	↓	–	Гипорефлексия, атаксия
М-холиноблокаторы	–/↑	↑	±	↑	Делирий	↑	↓	↓	Сухость слизистых, гиперемия, задержка мочи

ЧД — частота дыхания; t — температура; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение; (±) — бывает разным; (–) — изменения отсутствуют.

Таблица 3.3. Некоторые клинические и лабораторные признаки отравлений

Признак	Возможные причины
Алопеция	Алкилирующие средства, ионизирующее излучение, селен, таллий
Атаксия	Бензодиазепины, карбамазепин, окись углерода, этанол, гипогликемия, литий, ртуть, закись азота, фенитоин
Галлюцинации	М-холиноблокаторы[а], дофаминергические средства, алкалоиды спорыньи, этанол, абстинентный синдром при отмене алкоголя, транквилизаторов или снотворных, ЛСД, фенциклидин, адренергические средства[б], триптамины (например, α-метилтриптамин)
Геморрагическая сыпь	Родентициды, содержащие антикоагулянты, клопидогрель, глюкокортикоиды, гепарин, яд ямкоголовых (Crotalinae) змей, хинин, салицилаты, варфарин
Головная боль	Окись углерода, гипогликемия, ингибиторы МАО в сочетании с некоторыми пищевыми продуктами (гипертонический криз), серотониновый синдром
Дизестезия, парестезия	Акриламид, мышьяк, сигватера, кокаин, колхицин, таллий
Желтая окраска кожи	Парацетамол (поздняя стадия отравления), пирролизидиновые алкалоиды, β-каротин, бледная поганка, динитрофенол
Запор	М-холиноблокаторы[а], ботулизм, свинец, опиоиды, таллий (тяжелое отравление)
Изменение цвета десен	Мышьяк, висмут, гипервитаминоз А, свинец, ртуть
Метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом	Метанол, уремия, кетоацидоз (диабетический, алкогольный, при голодании), паральдегид, фенформин, метформин, железо, изониазид, лактацидоз, цианиды, ингибиторы протеазы ВИЧ, этиленгликоль, салицилаты, толуол
Мидриаз	М-холиноблокаторы[а], ботулизм, опиоидный абстинентный синдром, адренергические средства[б]
Миоз	Холинергические средства[в], клонидин, опиоиды, фенциклидин, фенотиазины
Нистагм	Барбитураты, карбамазепин, окись углерода, этанол, литий, ингибиторы МАО, фенциклидин, фенитоин, хинин
Обнаружение в ЖКТ рентгеноконтрастного вещества	Мышьяк, хлоралгидрат, покрытые оболочкой таблетки, галогензамещенные углеводороды, металлы (например, железо, свинец)
Покраснение кожи	М-холиноблокаторы[а], борная кислота, дисульфирам, отравление рыбами семейства скумбриевых и корифеновых (гистаминовое отравление), ванкомицин

Таблица 3.3. (окончание). Некоторые клинические и лабораторные признаки отравлений

Признак	Возможные причины
Понос	Мышьяк и другие металлы, борная кислота (сине-зеленый цвет), химические раздражители растительного происхождения, слабительные, холинергические средства[в], колхицин, железо, литий, опиоидный абстинентный синдром, ионизирующее излучение
Потливость	Амфетамины, холинергические средства[в], гипогликемия, опиоидный абстинентный синдром, салицилаты, серотониновый синдром, адренергические средства[б], абстинентный синдром при отмене алкоголя, транквилизаторов или снотворных
Психомоторное возбуждение	М-холиноблокаторы[а], гипогликемия, фенциклидин, адренергические средства[б], абстинентный синдром при отмене алкоголя, транквилизаторов или снотворных
Рабдомиолиз	Окись углерода, доксиламин, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы («статины»), адренергические средства[б], отравление грибом рядовка желто-зеленая (Tricholoma equestre)
Синяя окраска кожи	Амиодарон, синий краситель для пищевых продуктов, лекарственных и косметических средств № 1, метгемоглобин, серебро
Слабость	Ботулизм, диуретики, соли магния, паралитическое отравление моллюсками, глюкокортикоиды, толуол
Слепота или снижение остроты зрения	Кислоты и щелочи (прямое воздействие), кокаин, цисплатин, ртуть, метанол, хинин, таллий
Слюнотечение	Мышьяк, кислоты и щелочи, холинергические средства[в], кетамин, ртуть, фенциклидин, стрихнин, клозапин
Тремор	Нейролептики, мышьяк, окись углерода, холинергические средства[в], этанол, литий, ртуть, метилбромид, адренергические средства[б], заместительная терапия тиреоидными гормонами
Шум в ушах, глухота	Аминогликозиды, цисплатин, металлы, петлевые диуретики, хинин, салицилаты
Эпилептические припадки	Амфебутамон, окись углерода, трициклические антидепрессанты, отравление строчками, гипогликемия, изониазид, метилксантины, абстинентный синдром при отмене алкоголя, транквилизаторов или снотворных

[а] Примеры М-холиноблокаторов: H_1-блокаторы, атропин, трициклические антидепрессанты, скополамин.

[б] Примеры адренергических средств: амфетамины, β-адреностимуляторы, кокаин, эфедрин.

[в] Примеры холинергических средств: мускарин, содержащийся в некоторых грибах, фосфорорганические и карбаматные ингибиторы АХЭ (в том числе препараты, применяемые при болезни Альцгеймера, и физостигмин), пилокарпин и другие М-холиностимуляторы.

Таблица 3.4. Наиболее распространенные ксенобиотики, влияющие на АД

Снижение АД	Повышение АД
Альфа$_1$-адреноблокаторы	Адренергические средства
Альфа$_2$-адреностимуляторы	Алкалоиды спорыньи
Антагонисты кальция	Ингибиторы МАО (на ранних стадиях передозировки и при взаимодействии с некоторыми пищевыми продуктами)
Антиаритмические средства	Йохимбин
Бета-адреноблокаторы	Никотин (ранняя стадия)
Железо	Свинец (хроническая интоксикация)
Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов	Фенциклидин
Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5	
Метилксантины	
Нитраты и нитриты	
Нитропруссид натрия	
Опиоиды	
Транквилизаторы и снотворные	
Трициклические антидепрессанты	
Фенотиазины	
Цианиды	
Этанол и другие спирты	

Эти и другие вещества, влияющие на гемодинамику, рассмотрены в гл. 23.

Таблица 3.5. Наиболее распространенные ксенобиотики, влияющие на ЧСС

Брадикардия	Тахикардия
Алкалоиды спорыньи	Абстинентный синдром при отмене алкоголя, транквилизаторов или снотворных
Альфа$_2$-адреностимуляторы	Адренергические средства
Антагонисты кальция	Железо
Баклофен	Заместительная терапия тиреоидными гормонами
Бета-адреноблокаторы	Йохимбин
Опиоиды	Метилксантины
Сердечные гликозиды	Употребление алкоголя на фоне лечения дисульфирамом
Сигватера	Трициклические антидепрессанты
	Фенотиазины
	Фенциклидин
	М-холиноблокаторы

Эти и другие вещества, влияющие на ЧСС, рассмотрены в гл. 23.

Таблица 3.6. Наиболее распространенные ксенобиотики, влияющие на частоту дыхания

Брадипноэ	Тахипноэ
Альфа$_2$-адреностимуляторы	Адреналин
Ботулотоксин	Адренергические средства
Миорелаксанты	Динитрофенол и его производные
Оксибат натрия	Метанол
Опиоиды	Метгемоглобинобразователи
Транквилизаторы и снотворные	Метилксантины
Фосфорорганические инсектициды	Никотин (ранняя стадия)
Этанол и другие спирты	Салицилаты
	Сероводород
	Цианиды
	Этиленгликоль

Эти и другие вещества, влияющие на частоту дыхания, рассмотрены в гл. 22.

Таблица 3.7. Наиболее распространенные ксенобиотики, влияющие на температуру тела

Гипертермия	Гипотермия
Абстинентный синдром при отмене алкоголя, транквилизаторов или снотворных	Альфа$_2$-адреностимуляторы
Адренергические средства	Дефицит тиамина
Динитрофенол и его производные	Окись углерода
Заместительная терапия тиреоидными гормонами	Опиоиды
Злокачественная гипертермия	Сахароснижающие средства
Злокачественный нейролептический синдром	Транквилизаторы и снотворные
Ингибиторы МАО	Этанол
Салицилаты	
Серотониновый синдром	
Фенциклидин	
Хлорфенольные гербициды	
М-холиноблокаторы	

Эти и другие вещества, влияющие на температуру тела, рассмотрены в гл. 16.

A

Общие принципы токсикологии

Глава 4

Принципы лечения больных с отравлениями

В современной токсикологии считается общепризнанным, что лечить нужно отравленного, а не отравление. В прошлом слишком часто врачей интересовали прежде всего надписи на упаковках с предположительным источником отравления, а не состояние самого больного. Сегодня ясно, что при любых отравлениях важно четко соблюдать общий алгоритм интенсивной терапии, основанный прежде всего на клинических данных (рис. 4.1), что не исключает, разумеется, применения в конкретных ситуациях специфических антидотов.

В середине 1970-х гг. у взрослых больных в коме и с вероятным отравлением большинство токсикологов стали использовать стандартный подход, который обычно заключался во в/в введении 50 мл 50% глюкозы, 100 мг тиамина, 2 мг налоксона и ингаляции 100% кислорода с высокой скоростью потока. В настоящее время можно точно и быстро определить уровень глюкозы в крови и насыщение крови кислородом, что в сочетании с возможностью индивидуального наблюдения и лечения позволяет проводить более рациональную терапию и использовать только отдельные препараты.

Другой особенностью современной неотложной токсикологии является переоценка значения различных методов удаления токсичных веществ из ЖКТ. Выявлено, что все эти методы обладают побочными действиями, в то же время четких доказательств их эффективности нет. Вследствие этого значительно реже стали применять сироп ипекакуаны, промывание желудка и слабительные. Показания к промыванию кишечника также существенно сузились. Стали хорошо известны некоторые ограничения к применению активированного угля и его не очень частые, но все же встречающиеся побочные эффекты.

Показания к мерам по удалению всосавшихся токсинов из организма также значительно уменьшились. Многократное введение активированного угля назначают теперь лишь при ограниченном числе отравлений. Максимальное ощелачивание мочи считается эффективным, достаточно легко выполнимым и относительно безопасным методом повышения экскреции токсинов с мочой лишь при отравлении салицилатами, фенобарбиталом или хлорпропамидом. Наконец, роль гемодиализа, гемосорбции и других экстракорпоральных методов детоксикации в настоящее время существенно ограничена.

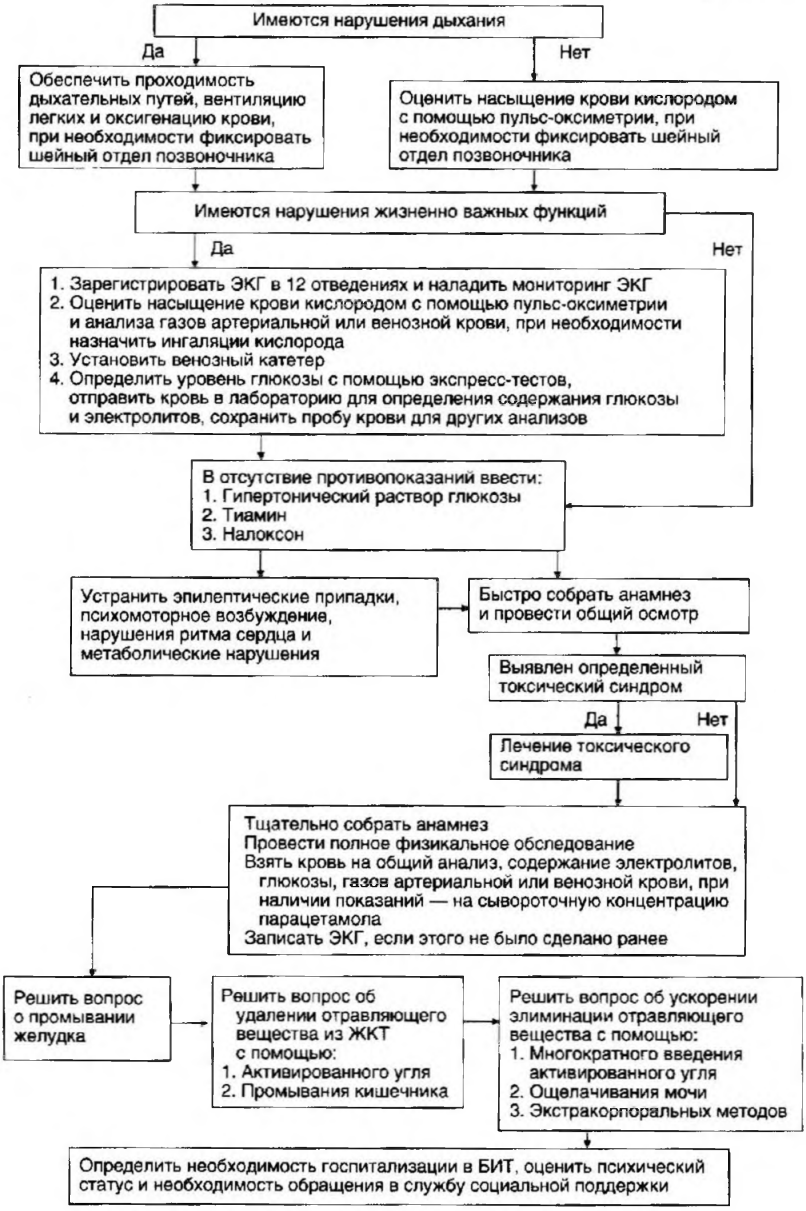


Рисунок 4.1. Тактика неотложной помощи при отравлениях. Приведены лишь общие принципы лечения больных с отравлениями, в каждом конкретном случае, разумеется, следует исходить из клинической ситуации. Более подробное описание ряда мероприятий содержится в этой и других главах.

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

При подозрении на отравление начинают с оценки и поддержания жизненно важных функций: обеспечения проходимости дыхательных путей, нормального дыхания и кровообращения. Затем необходимо оценить уровень сознания больного, поскольку это важно для определения дальнейшего плана лечения. У больных с нарушением психического состояния уже на ранних этапах лечения необходимо контролировать температуру тела.

Очень важно как можно быстрее определить уровень глюкозы в крови любым экспресс-методом (с помощью тест-полоски, глюкометра, портативного анализатора глюкозы) и выполнить ЭКГ. Эти исследования недорогие и минимально инвазивные, в то же время они позволяют быстро исключить соответственно гипогликемию и кардиотоксичность. Пока состояние больного не станет явно стабильным, следует проводить мониторинг ЭКГ. Если нет признаков отека легких, больным с артериальной гипотонией и отравлением неизвестным веществом проводят в/в инфузию физиологического раствора или раствора Рингера с лактатом. Если артериальная гипотония сохраняется или появляются признаки перегрузки жидкостью, показано назначение сосудосуживающих или инотропных препаратов под контролем гемодинамических показателей.

После установки венозного катетера можно взять кровь для выполнения общего анализа крови, определения глюкозы, электролитов, АМК и, по показаниям, токсикологического исследования. Следует отметить, что стандартное токсикологическое исследование крови и мочи редко позволяет получить полезную информацию. Тем не менее при подозрении на попытку самоубийства следует определять концентрацию в крови парацетамола. В большинстве случаев более полезными являются такие общие исследования, как определение АМК, глюкозы, электролитов, газов артериальной или венозной крови.

При психических нарушениях необходимо в течение первых 5 мин решить вопрос о необходимости следующих четырех мероприятий: 1) инфузии глюкозы, 0,5—1 г/кг в виде 50% раствора взрослым и менее концентрированного раствора (25% или 10%) детям для выявления и лечения либо для исключения гипогликемии; 2) введения тиамина, 100 мг в/в взрослым (у детей обычно необходимости во введении тиамина нет) для предупреждения или лечения энцефалопатии Вернике; 3) введения налоксона, начиная с 0,05 мг в/в и далее в возрастающих дозах взрослым и детям при подозрении на вызванное опиоидами угнетение дыхания; 4) ингаляции кислорода с высокой скоростью потока (8—10 л/мин) для устранения гипоксии.

Осмотр необходимо провести максимально быстро, но внимательно. Ключевыми моментами являются оценка величины и реакции зрачков, влажности кожи, наличия кишечных шумов, размера мочево-

го пузыря (на предмет задержки мочи) и психического состояния. Запах изо рта или от кожи может помочь установить причину комы — так, мятный запах винтергринового масла при дыхании или от кожи больного предполагает отравление метилсалицилатом. Для определения прогноза нельзя использовать оценку комы по шкале Глазго, поскольку, как правило, в случае отравлений правильная лечебная тактика приводит к полному выздоровлению даже при небольшом количестве баллов.

При подозрении на отравление очень важно постоянное наблюдение с повторными осмотрами, позволяющими выявить новые признаки отравления и вовремя заметить ухудшение состояния. Наблюдение продолжают, пока состояние полностью не нормализуется и не исчезнет риск осложнений, даже если все необходимые процедуры (см. ниже) выполнены.

После проведения мер неотложной помощи на основании анамнеза, осмотра и упомянутых выше исследований рассматривают вопрос о необходимости и способах удаления токсичного вещества из ЖКТ или ускорения его элиминации, затем определяют показания к введению антидотов.

ВОЗМОЖНЫЕ ОШИБКИ

Решение о назначении налоксона, гипертонического раствора глюкозы, тиамина или ингаляции кислорода нельзя принимать только на основании анамнеза. Обычно эти меры в отсутствие противопоказаний проводят всем больным с нарушениями сознания. В то же время вопрос о назначении налоксона можно решить на основании данных осмотра. Для опиоидной интоксикации характерны угнетение ЦНС и дыхания и миоз, однако, по имеющимся данным, из всех этих признаков четким показанием к назначению налоксона является угнетение дыхания (частота дыхания менее 12 мин$^{-1}$). Если принято решение о применении налоксона или глюкозы, то эти препараты должны быть введены в достаточной дозе для исключения или устранения соответственно гипогликемии или опиоидной интоксикации.

Сосудосуживающие средства при артериальной гипотонии у больных с отравлением применяют только при неэффективности инфузионной терапии и на фоне мониторинга гемодинамических показателей.

На основании запаха алкоголя при дыхании нельзя делать вывод об алкогольном опьянении как единственной причине нарушения сознания, поскольку такой запах может возникать при приеме как небольшого количества этанола, так и токсической дозы. Более того, даже при очень высокой концентрации этанола в крови нельзя игнорировать другие возможные причины нарушения сознания. Например, больной алкоголизмом при концентрации этанола в крови более 500 мг% может

быть вполне активным, в то время как у малопьющего при такой же концентрации возможна кома и даже остановка дыхания и смерть.

Метаболизм алкоголя идет с постоянной скоростью — 10 мл в час. Поэтому, как правило, если через 3—4 ч после поступления независимо от исходной концентрации этанола больной остается в прежнем состоянии, следует искать иные причины нарушения сознания — например, черепно-мозговую травму, сочетанную интоксикацию и пр. Часто в таких случаях необходимы консультация невропатолога и КТ головы. Это важно при наличии любых, даже незначительных, повреждений, поскольку раннее вмешательство при субдуральной или эпидуральной гематоме или субарахноидальном кровотечении играет ключевую роль в исходе.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ

Спасение матери и плода зависит от правильного лечения матери. Эффективное лечение опасного отравления у матери никогда не следует отменять на том основании, что это теоретически может повредить плоду.

Использование антидотов

Данных по использованию антидотов при беременности недостаточно. В целом, антидоты не следует назначать в отсутствие явных показаний, но от них нельзя и отказываться, если их использование может уменьшить риск осложнений и смерти матери.

ПОПАДАНИЕ ТОКСИНА НА КОЖУ

К токсичным веществам, действующим на кожу, относятся продукты бытовой химии, фосфорорганические или карбаматные инсектициды, которые остаются после обработки посевов с воздуха, работы в саду и уничтожения насекомых, кислоты, которые могут вытекать при неисправности или разрушении аккумуляторов, щелочи, например гидроксид калия, слезоточивый газ и многие другие. Во всех случаях попадания токсина на кожу необходимо придерживаться следующих правил.

1. Персонал должен избегать вторичного контакта с токсичными веществами с помощью защитных (пластиковых или резиновых) халатов, перчаток, бахил. Описаны тяжелые вторичные отравления у медицинского персонала после контакта с фосфорорганическими соединениями на коже или на одежде пострадавших.
2. Одежду пострадавшего следует поместить в запечатываемые пластиковые мешки.
3. Пострадавшего необходимо дважды вымыть с мылом и большим количеством воды, независимо от времени, прошедшего после контакта с токсичным веществом.

4. Нельзя делать попыток нейтрализации кислоты щелочью или щелочи кислотой. В результате этой реакции происходит выделение большого количества тепла, что может привести к дальнейшему повреждению тканей.
5. Следует избегать использования густых кремов и мазей, поскольку это затрудняет удаление токсина с поверхности кожи.

ПОПАДАНИЕ ТОКСИНА В ГЛАЗА

Несмотря на то что большинство острых отравлений обусловлены попаданием токсинов в организм при приеме внутрь, инъекциях или ингаляциях, иногда отравляющие вещества всасываются через слизистую глаз или кожу или же оказывают токсическое действие на эти органы. При попадании токсичного вещества на глаза их необходимо промыть в течение не менее 10—20 мин, оттянув веки. Для облегчения этой процедуры можно использовать растворы местных анестетиков.

КОНТАКТЫ С КСЕНОБИОТИКАМИ, НЕ СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ОТРАВЛЕНИЕМ

Более 40% всех случаев обращений в центры отравлений приходятся на контакты с ксенобиотиками, не сопровождающиеся отравлением. Для того чтобы исключить отравление, требующее хотя бы минимального вмешательства, следует руководствоваться следующими критериями.

1. Состав предполагаемого токсичного вещества точно известен.
2. На этикетке товара нет предупредительной маркировки Комиссии по безопасности товаров широкого потребления («крайне опасно», «опасно», «осторожно»).
3. Данные анамнеза позволяют определить путь или пути попадания ксенобиотика в организм.
4. Данные анамнеза позволяют определить точное количество ксенобиотика.
5. На основании литературных данных и клинического опыта можно быть уверенным, что последствия контакта с ксенобиотиком по меньшей мере не опасны, проходят самостоятельно и не требуют обращения за медицинской помощью.
6. Проявления отравления отсутствуют или же имеются безобидные симптомы, разрешающиеся самостоятельно.

Глава 5
Электрокардиография

ЭКГ широко используется в отделениях неотложной помощи, а интерпретировать ее умеют все врачи независимо от специализации. ЭКГ — высокоинформативный метод диагностики при отравлениях, позволяющий направлять и корректировать терапию. Очевидно, что ЭКГ необходима при подозрении на передозировку сердечно-сосудистых средств, однако и многие другие препараты при передозировке становятся кардиотоксичными. Из всего этого следует, что при многих отравлениях важно как можно быстрее получить ЭКГ.

ОСНОВЫ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ КАРДИОМИОЦИТА

На рис. 5.1 схематично показаны основные трансмембранные ионные токи в кардиомиоците, соответствующие им фазы потенциала действия и зубцы ЭКГ. Более полное описание ионных токов и каналов представлено в гл. 23.

ОСНОВЫ ЭКГ

ЭКГ представляет собой регистрацию изменений суммарного моментного вектора электродвижущей силы сердца с помощью наложенных на поверхность тела электродов. Превышение ЭКГ над изолинией (то есть величина зубца ЭКГ) отражает проекцию суммарного вектора на ось соответствующего отведения (рис. 5.2). Зубцы ЭКГ регистрируются во время деполяризации и реполяризации камер сердца, так как только в эти короткие периоды в сердце имеются участки с разными зарядами и, соответственно, электродвижущая сила. В остальное время происходят механические процессы (сокращение и расслабление сердца), но электродвижущая сила отсутствует.

Интервалы и зубцы

Зубцами ЭКГ называют положительные или отрицательные отклонения от изолинии, сегментами — расстояния между двумя зубцами (например, ST), а интервалами — участки ЭКГ, включающие в себя один или несколько зубцов и сегментов (интервалы QT, PQ и RR). Комплексами ЭКГ называют группу зубцов (комплекс QRS). Зубец P соответствует деполяризации предсердий, комплекс QRS — деполяризации желудочков, сегмент ST — фазе плато (фаза 2) кардиомиоцитов желудочков, а зубец T реполяризации желудочков. Непостоянный зубец U соответствует последеполяризации (рис. 5.3).

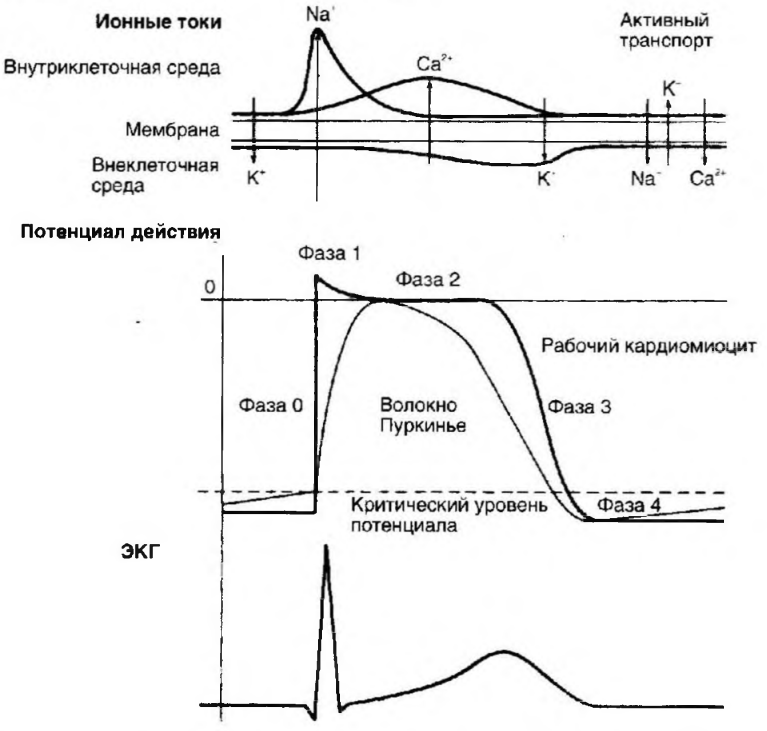


Рисунок 5.1. Ионные токи в кардиомиоците, соответствующие им фазы потенциала действия и зубцы ЭКГ.

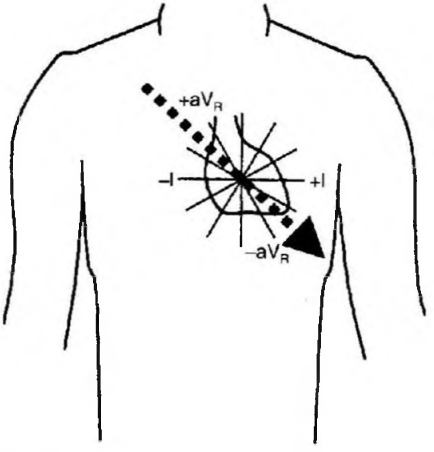


Рисунок 5.2. Упрощенная схема происхождения зубцов ЭКГ.

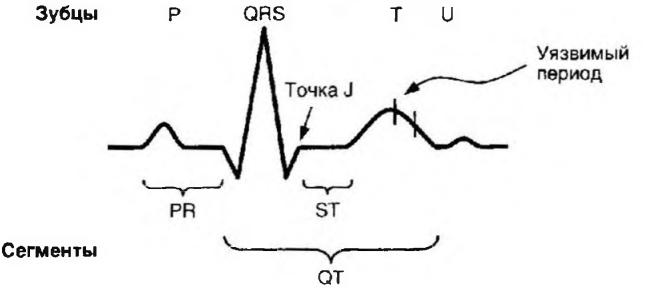


Рисунок 5.3. Нормальная ЭКГ. Зубец P — деполяризация предсердий; комплекс QRS — деполяризация желудочков; сегмент ST — фаза плато потенциала действия желудочков; зубец T — реполяризация желудочков; зубец U (небольшое положительное отклонение после зубца T) — последеполяризация желудочков.

Изменения зубца P

Вещества, подавляющие автоматизм синусового узла (β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, холинергические средства), могут способствовать появлению замещающего ритма из АВ-узла или из желудочков. Та же картина может наблюдаться при действии веществ с ваготропным действием (сердечные гликозиды). Зазубренный зубец P говорит о замедлении проведения по предсердиям, что бывает при отравлении хинидином. При гиперкалиемии уменьшение амплитуды зубцов P бывает настолько выраженным, что они сливаются с изолинией (гл. 17).

Изменения интервала PQ

Значительное удлинение интервала PQ (вплоть до полной АВ-блокады) может быть вызвано веществами, снижающими скорость проведения по предсердиям или в АВ-узле. При полной АВ-блокаде (называемой также полной поперечной блокадой и АВ-диссоциацией) зубцы P не связаны с комплексами QRS. Некоторые вещества подавляют проводимость АВ-узла, блокируя кальциевые каналы (ионы магния и антагонисты кальция) либо β-адренорецепторы или повышая тонус блуждающих нервов. Удлинение интервала PQ при действии дигоксина в терапевтических и умеренно токсических дозах происходит именно за счет повышения тонуса блуждающих нервов, хотя возникающая при более тяжелой гликозидной интоксикации брадикардия обусловлена прямым действием на миокард (см. далее в этой главе, а также в гл. 62 и А19).

Изменения комплекса QRS

При блокаде ножек пучка Гиса желудочки деполяризуются менее синхронно. Большинство веществ вызывают блокаду преимущественно правой ножки, и тогда левый желудочек деполяризуется раньше правого. В результате на ЭКГ наблюдается расширение комплекса QRS и появление дополнительного зубца, который отражает возбуждение пра-

вого желудочка (в норме совпадающего во времени с возбуждением левого желудочка). Так действуют вещества, блокирующие быстрые натриевые каналы (трициклические антидепрессанты, хинидин и другие антиаритмические средства классов Ia и Ic, фенотиазины, амантадин, дифенгидрамин, карбамазепин, кокаин и др.). При отравлении трициклическими антидепрессантами эти изменения имеют прогностическую ценность и влияют на тактику ведения больного (гл. 71). Так, в одном проспективном исследовании показано, что максимальная длительность комплекса QRS в отведениях от конечностей коррелировала с вероятностью развития эпилептических припадков (0% при QRS < 100 мс, 30% при QRS > 100 мс) и желудочковых аритмий (0% при QRS < 160 мс, 50% при QRS > 160 мс).

Определение электрической оси для конечной части (последних 40 мс) комплекса QRS позволяет судить о вероятности (но не тяжести) отравления веществами, блокирующими быстрые натриевые каналы. У таких больных наблюдаются высокие зубцы R в отведении aVR и глубокие зубцы S в отведениях I и aVL, в результате электрическая ось сердца для конечной части комплекса QRS отклонена вправо более чем на 120° (рис. 5.4). В сочетании с удлинением QTc и синусовой тахикардией это служит специфичным и чувствительным признаком отравления трициклическими антидепрессантами. В одном исследовании было показано, что отсутствие этих изменений исключает тяжелое отравление трициклическими антидепрессантами. В другой работе было обнаружено, что изменения ЭКГ (в частности, расширение комплекса QRS) позволяют с большей вероятностью судить о риске тяжелых осложнений при отравлении трициклическими антидепрессантами, чем

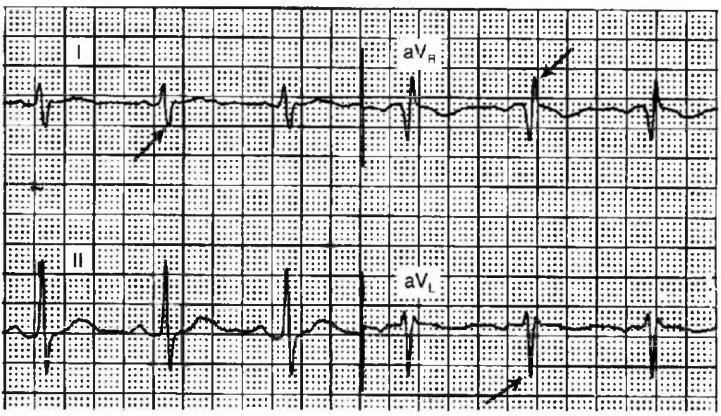


Рисунок 5.4. ЭКГ в отведениях I, II, aVR и aVL больного с передозировкой трициклических антидепрессантов. Выраженный зубец S в отведениях I и aVL и зубец R в отведении aVR указывают на отклонение электрической оси для конечной части комплекса QRS вправо.

даже сывороточная концентрация этих препаратов, хотя ни один из этих показателей не является высоко надежным. В одном проспективном исследовании было выявлено, что при отравлении трициклическими антидепрессантами зубец R в отведении aVR выше 3 мм указывает на риск эпилептических припадков и аритмий. У детей младше 6 мес отклонение электрической оси сердца вправо является нормальным и не позволяет судить об отравлении трициклическими антидепрессантами. У более старших детей картина сложнее. Ретроспективное исследование историй болезни 37 детей младше 11 лет с передозировкой трициклическими антидепрессантами в сравнении с 35 детьми из контрольной группы обнаружило настолько выраженную и не зависящую от возраста вариабельность ЭКГ, что по положению электрической оси невозможно было отличить больных детей от здоровых.

При гипотермии часто находят расширение и деформацию комплекса QRS в виде подъема точки J (зубец Осборна; рис. 16.1). Расширение комплекса QRS может быть обусловлено также гипермагниемией, а гипомагниемия, напротив, может привести к незначительному сужению комплекса QRS. Кроме того, расширение и деформацию комплекса QRS может вызвать значительное увеличение сывороточной концентрации калия.

Изменения сегмента ST

Отклонение сегмента ST от изолинии характерно для ишемии или инфаркта миокарда (рис. 5.5). Появление в дальнейшем глубокого зубца Q подтверждает диагноз инфаркта миокарда. В электрически нестабильной области ишемии возникает ток повреждения из-за нарушения реполяризации, обусловленного недостатком энергетических субстратов для работы Na^-,K^+-АТФазы. В очаге инфаркта электрической активности нет, и на ЭКГ доминирует активность участков миокарда, противоположных этому очагу. К развитию локальной ишемии и инфаркта миокарда часто приводят сосудосуживающие вещества, такие как кокаин (гл. 74), α-адреностимуляторы и алкалоиды спорыньи. По ЭКГ можно определить область ишемии и, ориентировочно, пораженную коронарную артерию: при очаге в нижней стенке (отведения II, III, aVF) поражена, как правило, правая коронарная артерия, в передней стенке (отведения I, aVL) — левая передняя нисходящая артерия, в боковой стенке (отведения aVL, V_5—V_6) — огибающая ветвь. Появление электрокардиографических признаков ишемии и инфаркта миокарда может быть вызвано любыми веществами, которые приводят к глубокой артериальной гипотонии и гипоксии. В этом случае зона ишемии обширнее и соответствует бассейнам нескольких коронарных артерий. Такое повреждение может остаться незамеченным на ЭКГ из-за симметричных нарушений электрической активности миокарда. В таком случае необходимы дополнительные исследования, такие как ЭхоКГ или обнаружение сывороточных маркеров некроза миокарда (например, сердечных тропонинов).

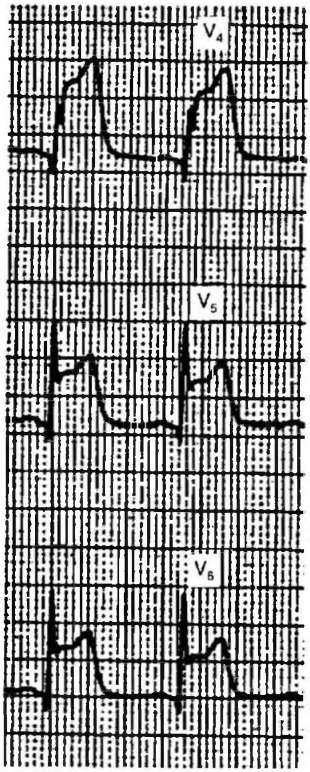


Рисунок 5.5. ЭКГ в отведениях V_4—V_6 27-летнего больного с загрудинной болью после употребления крэка (порошкового кокаина).

Изменения сегмента ST, сходные с таковыми при инфаркте миокарда, часто встречаются у здоровых молодых людей. Наиболее распространен вариант нормы, который называется ранней реполяризацией (подъем точки J, которая расположена в начале сегмента ST сразу после комплекса QRS). При этом в грудных отведениях имеется корытообразный подъем сегмента ST, часто сочетающийся с высоким зубцом T. Такие же изменения ЭКГ встречаются при боли в груди, вызванной приемом кокаина (гл. 67), поэтому их распознавание чрезвычайно важно для определения тактики ведения.

Преобладание положительных зубцов в конечной части комплекса QRS и подъем сегмента ST в правых грудных отведениях характерны для блокады быстрых натриевых каналов (рис. 5.6) — например, при отравлении трициклическими антидепрессантами, кокаином, антиаритмическими средствами классов Ia (прокаинамид) и Ic (флекаинид, энкаинид). При отравлении трициклическими антидепрессантами эти изменения связаны с повышенным риском артериальной гипотонии, но не внезапной смерти или аритмий. Отравление сердечными гликозидами характеризуется корытообразной депрессией сегмента ST и ин-

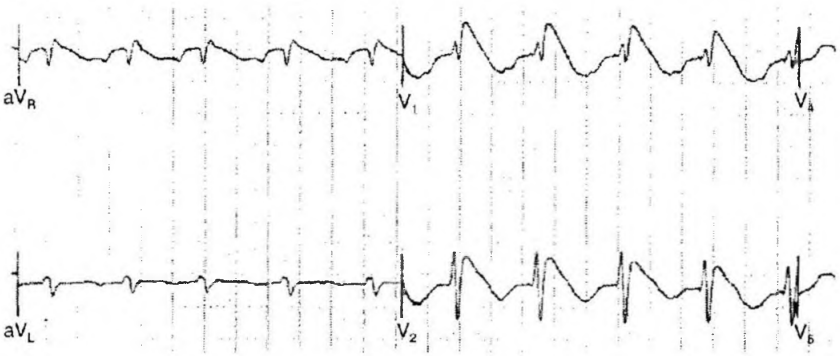


Рисунок 5.6. ЭКГ при синдроме Бругады характеризуется отклонением электрической оси сердца вправо и подъемом сегмента ST в правых грудных отведениях. Такая же картина ЭКГ регистрируется при отравлении блокаторами натриевых каналов, такими как трициклические антидепрессанты. Воспроизводится с разрешения Vikhyat Bebarta, MD.

версией зубца Т в сочетании с нормальным или укороченным интервалом QT (эти изменения иногда называют «усами Дали»), а также удлинением интервала PQ (гл. 62). Они наблюдаются не только при отравлении сердечными гликозидами, но и при их использовании в терапевтических дозах. При повышении сывороточной или, точнее, тканевой концентрации сердечных гликозидов развиваются клинические и электрокардиографические проявления отравления (гл. 62), которые заключаются в выраженной брадикардии и желудочковых аритмиях.

Изменения сывороточной концентрации кальция приводят к изменениям продолжительности сегмента ST. Гиперкальциемия вызывает укорочение сегмента ST путем увеличения тока кальция внутрь клетки во время фазы потенциала действия, что способствует ускорению реполяризации. На ЭКГ это проявляется укорочением интервала QTc. Конфигурация и длительность комплекса QRS и зубцов Т и Р при гиперкальциемии практически не изменяются. Ятрогенная гиперкальциемия может развиться при назначении антацидов (синдром Бернетта), диуретиков (например, гидрохлортиазида), холекальциферола (витамина D), витамина А и других ретиноидов. Гипокальциемия вызывает удлинение сегмента ST и интервала QTc.

Изменения зубца Т

Заостренный зубец Т в отсутствие других изменений обычно указывает на легкую гиперкалиемию. Когда уровень сывороточного калия достигает 6,5—8 ммоль/л, зубец Р снижается, интервал PQ удлиняется, а комплекс QRS расширяется. По мере расширения комплекса QRS он может сливаться с сегментом ST и зубцом Т, формируя синусоидальную кривую. Такие изменения ЭКГ могут наблюдаться при длитель-

ном приеме калия, калийсберегающих диуретиков, ингибиторов АПФ (гл. 60) и т. п. Отравление фторидами и сердечными гликозидами приводит к острой гиперкалиемии, но при этом редко возникают указанные изменения ЭКГ (гл. 17). При ишемии миокарда тоже могут быть заостренные зубцы Т, и такие изменения можно спутать с описанной выше ранней реполяризацией. Таким образом, возможности ЭКГ при диагностике электролитных нарушений часто ограничены.

При гипокалиемии обычно уменьшается амплитуда зубцов Т, затем появляются выраженные зубцы U. Это признаки нарушения реполяризации миокарда. Влияния лития на электрофизиологию миокарда сходны с таковыми гипокалиемии. Изменения ЭКГ при передозировке лития также похожи на признаки легкой гипокалиемии, хотя содержание калия в клетках нормально. У больных с хроническим отравлением литием изменения зубца Т более выражены, чем у больных с острым отравлением, но это редко имеет клиническое значение.

Изменения интервала QT

Удлинение интервала QT соответствует увеличению уязвимого периода сердечного цикла, когда повышен риск желудочковых аритмий (рис. 5.3 и 5.6). В это время одни кардиомиоциты находятся в периоде рефрактерности, другие уже вышли из него. При удлинении времени реполяризации может возникнуть ранняя последеполяризация (табл. 5.1). Это про-

Таблица 5.1. Механизмы и проявления ранней и поздней последеполяризации

	Фазы потенциала действия, во время которых развивается деполяризация	**Проявления**	**Механизм**
Поздняя последеполяризация	Фаза 4	Аритмии при гликозидной интоксикации	Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} → активация неизбирательных катионных каналов или Na^+/Ca^{2+}-обменника → кратковременный входящий ток Na^+
Ранняя последеполяризация		Удлинение реполяризации. Синдром удлиненного интервала QT (врожденный и приобретенный)	Возможно участие кальциевых каналов L-типа
Тип 1 Тип 2	Фаза 2 Фаза 3	Пируэтная тахикардия и другие виды желудочковой тахикардии	Подавляется ионами магния

исходит, если кардиомиоциты самопроизвольно деполяризуются до того, как реполяризация полностью закончена (рис. 5.7). Если эта деполяризация достигает порогового уровня, она может вызвать желудочковую экстрасистолу с последующим развитием желудочковой тахикардии, пируэтной тахикардии или фибрилляции желудочков. Существует два типа ранней последеполяризации: во время фазы 2 (первый тип) и фазы 3 (второй тип) потенциала действия. Механизм ранней следовой деполяризации непонятен, но, возможно, связан с кальциевыми каналами L-типа. Ранняя следовая деполяризация подавляется магнием.

Вещества, блокирующие натриевые каналы (гл. 61), увеличивают интервал QT, тормозя деполяризацию во время фазы 0. При этом интервал QT увеличивается за счет расширения комплекса QRS, а длительность сегмента ST остается прежней. Интервал QT увеличивают и вещества, блокирующие калиевые каналы, но путем удлинения фаз

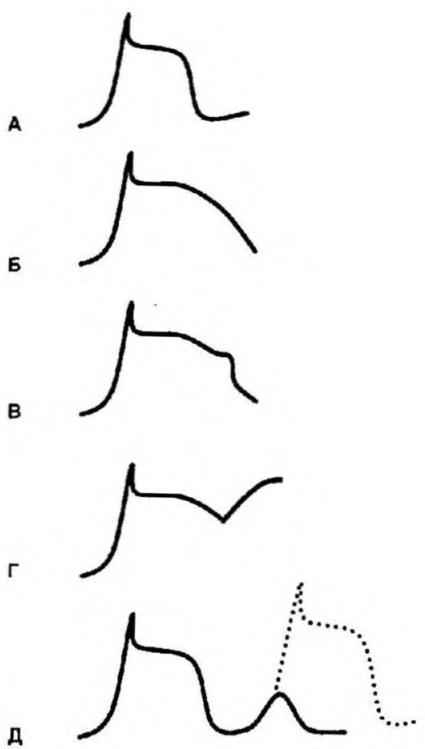


Рисунок 5.7. Последеполяризация. **А.** Нормальный потенциал действия. **Б.** Удлиненный потенциал действия. **В.** Удлиненный потенциал действия с ранней последеполяризацией, возникшей во время фазы 3. **Г.** Ранняя последеполяризация, достигшая порога деполяризации и вызвавшая экстрасистолу. **Д.** Поздняя последеполяризация, возникшая после окончания деполяризации.

плато и реполяризации; при этом удлиняется сегмент ST. На клеточном уровне эти вещества обладают антиаритмическим действием, однако на уровне сердца в целом их эффект может оказаться аритмогенным.

Гипокальциемию могут вызвать многие вещества, в том числе фториды, кальцитонин, этиленгликоль, фосфаты и пликамицин (табл. 17.9). Гипокалиемия и гипомагниемия сами по себе обычно не вызывают удлинения интервала QT. Удлинение интервала QT с развитием пируэтной тахикардии встречается при отравлении мышьяком. Механизм действия мышьяка неизвестен, хотя предполагается его прямое аритмогенное действие или развитие аутоиммунного миокардита.

Изменения зубца U

Патологический зубец U отражает раннюю последеполяризацию. Она развивается, когда в результате удлиненной реполяризации происходит спонтанное закрывание и открывание кальциевых каналов (их инактивация начинается при мембранном потенциале, более положительном, чем порог активации). При этом ток кальция через открывающиеся каналы приводит к некоторой деполяризации, которая и проявляется зубцом U. Поздняя последеполяризация происходит при перегрузке клеток кальцием, например при действии сердечных гликозидов. Избыток кальция может вызывать активацию кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума; выход в саркоплазму кальция также вызывает деполяризацию с появлением зубца U. Если эта деполяризация достигает порогового значения, возникает потенциал действия и желудочковая экстрасистола. Преходящая инверсия зубца U может возникать при ишемии миокарда или повышении АД.

Изменения интервала QU

Интервал QU — это расстояние от конца зубца Q до конца зубца U. Когда зубцы T и U накладываются друг на друга, интервалы QU и QT различить сложно. Если гипомагниемия сочетается с гипокалиемией, как это обычно и бывает, может произойти удлинение интервала QU и развиться пируэтная тахикардия.

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Можно предложить разные классификации нарушений ритма сердца у больных с отравлениями, однако ни одна из них не будет совершенной. Иногда ксенобиотики разделяют на вызывающие тахикардию и брадикардию — но при отравлении трициклическими антидепрессантами, например, почти всегда развивается синусовая тахикардия, переходящая в терминальной стадии в брадикардию с широкими комплексами QRS. Как бы то ни было, выявление нарушений ритма сердца с помощью ЭКГ позволяет быстро получить важную информацию и при-

нять соответствующие меры. Мы будем называть нарушениями ритма сердца любой ритм, отличный от синусового.

Тахиаритмии

Регулярное возникновение потенциалов действия в клетках водителей ритма обусловлено спонтанной диастолической деполяризацией, в результате которой самопроизвольно достигается порог возбуждения. Спонтанная диастолическая деполяризация обусловлена характерными особенностями калиевых, натриевых и кальциевых токов во время фазы 4 потенциала действия. В норме частота разрядов синусового узла выше, чем других водителей ритма, поэтому импульсы от синусового узла вызывают разряд клеток этих водителей ритма до того, как спонтанная диастолическая деполяризация в них достигнет порогового уровня. Благодаря этому синусовый узел подавляет остальные водители ритма. Некоторые вещества повышают скорость спонтанной диастолической деполяризации, приводя к увеличению частоты самопроизвольных разрядов. Если это происходит преимущественно в синусовом узле, то он остается ведущим водителем ритма. Однако если ритм какого-либо другого водителя ритма становится чаще ритма синусового узла, может развиться эктопический ритм, который может играть как патологическую, так и важнейшую компенсаторную роль.

Частота импульсации синусового узла в норме регулируется балансом между парасимпатическими (холинергическими) и симпатическими (адренергическими) влияниями. Адренергические средства (норадреналин, кокаин, амфетамин) вызывают синусовую тахикардию и повышают проводимость АВ-узла, при этом синусовая тахикардия может быть первым проявлением их действия, но при возникновении эктопического ритма могут развиться наджелудочковые или желудочковые аритмии. Сходным образом действуют М-холиноблокаторы, устраняющие действие парасимпатического медиатора ацетилхолина (алкалоиды белладонны атропин и скополамин, H_1-блокаторы первого поколения и трициклические антидепрессанты).

Некоторые вещества часто вызывают желудочковые тахиаритмии. Они нарушают реполяризацию и увеличивают интервал QTc, способствуя возникновению последеполяризации и экстрасистол во время периода относительной рефрактерности (ранних желудочковых экстрасистол типа «R на T»), что вызывает желудочковую тахикардию. Именно таков механизм развития пируэтной тахикардии, и поэтому при ее возникновении следует тщательно оценивать интервал QTc и назначать соответствующее лечение. Другим механизмом возникновения желудочковых аритмий может быть повышение адренергических влияний на сердце — как прямое (катехоламины, кокаин и симпатомиметики), так и непрямое вследствие сенсибилизации миокарда к катехоламинам (галогензамещенные углеводороды и препараты тиреоидных гормонов) или активации систем вторых посредников (теофил-

лин). Провоцировать опасные для жизни желудочковые аритмии могут также вещества, вызывающие локальную ишемию миокарда (кокаин, эфедрин). Редкой причиной желудочковой аритмии является стойкая активация натриевых каналов с характерными изменениями на ЭКГ (при отравлении аконитином). Тахиаритмии с широкими комплексами QRS лучше считать желудочковыми, хотя это и не всегда так. Например, у больного с установленным отравлением трициклическими антидепрессантами, кокаином или сходными по действию на сердце веществами различить часто встречающуюся синусовую тахикардию с абберантным проведением от редкой желудочковой тахикардии важно, но трудно. Методы определения источника тахикардии с широкими комплексами QRS существуют, но они несовершенны, трудны в использовании и не используются у больных с отравлениями.

Двунаправленная желудочковая тахикардия может возникать при тяжелой гликозидной интоксикации. Она может быть обусловлена изменением внутрижелудочковой проводимости, узловой тахикардией с абберантным внутрижелудочковым проведением и, в редких случаях, с попеременной активацией желудочковых водителей ритма. Помимо сердечных гликозидов пируэтную тахикардию может вызвать только аконитин, который получают из растений рода Aconitum (гл. 43 и 114).

Вещества, вызывающие тахиаритмии, приведены в табл. 23.4.

Брадиаритмии

Брадикардия и асистолия часто наблюдаются в терминальной стадии отравлений, хотя некоторые вещества вызывают синусовую брадикардию (табл. 23.1) и нарушения проводимости (табл. 23.2) уже на ранних стадиях. Синусовая брадикардия без других изменений на ЭКГ характерна для веществ, угнетающих ЦНС (бензодиазепины, этанол, клонидин). Различить отравления этими веществами на основе одной лишь ЭКГ невозможно. Вещества, действующие на трансмембранные потоки ионов, вызывают нарушения проводимости в АВ-узле. Основные лекарственные средства, вызывающие синусовую брадикардию и нарушения проводимости, — антагонисты кальция, β-адреноблокаторы и сердечные гликозиды (гл. 58—60).

Передозировку антагонистов кальция и β-адреноблокаторов сложно различить по ЭКГ. Оба эти класса препаратов оказывают отрицательный дромотропный эффект, хотя даже у средств одного класса фармакологическое действие различается (гл. 58 и 59). Например, большинство дигидропиридиновых антагонистов кальция не снижают проводимость, в то время как верапамил и дилтиазем вызывают удлинение интервала PQ. Некоторые β-адреноблокаторы (пропранолол) могут вызывать удлинение комплекса QRS за счет блокады натриевых каналов, хотя большинство препаратов этого класса приводят лишь к брадикардии и АВ-блокаде I степени. Другие β-адреноблокаторы (соталол) обладают свойствами антиаритмических средств III класса (гл. 61),

блокируя калиевые каналы и удлиняя интервал QT. Брадикардия при применении сердечных гликозидов обычно сопровождается характерными признаками: удлинением интервала PQ и депрессией сегмента ST (гл. 62).

Эктопические ритмы

Эктопия — это возбуждение миокарда, вышедшее не из синусового узла. Эктопический ритм может быть жизненно важен в тех случаях, когда предсердный ритм не проводится на желудочки (например, при полной АВ-блокаде, вызванной сердечными гликозидами). С другой стороны, эктопия может привести к тяжелому нарушению функции сердца или даже к угрожающей жизни желудочковой аритмии.

Существуют несколько механизмов развития эктопических ритмов. Импульс, возникающий после окончания реполяризации (фаза 4), может вызываться поздней последеполяризацией (рис. 5.7 и табл. 5.1). Механизм ее связан с увеличением внутриклеточной концентрации кальция, которая приводит к активации неизбирательных катионных каналов и электрогенного Na^+/Ca^{2+}-обменника, вызывая временный входящий ток (в основном натрия). Вход натрия и обусловливает позднюю последеполяризацию. Значительное увеличение внутриклеточной концентрации кальция наблюдается при передозировке адренергических средств, сердечных гликозидов, а также при некоторых других патологических состояниях. Поздняя последеполяризация, видимо, является причиной некоторых аритмий, вызываемых сердечными гликозидами (гл. 62). По сравнению с ранней последеполяризацией поздняя появляется при более отрицательном значении мембранного потенциала.

Глава 6
Лучевая диагностика

Методы лучевой диагностики широко используются в токсикологии. Они дают возможность увидеть как само токсичное вещество, так и результат его воздействия на различные органы. Лучевая диагностика позволяет подтвердить диагноз, проследить за ходом лечения (например, за выведением токсичных веществ из кишечника) и обнаружить осложнения.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ТОКСИЧНОГО ВЕЩЕСТВА

Рентгеноконтрастные токсичные вещества можно увидеть с помощью рентгенографии. Попавшие внутрь вещества видны на рентгенограмме живота. Иногда можно обнаружить и вещества, введенные парентерально. Если имеется само токсичное вещество, то можно провести его рентгенографию с целью выявления рентгеноконтрастных компонентов.

Рентгеноконтрастность веществ зависит от нескольких факторов. Важнейшие из них — это плотность вещества и атомные номера входящих в его состав атомов. Мягкие ткани, состоящие в основном из атомов углерода, водорода и кислорода, имеют средневзвешенный атомный вес около 6, и их рентгеноконтрастность мала. Значительно более рентгеноконтрастны кости, содержащие кальций (атомный номер 20), рентгеноконтрастные препараты, содержащие йод (атомный номер 53) и барий (атомный номер 56); железо (атомный номер 26) и свинец (атомный номер 82). В состав некоторых лекарственных и токсичных веществ входят атомы с большим атомным номером, например хлор (атомный номер 17), калий (атомный номер 19), сера (атомный номер 16), что повышает их рентгеноконтрастность.

На рентгеноконтрастность влияют также размеры объекта. Маленькие частицы умеренно контрастных веществ часто не видны на рентгенограмме. Наконец, на возможность увидеть объект влияет фон. Умеренно контрастная таблетка хорошо видна на однородном фоне и часто незаметна, если на нее наслаивается изображение кости или кишечной петли.

Американская коллегия врачей-реаниматологов в 1995 г. выпустила рекомендации, в которых предлагалось проводить рентгенографию живота для выявления токсичного вещества в случае неэффективности лечения при явном отравлении. Тем не менее ценность рентгенографии живота как стандартного метода диагностики при попадании внутрь неизвестного токсичного вещества сомнительна: количество рентгеноконтрастных веществ, которые могут быть проглочены, огра-

ничено. В то же время рентгенография живота явно показана при подозрении на отравление препаратами железа или другими тяжелыми металлами. Помимо этих веществ к наиболее распространенным рентгеноконтрастным веществам относятся хлоралгидрат, фенотиазины, таблетки в кислотоустойчивой оболочке, препараты длительного действия. При рентгенографии могут выявляться и рентгенонегативные вещества, если их рентгеноконтрастность ниже, чем окружающих тканей. Примером могут быть углеводороды (в частности, бензин), попавшие в мягкие ткани. На рентгенограмме они похожи на газ в подкожной клетчатке (как, например, при газовой гангрене).

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ТОКСИЧНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Кости

Некоторые токсичные вещества могут повышать или понижать плотность костей. При действии ряда таких веществ возможны довольно характерные рентгенологические изменения, однако надо помнить, что окончательный диагноз ставится при совпадении этих изменений с клинической картиной. Кроме того, изменения в костях развиваются постепенно и обычно становятся заметны не раньше, чем после двух недель контакта с токсичным веществом. Наиболее важные примеры — это действие свинца, фтора, этанола, глюкокортикоидов, винилхлорида и инфекционные поражения костей у инъекционных наркоманов.

Органы грудной полости

Последствия многих токсических поражений органов грудной полости бывают видны на рентгенограмме. Как и при поражениях костей, рентгенографическая картина иногда бывает достаточно характерна, однако окончательный диагноз ставится на основании анамнеза и клинической картины. Чаще поражаются легкие, реже плевра, корни легких, сердце и крупные сосуды. При боли в груди могут быть выявлены пневмоторакс, пневмомедиастинум или расслаивающая аневризма аорты. При лихорадке даже в отсутствие симптомов поражения дыхательных путей могут иметься ограниченные затемнения в легком, плевральный выпот, увеличение прикорневых лимфоузлов.

При многих заболеваниях легких возникает скопление жидкости в альвеолах или интерстициальной ткани, что проявляется двумя основными изменениями на рентгенограмме: затемнениями легочных полей и сетчатой перестройкой легочного рисунка.

Двустороннее обширное затемнение легочных полей

При передозировке салицилатов и наркотических анальгетиков и отравлении паракватом возникает синдром острого повреждения легких,

в основе которого лежит повышение проницаемости легочных капилляров. Этот синдром возникает и при ряде других состояний, в том числе сепсисе, анафилактическом шоке, тяжелых травмах. Двустороннее обширное затемнение легочных полей вызывает также вдыхание малорастворимых в воде раздражающих газов, например фосгена, двуокиси азота (вызывает болезнь заготовителей силоса), хлора, двуокиси серы.

Ограниченные затемнения легочных полей

Чаще всего ограниченные затемнения возникают при бактериальной пневмонии, другой причиной служит аспирация желудочного содержимого. Углеводороды, обладающие низкой вязкостью, часто попадают в легкие при проглатывании. Рентгенологические изменения появляются отсроченно, иногда спустя 6 ч после отравления.

Сетчатая перестройка легочного рисунка

Это изменение возникает при экзогенном аллергическом альвеолите, действии препаратов с прямым токсическим эффектом на легочную ткань, вдыхании или парентеральном введении неорганических частиц. Из лекарственных средств экзогенный аллергический альвеолит чаще вызывает нитрофурантоин, реже сульфаниламиды и пенициллины. На рентгенограмме патологические изменения могут отсутствовать либо проявляться тонкой перестройкой легочного рисунка или ограниченными затемнениями. Прямым повреждающим действием на альвеолоциты обладают бусульфан, блеомицин, циклофосфамид, метотрексат и другие противоопухолевые препараты. Рентгенологические изменения включают сетчатую или сетчато-узелковую перестройку легочного рисунка, ограниченное затемнение легочного поля или и то, и другое. Амиодарон вызывает накопление фосфолипидов в альвеолоцитах, что ведет к развитию пневмосклероза. На рентгенограмме также отмечается сетчатая перестройка легочного рисунка, хотя возможны и ограниченные затемнения.

Прочие поражения легких

При отравлениях возможны и другие виды поражений легких. Так, отравление фосфорорганическими инсектицидами ведет к стимуляции М-холинорецепторов и бронхорее, а курение крэка (дешевого порошкового кокаина) вызывает легочное кровотечение.

Поражения плевры

Плевральные бляшки наблюдаются у людей, многие годы назад контактировавших с асбестом. Эти изменения не следует путать с асбестозом — интерстициальным пневмосклерозом, также вызванным действием асбеста. Плевральные бляшки необходимо дифференцировать с мезотелиомой плевры, которая не обызвествляется, характеризуется

быстрым ростом и прорастает в близлежащие структуры, например ребра. Плевральный выпот характерен для волчаночного лекарственного синдрома, который чаще всего возникает после приема прокаинамида, гидралазина, изониазида, метилдофы, хлорпропамида. Употребление наркотиков приводит к развитию пневмоторакса и пневмомедиастинума, что связано в большей мере с путем введения, нежели с конкретным веществом. Баротравма может возникнуть при натуживании или задержке дыхания на фоне глубокого вдоха, например во время курения или ингаляций.

Поражения сердечно-сосудистой системы

При алкоголизме и приеме кардиотоксичных препаратов, например доксорубицина, может развиться дилатационная кардиомиопатия. Расширение тени сердца может быть обусловлено перикардиальным выпотом вследствие лекарственного волчаночного синдрома. При употреблении кокаина возможно расслаивание аорты, при этом на рентгенограмме дуга или восходящая либо нисходящая аорта расширены или имеют нечеткие контуры.

Органы брюшной полости

Лучевая диагностика ЖКТ включает обзорную рентгенографию, КТ, рентгеноконтрастные исследования и ангиографию. Возможности обзорной рентгенографии в выявлении поражений органов брюшной полости ограничены, потому что образующие эти органы мягкие ткани видны плохо.

Пневмоперитонеум

Перфорацию полого органа диагностируют по наличию на рентгенограмме грудной клетки, полученной в положении стоя, свободного газа в поддиафрагмальном пространстве. У курящих крэк повышен риск перфорации язвы желудка. Перфорация пищевода или желудка может возникнуть при введении толстого зонда, тяжелой рвоте после приема ипекакуаны или алкогольного опьянения, при химическом ожоге пищевода и желудка кислотой или щелочью.

Кишечная непроходимость

При паралитической или механической кишечной непроходимости на рентгенограмме живота, полученной в положении стоя, видны уровни жидкости и газа, имеющие вид опрокинутых чаш (чаши Клойбера) или арок. При механической непроходимости эти уровни располагаются на разной высоте в виде лестницы. Обтурацию кишки может вызвать инородное тело, например проглоченные пакетики с наркотиками и лекарственные безоары. Паралитическую кишечную непроходимость вызывают наркотические анальгетики, антидепрессанты и М-холиноблокаторы.

ЦНС

Появление методов визуализации (КТ, МРТ) в корне изменило возможности диагностики заболеваний ЦНС. Ряд токсичных веществ оказывают прямой повреждающий эффект на ЦНС, другие действуют опосредованно, вызывая гипоксию, артериальную гипотонию или гипертонию, сужение мозговых сосудов, черепно-мозговую травму или развитие инфекции.

Экстренная КТ головы

Экстренное проведение КТ головы без контрастирования показано при подозрении на внутричерепное кровоизлияние в острой стадии и очаговые поражения мозга, вызывающие отек мозга и смещение его структур. Для таких случаев характерны очаговые неврологические симптомы, эпилептические припадки, головная боль и нарушения сознания. Субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияние могут быть вызваны кокаином и другими симпатомиметиками.

Дегенеративные изменения ЦНС

Некоторые вещества напрямую повреждают ткань головного мозга и вызывают морфологические изменения, которые можно обнаружить при КТ и МРТ. К таким изменениям относятся диффузная корковая атрофия, очаговые зоны гибели нейронов, демиелинизация и отек мозга.

Диффузная корковая атрофия

Наиболее распространенный нейротоксин — это этанол. Его длительное употребление приводит к гибели нейронов и развитию диффузной корковой атрофии. Она наблюдается также при длительном контакте с толуолом на производстве или у токсикоманов.

Очаговые дегенеративные изменения

При отравлении окисью углерода возникают очаговые дегенеративные изменения в веществе головного мозга. Примерно у половины больных с тяжелыми неврологическими нарушениями, развившимися после отравления окисью углерода, при КТ головы выявляют симметричное двустороннее снижение плотности в базальных ядрах, особенно в бледном шаре. Нейроны базальных ядер обладают высокой метаболической активностью и плохо кровоснабжаются, поэтому особенно чувствительны к гипоксии. Повреждение базальных ядер, белого вещества и корковую атрофию вызывают также метанол, этиленгликоль, цианиды, сероводород, неорганические и органические соединения ртути, марганец и героин. Похожие изменения головного мозга могут возникнуть вследствие гипоксии, гипогликемии и инфекционного энцефалита.

На рис. 6.1—6.5 показаны типичные примеры применения рентгенографии в токсикологии.



Рисунок 6.1. Передозировка препаратов железа. Обнаружение рентгеноконтрастных таблеток на рентгенограмме позволяет подтвердить диагноз и определить приблизительное количество проглоченных препаратов. Публикуется с разрешения общества токсикологов Нью-Йоркского центра отравлений.

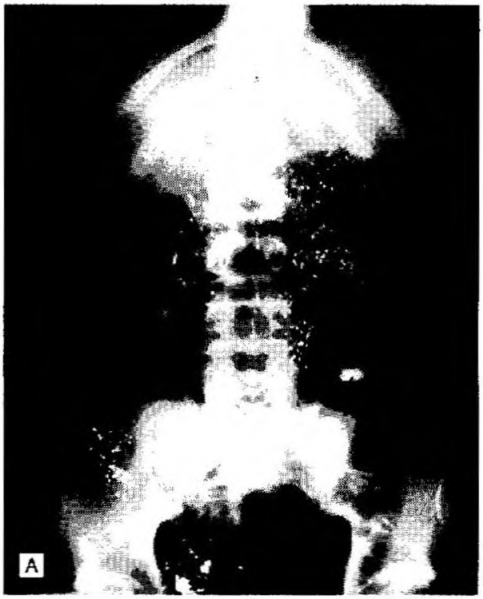


Рисунок 6.2. Отравление металлической ртутью. **А.** При случайном разрыве зонда Кантора, имеющего на конце баллончик с ртутью, последняя попала в кишечник. Публикуется с разрешения доктора Richard Lefleur, Нью-Йоркский университет.

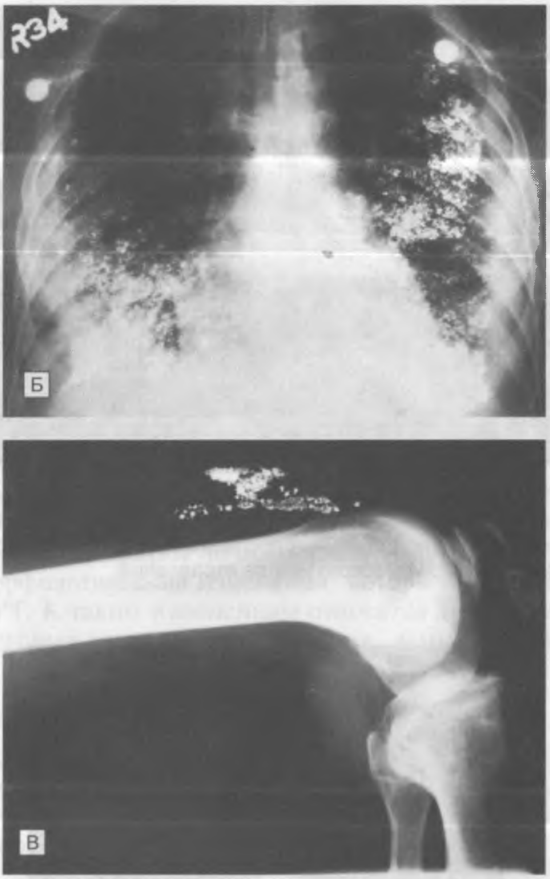


Рисунок 6.2 (окончание). **Б.** На рентгенограмме грудной клетки показан случай эмболии легочной артерии металлической ртутью после ее в/в введения. У больного развилась дыхательная недостаточность, появились выпот в плевральной полости, уремия. Несмотря на активные лечебные мероприятия, больной умер. Публикуется с разрешения доктора N. John Stewart. **В.** Введенная п/к металлическая ртуть хорошо видна на рентгенограмме. Ртуть удаляют хирургическим путем, поскольку она хорошо всасывается в кровь из подкожной клетчатки. Публикуется с разрешения общества токсикологов Нью-Йоркского центра отравлений.



Рисунок 6.3. С целью перевозки наркотики тщательно упаковывают и проглатывают. Пакетики хорошо видны на рентгенограмме благодаря наличию тонкой прослойки воздуха под стенкой пакетика. Публикуется с разрешения доктора Emil J. Balthazar, Нью-Йоркский университет.



Рисунок 6.4. Рентгенограмма колена ребенка после свинцового отравления. В дистальном метафизе бедренной кости и проксимальном метафизе большеберцовой кости имеются поперечные полосы — признак нарушения роста кости, вызванного свинцовым отравлением. Многообразие полос говорит о неоднократном воздействии свинца. Публикуется с разрешения доктора Nancy Genieser, Нью-Йоркский университет.



Рисунок 6.5. На рентгенограмме (контрастирование бариевой взвесью), полученной через несколько дней после ожога пищевода щелочью, имеется расслаивание стенки пищевода, затекание контрастного препарата в окружающие ткани и раннее формирование стриктур пищевода. Публикуется с разрешения доктора Emil J. Balthazar, Нью-Йоркский университет.

Глава 7
Принципы лабораторного анализа

Основной задачей токсикологической лаборатории является обнаружение ксенобиотиков (в том числе лекарственных веществ) и измерение их концентрации в крови или моче. При этом обычно необходимо получить результат анализа по возможности быстро, так как чаще всего речь идет об оказании экстренной токсикологической помощи.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ СТАНДАРТНЫХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ

Приведенные в табл. 7.1 рекомендации были разработаны Национальной академией клинической биохимии (США); в разработке участвовали специалисты в области клинической биохимии, медицинской токсикологии, судебной токсикологии и неотложных состояний.

Таблица 7.1. Токсикологические анализы, рекомендуемые Национальной академией клинической биохимии

Количественный анализ, сыворотка	Качественный анализ, моча
Вальпроевая кислота	Амфетамины
Дигоксин	Барбитураты
Железо (плюс общая или ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки)	Декстропропоксифен
Карбамазепин	Кокаин
Литий	Наркотические анальгетики
Многоволновая спектрофотометрия («СО-оксиметрия») — карбоксигемоглобин, метгемоглобин, насыщение крови кислородом	Трициклические антидепрессанты
Парацетамол	Фенциклидин
Салицилаты	
Теофиллин	
Фенобарбитал	
Этанол	

Wu AH, McKay C, Broussard LA, et al: National Academy of Clinical Biochemists laboratory medicine practice guidelines: Recommendations for the use of laboratory tests to support poisoned patients who present to the emergency department. Clin Chem 2003; 49:357—379.

ЗНАЧЕНИЕ И ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Токсикологическое исследование проводится по многим причинам. Обычная задача — подтверждение или исключение контакта с токсичным веществом, предполагаемого по данным опроса и физикального исследования. Результат лабораторного анализа является наиболее надежным основанием для диагноза и часто дает возможность отказаться от других дополнительных исследований. Более чем в половине случаев токсикологическое тестирование позволяет существенно уточнить диагноз. Иногда диагноз ставится в основном по лабораторным данным, особенно в случаях отравления веществами, токсическое действие которых проявляется не сразу (например, парацетамолом), или при отравлении сразу несколькими веществами, когда разные симптомы накладываются один на другой.

Токсикологическое исследование помогает определить два ключевых фактора, влияющих на развитие клинической картины: природу токсичного вещества и его дозу. Зная это, легче определить тактику ведения — например, надо ли госпитализировать больного или достаточно оставить его на некоторое время под наблюдением. Если известна сывороточная концентрация токсичного вещества, врач более уверенно принимает решение об использовании специфического антидота или о процедурах, обеспечивающих элиминацию этого вещества (например, назначении или прекращении гемодиализа), о переводе больного из БИТ или выписке из больницы. Благодаря точной информации о степени воздействия врач из центра отравлений, который непосредственно не наблюдает больного, тем не менее может дать консультацию. Наконец, положительный результат анализа на этанол или наркотики у больного, поступившего с травмой, имеет и прогностическую ценность, указывая на повышенный риск травмы у него в будущем.

Данные токсикологического исследования, выступая в качестве «золотого стандарта», могут подтвердить диагноз отравления, поставленный на основании клинической картины, либо вызвать дополнительные вопросы. Получив эти данные, врач более уверенно оценивает ситуацию (например, является ли доза лекарства, нечаянно принятого больным, токсической или нет). Такая уверенность позволяет не тратить время на углубленное обследование больного, если его состояние стабильно. Это особенно важно в ситуации, когда врач имеет дело сразу со многими больными и вынужден уделять меньше внимания каждому из них.

Сомнения в правильности диагноза должны быть по возможности исключены, если токсикологическое исследование необходимо по судебно-медицинским причинам. Так, тестирование на употребление наркотиков, хотя часто проводится в собственно медицинских целях, почти всегда одновременно является и судебно-медицинским. Случаи

умышленного отравления, нечаянного или намеренного получения токсичных или наркотических веществ детьми, передозировки лекарств у пожилых требуют тщательного документирования. Если результаты анализа могут быть использованы для подтверждения чьей-то преступной деятельности, его следует проводить в судебно-медицинской лаборатории с соблюдением всех соответствующих правил и процедур.

Результаты анализа, полученные в лаборатории, заносятся в медицинскую карту и в случае каких-либо проблем могут служить дополнительным подтверждением правильности диагноза. Но тщательное документирование важно не только по юридическим причинам. Поскольку медицинская токсикология — область, в которой, как правило, не прибегают к испытаниям препаратов на добровольцах, источниками новых знаний в основном являются документированные клинические наблюдения. Точные данные, например, о концентрациях токсичных веществ могут быть ключевыми при сопоставлении и обобщении результатов таких наблюдений. Фиксация в медицинской карте позволяет легко их найти для ретроспективных исследований. Кроме того, в токсикологической лаборатории могут проводиться анализы и для научных экспериментальных исследований.

Самое главное для оптимальной работы токсикологической лаборатории — налаженное общение между ее сотрудниками и лечащим врачом. Врач должен быть осведомлен о возможностях лаборатории: какие именно токсичные вещества могут быть определены, какие из них измеряются количественно, а какие просто выявляются, сколько времени занимает анализ. При необходимости токсикологического скрининга нужно знать, какие вещества определяются лабораторией в стандартном режиме, какие по особому запросу, а какие не могут быть обнаружены, даже если они присутствуют в образце в токсических концентрациях.

Во избежание ошибочных результатов очень важно правильное приготовление исследуемого образца; при этом требования, предъявляемые разными лабораториями, могут отличаться. Для количественного анализа, как правило, нужна сыворотка (пробирка с красной пробкой) или гепаринизированная плазма (с зеленой пробкой), но не цитратная или обработанная ЭДТА плазма (соответственно с голубой или лиловой пробкой). ЭДТА и цитрат связывают двухвалентные катионы, которые могут быть важны как кофакторы ферментов, используемых при анализе в качестве реагентов или меток. Кроме того, ЭДТА и цитрат используются в форме растворов, что приводит к разбавлению образца. Не следует использовать одноразовые пробирки, предназначенные для получения сыворотки или плазмы: содержащиеся в образце вещества могут диффундировать в находящийся в пробирках гель, из-за чего результат анализа будет занижен. При проведении токсикологического скрининга, как правило, предпочтителен образец мочи, так как

концентрации искомых веществ в моче обычно выше. Это позволяет компенсировать более низкую чувствительность, характерную для методик, предназначенных для выявления большого числа веществ. Обычно бывает достаточно 20 мл мочи.

Если врач, отправляя запрос в лабораторию, предполагает наличие того или иного токсичного вещества в образце, важно, чтобы он сообщил об этом. Часто это упускают из виду, тогда как в лаборатории могут сделать анализ на подозреваемое вещество в первую очередь и при этом использовать более чувствительную и специфичную методику. В результате анализ будет выполнен более быстро и точно.

В необычных или запутанных случаях консультация врача с персоналом лаборатории может помочь найти оптимальный способ действий. Возможности лаборатории часто не ограничиваются заявленным перечнем проводимых тестов. Сотрудники большинства лабораторий заинтересованы в дополнительных анализах и дают консультации бесплатно.

Контакт с лабораторией также очень важен, если полученный результат анализа не соответствует клинической картине; в лаборатории хорошо знают, почему это может произойти. Чаще всего причиной этого бывают наличие примесей в образце или ошибки, предшествующие тестированию (преаналитические ошибки). Наличие посторонних веществ, находящихся в образце, может и завышать, и занижать результат теста. Примером может служить гемоглобин, поглощающий свет в диапазоне длин волн, используемом при спектрофотометрическом анализе. Примеры преаналитических ошибок, приводящих к получению неверных и сбивающих с толку результатов: плохая маркировка образца; попадание в него растворов для в/в введения; неправильно выбранное время забора образца; технические ошибки при заборе. Если же обнаруживается ошибка в работе лаборатории, тем более важно сообщить об этом, чтобы сотрудники лаборатории могли найти причины ошибки и впредь не повторять ее.

МЕТОДЫ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В табл. 7.2 сравниваются основные методы, используемые для токсикологического исследования. Кроме перечисленных проводят определение ионов лития с помощью ионоселективных электродов; определение ионов лития и тяжелых металлов методами атомно-абсорбционной спектрофотометрии и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой; определение тяжелых металлов инверсионно-вольтамперометрическими методами.

Экспресс-тесты

Эти тесты основаны на быстрой реакции исследуемого вещества с химическим реагентом, в результате которой образуется окрашенный

Таблица 7.2. Сравнение методов токсикологического исследования

Метод	Чувствительность	Специфичность	Количественное определение	Диапазон определения	Время выполнения теста	Стоимость
Экспресс-тесты	+	±	Нет	Узкий	Малое	Низкая
Спектрофотометрия	+	+	Да	Узкий	Среднее	Низкая
Иммунохимические тесты	++	++	Да	Средний	Среднее	Средняя
Тонкослойная хроматография	+	++	Нет	Широкий	Большое	Средняя
Высокоэффективная жидкостная хроматография	++	++	Да	Широкий	Среднее	Средняя
Газовая хроматография	++	++	Да	Широкий	Среднее	Средняя
Газовая хроматография с масс-спектрометрией	+++	+++	Да	Широкий	Большое	Высокая
Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией	+++	+++	Да	Широкий	Среднее	Очень высокая

продукт. Пример — образование окрашенного комплекса салициловой кислоты и ионов железа.

Спектрофотометрические тесты

Эти тесты основаны на химической реакции, в результате которой образуются продукты, поглощающие свет. При этом, в отличие от экспресс-тестов, условия реакции и концентрации реагентов тщательно контролируются, возможно количественное измерение поглощения и, соответственно, концентрации определяемого вещества.

Иммунохимические тесты

Эти тесты основаны на свойствах молекул антител, благодаря которым антитела являются почти идеальными реагентами: высокой аффинности и специфичности. Обычно используются два типа иммунохимических тестов. При неконкурентном анализе молекула определяемого вещества взаимодействует с двумя молекулами антител, распознающими разные антигенные детерминанты этого вещества. Чаще используется конкурентный анализ, при котором молекулы определяемого вещества конкурируют за участки связывания антител (число которых ограничено) с находящимися в реакционной смеси молекулами такого же вещества, содержащими ту или иную метку (рис. 7.1).

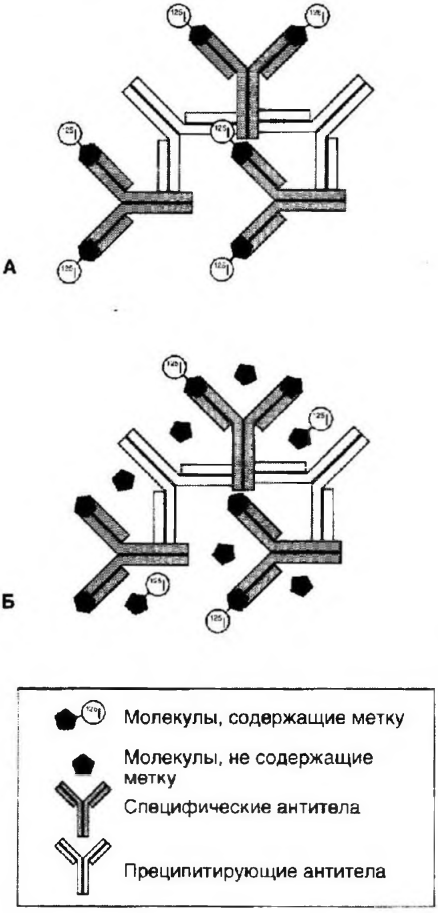


Рисунок 7.1. Конкурентный радиоиммунологический анализ. **А.** Исследуемое вещество отсутствует в образце. Все меченные радиоизотопом йода (^{125}I) молекулы вещества остаются связанными со специфическими антителами. После добавления преципитирующих «вторых» антител весь комплекс выпадает в осадок, где и регистрируется радиоактивность. **Б.** Не содержащие метку молекулы исследуемого вещества, находящегося в образце, конкурируют с мечеными аналогами за места связывания специфических антител. Часть меченых молекул после добавления преципитирующих антител остается в растворе, и радиоактивность, регистрируемая в осадке, уменьшается.

Хроматография

Использование хроматографических методов позволяет выявить то или иное вещество путем физического разделения исследуемого образца на отдельные содержащиеся в нем вещества. Это разделение достигается за счет разного для разных веществ распределения между неподвижной и подвижной фазами. Неподвижная фаза — чаще всего очень мелкие частицы геля, организованного на поверхности в виде тонкого слоя или упакованного в колонку. По мере того как подвижная фаза (образец и элюирующие растворители или растворы) протекает между этими частицами, молекулы того или иного вещества адсорбируются на поверхности частиц в соответствии со своими уникальными свойствами, что позволяет отделить их от других молекул (адсорбционный

вид хроматографии). После разделения веществ их необходимо обнаружить и измерить их концентрацию, поэтому хроматографический метод всегда используется вместе с каким-либо методом детекции.

При тонкослойной хроматографии концентрированный образец разводят в небольшом объеме растворителя и наносят на тонкий слой силикагеля, находящегося на стеклянной или полимерной подложке.

При сходной по принципу высокоэффективной жидкостной хроматографии неподвижная фаза (гель, в котором происходит разделение) упакована в колонку, подвижная фаза прокачивается через нее под большим давлением (рис. 7.2). Благодаря этому достигается высокая скорость потока даже при использовании очень маленьких частиц геля. Чем меньше размер частиц, тем больше общая поверхность фазы, меньше диффузионное расстояние и выше разрешение анализа, но из-за малого расстояния между частицами больше и сопротивление потоку, для преодоления которого и необходимо высокое давление. Высокоэффективная жидкостная хроматография занимает меньше времени, чем тонкослойная.

Газовая хроматография основана на том же принципе, что и высокоэффективная жидкостная, но в этом случае подвижная фаза представляет собой не жидкость, а газ (обычно гелий, в некоторых случаях азот). Из-за низкого сопротивления газовому потоку достигается его высокая скорость, что позволяет использовать для анализа значительно более длинные колонки, чем при высокоэффективной жидкостной хроматографии, добиваясь тем самым высокого разрешения.

Газовая хроматография используется только для разделения молекул, которые могут быть переведены в газовую фазу при температуре ниже 300°С; при более высокой температуре может начаться разрушение неподвижной фазы. Летучесть вещества определяется в основном величиной его молекулы и ее способностью образовывать водородные связи. Если в формировании водородных связей участвуют аминогруппы, гидроксильные или карбоксильные группы, в такие молекулы можно ввести заместители атомов водорода, по возможности крупные; благодаря этому пространственный доступ к электронным парам на атомах азота и кислорода становится затрудненным. Для введения в молекулы групп заместителей используют различные химические реагенты. Чаще всего в молекулы вводят триметилсилильную группу. Полученные производные молекулы, несмотря на возросшую молекулярную массу, не образуют водородных связей и поэтому значительно легче переводятся в газовую фазу.

При проведении газовой хроматографии используют различные способы детекции, чаще всего — метод пламенной ионизации. Выходящие из колонки органические вещества сгорают, образуя заряженные промежуточные продукты окисления. Последние в электрическом поле создают электрический ток, который и измеряют. Другой метод детекции — масс-спектрометрия — имеет высокую чувствительность и

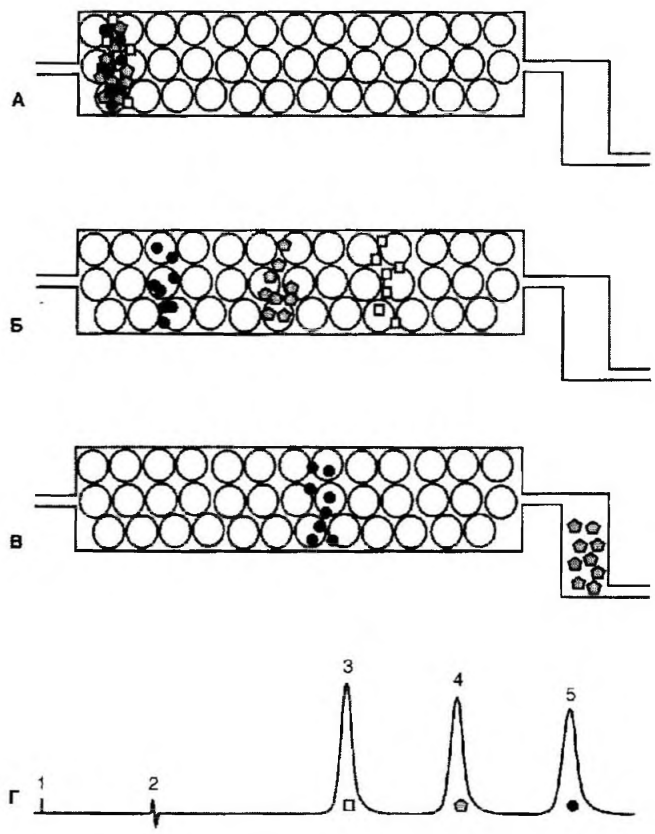


Рисунок 7.2. Высокоэффективная жидкостная хроматография. **А.** Смесь трех веществ наносят на колонку, содержащую упакованный обратнофазный сорбент. **Б.** Молекулы продвигаются по колонке с определенной скоростью. Быстрее всех двигаются молекулы наиболее гидрофильного вещества (белые квадраты), медленнее всех — наиболее гидрофобного (черные кружки). **В.** Молекулы, имеющие промежуточную полярность (серые пятиугольники), проходят через кювету для детекции, где измеряется оптическое поглощение, сигнал которого пропорционален концентрации вещества. **Г.** Распечатка результатов, на которой отмечены время нанесения образца на колонку (1), время, когда в кювету начали поступать молекулы растворителя (соответствует времени задержки вещества, не взаимодействующего с неподвижной фазой) (2), пики, соответствующие временам задержки разделяемых веществ (3—5). Примером могут служить амитриптилин (пик 4), нортриптилин (более полярный метаболит, пик 3) и стандартное вещество N-этилнортриптилин (более гидрофобное вещество, пик 5). Чем позже выходит из колонки вещество, тем шире и ниже соответствующий ему пик, так как за большее время сильнее проявляются диффузионные эффекты.

специфичность. Он основан на распознавании ионизированных молекул вещества по соотношению «масса/заряд». При ионизации молекул веществ образуется, как правило, несколько таких ионов; сигнал, по-

лученный при их регистрации, образует масс-спектр. Масс-спектр каждого вещества обычно уникален.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ

Измеряя концентрацию лекарственного средства и используя полученные данные для уточнения дозы, можно улучшить результат лечения. Для интерпретации лабораторных данных необходимо знать, как зависит эффект данного вещества от его концентрации. К сожалению, такая зависимость для многих веществ точно не определена. Это связано с невозможностью соответствующих исследований на людях, так что выводы в основном делаются из описаний случаев передозировок и отравлений. Если токсический эффект проявляется с отсрочкой или в начале клинически не выражен, знание концентрации отравляющего вещества может иметь большую ценность как для лечения, так и для прогноза. Для правильных выводов из полученных значений концентрации необходимо также знать фармакокинетику отравляющего вещества (табл. 7.3).

Если вещество связывается с белками плазмы, важно понимать, что его эффект коррелирует с концентрацией несвязанной (свободной) формы. Если соотношение свободной и связанной форм изменится в сторону увеличения концентрации свободной формы, эффект будет сильнее, чем ожидается исходя из известной общей (суммарной) концентрации. В таких случаях важно измерять именно концентрацию свободной формы.

Таблица 7.3. Факторы, влияющие на зависимость концентрация—эффект

Фактор	Оценка эффекта	Примеры
Измерение проведено во время фазы всасывания	Занижена	Препараты длительного действия; прием большого количества плохо растворимого вещества (например, соли салициловой кислоты); вещества, медленно эвакуируемые из желудка (например, трициклические антидепрессанты)
Измерение проведено во время фазы распределения	Завышена	Литий, дигоксин, трициклические антидепрессанты
Уменьшенное связывание с белком	Занижена	Фенитоин
Насыщение связывания с белком	Завышена	Салицилаты, вальпроевая кислота
Связывание с антидотом	Может быть и завышена, и занижена	Дигоксин — антидигоксин

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ

Под токсикологическим скринингом в разных лабораториях могут понимать:

— исследование на наличие разных веществ с использованием одного универсального метода, например тонкослойной или газовой хроматографии;
— исследование образца несколькими тестами, предназначенными для определения конкретных веществ; как правило, речь идет о стандартном наборе тестов (например, определение наркотиков);
— комбинацию того и другого.

Первоочередные объекты токсикологического скрининга приведены в табл. 7.4.

Многие врачи считают результаты токсикологического скрининга окончательными и достоверными. Между тем отрицательный результат токсикологического скрининга не означает, что диагноз отравления может быть исключен, более того, получение положительного результата не обязательно подтверждает этот диагноз. Так, если искомое вещество только обнаруживают, но не определяют количественно, невозможно судить, является ли его концентрация токсической или терапевтической (либо безвредной). При проведении количественных ана-

Таблица 7.4. Первоочередные объекты токсикологического скрининга

Выявление в сыворотке	Выявление в моче
Парацетамол	Амфетамины
Салицилаты	Барбитураты[а]
Трициклические антидепрессанты (полуколичественный иммуноанализ)	Бензодиазепины
Этанол	Декстропропоксифен
Также рекомендуется:	Метаболиты кокаина
Барбитураты	Метадон
Вальпроевая кислота	Наркотические анальгетики
Железо	Трициклические антидепрессанты[а]
Летучие спирты[б]	Фенциклидин
Литий	
Многоволновая спектрофотометрия[в]	
Теофиллин	
Другие препараты, часто используемые в данном районе	

[а] Если не проводится определение в сыворотке.
[б] Метанол, изопропиловый спирт (+ ацетон).
[в] Требуется образец цельной крови.

лизов может возникнуть ошибка в оценке токсичности, если концентрация измеряется во время фазы распределения, которая, например, для дигоксина или лития может занимать несколько часов. У лиц, принимающих наркотики долгое время, возникает толерантность, при которой даже высокие концентрации наркотика могут не оказывать токсического действия.

ОСОБЕННОСТИ СКРИНИНГА НА НАЛИЧИЕ НАРКОТИКОВ

Выявление наркотиков — один из важнейших видов токсикологического исследования. Первоначальное тестирование обычно проводится с помощью какого-либо скринингового иммунохимического метода. Положительный результат можно подтвердить неиммунологическими тестами, чего часто не делают (если исследование проводится с судебно-медицинскими целями, такое подтверждение обязательно). Обычное тестирование включает выявление амфетаминов, каннабиноидов, кокаина, наркотических анальгетиков и фенциклидина. Эту пятерку веществ часто объединяют под именем NIDA-5 (от английской аббревиатуры Национального института наркологии США, рекомендации которого в 1988 г. были приняты федеральными службами как стандарт для обследования государственных служащих). Часто также определяют иммунохимическими методами барбитураты и бензодиазепины, реже метадон и декстропропоксифен.

Почти всегда результат анализа считается положительным в том случае, если полученные данные превышают некоторое пороговое значение, которое может быть различным для разных тестов. Это значение не должно быть ни слишком высоким, ни слишком низким; в первом случае занижается чувствительность анализа и возникает риск пропустить положительный результат, во втором занижена специфичность и может быть получен ложноположительный результат. Иногда возникают ситуации, когда результат анализа считается отрицательным (выявленное в образце значение концентрации ниже порогового), хотя точно известно, что больной недавно принимал наркотики.

Подтверждение положительного результата, полученного при первичном исследовании, с помощью других методов (например, подтверждение данных иммунохимического анализа с помощью хроматографии) позволяет значительно снизить процент ложноположительных результатов: вероятность одновременного их возникновения при использовании принципиально разных методов очень низка. Чаще всего для подтверждения используют газовую хроматографию с масс-спектрометрией; высокая специфичность как самого хроматографического разделения, так и масс-спектра анализируемого вещества делает получение ложноположительных результатов практически невероятным.

ДОКУМЕНТЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПРОВЕДЕНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ АНАЛИЗОВ

Работа медицинских лабораторий в США с 1992 г. регулируется руководящими документами, разработанными на основе Рекомендаций по усовершенствованию лабораторной службы от 1988 г. Каждая лаборатория должна иметь соответствующий сертификат, без которого не имеет права проводить даже самые простые анализы. Другие требования относятся к более сложным тестам. Правила касаются всех лабораторий страны, а также проведения прикроватных исследований с использованием экспресс-тестов, тест-полосок, глюкометров и коммерческих устройств для обнаружения наркотиков в моче.

Правила подразделяют тестирование на 3 категории: простое (выполняется на основании только инструкции фирмы-производителя), средней сложности и высокой сложности (дополнительные требования для двух последних изложены в Рекомендациях по усовершенствованию лабораторной службы). К первой категории относятся: использование тест-полосок, экспресс-тестов для выявления беременности, устройств для выявления наркотиков в моче и глюкометров. Бóльшая часть анализов, включая работу с коммерческими диагностическими наборами и устройствами, относится к средней категории сложности. Их проведение (а также проведение анализов, отнесенных к высокой категории сложности) требует выполнения ряда правил, в общем совпадающих с общими принципами лабораторных исследований.

Рекомендации по усовершенствованию лабораторной службы не распространяются на выявление этанола и окиси углерода в выдыхаемом воздухе; правила проведения таких анализов могут устанавливаться на более низком уровне (в США, например, в виде законов штатов и т. д.).

Глава 8

Методы предотвращения всасывания токсичных веществ в ЖКТ

Удаление токсичных веществ из ЖКТ уже долгие годы остается одной из самых спорных тем в токсикологии. Оно может играть ключевую роль на ранних сроках отравления при попадании токсичного вещества внутрь, а иногда наряду с симптоматическим лечением бывает единственно возможным вмешательством. В то же время по понятным причинам нет единых рекомендаций для случаев, когда неизвестно ни отравляющее вещество, ни время, прошедшее с момента отравления. К счастью, в большинстве случаев на основании данных анамнеза, клинической картины (ЧСС, АД, температуры, физикального обследования), лабораторных и инструментальных данных (в частности, ЭКГ и анионного интервала) можно, по крайней мере, предположить природу отравляющего вещества.

Как общие рекомендации, предлагаемые разными авторами, так и подходы отдельных врачей к лечению отравлений сильно различаются. Это говорит о недостатке объективных данных. Клинические исследования проводились далеко не для всех отравляющих веществ, и в большинстве этих исследований число угрожающих жизни отравлений после попадания вещества внутрь было невелико. Нет и клинических исследований отравлений большинством препаратов с измененной скоростью высвобождения и новыми лекарственными средствами. Поэтому врачу часто приходится опираться на здравый смысл и понимание патогенеза больше, чем на данные доказательной медицины.

Некоторые методы предотвращения всасывания токсичных веществ в ЖКТ подробно описаны в главах, посвященных антидотам.

ОПОРОЖНЕНИЕ ЖЕЛУДКА

Главный принцип опорожнения желудка прост: если отравляющее вещество удалить до начала всасывания, его токсический эффект будет предотвращен или сведен к минимуму. Однако многочисленные исследования показывают, что во многих случаях без опорожнения желудка можно обойтись. В табл. 8.1 приведены основные показания к этой процедуре. В каждом случае необходимо оценить риск и пользу опорожнения желудка для конкретного больного.

Важно учитывать время, прошедшее после приема токсичного веще-

Таблица 8.1. Показания к опорожнению желудка

Показания отсутствуют[а]
Принятое вещество токсично, но его доза недостаточна, чтобы оказать значительный вред здоровью.
Принятое вещество хорошо адсорбируется активированным углем, а предполагаемое количество принятого вещества не превышает адсорбционную емкость активированного угля.
У больного уже была сильная рвота.
После приема токсичного вещества прошло много часов, а признаки отравления минимальны.
Существует высокоэффективный антидот (как, например, для парацетамола)
Показания имеются[б]
На основании времени, прошедшего от момента отравления, можно полагать, что в желудке все еще находится значительное количество токсичного вещества.
Известно, что принятое вещество высокотоксично или у больного есть признаки опасной для жизни интоксикации.
Токсичное вещество не связывается активированным углем.
Токсичное вещество связывается активированным углем, но количество этого вещества настолько велико, что необходимая для его полной адсорбции доза активированного угля (рассчитанная из соотношения активированного угля к токсичному веществу 10:1) больше удвоенной стандартной дозы.
Рвоты не было.
Не существует высокоэффективных антидотов, а альтернативные методы лечения (например, гемодиализ) сопряжены с высоким риском

[а] В опорожнении желудка нет необходимости либо достаточно активированного угля.

[б] Если опорожнение желудка противопоказано, можно назначить однократное или многократное введение активированного угля и (или) промывание кишечника.

ства: если в желудке его осталось мало, то опорожнение желудка будет неэффективным. Клинические наблюдения показали, что лишь немногие больные поступают в стационар сразу после приема токсичного вещества. В большинстве исследований признаки отравления появлялись в среднем через 3—4 ч после приема, хотя эти значения существенно варьируют. Из-за такой задержки вероятность удаления большого количества токсичного вещества из желудка снижается, если только принятое вещество не замедляет эвакуацию желудочного содержимого. Впрочем, недавно было показано, что это ограничение условно: так, в проспективном исследовании 85 больных с отравлениями методом сцинтиграфии желудка было выявлено значительное угнетение моторики желудка и замедление эвакуации.

Нужно также выявить возможные противопоказания к опорожнению желудка (табл. 8.2 и 8.4). Поскольку польза от этой процедуры часто невелика, ее обычно не проводят при наличии даже относительных

Таблица 8.2. Показания и противопоказания к промыванию желудка

Показания
Ожидаемая польза превышает риск осложнений
Противопоказания
Нет показаний к опорожнению желудка, перечисленных в табл. 8.1.
Защитные дыхательные рефлексы утрачены или высока вероятность их утраты, а интубация трахеи не проведена (после интубации трахеи промывание желудка возможно).
Отравление кислотой или щелочью.
Проглатывание инородного тела (например, упаковки с наркотиком).
Отравление сопряжено с высоким риском аспирации желудочного содержимого (например, отравление углеводородами), а интубация трахеи не проведена.
Есть риск желудочно-кишечного кровотечения или перфорации ЖКТ из-за сопутствующих заболеваний или недавнего хирургического вмешательства, либо имеются иные тяжелые расстройства, которые могут усугубиться вследствие промывания желудка.
Размер частиц принятого вещества больше, чем просвет зонда для промывания (как, например, у многих препаратов длительного действия)

противопоказаний, независимо от тяжести отравления и времени после приема токсичного вещества.

Если все-таки решено провести опорожнение желудка, то следует выбрать способ проведения этой процедуры — промывание желудка или вызывание рвоты с помощью сиропа ипекакуаны.

Промывание желудка

Есть общепринятое мнение о том, что промывание желудка нужно проводить не позже чем через час после приема токсичного вещества в опасной для жизни дозе. Показания к промыванию желудка, основанные на обобщении имеющихся данных, представлены в табл. 8.2. В каждом случае нужно учитывать эти показания, противопоказания и возможные осложнения (см. ниже). Современные методы промывания желудка перечислены в табл. 8.3.

К осложнениям промывания желудка относятся, в частности, повреждения дыхательных путей, пищевода и желудка и аспирационная пневмония. Таким образом, эта процедура небезопасна, и ее можно проводить только по строгим показаниям.

Сироп ипекакуаны

Многие исследования на животных и людях показали снижение сывороточной концентрации принятых внутрь ксенобиотиков после искусственной рвоты, однако клиническая польза этой процедуры ни разу не была доказана. Более того, из-за провокации рвоты приходится от-

Таблица 8.3. Методика промывания желудка

Выбор диаметра зонда
Взрослые и подростки: 36—40 F Дети: 22—28 F
Техника проведения
1. Если есть риск снижения защитных дыхательных рефлексов, перед промыванием желудка проводят эндотрахеальную или назотрахеальную интубацию.
2. Больной должен лежать на левом боку. В этом положении пилорический отдел располагается сверху, и считается, что это предотвращает переход токсичного вещества через привратник во время промывания желудка.
3. Перед введением зонда делают отметку длины, на которую его нужно будет ввести. Длина должна быть такой, чтобы самое проксимальное отверстие зонда прошло за нижний пищеводный сфинктер.
4. После введения зонда обязательно нужно убедиться, что его дистальный конец находится в желудке.
5. Через воронку или большой шприц вводят физиологический раствор комнатной температуры, взрослым порциями по 250 мл, а детям порциями по 10—15 мл/кг, но не больше 250 мл.
6. Промывание продолжают до введения взрослым не менее нескольких литров, детям — не менее 0,5—1 л либо до появления чистых промывных вод без каких-либо частиц.
7. После промывания желудка по тому же зонду вводят активированный уголь, если больной принял большое количество токсичного вещества, которое адсорбируется активированным углем, и имеются другие показания.

кладывать прием активированного угля — явно эффективного средства, которое следует назначать как можно быстрее. То же касается и некоторых других эффективных препаратов. Иными словами, данных об эффективности искусственной рвоты нет, а серьезные противопоказания имеются (табл. 8.4). Поэтому назначение сиропа ипекакуаны больше не считается одной из рутинных процедур, применяемых при отравлениях на дому и в приемном отделении. Тем не менее все еще существуют весьма ограниченные показания для применения сиропа ипекакуаны в качестве рвотного средства (гл. А2).

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ

Активированный уголь

Этот давно известный препарат эффективно снижает всасывание многих токсичных веществ. Кроме того, он может ускорять выведение некоторых таких веществ, прерывая их кишечно-печеночный и кишечно-кишечный кругооборот. Активированный уголь — главное средст-

Таблица 8.4. Показания и противопоказания к применению сиропа ипекакуаны

Показания
Промывание желудка невозможно или противопоказано (в том числе из-за большого размера частиц токсичного вещества).
История болезни или данные физикального обследования позволяют предположить, что в желудке еще осталось значительное количество токсичного вещества.
Польза от опорожнения желудка превышает риск осложнений
Противопоказания
Нет показаний к опорожнению желудка (табл. 8.1).
В ближайшие несколько часов может понадобиться прием активированного угля или других препаратов.
В течение ближайших 30—60 мин может наступить угнетение защитных дыхательных рефлексов.
Отравление кислотой или щелочью.
Проглатывание инородного тела, например упаковки с наркотиком или острого предмета.
Отравление сопряжено с высоким риском аспирации желудочного содержимого (например, отравление углеводородами).
Дети младше 6 мес, пожилые или ослабленные.
Имеются тяжелые расстройства, которые могут усугубиться вследствие искусственной рвоты

во лечения острых отравлений при поступлении токсичных веществ внутрь. Тем не менее убедительных доказательств эффективности приема активированного угля, как и других методов удаления токсичных веществ из ЖКТ, нет. Считается, что активированный уголь назначают только тогда, когда, во-первых, есть основания предполагать наличие значительного количества токсичного вещества в ЖКТ, во-вторых, когда защитные рефлексы дыхательных путей сохранены и не ожидается их нарушения или проведена интубация трахеи (табл. 8.5).

В современных рекомендациях доза активированного угля составляет 25—100 г (1 г/кг) для взрослых и 0,5—1 г/кг для детей. Эти рекомендации основаны больше на переносимости указанных доз, чем на их эффективности. Считается, что для достижения эффекта количество активированного угля должно быть в 10 раз больше, чем токсичного вещества. Если рассчитанная на основании такого соотношения доза превышает указанные выше, то следует прибегнуть к опорожнению желудка или многократному введению активированного угля.

Многократное введение активированного угля

Это последовательное введение трех и более доз активированного угля. Количество таких доз может быть довольно велико. Данный метод пре-

Таблица 8.5. Показания и противопоказания к однократному применению активированного угля без опорожнения желудка

Показания
Токсичное вещество, связываемое активированным углем, принято в опасном количестве.
После приема токсичного вещества прошло немного времени, или клинические признаки свидетельствуют, что вещество всосалось не полностью
Противопоказания
Активированный уголь не связывает токсичное вещество в клинически значимом количестве.
Защитные дыхательные рефлексы утрачены или высока вероятность их утраты, а интубация трахеи не проведена.
Возможна перфорация органов ЖКТ, например при отравлениях кислотами или щелочами.
Лечение может увеличить риск аспирации желудочного содержимого и усугубить ее последствия (например, при отравлении углеводородами).
Необходима эндоскопия (например, при отравлениях кислотами или щелочами)

следует две цели: во-первых, предотвратить всасывание токсичного вещества, которое находится в ЖКТ (обычно препаратов длительного действия), во-вторых, ускорить его выведение за счет прерывания кишечно-печеночного или кишечно-кишечного кругооборота.

Как однократный прием, так и многократное введение активированного угля может вызвать рвоту с аспирацией желудочного содержимого. Понятно, что при многократном введении активированного угля риск этого осложнения выше. В табл. 8.6 перечислены показания и противопоказания к многократному введению активированного угля.

Таблица 8.6. Показания и противопоказания к многократному введению активированного угля

Показания
Прием карбамазепина, дапсона, фенобарбитала, хинина или теофиллина в опасном для жизни количестве.
Прием веществ, претерпевающих кишечно-печеночный или кишечно-кишечный кругооборот и адсорбирующихся активированным углем, в опасном для жизни количестве.
Употребление значительного количества препаратов длительного действия или веществ, образующих конкременты и безоары
Противопоказания
Любое противопоказание к однократному приему активированного угля. Кишечная непроходимость или ослабление перистальтики

Оптимальные дозы и интервалы между введениями активированного угля не установлены, поэтому его количество, которое указано в рекомендациях, соответствует максимальным переносимым, а не фармакологически обоснованным дозам. В табл. 8.7 представлены типичные схемы многократного введения активированного угля. При тяжелых отравлениях дозы выше, а интервалы короче. Эффект лечения можно оценивать по состоянию больного или по сывороточной концентрации токсичного вещества, если ее определение доступно.

Таблица 8.7. Схема многократного введения активированного угля

Первая доза
Детям и взрослым: в 10 раз больше, чем масса принятого токсичного вещества, но не больше 1 г/кг (при приеме большого количества токсичного вещества можно попробовать дозу 2 г/кг, если она переносится пострадавшим и ее можно ввести)
Повторные дозы
Детям и взрослым: 0,25—0,5 г/кг (иногда больше) каждые 1—6 ч в зависимости от дозы и формы токсичного вещества
Методика
1. Добавить 8 частей воды к необходимому количеству порошка активированного угля. Перед приемом внутрь или введением через назогастральный либо орогастральный зонд все суспензии, включая заранее приготовленные, нужно хорошо размешивать не меньше 1 мин, чтобы получить временно стабильную суспензию. 2. Первую дозу активированного угля при наличии соответствующих показаний можно назначить вместе со слабительным. 3. Если после приема активированного угля возникла рвота, дозу нужно повторить. Небольшие частые дозы или постоянное введение через назогастральный зонд иногда переносятся лучше. Могут потребоваться противорвотные средства. 4. Если для введения активированного угля был установлен назогастральный или орогастральный зонд, его следует вынимать только после того, как последняя доза активированного угля прошла из желудка в кишечник. Отсасывание содержимого зонда перед его удалением может предотвратить аспирацию активированного угля

ПРОМЫВАНИЕ КИШЕЧНИКА

Для промывания кишечника используют изоосмотический раствор полиэтиленгликоля/электролитов, который можно вводить через рот или через назогастральный зонд. Теоретические соображения, данные экспериментов и отдельные клинические описания позволяют предположить, что промывание кишечника оправдано при употреблении больших доз препаратов длительного действия и железа. Кроме того,

теоретически данный метод может быть показан при приеме большого количества медленно всасывающегося токсичного вещества, не адсорбирующегося активированным углем, когда другие методы очищения ЖКТ неэффективны или опасны. Промывание кишечника играет особую роль в удалении из ЖКТ упаковок с наркотиками у наркокурьеров-глотателей.

Противопоказания для промывания кишечника определены более четко. К ним относятся повреждения ЖКТ, механическая или паралитическая кишечная непроходимость, значительное желудочно-кишечное кровотечение, невозможность интубации трахеи, неукротимая рвота и вызванные ею нарушения гемодинамики, приводящие к нарушениям функции ЖКТ. Кроме того, при промывании кишечника снижается адсорбция токсичных веществ активированным углем, особенно когда активированный уголь смешивают с раствором для промывания. Видимо, для большей эффективности активированный уголь надо давать до промывания кишечника.

Показания и противопоказания к промыванию кишечника перечислены в табл. 8.8.

Таблица 8.8. Показания и противопоказания к промыванию кишечника

Показания
Прием в опасном количестве токсичного вещества, не связывающегося активированным углем, при невозможности или неэффективности других методов предотвращения всасывания в ЖКТ.
Удаление упаковок с наркотиками (у наркокурьеров-глотателей)
Противопоказания
Защитные дыхательные рефлексы утрачены или высока вероятность их утраты, а интубация трахеи не проведена.
Есть повреждения ЖКТ.
Кишечная непроходимость, значительное желудочно-кишечное кровотечение или гемодинамическая нестабильность, которая может отрицательно сказаться на моторике ЖКТ.
Постоянная рвота.
Признаки утечки кокаина из упаковки (показания к хирургическому извлечению)

СЛАБИТЕЛЬНЫЕ

В настоящее время эти средства не используют для снижения всасывания веществ в ЖКТ или ускорения их выведения. В отсутствие противопоказаний можно назначить одну дозу слабительного в дополнение к активированному углю, если есть вероятность возникновения запора или замедления пассажа кишечного содержимого.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ЭНДОСКОПИЯ

В редких случаях токсичные вещества удаляют из ЖКТ при эндоскопии или хирургическим путем. Понятно, что контролируемые исследования этих методов не проводились, а показания основаны главным образом на единичных случаях и небольших клинических наблюдениях. Более 20 лет назад было проведено неконтролируемое проспективное исследование 50 наркокурьеров, проглотивших упаковки с кокаином. Всем было назначено консервативное лечение и наблюдение, а операцию проводили только при появлении признаков утечки наркотика из упаковки или механической кишечной непроходимости. Так как герметичность упаковок с наркотиками нарушается редко, самым частым поводом для хирургического вмешательства была механическая кишечная непроходимость. Есть единичные сообщения об эндоскопическом извлечении упаковок с наркотиком из желудка, их результаты противоречивы. Сейчас этот метод не рекомендуется из-за возможности разрыва упаковки. Тем не менее в исключительных случаях его можно проводить под тщательным наблюдением в операционной или БИТ.

В редких случаях передозировки железа, когда искусственная рвота, промывание желудка и попытки эндоскопического удаления были неэффективными, проводили гастротомию. После этого состояние больных существенно улучшалось, а послеоперационный период проходил без осложнений, что подтверждает правильность выбранной тактики.

Глава А2

Сироп ипекакуаны



Отношение к сиропу ипекакуаны за последние 10 лет значительно изменилось. В прошлом он был одним из основных средств лечения отравления у детей и взрослых, однако в дальнейшем анализ результатов исследований на животных и добровольцах, а также немногочисленных клинических испытаний показал, что сироп ипекакуаны можно назначать только в особых случаях. Основные причины такого пересмотра взглядов следующие: 1) у детей большинство отравлений протекает доброкачественно; 2) у взрослых при многих отравлениях быстро нарушается сознание, что служит противопоказанием к назначению сиропа ипекакуаны; 3) рвота после назначения сиропа ипекакуаны может наступить не сразу или быть неукротимой, что мешает своевременному приему активированного угля.

Фармакологические свойства

Ипекакуану получают из сушеных корневищ и корней растений, которые произрастают в Бразилии и принадлежат к семейству маревых. К ним относятся ипекакуана обыкновенная (Cephaelis ipecacuanha) и близкая к ней Cephaelis acuminata. Рвотное действие обусловлено в основном алкалоидами цефаэлином и эметином, при этом цефаэлин более активен. Одна доза сиропа ипекакуаны (15 мл) содержит 16—21 мг цефаэлина и 6,4—21 мг эметина, при этом соотношение между содержанием этих алкалоидов может различаться. У добровольцев максимальная сывороточная концентрация алкалоидов достигалась в течение часа после приема, а через 6 ч она уже не определялась. В течение 48 ч с мочой выделялось только 2% алкалоидов ипекакуаны, в дальнейшем они продолжали определяться в моче по меньшей мере в течение 2 нед.

Эффект сиропа ипекакуаны обусловлен активацией серотониновых 5-HT_3-рецепторов проксимального отдела тонкой кишки и хеморецепторной триггерной зоны ЦНС.

Примерно у 90% детей рвота начинается в течение 30 мин (в среднем через 18,7 мин) после приема сиропа ипекакуаны. Ни употребление жидкости до и после приема сиропа ипекакуаны, ни температура сиропа, ни умеренная активность больного или ходьба не влияют на время возникновения рвоты. После приема сиропа ипекакуаны обычно бывает от одного до восьми (в среднем — три) приступов рвоты, а продолжительность рвоты составляет 23—60 мин.

Исследования на добровольцах

Чем раньше назначен сироп ипекакуаны, тем больше принятого вещества будет выведено, что подтверждается многочисленными исследованиями. В нескольких исследованиях были получены неодинаковые данные о снижении количества всосавшегося вещества из-за различий в структуре этих исследований, например, времени начала различных процедур и особенностей веществ или маркеров, по которым и определялась эффективность лечения. Концентрация всосавшегося вещества часто снижается на 33%, но этот показатель может сильно различаться в зависимости от принятого вещества, срока назначения сиропа ипекакуаны и индивидуальных особенностей.

Исследования случаев передозировки

В одном исследовании 40 больным с острым отравлением при поступлении предлагали принять внутрь 20 рентгеноконтрастных гранул и сразу после этого начинали промывание желудка или назначали сироп ипекакуаны (метод лечения выбирали в случайном порядке). При применении обоих методов удалялось в среднем 9 гранул (45%). У двух больных после промывания желудка и у одного после рвоты были удалены все гранулы, а у двух больных после промывания желудка, напротив, все гранулы остались в желудке.

Исследования клинической эффективности

В одном крупном исследовании, проведенном в приемных отделениях, сравнивали эффективность при отравлениях трех методов лечения: 1) промывания желудка с последующим приемом активированного угля; 2) назначения сиропа ипекакуаны с последующим приемом активированного угля; 3) приема одного лишь активированного угля. Прием сиропа ипекакуаны не повлиял на исход лечения больных, поступивших в ясном сознании. В дальнейшем в нескольких исследованиях также не было выявлено преимуществ приема сиропа ипекакуаны с последующим назначением активированного угля перед приемом только активированного угля. Более того, при комбинированном лечении чаще наступала аспирация желудочного содержимого. По данным одного центра отравлений, применение сиропа ипекакуаны на дому не уменьшает число больных, поступающих в приемные отделения.

Показания

В настоящее время большинство специалистов признают рекомендации Американской академии педиатрии, согласно которым сироп ипекакуаны следует назначать лишь в некоторых особых случаях. К ним относятся, в частности: 1) отравления веществами, не вызывающими быстрого нарушения сознания, например парацетамолом или салицилатами; 2) прием большого количества вещества, когда адсорбционной емкости активированного угля оказывается недостаточно (например,

при отравлении салицилатами); 3) прием вещества, которое не адсорбируется активированным углем, например лития. В таких случаях, если в желудке осталось существенное количество токсичного вещества, применение сиропа ипекакуаны может оказаться более оправданным, чем прием активированного угля и промывание кишечника. Решение о назначении сиропа ипекакуаны обычно должно быть принято в пределах 1—2 ч после употребления токсичного вещества.

Противопоказания

Сироп ипекакуаны нельзя назначать при отравлениях кислотами и щелочами, детям младше 6 мес, а также в случаях, если ожидается быстрое ухудшение состояния, нарушены сознание или защитные рефлексы, если больной проглотил острые (например, иглы) или мелкие твердые предметы, либо если нужно срочно удалить содержимое ЖКТ для предотвращения его всасывания. Кроме того, сироп ипекакуаны не назначают, если риск от рвоты и аспирации желудочного содержимого перевешивает риск всасывания токсичного вещества (например, углеводородов), если у больного уже была сильная рвота или если провокация рвоты задержит прием антидота внутрь. Наконец, сироп ипекакуаны не назначают при геморрагических диатезах, при приеме нетоксичных веществ, а также если токсичное вещество уже покинуло желудок.

Побочные эффекты

Самое частое осложнение искусственной рвоты — это аспирация желудочного содержимого. Описаны и другие осложнения, возникающие после приема терапевтических доз сиропа ипекакуаны: синдром Меллори—Вейсса, образование диафрагмальной грыжи у ребенка с нераспознанным врожденным дефектом диафрагмы, внутримозговое кровоизлияние, пневмомедиастинум и брадикардия, обусловленная резким повышением парасимпатического тонуса.

Постоянное употребление сиропа ипекакуаны приводит к мышечной слабости и кардиомиопатии с сердечной недостаточностью. Подтвердить употребление сиропа ипекакуаны можно путем обнаружения эметина в моче.

Способ применения и дозы

Доза сиропа ипекакуаны для детей от 1 до 12 лет составляет 15 мл, а для взрослых и детей старшего возраста — 30 мл. Если после первого приема рвота не наступила, через 20—30 мин препарат можно принять еще раз в той же дозе. Для детей в возрасте 6—12 мес разовая доза составляет не более 10 мл.

Глава А3

Активированный уголь



Этот мелкий черный порошок, не имеющий запаха, уже более двух столетий используется как эффективное средство связывания многих веществ в ЖКТ. В настоящее время уточняются показания к назначению активированного угля. Для этого пытаются обобщить данные исследований на добровольцах и небольшое число клинических испытаний при различных отравлениях. В любом случае очевидно, что перед назначением активированного угля надо оценить соотношение риска и пользы этого вмешательства на основании природы токсичного вещества, обстоятельств его приема и индивидуальных особенностей больного.

Механизм действия

Активированный уголь изготавливают в два этапа. Сначала проводят пиролиз различных углеродистых материалов, таких как дерево, кокос, нефть или торф. Затем полученный уголь для увеличения адсорбционной емкости выдерживают при высокой температуре вместе с такими веществами, как водяной пар или углекислый газ, в результате чего уголь приобретает пористую структуру и его поверхность значительно увеличивается. Интенсивность адсорбции зависит от площади наружной поверхности, тогда как адсорбционная емкость зависит от гораздо большей площади внутренней поверхности. На адсорбционную емкость можно влиять, меняя размер пор. В настоящее время производят активированный уголь с размером пор от 10 до 1000 ангстрем, внутренняя поверхность которого в основном образована порами размером 10—20 ангстрем; в последние легко проникают и адсорбируются, в частности, лекарственные средства, молекулярная масса большинства которых составляет от 100 до 800. Адсорбция начинается в течение одной минуты после приема активированного угля, но равновесное состояние может наступить только через 10—25 мин.

Степень связывания вещества с активированным углем зависит от образования водородных связей, ионных и дипольных взаимодействий и сил межмолекулярного взаимодействия Ван-дер-Ваальса. Большинство веществ лучше всего связываются в неионизированном состоянии. Сильно диссоциирующие соли (например, хлорид натрия и хлорид калия) почти не адсорбируются активированным углем, а слабо диссоциирующие (например, хлорид йода и хлорид ртути), напротив, хорошо адсорбируются. Когда активированный уголь переходит из же-

лудка в кишечник, может произойти десорбция ксенобиотиков (диссоциация комплекса ксенобиотик—активированный уголь), особенно слабых кислот, из-за изменения реакции среды с кислой на щелочную.

Активированный уголь уменьшает всасывание большинства препаратов, включая парацетамол, аспирин, барбитураты, трициклические антидепрессанты, глутетимид, фенитоин и теофиллин, а также большинства других неорганических и органических веществ. С другой стороны, он не связывает такие вещества, как спирты, сильные кислоты и щелочи, железо, литий, магний и калий. Цианиды активированный уголь связывает меньше чем на 4%, однако токсическая доза этих веществ настолько мала, что 50 г активированного угля теоретически может связать более 10 смертельных доз цианистого калия.

Эффективность активированного угля обратно пропорциональна времени, прошедшему после приема токсичного вещества, и сильно зависит от скорости всасывания последнего. Как можно более раннее назначение активированного угля особенно важно при отравлении быстро всасывающимися веществами. В этом случае активированный уголь быстро адсорбирует и тем самым предотвращает всасывание принятого внутрь вещества. Если же токсичное вещество уже всосалось, активированный уголь может ускорить его выведение за счет прерывания кишечно-печеночного или кишечно-кишечного кругооборота, то есть предотвращения всасывания вещества, повторно поступившего в ЖКТ из крови (то же касается и веществ, введенных парентерально). Для этого применяют многократное введение активированного угля (см. ниже).

Показания

Активированный уголь не следует рассматривать как универсальное средство, назначаемое во всех случаях лекарственных отравлений. Однократный прием активированного угля показан, только если предполагается, что токсичное вещество еще осталось в ЖКТ и хорошо адсорбируется, а польза данного вмешательства превышает его риск.

Противопоказания

Активированный уголь нельзя назначать, если есть вероятность перфорации стенок ЖКТ или необходимо провести эндоскопическое исследование, например в случае приема едких веществ. Перед назначением активированного угля нужно обязательно оценить риск аспирации желудочного содержимого. Если этот риск достаточно велик, активированный уголь нельзя назначать, пока не будет проведена интубация трахеи. Важно также убедиться, что у больного сохранена нормальная моторика ЖКТ (имеются нормальные кишечные шумы, нет вздутия живота или признаков острого живота). При нарушении моторики перед назначением активированного угля нужно провести декомпрессию желудка для снижения вероятности рвоты и аспирации желудочного содержимого.

Способ применения и дозы

Оптимальная доза активированного угля неизвестна. Многие рекомендуют рассчитывать дозу активированного угля так, чтобы его количество было в 10 раз больше, чем количество токсичного вещества (но не выше максимальной переносимой дозы), а если количество последнего неизвестно — назначать активированный уголь в дозе 1 г/кг веса. Если нет готовых суспензий активированного угля, то его можно смешать с водой или газированным напитком в соотношении 1:8. Использование напитков улучшает вкус суспензии, не снижая ее эффективность.

Побочные эффекты

Активированный уголь — относительно безопасный препарат, хотя после его применения могут развиться рвота (особенно при быстром приеме внутрь), запор или понос. Впрочем, запор и понос вызываются скорее отравляющим веществом, а не активированным углем. К тяжелым побочным эффектам относятся аспирация активированного угля (с желудочным содержимым или без него), перитонит из-за попадания активированного угля в брюшную полость при перфорации органов ЖКТ, а также кишечная непроходимость или псевдообструкция кишечника, особенно после многократного введения активированного угля на фоне обезвоживания или спаек в брюшной полости.

Применение активированного угля вместе со слабительными и с промыванием кишечника

Вместе с активированным углем часто применяют слабительные, хотя есть данные о том, что эффективность одного лишь активированного угля такая же, как при сочетании активированного угля с одной дозой слабительного (сорбитола или сульфата магния). Если все-таки решено назначить слабительные, то их следует давать однократно, так как повторные дозы любых слабительных могут вызвать тяжелые водно-электролитные нарушения, а повторные дозы магнийсодержащих слабительных — гипермагниемию. При промывании кишечника адсорбционная емкость активированного угля, в том числе определяемая in vitro, может значительно снизиться, причем степень этого снижения для разных токсичных веществ разная и зависит от природы вещества и его формы. Скорее всего, это обусловлено конкуренцией токсичного вещества с полиэтиленгликолем и электролитами за связывание с активированным углем.

Многократное введение активированного угля

Эффект многократного введения активированного угля обусловлен двумя механизмами: 1) предотвращением всасывания медленно всасывающихся веществ, принятых внутрь; 2) предотвращением повторного всасывания веществ, поступивших в ЖКТ из крови (то есть фактиче-

ски ускорением выведения таких веществ). Многократное введение активированного угля особенно эффективно при замедленном растворении больших количеств токсичных веществ (например, при образовании ими комков или безоаров), отравлении препаратами с отсроченным или замедленным высвобождением (например, таблетками в кислотоустойчивой оболочке). Его назначают также для предотвращения повторного всасывания, например, если токсичное вещество или его активные метаболиты претерпевают кишечно-печеночный кругооборот или если конъюгированное токсичное вещество вновь превращается в исходное в результате гидролиза кишечными бактериями.

Экспериментальные исследования

Многократное введение активированного угля больше всего уменьшает $T_{1/2}$ тех веществ, у которых этот показатель выше. Дополнительными факторами, влияющими на эффективность данного метода, могут быть объем распределения и период полураспределения токсичного вещества и степень его связывания с белками плазмы. Эффект многократного введения активированного угля, несомненно, зависит и от многих особенностей больного, природы токсичного вещества и характера его воздействия.

Клинические исследования

Наиболее убедительные данные об эффективности многократного введения активированного угля получены из единственного исследования больных с тяжелым поражением сердца после преднамеренного употребления семян желтого олеандра (Thevetia peruviana). Сначала всем больным однократно давали 50 г активированного угля. Затем в случайном порядке их разделили на две группы и каждые 6 ч в течение 3 сут больным первой группы давали 50 г активированного угля, а второй — плацебо. Количество смертей и опасных для жизни аритмий было достоверно ниже среди больных, которые многократно получали активированный уголь.

Способ применения

Первую дозу назначают так же, как при однократном приеме активированного угля. Далее дозы и интервалы между введениями подбираются в зависимости от количества и формы принятого токсичного вещества, тяжести отравления, вероятности смертельного исхода и переносимости активированного угля, при этом всегда надо взвешивать пользу и риск вмешательства. В разных сообщениях дозы активированного угля сильно различаются (например, 0,25—0,5 г/кг каждые 1—6 ч или, для взрослых, 20—60 г каждые 1—6 ч). Есть данные о том, что общая принятая доза важнее частоты приема. Мы считаем, что в большинстве случаев можно назначать 0,5 г/кг каждые 2—4 ч в течение 12 ч.

Глава А4

Промывание кишечника



Это самый эффективный способ удаления токсичного вещества из ЖКТ. При промывании кишечника обычно используют полиэтиленгликоль с молекулярной массой 3350 (полиэтиленгликоль 3350) и раствор электролитов.

Механизм действия

Для промывания кишечника используется изоосмотический раствор полиэтиленгликоля. Это вещество не всасывается и не переваривается в ЖКТ, а полностью выводится вместе с растворителем (водой). Это обеспечивает промывание кишечника без возникновения метеоризма и схваткообразных болей в животе. Электролитный раствор добавляют, чтобы избежать электролитных нарушений. В ряде клинических испытаний показано, что применение раствора полиэтиленгликоля/электролитов для промывания кишечника и его подготовки к исследованиям хорошо переносится, эффективно и безопасно.

Промывание кишечника и другие способы очищения ЖКТ

Слабительные не следует рассматривать как стандартное средство лечения отравлений. Теоретически они должны оказывать некоторый благоприятный эффект, так как устраняют запор, ускоряют поступление активированного угля в тонкую кишку и ускоряют выведение невсосавшихся токсичных веществ из ЖКТ. Однако в клинических испытаниях такой эффект доказан не был. Сравнение эффективности одного лишь активированного угля и сочетания активированного угля с одной дозой слабительного не дало однозначных результатов.

Напротив, промывание кишечника широко применяется для ускорения выведения медленно всасывающихся веществ или препаратов длительного действия. Этот метод вполне оправдан теоретически и, в отличие от назначения слабительных, не сопряжен с риском электролитных нарушений. К сожалению, данные об эффективности промывания кишечника ограничены лишь единичными сообщениями и исследованиями с участием добровольцев.

Есть сообщения об успешном применении промывания кишечника при отравлении железом, препаратами длительного действия теофиллина, верапамила и фенфлурамина, сульфатом цинка, свинцом, жел-

той окисью ртути, содержащими мышьяк гербицидами, а также для удаления упаковок с наркотиками из ЖКТ у наркокурьеров-глотателей.

Побочные эффекты

К побочным эффектам промывания кишечника относятся тошнота (особенно после быстрого введения), вздутие и чувство тяжести в животе, кишечные колики, повышенное отхождение газов и анальный зуд. При медленном введении раствора полиэтиленгликоля/электролитов или применении небольшого его количества может усилиться всасывание натрия.

Противопоказания

Промывание кишечника противопоказано, если у больного был, имеется или возможен понос, а также при значительных нарушениях моторики и других поражениях ЖКТ, таких как механическая или паралитическая кишечная непроходимость, перфорация, кровотечение, колит и токсический мегаколон. Кроме того, промывание кишечника нельзя проводить, если защитные дыхательные рефлексы снижены и не проведена интубация трахеи, а также при нестабильной гемодинамике.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая доза раствора полиэтиленгликоля/электролитов составляет 0,5 л/ч или 25 мл/кг/ч детям и 1,5—2 л/ч или 20—30 мл/мин подросткам и взрослым. Раствор можно принимать внутрь или вводить через назогастральный зонд в течение 4—6 ч или до тех пор, пока при дефекации не начнет выделяться чистая жидкость. Если токсичное вещество было рентгеноконтрастно, то его отсутствие при рентгенологическом исследовании также можно расценивать как показание к прекращению промывания кишечника. Для устранения тошноты или рвоты могут понадобиться противорвотные средства, например метоклопрамид или блокаторы серотониновых рецепторов.

Глава 9

Основы фармакокинетики

Фармакокинетика изучает всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственных средств. Для описания и прогнозирования этих процессов используются математические уравнения и модели. Фармакодинамика исследует связь концентрации препарата с его клиническим эффектом. В отношении токсичных веществ иногда используют аналогичные термины «токсикокинетика» и «токсикодинамика».

На проявления отравлений любыми ксенобиотиками влияют многие, в том числе неизвестные, факторы и индивидуальные особенности больного. В то же время некоторые общие принципы фармакокинетики помогают объяснить патогенез отравления и предсказать его дальнейшее развитие. Они позволяют определить, есть ли показания к применению антидота или экстракорпоральной детоксикации, через какое время сывороточная концентрация вещества может снизиться до терапевтического диапазона (если таковой существует), какую дозу следует считать опасной, когда может развиться токсический эффект и сколько он может продолжаться, какое клиническое значение имеет сывороточная концентрация вещества. При этом постоянно надо помнить, что основное значение следует придавать клинической картине, а математические уравнения не способны заменить осмотр больного.

ВСАСЫВАНИЕ

Всасывание — это процесс проникновения ксенобиотика в организм. Оно характеризуется скоростью и степенью всасывания — важными и доступными для измерения показателями, во многом определяющими токсический эффект. От скорости всасывания зависит быстрота наступления этого эффекта, а от степени всасывания (биодоступности) — его выраженность. Перед тем как ксенобиотик достигнет клетки-мишени, ему необходимо пройти через ряд биологических мембран, состоящих главным образом из фосфолипидов и холестерина. Транспорт через мембраны может происходить путем простой или облегченной диффузии, фильтрации (переноса веществ с молекулярной массой менее 100 через водные поры с потоком воды), активного транспорта и, редко, эндоцитоза. Большинство ксенобиотиков проходит через мембраны путем простой диффузии, движущей силой которой является

разность концентраций вещества по обе стороны мембраны. Чем больше поверхность контакта, тем выше скорость диффузии. Скорость всасывания большинства принятых внутрь ксенобиотиков наиболее велика в тонкой кишке благодаря огромной площади, образуемой ее микроворсинками, по сравнению с площадью слизистой желудка. Как правило, чем липофильнее вещество, тем легче оно проходит через мембраны. На скорость диффузии влияет также степень ионизации вещества. Неполярные и незаряженные молекулы легче диффундируют через мембраны, поэтому слабые кислоты лучше проникают через них в кислой среде, а слабые основания — в щелочной. Существуют специализированные переносчики, требующие энергии (АТФ-зависимые) для транспорта веществ против градиента концентрации (активный транспорт) либо не требующие энергии (АТФ-независимые) и способные переносить вещество только по градиенту концентрации (облегченная диффузия). Одним из трансмембранных белков, осуществляющих активный (АТФ-зависимый) транспорт, является Р-гликопротеид. Он имеется в клетках кишечника, проксимальных канальцев почек, желчных протоков печени, гематоэнцефалического барьера и ответственен за выведение веществ из клетки. Фильтрация считается малозначимой в процессах всасывания большинства ксенобиотиков, но очень важна при их элиминации. Эндоцитоз, при котором клеточная мембрана окружает жидкость с переносимым веществом и затем смыкается, образуя пузырек, служит механизмом всасывания крупных макромолекул, таких как живая полиомиелитная вакцина Сейбина.

На всасывание в ЖКТ влияют как характеристики препарата — лекарственная форма, степень ионизации и коэффициент распределения, — так и характеристики организма: кровоснабжение ЖКТ, состояние его моторики, присутствие в его просвете пищи, этанола и других веществ. Скорость всасывания препарата в ЖКТ напрямую зависит от лекарственной формы, ведь всасыванию должно предшествовать растворение вещества. Существуют формы препаратов длительного действия, предназначенные для их более медленного высвобождения. На растворение вещества, как уже было сказано, влияют его ионизация, растворимость и коэффициент распределения. В случае передозировки некоторые препараты образуют в просвете кишечника плотные, плохо растворяющиеся конгломераты, что существенно замедляет наступление токсических эффектов; так, мепробамат может образовать конкременты, бромиды — безоары. Большинство принятых внутрь ксенобиотиков всасывается в основном в тонкой кишке благодаря ее огромной поверхности и хорошему кровоснабжению.

Биодоступность определяется долей ксенобиотика, достигающей системного кровотока в неизмененном виде. Доля всосавшегося вещества характеризуется отношением площади под кривой его сывороточной концентрации при данном пути введения к площади под кривой

его концентрации при в/в введении. Типичные методы снижения биодоступности — промывание желудка и назначение активированного угля. Процессы пресистемной элиминации могут снижать, но иногда — повышать биодоступность ксенобиотика либо его метаболита. Микробы ЖКТ или секретируемые в его просвет ферменты могут инактивировать ксенобиотики: так, микробы метаболизируют дигоксин и пероральные контрацептивы, протеазы — инсулин. Однако порой при гидролизе ксенобиотика в ЖКТ образуются токсичные метаболиты — например, цианид при ферментативном гидролизе амигдалина. На биодоступность ксенобиотиков могут влиять и другие ферменты ЖКТ (например, алкогольдегидрогеназа), а также Р-гликопротеид. Принятые внутрь вещества после всасывания поступают по воротной вене в печень и только после прохождения через нее попадают в системный кровоток. Метаболизм ксенобиотиков в печени до их поступления в системный кровоток называется инактивацией при первом прохождении через печень.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

Поступив в системный кровоток, ксенобиотик может быть доставлен к периферическим тканям. Скорость и степень распределения ксенобиотиков подчиняются во многом тем же законам, что и их всасывание. К дополнительным факторам относятся сродство ксенобиотиков к белкам плазмы и тканей, состояние КЩР (влияющее на ионизацию вещества) и наличие физиологических барьеров (гематоэнцефалического, плацентарного, гематотестикулярного и др.). Начальная фаза распределения зависит от кровотока через отдельные органы, тогда как окончательный характер распределения определяется сродством ксенобиотика к разным тканям.

Часто используются понятия «плазменная и сывороточная концентрация». Когда упоминается или рассчитывается концентрация вещества в организме, правильнее говорить о плазменной концентрации. При лабораторных измерениях чаще определяется сывороточная концентрация — уровень препарата в крови после ее свертывания и центрифугирования. На практике сывороточная и плазменная концентрации почти равны.

Объем распределения V_p — это некий условный объем, в котором должно было бы распределиться данное вещество, если бы его концентрация везде была такой же, как в плазме. С помощью объема распределения можно рассчитать сывороточную концентрацию вещества, зная поступившее в организм количество. Так, если человеку массой 70 кг ввести 42 г вещества, распределяющегося исключительно в плазме (V_p = 0,04 л/кг), то сывороточная концентрация составит 15 г/л. Если же это вещество (например, метанол) равномерно распределяется во всех жидкостях организма (V_p = 0,6 л/кг), то при введении тех же 42 г

сывороточная концентрация составит 1 г/л. Эти вычисления проводятся при помощи следующего уравнения:

$V_p = F \times Доза / C \times Вес\ тела,$

где V_p — объем распределения; F — биодоступность (в приведенных примерах — 100%); C — сывороточная концентрация.

Некоторые белки плазмы связывают ксенобиотики, играя роль их переносчиков и депо. Степень связывания с белками зависит от сродства к ним ксенобиотика и обратимости связывания. Ксенобиотик с высоким сродством к белкам плазмы будет находиться в основном в плазме, пока не будет выведен из организма. Измерение сывороточной концентрации ксенобиотика в большинстве случаев отражает его общую концентрацию, которая включает связанную с белками и свободную фракцию. В то же время проникать через мембраны, а значит, распределяться в тканях или выводиться из организма способна только свободная фракция. Альбумин связывается в первую очередь со слабыми кислотами, плохо растворяющимися в воде, — как экзогенными (салицилаты, фенитоин, варфарин), так и эндогенными (свободные жирные кислоты, кортизон, альдостерон, тироксин, билирубин). Кислый α_1-гликопротеид, напротив, обычно связывает слабые основания (например, лидокаин, имипрамин и пропранолол). На уровне связывания с белками часто происходят лекарственные взаимодействия — вытеснение из связи с белками одних препаратов другими, хотя обычно более значимо их взаимодействие на уровне метаболизма. При передозировке препарата может возникнуть насыщение белков плазмы с последующим ростом свободной фракции и усилением побочных эффектов. Именно по такому механизму при передозировке салицилатов повышается их проникновение в ЦНС, а при передозировке препаратов железа — отложение железа в клетках печени, сердца и других тканей.

Повлиять на распределение ксенобиотиков и ускорить их элиминацию можно, например, изменением pH сыворотки или мочи (при передозировке салицилатов), использованием комплексообразующих средств (при свинцовом отравлении), введением антител к ксенобиотику либо их фрагментов (при передозировке дигоксина).

Знание объема распределения вещества позволяет предсказать его сывороточную концентрацию, а также определить целесообразность применения экстракорпоральных методов его удаления. При большом объеме распределения (> 1 л/кг) гемодиализ, гемосорбция и обменное переливание крови малоэффективны, так как ксенобиотик находится в основном за пределами сосудистого русла.

ЭЛИМИНАЦИЯ

Элиминация ксенобиотика, то есть удаление его исходной формы из организма, начинается сразу же после его поступления к элиминирующим

органам, среди которых наиболее значимы печень, почки и легкие. Однако скорость элиминации вначале может уступать скорости продолжающегося всасывания и распределения препарата. Эффективность элиминации как ксенобиотиков, так и антидотов определяется функцией основных систем — сердечно-сосудистой, дыхательной, почек и печени.

Элиминация ксенобиотика может достигаться путем его биотрансформации до одного или нескольких метаболитов, а также путем его выведения в неизмененном виде. Последнее осуществляется почками, легкими, ЖКТ и некоторыми экзокринными железами (потовыми, слезными, молочными). Гидрофильные (полярные) или заряженные соединения и их метаболиты, будучи водорастворимыми, выводятся в основном почками. Метаболизм ксенобиотиков происходит большей частью в печени, но иногда также в крови, коже, ЖКТ, плаценте и почках. Липофильные (незаряженные и неполярные) вещества обычно метаболизируются в печени до гидрофильных метаболитов, после чего выводятся почками.

В процессе метаболизма ксенобиотиков образуются фармакологически неактивные производные, хотя могут возникать и активные метаболиты, в том числе оказывающее иное токсическое действие, чем исходное вещество. Метаболизм носит ферментативный характер и подразделяется на реакции I и II фазы. Фаза I, или несинтетическая, не является обязательной. Она заключается в приобретении неполярными ксенобиотиками полярных групп в результате реакций окисления, восстановления, гидролиза или деалкилирования. Фаза II, или синтетическая, заключается в конъюгации полярной группы с глюкуронидом, сульфатом, ацетатом, метильной группой, глутатионом или аминокислотами. Участвующие в этих реакциях ферменты малоспецифичны по отношению к субстрату. Печеночные ферменты локализуются либо в эндоплазматическом ретикулуме (микросомальные), либо в растворимой фракции цитоплазмы (цитозольные). Наибольшим диапазоном метаболизируемых ксенобиотиков обладают гемсодержащие ферменты — монооксигеназы, объединяемые под названием цитохрома P450. Метаболизм является трудно предсказуемым процессом в связи с полиморфизмом ферментов (разнообразием изоферментов соответственно разнообразию аллельных вариантов кодирующих их генов), их стереоизомерией (разнообразием оптических изомеров ферментов, имеющих разную активность и сродство) и наличием нескольких возможных путей метаболизма.

Выведение препаратов осуществляется в первую очередь почками, хотя, как уже было сказано, легкие, печень и экзокринные железы также вносят свой вклад. В выведении препарата с мочой участвует три механизма: клубочковая фильтрация, канальцевая секреция и канальцевая реабсорбция. В клубочках осуществляется фильтрация не связанных с белками плазмы ксенобиотиков, ограниченная лишь их молекулярной массой. Этот процесс не является насыщаемым и зависит от почечного

кровотока. Путем пассивной канальцевой реабсорбции происходит обратный перенос в кровь незаряженных жирорастворимых веществ, интенсивность которого зависит от pH мочи и pK_a ксенобиотика.

КИНЕТИКА ЭЛИМИНАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ

Существуют математические модели, позволяющие количественно описывать изменения концентраций ксенобиотиков в организме. Наиболее простая однокамерная модель применима к ксенобиотикам, быстро поступающим в системный кровоток и распределяющимся по всему организму. В этой модели предполагается, что концентрации ксенобиотика в плазме и тканях изменяются параллельно. Многие ксенобиотики, например дигоксин, литий и лидокаин, медленно проникают в ткани, и их распределение лучше описывает двухкамерная модель, в которой ксенобиотик сначала быстро распределяется в тканях с хорошим кровоснабжением (центральная камера), после чего более медленно проникает в хуже кровоснабжаемые ткани (периферическую камеру). Элиминация препарата в этой модели происходит из центральной камеры.

Если скорость некой реакции прямо пропорциональна концентрации вещества, то кинетику такой реакции называют кинетикой первого порядка (рис. 9.1). Она описывается линейным уравнением. Процессы, характеризующиеся насыщением, теряют линейную зависимость от концентрации ксенобиотика и описываются уравнением Михаэлиса—Ментен, выведенным для кинетики ферментов. При реакциях, характеризующихся кинетикой первого порядка, график зависимости натурального логарифма (ln) концентрации ксенобиотика от времени представляет собой прямую, а сама концентрация ксенобиотика подчиняется уравнению:

$$C_t = C_0 e^{-kt},$$

где C_t — концентрация в момент времени t; C_0 — исходная концентрация; e — основание натуральных логарифмов; k — константа скорости элиминации (доля ксенобиотика, которая удаляется за единицу времени); t — время.

При этом концентрация ксенобиотика снижается с одинаковой скоростью в любой отрезок времени. Время, за которое концентрация ксенобиотика падает вдвое, называется периодом полувыведения (полужизни) $T_{1/2}$. Эта величина описывается уравнениями:

$$T_{1/2} = 0{,}693/k,$$

$$k = (\ln C_1 - \ln C_2)/(t_1 - t_2),$$

где k — константа скорости элиминации; C — концентрация; t — время.

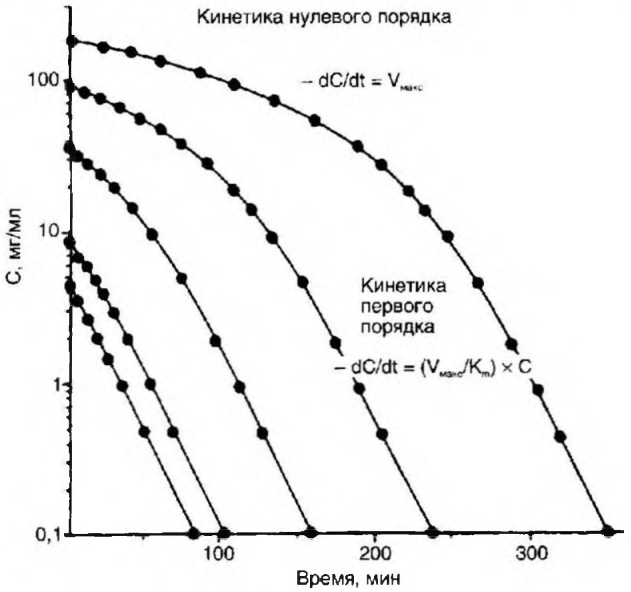


Рисунок 9.1. График динамики концентрации ксенобиотика с нелинейной кинетикой, элиминация которого при концентрации ниже 10 мг/мл подчиняется кинетике первого порядка. Yang R, Andersen M: Pharmacokinetics. In: Hodgson E, Levi P, eds: Introduction to Biochemical Toxicology. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1994, p. 57.

Скорость процесса, характеризующегося насыщением, теряет линейную зависимость от концентрации ксенобиотика, достигая при полном насыщении максимума и оставаясь на том же уровне независимо от концентрации ксенобиотика. Такое состояние получило название кинетики нулевого порядка (рис. 9.1). Показатель $T_{1/2}$ неприменим по отношению к элиминации ксенобиотиков, подчиняющейся кинетике нулевого порядка, так как скорость их метаболизма постоянно меняется.

КЛИРЕНС

Клиренс, или коэффициент очищения (Cl), — это важнейший показатель элиминации, равный объему плазмы, полностью очищающемуся от данного вещества за единицу времени. Он измеряется в единицах объема на единицу времени (например, мл/мин). Клиренс можно рассчитать по отношению скорости элиминации ксенобиотика к его концентрации:

Cl = Скорость элиминации/C.

Клиренс для отдельного элиминирующего органа или экстракорпорального метода выведения рассчитывается при помощи уравнения:

$$Cl = Q \times (C_{вх} - C_{вых})/C_{вх} = Q \times КЭ,$$

где Q — объемная скорость кровотока или плазмотока в элиминирующем органе или экстракорпоральной системе; $C_{вх}$ — концентрация ксенобиотика в крови или плазме, поступающей в элиминирующий орган или экстракорпоральную систему; $C_{вых}$ — концентрация ксенобиотика в крови или плазме, покидающей элиминирующий орган или экстракорпоральную систему; КЭ — коэффициент экстракции.

Если элиминация вещества подчиняется кинетике первого порядка (однокамерная модель), клиренс описывается следующим уравнением:

$$Cl = k \times V_p,$$

где k — константа скорости элиминации; V_p — объем распределения.

СТАЦИОНАРНОЕ СОСТОЯНИЕ

Если ксенобиотик поступает в организм с постоянной скоростью, его сывороточная концентрация через некоторое время устанавливается на постоянном уровне, при котором скорости всасывания и элиминации становятся равными. Это состояние называется стационарным. Если элиминация ксенобиотика подчиняется кинетике первого порядка, то сывороточная концентрация обычно достигает 95% от стационарного уровня за время, равное пяти $T_{1/2}$.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КСЕНОБИОТИКА

Сывороточная концентрация ксенобиотика имеет значение в тех случаях, когда установлена четкая зависимость между этой концентрацией и токсическим эффектом. Для многих лекарственных средств (например, фенитоина, дигоксина, карбамазепина и теофиллина) установлен терапевтический диапазон сывороточной концентрации, но для многих других (например, диазепама, пропранолола и верапамила) он не определен. Для некоторых препаратов (например, физостигмина) характерен феномен гистерезиса — когда их сывороточная концентрация начинает снижаться, эффект продолжает нарастать. Зависимость между концентрацией и эффектом у многих ксенобиотиков остается неясной. Для выяснения этой зависимости часто проводят несколько последовательных измерений сывороточной концентрации с последующим ретроспективным анализом. Интерпретация сывороточной концентрации препарата может быть осложнена развитием толерантности (например, к этанолу).

Сложности с интерпретацией сывороточной концентрации могут также возникать, когда единицы измерения не приведены в анализе или непривычны для врача (например, ммоль/л). При передозировке препарата его концентрация может достигать огромных значений и выйти за пределы диагностического диапазона обычных методов, а при попытке разведения лаборатория может допустить ошибку, либо сам метод оказывается непригоден. В токсичность ксенобиотика могут вносить вклад его активные метаболиты, уровень которых не всегда исследуется. Для достоверной оценки данных необходимо не менее четырех измерений уровня ксенобиотика на протяжении одного $T_{1/2}$. В случае использования экстракорпоральных методов элиминации достоверно оценить количество удаленного ксенобиотика можно, исследовав диализат или угольный фильтр либо многократно измерив концентрацию ксенобиотика одновременно в крови, притекающей к экстракорпоральной системе элиминации и оттекающей от нее.

Правильное использование принципов фармакокинетики и фармакодинамики помогает оценить токсичность ксенобиотика и эффективность лечения. Однако переоценивать значение исследований концентрации препарата нельзя, и решения после получения данных анализов должны приниматься только после повторного осмотра больного.

Глава 10

Методы ускорения элиминации токсичных веществ

Меры, направленные на уменьшение всасывания токсичных веществ (промывание желудка, кишечника, прием активированного угля), вполне логично сочетать с мероприятиями, направленными на ускорение их элиминации. Однако на практике последние используют нечасто, поскольку, с одной стороны, современные методы симптоматической терапии отравлений сами по себе позволяют добиться низкой смертности у госпитализированных больных, с другой стороны, любые мероприятия по ускорению элиминации токсичных веществ могут давать осложнения. К экстракорпоральным методам детоксикации относятся гемодиализ, гемосорбция и гемофильтрация.

ПОКАЗАНИЯ

Мероприятия по ускорению элиминации токсичных веществ показаны в следующих случаях:

— при неэффективности симптоматической терапии;
— при нарушенной естественной элиминации токсичного вещества;
— при высоком риске тяжелых осложнений или смерти, обусловленном высокой дозой или высокой сывороточной концентрацией некоторых токсичных веществ, в частности этиленгликоля, лития, метанола, параквата, салицилатов, теофиллина;
— в случаях, когда длительная кома, неподвижность и нестабильность гемодинамики сопряжены с повышенным риском тяжелых осложнений или смерти (к таким больным относятся лица с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, дети младшего возраста и пожилые);
— при нарушениях водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия, которые могут быть устранены гемодиализом (например, лактацидоз при отравлении метформином).

ХАРАКТЕРИСТИКИ КСЕНОБИОТИКОВ, ПОДЛЕЖАЩИХ УДАЛЕНИЮ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫМИ МЕТОДАМИ ДЕТОКСИКАЦИИ

Эффективность этих методов зависит от свойств ксенобиотика. Важным свойством является объем распределения: он не должен быть на-

много выше общего объема воды в организме, то есть (учитывая, что вода составляет примерно 60% общей массы тела) 0,6 л/кг. Выведение ксенобиотика зависит также от степени его связывания с белками плазмы. Наконец, считается общепринятым, что мероприятия по ускорению элиминации ксенобиотиков целесообразно проводить только в тех случаях, когда суммарный клиренс можно увеличить более чем на 30%. Из этого следует, что наиболее эффективно будут выводиться вещества с низким эндогенным клиренсом.

МЕТОДЫ УСКОРЕНИЯ ЭЛИМИНАЦИИ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ

При многих отравлениях эффективность этих методов и показания к ним остаются спорными. В то же время для некоторых особенно часто встречающихся состояний определены достаточно четкие показания. В частности, в последние десять лет широко используется ощелачивание мочи при отравлении салицилатами, гемодиализ при отравлении метанолом, этиленгликолем, литием и салицилатами, гемосорбция или гемодиализ при отравлении теофиллином.

Форсированный диурез и изменение pH мочи

Почечный клиренс некоторых веществ можно увеличить, вызвав форсированный диурез с помощью инфузий изотонических натрийсодержащих растворов (физиологического раствора, раствора Рингера с лактатом). Этот метод более эффективен при гиповолемии, обусловленной потерей натрия. Продолжение инфузионной терапии после восстановления нормоволемии приводит к тому, что диурез увеличивается в большей степени, чем СКФ. В результате может ускоряться выведение некоторых низкомолекулярных веществ, например мочевины. Однако элиминация большинства ксенобиотиков мало зависит от диуреза, и в таких случаях данный метод неэффективен. К тяжелым осложнениям форсированного диуреза относятся отек легких и отек мозга, вызванные гиперволемией. Использование фуросемида снижает вероятность развития этих осложнений, однако затрудняет лечение и оценку объема внеклеточной жидкости и повышает риск метаболического алкалоза и гипокалиемии. В настоящее время большинство специалистов отказались от использования форсированного диуреза при отравлениях.

Многие ксенобиотики представляют собой слабые кислоты и основания, степень диссоциации которых зависит от pK_a вещества и pH раствора. Зная эти показатели, можно по уравнению Гендерсона—Гассельбальха определить соотношение диссоциированной и недиссоциированной формы вещества в растворе. Клеточные мембраны малопроницаемы для заряженных катионов и анионов (например, аниона салицилата), но достаточно хорошо пропускают незаряженные недис-

социированные молекулы (например, салициловую кислоту). При изменении pH мочи в сторону, способствующую диссоциации, реабсорбция вещества снижается, оно остается в канальцевой жидкости (эффект ионной ловушки) и скорость и объем его элиминации возрастают. Изменение pH мочи эффективно в тех случаях, когда ксенобиотик выводится преимущественно через почки.

Закисление мочи с помощью HCl или NH_4Cl для ускорения элиминации слабых оснований (например, фенциклидина и амфетаминов) неэффективно и опасно: этот метод не приводит к значительному ускорению элиминации ксенобиотиков, но чреват развитием метаболического ацидоза.

Ощелачивание мочи для ускорения элиминации слабых кислот (салицилатов, фенобарбитала, хлорпропамида, муравьиной кислоты, дифлунизала, фтора, метотрексата и гербицида 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты) также используется нечасто. Ощелачивание достигается путем в/в введения бикарбоната натрия в дозе 1—2 ммоль/кг каждые 3—4 ч. Целью является повышение pH мочи до 7—8.

Использование бикарбоната натрия так же чревато гиперволемией, как и инфузия физиологического раствора. При использовании гипертонического раствора бикарбоната натрия может возникнуть гипернатриемия. Бикарбонатурия способствует повышенной экскреции калия, поэтому необходимо следить за концентрацией калия в плазме и при ненарушенной СКФ дополнительно вводить раствор KCl. При алкалозе уменьшается концентрация свободного кальция (протоны диссоциируют от альбумина, и кальций присоединяется на их место), что может привести к тетании. Добиваться ощелачивания мочи с помощью ацетазоламида и других ингибиторов карбоангидразы (эти препараты уменьшают реабсорбцию бикарбоната в проксимальных канальцах) не рекомендуется.

Перитонеальный диализ

Перитонеальный диализ относительно прост, однако при этом методе элиминация веществ происходит медленно. Поэтому при отравлениях перитонеальный диализ применяется лишь при невозможности проведения гемодиализа и гемосорбции. Если опыта проведения гемодиализа у детей младшего возраста нет, то перитонеальный диализ наряду с обменным переливанием крови могут быть единственными способами ускорения элиминации токсичного вещества до тех пор, пока ребенок не будет переведен в специализированный центр.

Гемодиализ

Эффективность гемодиализа при отравлениях литием, токсичными спиртами, салицилатами и теофиллином бесспорна. Методика проведения гемодиализа в этих случаях сходна с таковой при ОПН. Чаще всего катетеризируют бедренную вену. Можно использовать также

подключичную или внутреннюю яремную вены, но при этом несколько выше риск таких осложнений, как пневмоторакс и повреждение артерии. Для гемодиализа и гемосорбции используется специальный двухканальный катетер. Кровь поступает в один канал, проходит через аппарат и возвращается в вену через второй канал. Максимальная скорость тока крови через катетеры — 450—500 мл/мин, в некоторых случаях она ниже и составляет 350 мл/мин. Для профилактики артериальной гипотонии вся экстракорпоральная система перед началом процедуры должна быть заполнена достаточным объемом жидкости. Рекомендуется использовать диализаторы с высокопроницаемыми мембранами. Обычно требуется введение гепарина; насыщающая доза (для взрослых) составляет 4000—5000 ед, поддерживающая — 400—500 ед/ч.

Продолжительность гемодиализа при отравлениях обычно составляет 4—8 ч. Суть метода заключается в том, что кровь проходит через полые трубочки, стенки которых образованы избирательно проницаемыми мембранами. Эти трубочки омываются раствором для диализа, и вещества проходят из крови в этот раствор через мембраны по концентрационному градиенту. В табл. 10.1 приведены характеристики ксенобиотиков, позволяющие эффективно проводить гемодиализ. При гемодиализе можно дополнительно корректировать нарушения кислотно-щелочного и водно-электролитного баланса (например, метаболический ацидоз или алкалоз или гиперкалиемию) и гиперволемию. Если имеются такие нарушения, то гемодиализ (при равной скорости выведения токсичного вещества) предпочтительнее гемосорбции. Примерами могут быть отравления салицилатами, при которых часто на-

Таблица 10.1. Характеристики ксенобиотиков, необходимые для эффективного проведения гемодиализа, гемосорбции и гемофильтрации

Все методы
Низкий объем распределения (< 1 л/кг)
Однокамерное распределение
Низкий эндогенный клиренс (< 4 мл/кг/мин)
Гемодиализ
Молекулярная масса < 500 (< 1000 для диализаторов с высокопроницаемыми мембранами)
Растворимость в воде
Низкая степень связывания с белками плазмы
Гемосорбция
Связывание с активированным углем
Степень связывания с белками плазмы не важна
Гемофильтрация
Молекулярная масса < 10 000 или < 40 000, в зависимости от используемого фильтра

блюдается метаболический ацидоз, и пропиленгликолем, для которого характерен лактацидоз.

Осложнения гемодиализа относительно редки. При нормальной свертываемости крови и надежном тугом бинтовании после окончания процедуры вероятность кровотечения или тромбоза в области введения катетера низка. Во избежание желудочно-кишечных и иных кровотечений, вызванных гепаринизацией, стараются снизить дозу гепарина. Низкие дозы гепарина рекомендуются также при отравлениях токсичными спиртами в связи с риском внутричерепного кровоизлияния. Для профилактики бактериемии центральный катетер необходимо удалить в течение пяти дней. У ходячих больных должны быть удалены бедренные венозные катетеры.

Гемосорбция на активированном угле

Если ксенобиотик связывается с активированным углем, то гемосорбция обычно эффективнее гемодиализа. При гемосорбции кровь проходит через картридж, содержащий большое количество сорбента (например, активированного угля). Сорбент покрыт тонкой полимерной пленкой, которая предотвращает его прямой контакт с кровью и эмболию частицами активированного угля. Постепенно за счет адсорбции ксенобиотика, остатков клеток и белков крови адсорбционная способность картриджа уменьшается. Эту способность можно определить с помощью последовательных измерений сывороточной концентрации ксенобиотика, однако из-за длительности проведения этот метод широко не используют, а просто меняют картридж каждые два часа. При гемосорбции, как и при гемодиализе, проводят гепаринизацию. Если системное применение гепарина нежелательно, его вводят в картридж. Гемосорбция обычно проводится в течение 4—6 ч, скорость тока крови составляет 250—400 мл/мин.

Характеристики ксенобиотиков, позволяющие эффективно проводить гемосорбцию, приведены в табл. 10.1. Важно отметить, что эффективность гемосорбции не зависит от степени связывания ксенобиотика с белками плазмы.

Исследовалось сочетание гемодиализа и гемосорбции при отравлениях прокаинамидом, таллием, теофиллином, карбамазепином. Видимо, эффективность такого сочетания выше, чем каждого из этих методов в отдельности. При этом кровь проходит сначала через диализатор, где часть ксенобиотика выходит в диализирующий раствор, и лишь затем через картридж с активированным углем. В результате с активированным углем связывается меньшее количество ксенобиотика и картридж используется более экономично. Кроме того, при сочетании гемодиализа и гемосорбции возрастает скорость элиминации.

Осложнения гемосорбции такие же, как при гемодиализе. Кроме того, может наблюдаться тромбоцитопения, лейкопения и гипокальциемия. Использование современных методов покрытия сорбента сводит

к минимуму риск эмболии частицами активированного угля. Может потребоваться увеличение доз лекарственных средств, которые удаляются при гемосорбции.

Постоянная гемофильтрация и гемодиафильтрация

Эти методы широко используются при ОПН, но их эффективность при отравлениях не доказана. Скорость элиминации как мочевины, так и ксенобиотиков при этих методах значительно меньше, чем при гемодиализе.

Одно из преимуществ указанных методов заключается в том, что детоксикация проводится, как и следует из их названия, постоянно. Поэтому гемофильтрацию целесообразно проводить после гемодиализа или гемосорбции с целью удаления токсичного вещества по мере его перераспределения из тканей в кровь. Метод эффективен для непрерывной элиминации веществ с медленной скоростью высвобождения из тканей в кровь (например, лития).

При гемофильтрации, называемой также ультрафильтрацией, плазма проходит через избирательно проницаемую мембрану по градиенту гидростатического давления. В табл. 10.1 представлены характеристики ксенобиотиков, позволяющие эффективно проводить гемофильтрацию. Поскольку при этом методе скорость элиминации токсичных веществ низкая, он не применяется у больных, находящихся в критическом состоянии. Постоянная гемофильтрация может проводиться при артериальной гипотонии, когда гемодиализ и гемосорбция противопоказаны.

При обычной гемофильтрации, называемой также медленной постоянной ультрафильтрацией, не используется раствор для диализа. В ее основе лежит конвекционный перенос, при котором через мембрану вместе с плазмой проходят небольшие растворенные вещества, например мочевина или натрий. Эффективность метода значительно увеличивается при дополнительном использовании диффузионного переноса, то есть диализа. В этом случае раствор для диализа омывает заполненные кровью трубочки, причем кровь и раствор для диализа движутся в противоположных направлениях (принцип противотока). Сочетание гемофильтрации и диализа называется гемодиафильтрацией. При проведении гемофильтрации и гемодиафильтрации проводят гепаринизацию (некоторые современные гемофильтры позволяют без нее обойтись). При постоянной артериовенозной гемофильтрации кровь поступает через одноканальный катетер в бедренной артерии, проходит через фильтр, а затем возвращается в бедренную вену. Необходимое гидростатическое давление создается за счет разницы давления в бедренной артерии и вене. При постоянной веновенозной гемофильтрации нет необходимости в катетеризации артерии катетером большого диаметра, а для создания необходимых давления и кровотока используется перфузионный насос.

Плазмаферез и обменное переливание крови

Эти методы применяются для элиминации ксенобиотиков и эндогенных веществ с молекулярной массой более 150 000 (например, иммуноглобулинов), которые не выводятся с помощью гемодиализа и гемофильтрации. Это позволяет удалять токсичные вещества, которые связываются с белками (например, яды бледной поганки, тироксин, винкристин, комплексы дигоксин—антидигоксин). Однако данных о влиянии этих методов на течение и прогноз отравлений мало.

Плазмаферез — очень дорогостоящий метод. При проведении плазмафереза и обменного переливания крови существует риск инфицирования через зараженную плазму или кровь. Для замещения удаленной плазмы используются свежезамороженная плазма, альбумин или их сочетание. При использовании свежезамороженной плазмы в 21% случаев возникают аллергические реакции (лихорадка, крапивница, экспираторная одышка, артериальная гипотония).

Обменное переливание крови применяют у новорожденных и грудных детей, у которых гемодиализ или гемосорбция затруднены или невозможны. У новорожденных применение антикоагулянтов и больших доз активированного угля опасно вследствие высокого риска внутричерепного кровоизлияния и некротизирующего энтероколита. Обменное переливание крови с успехом использовали при отравлениях у детей, включая тяжелое отравление салицилатами. Есть данные о том, что у недоношенных однократное обменное переливание крови позволяет устранить симптомы отравления теофиллином.

Токсические осложнения гемодиализа

Если больные с отравлениями получают один или два сеанса гемодиализа, то при ХПН их проводят регулярно. При стандартной схеме гемодиализа, состоящей из трех четырехчасовых сеансов в неделю со скоростью потока 600 мл/мин, через организм больного проходит около 400 л жидкости, отделенной лишь тончайшей мембраной, через которую в обоих направлениях проходят многие растворенные вещества. В связи с этим загрязнение раствора для диализа может привести к тяжелым, порой смертельным осложнениям. Такое загрязнение может произойти как при получении раствора для диализа с использованием водопроводной воды, так и в диализаторе.

Загрязнение водопроводной воды возникает вследствие случайного попадания или намеренного добавления в нее химических веществ. В качестве обеззараживающих средств чаще всего добавляют хлор и хлорамин. Хлор соединяется с азотистыми веществами и образует хлорамин, вызывающий тошноту, рвоту, метгемоглобинемию и гемолитическую анемию. В водопроводной воде может также содержаться алюминий. В недавнем прошлом, пока его токсичный эффект не был обнаружен, он вызывал остеомаляцию, микроцитарную анемию и эн-

цефалопатию, проявляющуюся эпилептическими припадками, миоклонией и деменцией.

Тяжелое отравление могут вызывать также необычные микроорганизмы. В одном из центров Бразилии из неочищенной воды были выделены цианобактерии (сине-зеленые водоросли), образующие микроцистины — циклические пептиды, вызывающие тяжелое поражение печени. Среди больных, которым проводился диализ с использованием этой воды, была чрезвычайно высокой смертность от печеночной недостаточности.

Глава 11

Лечение отравлений в БИТ

Благодаря появлению БИТ в последние десятилетия резко снизилась смертность при многих тяжелых заболеваниях. Это связано с возможностью непрерывного слежения за основными физиологическими показателями, особенно тщательного проведения интенсивной терапии и применения самой современной аппаратуры и последних методов лечения. У большей части тяжелых больных с отравлениями нарушения острые и обратимые, что является прямым показанием к лечению в БИТ.

Отравления отличаются от большинства других состояний, требующих госпитализации в БИТ, гораздо большей неопределенностью. Течение заболевания, в том числе развитие осложнений, часто непредсказуемо, а анамнез (какой именно яд, в каком количестве и когда был принят) ненадежен. У некоторых отравляющих веществ могут быть неизвестные или неожиданные эффекты. Персонал БИТ не всегда знаком с методами лечения (в том числе с применением противоядий) и осложнениями отравлений. Все это затрудняет работу персонала и влияет на решение о направлении в БИТ.

Лечение в БИТ позволяет резко снизить риск тяжелых осложнений и летальность. Однако нередко больных направляют в БИТ не для интенсивной терапии, а для наблюдения. Всегда надо помнить, что лечение в БИТ обходится очень дорого и составляет существенную часть от растущих затрат на здравоохранение.

Изложенные здесь рекомендации по госпитализации больных с отравлениями в БИТ должны способствовать оправданному использованию мощностей БИТ без снижения качества медицинской помощи. Сегодня эти рекомендации могут быть лишь самыми общими, уточнить их позволят специальные клинические исследования. Универсальных рецептов не существует, однако приведенные здесь соображения справедливы для большинства рассмотренных в данной книге отравлений.

ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В БИТ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ

Важнейшие из этих показаний приведены в табл. 11.1.

Общее состояние

Существуют широко распространенные шкалы, позволяющие оценить риск тяжелых осложнений и смерти на основании физиологиче-

Таблица 11.1. Показания к госпитализации в БИТ

Особенности отравляющего вещества	Особенности отделения
Возможны тяжелые осложнения (например, кардиотоксическое действие трициклических антидепрессантов). Состояние больного может быстро ухудшиться. Возможны отсроченные токсические эффекты (например, при отравлении препаратами длительного действия, замедленном пассаже по ЖКТ, медленном развитии эффекта). Возможны кардиотоксические эффекты, требующие мониторинга ЭКГ. Доза отравляющего средства опасна для жизни. Могут потребоваться необычные методы лечения (например, большие дозы атропина при отравлении фосфорорганическими инсектицидами). Возможны опасные побочные эффекты лечения. Данных о токсических эффектах у человека недостаточно. Имеется сочетанное отравление (важно помнить о том, что анамнез не всегда бывает достоверен)	Персонал не готов к лечению тяжелых отравлений. Медицинские сестры недостаточно знакомы с неотложными токсикологическими состояниями и с их осложнениями. Среднего медицинского персонала недостаточно: – количество больных на одну медицинскую сестру велико; – необходимы манипуляции, требующие много времени (например, ежечасное определение кислотности мочи, промывание кишечника). Невозможно обеспечить должное наблюдение за больным с суицидальными наклонностями, в том числе с помощью индивидуального поста; при необходимости больного невозможно зафиксировать
Особенности больного	
Имеются признаки тяжелого поражения жизненно важных органов или нарушения основных физиологических функций. Эти признаки прогрессируют. Лабораторные данные указывают на тяжелое отравление. Сывороточная концентрация отравляющего средства растет. Высок риск осложнений, требующих лечения в БИТ. Имеются эпилептические припадки. Речевой контакт невозможен. Уровень сознания снижен вплоть до утраты контроля за проходимостью дыхательных путей. $p_aCO_2 > 45$ мм рт. ст. Систолическое АД < 80 мм рт. ст. Нарушения ритма сердца. Расширение комплекса QRS (≥ 0,10 с) и удлинение интервала QT на ЭКГ. Имеются сопутствующие состояния, предрасполагающие к осложнениям: – алкоголизм или наркомания; – хронические заболевания печени; – ХПН; – болезни сердца; – беременность. Имеются суицидальные наклонности	

ских показателей и других критериев (APACHE II и APACHE III, MPM II, педиатрические шкалы PRISM II и PRISM III). Для быстрой оценки состояния жизненно важных функций и неврологического статуса

применяют соответственно шкалу SAPS II и шкалу комы Глазго. Надежность всех этих шкал изучена при самых разных терапевтических и хирургических заболеваниях, но лишь в немногих работах — при отравлениях.

Данных по показаниям к госпитализации в БИТ при отравлениях также недостаточно. В ряде проспективных исследований оценивались летальность, использование разных методов лечения, тактика при отравлениях разными веществам. В других исследованиях, преимущественно ретроспективных, изучались результаты лечения отравлений тем или иным веществом. Пока ни одна из известных шкал тяжести состояния не позволяет надежно выявлять больных с высоким риском осложнений, требующих лечения в БИТ. Очевидно, это требует дальнейших исследований.

За неимением объективных показателей, позволяющих предсказывать развитие осложнений и вероятность исходов для отравления разными ядами, главными критериями госпитализации в БИТ остаются опыт и клиническое мышление. Отказ от направления в БИТ на основании той или иной шкалы существенной экономии не даст, но риск осложнений и даже смерти может повысить.

Нарушения основных физиологических функций

Существуют нарушения и синдромы, при которых госпитализация в БИТ хотя бы для наблюдения необходима независимо от характера отравления. Это тот случай, когда надо «лечить больного, а не отравление». Такой подход особенно важен при сочетанных отравлениях.

Приведем примеры типичных состояний, требующих лечения в БИТ.

- Выраженные изменения основных физиологических показателей, включая температуру.
- Неврологические нарушения (спутанность сознания, кома, эпилептический статус).
- Дыхательные нарушения (одышка, стойкая гиповентиляция, синдром острого повреждения легких, гипоксия).
- Сердечно-сосудистые нарушения (аритмии, повышенное или пониженное АД, снижение сердечного выброса).
- Печеночная недостаточность.
- Нарушения КЩР и водно-электролитного баланса (тяжелый метаболический ацидоз, электролитные нарушения).

Особенности отравляющего вещества

При определении показаний для направления больного в БИТ важно учитывать природу отравляющего вещества. Госпитализация в БИТ обычно необходима, если ожидается развитие тяжелых клинических проявлений. Особенно важно предусмотреть отсроченные осложнения, например при передозировке препаратов длительного действия.

Особенности больного

Пожилые, особенно с хроническими заболеваниями, хуже переносят любые тяжелые расстройства — в том числе отравления. При состояниях, сопровождающихся нарушением элиминации ксенобиотиков (например, заболеваниях печени или почек), отравление может длиться дольше или вызываться меньшими дозами ядов.

Необходимость мониторинга и интенсивной терапии

БИТ предназначены для лечения наиболее тяжелых и сложных больных. Это обеспечивается высокой квалификацией персонала и использованием самых современных технологий. Меньшее число больных на одну медицинскую сестру позволяет осуществлять частое или непрерывное слежение за основными физиологическими показателями. Инвазивный мониторинг, в том числе с использованием сосудистых катетеров, важен при лечении больных с артериальной гипотонией, гиповолемией или дыхательной недостаточностью на фоне синдрома острого повреждения легких.

У большинства тяжелых больных с отравлениями развиваются острые обратимые нарушения, требующие интенсивной терапии (например, ИВЛ и введения сосудосуживающих веществ). БИТ оборудованы для этого лучше всего. Такая терапия часто оказывается эффективнее, чем даже введение противоядий и иные специальные методы лечения. Активное проведение интенсивной терапии (поддержание проходимости дыхательных путей, предотвращение гипоксии путем ингаляций кислорода, борьба с шоком) уменьшило смертность от передозировки барбитуратов с 20% в 1930-х гг. до менее чем 2% в 1950-х. В большинстве исследований с участием как взрослых, так и детей показаны хорошие результаты лечения тяжелых отравлений при использовании только ИВЛ, инфузионной терапии и тщательного наблюдения.

ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ В ИНЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ

Госпитализация в БИТ только для наблюдения часто оборачивается неоправданной тратой средств. Если тщательно учесть данные об отравляющем веществе, индивидуальные особенности больного и возможности отделения, многих можно безопасно наблюдать вне БИТ — в терапевтическом или детском отделении, палате интенсивной терапии, палате с телеметрией, психиатрическом отделении или палате наблюдения в приемном отделении. Отметим, что возможности лечения больных с отравлениями сильно различаются в разных клиниках и в разных отделениях.

Больных с преднамеренными отравлениями часто направляют в БИТ просто потому, что иного способа обеспечить постоянное наблюдение и предотвратить очередную попытку самоубийства во многих

клиниках нет. В то же время существуют и менее дорогостоящие варианты, хотя на первом месте, безусловно, должна стоять безопасность больного. Наблюдение за больным с высоким риском самоубийства можно организовать в палате наблюдения в приемном отделении, палате интенсивной терапии, в психиатрическом отделении или при помощи индивидуального поста.

Б

Теоретические основы токсикологии

Биохимические и молекулярные основы

Глава 12
Основы химии

Химия — наука о строении вещества, изучающая структуру и физические свойства атомов и их соединений, а также их способность реагировать друг с другом. В каком-то смысле и токсикологию можно рассматривать как науку о взаимодействии организма с чужеродными веществами, так что токсикология и химия тесно связаны. Знание основ неорганической и органической химии, а также биохимии позволяет понять на молекулярном уровне влияния, оказываемые ксенобиотиками на организм, и механизмы возникновения той или иной клинической картины при отравлениях. В этой главе рассматриваются некоторые основы химии с ориентацией на практическую деятельность врача-токсиколога.

СТРОЕНИЕ ВЕЩЕСТВА

Любое вещество состоит из одного или нескольких химических элементов, имеющих атомную структуру. Атом — самая малая часть элемента, которая еще сохраняет свойства данного элемента. Любой атом имеет ядро, состоящее из протонов и нейтронов, и электроны, распределенные вокруг ядра на электронных орбиталях. Каждый элемент имеет свой уникальный порядковый номер, равный числу протонов в ядре. Сумма числа протонов и нейтронов составляет атомную массу. Дробные значения атомных масс, приведенные в периодической системе элементов, обусловлены существованием изотопов. Так, подавляющее большинство имеющихся в природе атомов углерода имеет ядро, состоящее из 6 протонов и 6 нейтронов (изотоп ^{12}C с атомной массой 12), но небольшая часть атомов имеет ядра с 8 нейтронами и обра-

зует изотоп ^{14}C с атомной массой 14. Среднее значение атомной массы углерода 12,011 рассчитано исходя из процентного соотношения этих изотопов в природе. ^{14}C является радиоизотопом, то есть его ядро нестабильно и излучает заряженные частицы (см. также гл. 128). В химии используется также понятие молярной (или мольной) массы, выраженной в граммах на моль. Так, 1 моль (приблизительно $6{,}023 \times 10^{23}$ атомов — универсальная константа, называемая числом Авогадро) углерода имеет массу 12,011 г (молярная масса углерода).

Химические соединения, образованные комбинацией элементов, имеют свойства, отличные от свойств образующих их элементов. Элементы в них прочно связаны и могут быть отделены друг от друга только в процессе химической реакции (например, при горении); при этом молекула исходного соединения разрушается. Этим химические соединения отличаются от смесей, компоненты которых могут быть разделены физическими методами (например, дистилляцией).

НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Периодическая система элементов

Российский химик Дмитрий Иванович Менделеев в середине XIX века обнаружил, что, если расположить элементы в соответствии с их атомной массой, возникают группы элементов со сходными химическими свойствами. Результатом его работы стало создание периодической системы элементов (рис. 12.1). Эта система, с некоторыми внесенными впоследствии изменениями, до сих пор является важнейшим научным инструментом в химии. В общих чертах, компоненты таблицы можно разделить на металлы и неметаллы. Чаще всего металлы — это пластичные и проводящие электрический ток твердые вещества, а неметаллы — тусклые, хрупкие и непроводящие твердые вещества либо газообразные вещества (C, N, P, O, S, Se, галогены). Металлы, составляющие большинство элементов периодической системы, расположены в левой части периодической таблицы, неметаллы — в правой. Между ними, начиная с бора, находится несколько элементов, имеющих промежуточные химические свойства (B, Si, Ge, As, Sb, Te, At). Клинические проявления действия того или иного элемента сильно зависят от того, в составе какой молекулы он находится.

Щелочные (группа IA: Li, Na, K, Rb, Cs, Fr) и щелочноземельные (группа IIA: Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ra) металлы

Атомы щелочных металлов и водорода (который щелочным металлом не является) имеют один электрон на внешней оболочке и легко теряют его, приобретая заряд +1. Атомы щелочноземельных металлов, расположенных в таблице между щелочными металлами и редкоземельными элементами (группа IIIB), легко теряют 2 внешних электрона,

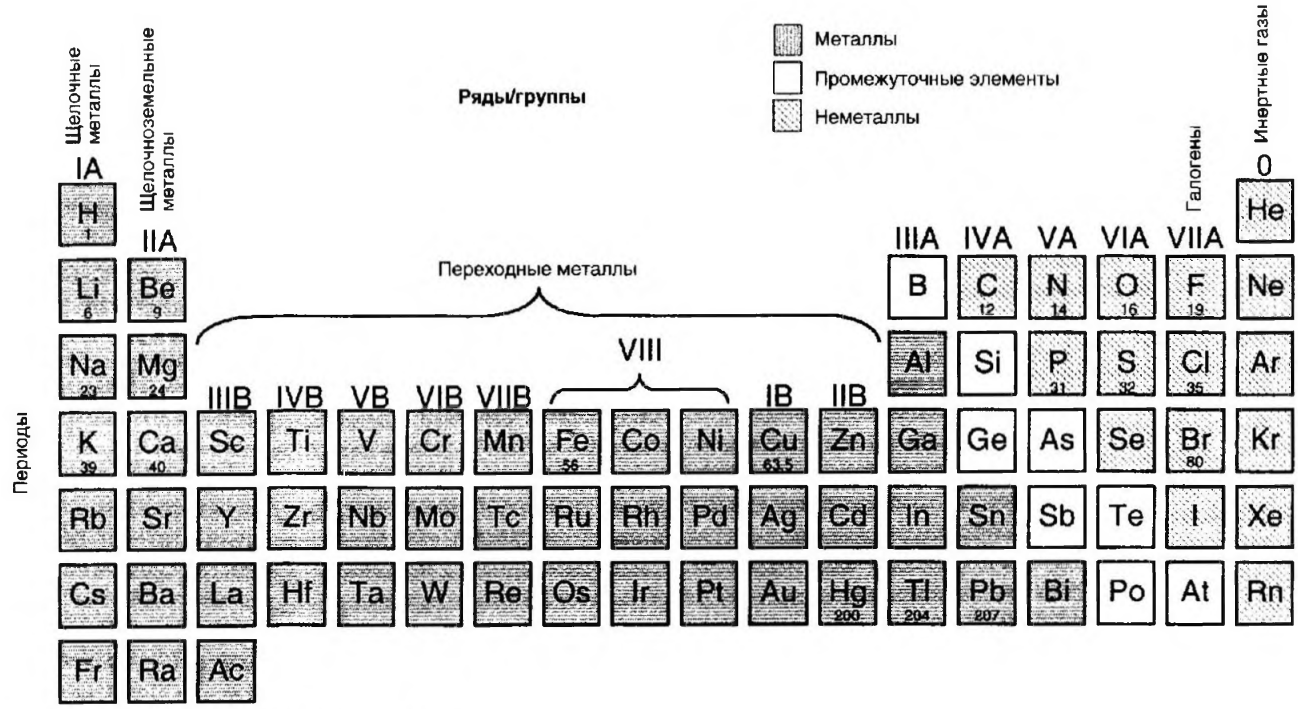


Рисунок 12.1. Периодическая система элементов.

Символ	Название элемента	Порядковый номер	Атомная масса
N	Азот	7	14,0067
Ac	Актиний	89	227,0278
Al	Алюминий	13	26,9815
Am	Америций	95	243,06
Ar	Аргон	18	39,948
At	Астат	85	209,99
Ba	Барий	56	137,33
Bk	Берклий	97	247,07
B	Бор	5	10,81
Bh	Борий	107	262
Br	Бром	35	79,904
V	Ванадий	23	50,9414
Bi	Висмут	83	208,9804
H	Водород	1	1,0079
W	Вольфрам	74	183,85
Gd	Гадолиний	64	157,25
Ga	Галлий	31	69,72
Hf	Гафний	72	178,49
He	Гелий	2	4,0026
Ge	Германий	32	72,59
Ho	Гольмий	67	164,9304
Dy	Диспрозий	66	162,5
Db	Дубний	105	262
Eu	Европий	63	151,96
Fe	Железо	26	55,847
Au	Золото	79	196,9665
In	Индий	49	114,82
Ir	Иридий	77	192,22
Yb	Иттербий	70	173,04
Y	Иттрий	39	88,9059
I	Йод	53	126,9045
Cd	Кадмий	48	112,41
K	Калий	19	39,0983
Cf	Калифорний	98	251,08
Ca	Кальций	20	40,08
O	Кислород	8	15,9994
Co	Кобальт	27	58,9332
Si	Кремний	14	28,0855
Kr	Криптон	36	83,8
Xe	Ксенон	54	131,3
Cm	Кюрий	96	247,07
La	Лантан	57	138,9055
Li	Литий	3	6,941
Lr	Лоуренсий	103	260,11
Lu	Лютеций	71	174,97
Mg	Магний	12	24,305
Mn	Марганец	25	54,938
Cu	Медь	29	63,546
Mt	Мейтнерий	109	266
Md	Менделевий	101	258,1
Mo	Молибден	42	95,94
As	Мышьяк	33	74,9216
Na	Натрий	11	22,98977
Nd	Неодим	60	144,24

Символ	Название элемента	Порядковый номер	Атомная масса
Ne	Неон	10	20,179
Np	Нептуний	93	237,0482
Ni	Никель	28	58,7
Nb	Ниобий	41	92,9064
No	Нобелий	102	259,1
Sn	Олово	50	118,69
Os	Осмий	76	190,2
Pd	Палладий	46	106,4
Pt	Платина	78	195,09
Pu	Плутоний	94	244,06
Po	Полоний	84	208,98
Pr	Празеодим	59	140,9077
Pm	Прометий	61	146,92
Pa	Протактиний	91	231,0359
Ra	Радий	88	226,0254
Rn	Радон	86	222,02
Rf	Резерфордий	104	261
Rh	Родий	45	102,9055
Hg	Ртуть	80	200,59
Rb	Рубидий	37	85,4678
Ru	Рутений	44	101,07
Sm	Самарий	62	150,4
Pb	Свинец	82	207,2
Se	Селен	34	78,96
S	Сера	16	32,06
Ag	Серебро	47	107,868
Sg	Сиборгий	106	263
Sc	Скандий	21	44,9559
Sr	Стронций	38	87,62
Sb	Сурьма	51	121,75
Tl	Таллий	81	204,37
Ta	Тантал	73	180,9479
Te	Теллур	52	127,6
Tb	Тербий	65	158,9254
Tc	Технеций	43	98,906
Ti	Титан	22	47,9
Th	Торий	90	232,0381
Tm	Тулий	69	168,9342
C	Углерод	6	12,011
U	Уран	92	238,029
Fm	Фермий	100	257,1
P	Фосфор	15	30,9738
Fr	Франций	87	223,02
F	Фтор	9	18,9984
Hs	Хассий	108	265
Cl	Хлор	17	35,453
Cr	Хром	24	51,996
Cs	Цезий	55	132,9054
Ce	Церий	58	140,12
Zn	Цинк	30	65,38
Zr	Цирконий	40	91,22
Es	Эйнштейний	99	252,08
Er	Эрбий	68	167,26

образуя положительный ион (катион) с зарядом +2. Металлические формы элементов обеих групп бурно реагируют с водой, образуя растворы щелочей, отсюда и происходит название групп. Пример реакции: $2Na + 2H_2O \rightarrow 2NaOH + H_2$.

Переходные металлы (группы IB—VIIIB)

В отличие от щелочных и щелочноземельных, большинство других металлов не взаимодействуют с водой и не растворяются в ней. Они образуют большую группу переходных металлов, в состав которой входят такие распространенные металлы, как железо (Fe) и медь (Cu). Их ионные формы, в отличие от металлических, обладают высокой реакционной способностью и представляют интерес для токсиколога. Поскольку валентные оболочки атомов переходных металлов заполнены электронами лишь частично, они могут иметь несколько степеней окисления, обычно положительных. Этим объясняется их роль в окислительно-восстановительных реакциях, где их ионы обычно являются акцепторами электронов, то есть принимают электроны на свои оболочки (см. далее «Окислительно-восстановительные реакции»). Ионы переходных металлов играют очень важную роль в физиологических процессах. В частности, они входят в состав активных центров многих ферментов и центра связывания кислорода в молекуле гемоглобина. Считается, что повреждение клеток, вызванное образованием активных форм кислорода, также происходит при активном участии ионов переходных металлов.

Тяжелые металлы

Термин «тяжелые металлы» часто используют в токсикологии в широком смысле — как токсичные металлы вообще; на самом деле его следует относить к металлам, расположенным в нижней части периодической таблицы и особенно имеющим атомную массу больше 200. Эти элементы различны по своим химическим свойствам, но их объединяет общий токсикологический механизм действия: будучи электрофилами, их ионы реагируют с нуклеофильными сульфгидрильными группами ферментов.

Промежуточные элементы (B, Si, Ge, As, Sb, Te, At)

Многие физические свойства этих элементов делают их похожими на металлы, но они отличаются способностью образовывать химические соединения как с металлами, так и с неметаллами (углеродом, азотом, кислородом), при этом могут и окисляться, и восстанавливаться.

Неметаллы (C, N, P, O, S, Se, галогены)

Атомы неметаллов имеют высокую электроотрицательность. В отличие от металлов, они могут быть токсичны не только в составе химических соединений, но и в своей элементной форме. Такие вещества, как

молекулярные кислород O_2 или хлор Cl_2, обычно являются окислителями. Вещества с меньшей электроотрицательностью, например углерод (C), имеют свойства восстановителей.

Галогены (F, Cl, Br, I, At)

Высоко реакционноспособная элементная форма молекул галогенов состоит из двух атомов, связанных ковалентной связью. Галогены — сильные окислители. Они забирают электрон у менее электроотрицательных элементов, образуя стабильный ион (например, Cl^-), несущий заряд −1. Ионы галогенов (галиды, или галоиды) значительно менее реакционноспособны, чем элементные формы, и, в отличие от них, являются восстановителями. Соединения галогенов с водородом (например, хлороводород HCl) при обычных условиях являются газами, но при растворении в воде диссоциируют на ионы галогена и H^+, образуя сильные кислоты (например, соляную кислоту HCl). Только молекулы фтороводорода (HF) диссоциируют не до конца и образуют слабую кислоту; это вызвано малой величиной иона, малой рассеянностью заряда и высокой электроотрицательностью. Эта особенность HF важна в токсикологическом отношении (гл.101).

Группа 0. Инертные газы (He, Ne, Ar, Kr, Xe, Rn)

Молекулы инертных газов (известных также как «благородные») имеют полностью заполненные электронные оболочки и поэтому не реакционноспособны; для какой-либо химической реакции с их участием необходимы чрезвычайно жесткие внешние условия. Несмотря на это, они имеют токсикологическое значение, так как вызывают удушье. Кроме того, радон является радиоактивным веществом, и продолжительное вдыхание воздуха с повышенным его содержанием способствует развитию рака легких.

Химическая связь

Обычно при образовании химического соединения образующие связь электроны распределяются между атомами неравномерно. Чем сильнее электронная пара смещена в сторону элемента, тем выше его электроотрицательность (рис. 12.2). Связи между элементами в соединениях могут быть разными. Если атом одного из элементов, участвующих в реакции, теряет валентный электрон, а атом другого захватывает его, оба атома приобретают противоположные электрические заряды и притягиваются друг к другу. Такую связь называют ионной, или электровалентной; пример — хлористый натрий (NaCl).

В соединениях, образованных элементами с близкой электроотрицательностью, заряд распределяется более равномерно и вместо ионной связи образуется ковалентная. Этот тип связи основан на формировании общей для элементов пары (или пар) валентных электронов. Ковалентная связь обычно очень прочна, для ее разрушения требуется

IA							0
H 2,30	IIA		IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	He —
Li 0,98	Be 1,57		B 2,04	C 2,55	N 3,04	O 3,44	F 3,98	Ne —
Na 0,93	Mg 1,31		Al 1,61	Si 1,90	P 2,19	S 2,58	Cl 3,16	Ar —
K 0,82	Ca 1				As 3,18	Se 2,55	Br 2,96	Kr —

Рисунок 12.2. Электроотрицательность некоторых распространенных элементов. Инертные газы, не реагирующие ни с чем, электроотрицательностью не обладают.

затратить много химической энергии. Распределение валентной пары электронов между элементами редко бывает симметричным, как, например, в молекулах кислорода O_2 или хлора Cl_2. Гораздо чаще образуется полярная связь, когда электронная плотность смещена в сторону одного из элементов. Наличие полярной связи не обязательно означает, что вся молекула химического соединения полярна.

Окислительно-восстановительные реакции

Окислительно-восстановительные реакции протекают с передачей электронов от одного атома или молекулы к другому и, как следствие, с изменением степени окисления этих атомов или молекул. При этом происходят два взаимно связанных процесса — восстановление и окисление. О веществах, молекулы или атомы которых в ходе реакции принимают электроны, говорят, что они подвергаются восстановлению и одновременно являются окислителями. Другой участник реакции, в свою очередь, подвергается окислению и выступает в роли восстановителя.

Активные формы кислорода

К важным с токсикологической точки зрения соединениям относятся свободные радикалы — молекулы, содержащие один или более неспаренных электронов. Свободные радикалы обычно электрически нейтральны, но могут быть и ионами. Свободные радикалы кислорода объединяют с перекисью водорода H_2O_2 и озоном O_3, молекулы которых неспаренных электронов не имеют, в одну группу, называемую «активные формы кислорода».

Активные формы кислорода постоянно образуются в ходе метаболизма и являются токсичными. Существует эффективный внутренний механизм их обезвреживания. Однако защита может оказаться недостаточной, если почему-либо происходит повышенное образование

этих веществ или они поступают извне. В этом случае молекулы активных форм кислорода непосредственно повреждают клетки и одновременно запускают серию окислительно-восстановительных реакций, порождая новые токсичные продукты.

Кроме активных форм кислорода, имеющих наибольшее значение для токсиколога, существуют также активные формы азота. Некоторые из них приведены в табл. 12.1.

Супероксидный радикал образуется в лизосомах нейтрофилов и макрофагов для уничтожения инфекционных агентов и поврежденных клеток. Далее молекулы радикала превращаются в молекулы перекиси водорода с помощью фермента супероксиддисмутазы. Перекись водорода с помощью другого фермента миелопероксидазы превращается в гипохлорит — ион хлорноватистой кислоты, разрушающий клеточную стенку бактерий.

И супероксидный радикал, и перекись водорода являются активными формами кислорода, но их токсический эффект в основном проявляется после того, как они превращаются в более активный гидроксильный радикал $OH^{\cdot}$. Молекулы перекиси водорода распадаются на

Таблица 12.1. Структурные формулы основных активных форм кислорода и азота

Вещество	Формула
Активные формы кислорода	
Свободные радикалы	
Гидроксильный радикал	$OH^{\cdot}$
Алкоксильный радикал	$RO^{\cdot}$
Синглетный кислород (Σ)	[O] или $^1O_2$
Перекисный радикал	$ROO^{\cdot}$
Супероксидный радикал	$O_2^{\cdot-}$ или $O_2^{\cdot}$
Не радикалы	
Перекись водорода	H_2O_2
Хлорноватистая кислота	HOCl
Синглетный кислород (Δ)	[O] или $^1O_2$
Озон	O_3
Активные формы азота	
Свободные радикалы	
Радикал окиси азота	$NO^{\cdot}$
Радикал двуокиси азота	$NO_2^{\cdot}$
Не радикалы	
Пероксинитрит	$ONOO^-$
Нитроний-катион	NO_2^+

гидроксильные радикалы в ходе реакции Фентона (рис. 12.3), в которой участвуют ионы переходных металлов: Fe^{2+}, Cu^{+}, Cd^{2+}, Cr^{5+}, Ni^{2+} или Mn^{2+}. Другой важный механизм образования гидроксильного радикала из супероксида и перекиси водорода — реакция Хабера—Вайса (рис. 12.3) — также происходит с участием ионов переходных металлов.

$$H_2O_2 \xrightarrow[\text{ПМ}]{} OH^- + OH\cdot$$

Реакция Фентона

$$H_2O_2 + O_2^{\cdot-} \xrightarrow[\text{ПМ}]{} O_2 + OH^- + OH\cdot$$

Реакция Хабера—Вайса

Рисунок 12.3. Реакции Фентона и Хабера—Вайса — наиболее важный механизм возникновения гидроксильных радикалов; обе реакции протекают при участии ионов переходных металлов (ПМ), например железа (Fe^{2+}) и меди (Cu^{+}).

Наиболее сильный токсический эффект активные формы кислорода оказывают на клеточную мембрану, в которой молекулы гидроксильных радикалов запускают каскад реакций перекисного окисления липидов, в результате чего мембрана разрушается. Обнаружение продуктов этих реакций, таких как малоновый диальдегид, — распространенный метод оценки степени перекисного окисления.

Для нейтрализации особенно активных форм кислорода в разных тканях организма присутствуют антиоксиданты. Примером может служить глутатион — нуклеофильный эндогенный восстановитель, предотвращающий гемолиз и защищающий гепатоциты от повреждающего действия N-ацетил-*п*-бензохинонимина — токсичного метаболита парацетамола.

Кислоты и основания

Небольшая часть молекул воды даже в нейтральных растворах распадается на ионы H^+ и OH^-, концентрация которых одинакова. Концентрация протонов H^+ определяет степень кислотности раствора, она увеличивается при добавлении в раствор кислоты и уменьшается при добавлении щелочи. Для оценки кислотности применяют водородный показатель pH, представляющий собой отрицательный десятичный логарифм концентрации H^+. Отрицательный логарифм 10^{-7} (концентрация H^+ в нейтральном растворе) и соответствующее значение pH равно 7. В действительности pH воды меньше и равен примерно 6, что вызвано наличием в ней растворенной двуокиси углерода, образующей угольную кислоту ($H_2O + CO_2 \rightarrow H_2CO_3$), которая диссоциирует на ионы H^+ и бикарбоната HCO_3^-.

Почти все кислоты способны высвобождать протоны, а основания — связывающие эти протоны анионы ($HA + H_2O \rightarrow H_3O^{++} A^-$ и $B^- + H_2O \rightarrow HB + OH^-$), поэтому обычно используется определение Бренстеда—

Лоури, согласно которому кислота — это вещество, отдающее протон, а основание — принимающее его. Однако это определение относится не ко всем кислотам и основаниям. Существуют и другие определения.

Понятия «сильный» и «слабый» по отношению к кислотам касаются степени диссоциации молекул и никак не связаны с концентрацией. При диссоциации сильных кислот в водных растворах неионизированных молекул почти не остается. В растворах слабой кислоты диссоциируют не все молекулы и устанавливается равновесие между концентрациями неионизированной формы и ионов. Поэтому добавление в раствор слабой кислоты приводит к меньшему сдвигу pH по сравнению с сильной.

Степень диссоциации слабой кислоты характеризуется показателем pK_a (отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации; индекс от слова «acid» — «кислота»); он равен значению pH, при котором диссоциировала половина молекул кислоты. Аналогичный показатель для оснований — pK_b (индекс от слова «base» — «основание»), хотя диссоциацию основания также принято выражать через pK_a ($pK_a = 14 - pK_b$). Чем ниже значение pK_a, тем сильнее кислота и слабее основание, и наоборот. Знание значений pK_a важно при оценке проникновения того или иного вещества в клетку: известно, что только электрически нейтральные молекулы могут пройти через клеточную мембрану. Так, у салициловой кислоты $pK_a = 3$.

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Предмет изучения органической химии — соединения на основе углерода и их взаимодействие между собой и с неорганическими веществами. Название связано с тем, что соединения углерода составляют основу химических процессов, происходящих в живых организмах. Особым разделом органической химии можно считать биохимию (гл. 13), которая изучает химические реакции, протекающие в биологических системах.

Химические свойства углерода

Углерод — химический элемент, который имеет атомный номер 6 и атомную массу 12,011. Атом углерода имеет 4 валентных электрона, поэтому он может образовывать 4 одинарные связи, а также двойные и тройные связи. В составе органических соединений атомы углерода образуют связи друг с другом, а также с атомами водорода, кислорода, азота и галогенов (фтора, хлора, брома и йода). Существуют соединения, в которых атомы углерода связаны с атомами металлов; пример — метилртуть.

Наименование органических соединений

Международный союз теоретической и прикладной химии (IUPAC; www.iupac.org) предложил строгий с научной точки зрения стандарт

наименования органических соединений. Однако образованные по этому стандарту названия из-за их сложности используются не часто, особенно в случае больших молекул. Более распространены другие названия, также описывающие строение молекулы.

Химическая связь в органических соединениях

Подавляющее большинство связей между атомами молекул органических соединений являются ковалентными, то есть основаны на образовании общей электронной пары.

Нуклеофилы и электрофилы

Многие химические реакции, важные для токсиколога, описываются как реакции между нуклеофилами и электрофилами. Нуклеофильные вещества (дословно «тяготеющие к ядру») имеют повышенную электронную плотность, часто в виде свободной электронной пары, как в случае с ионом цианида и окисью углерода. Из-за этого они имеют сродство к атомам или молекулам с пониженной электронной плотностью, которые называются электрофилами («тяготеющими к электрону»). Взаимодействие нуклеофила и электрофила сводится к перемещению электронов с образованием новых связей и (или) разрушением старых.

Важным с точки зрения токсиколога электрофилом является N-ацетил-*п*-бензохинонимин (рис. 12.4). Этот метаболит парацетамола образуется в случаях, когда нормальный эндогенный процесс инактивации, включающий конъюгацию с глюкуроновой кислотой и сульфатом, не справляется с нагрузкой (гл. 34). Атом углерода в молекуле N-ацетил-*п*-бензохинонимина, соседний с карбонильной группой (углерод, образующий двойную связь с кислородом), является сильным

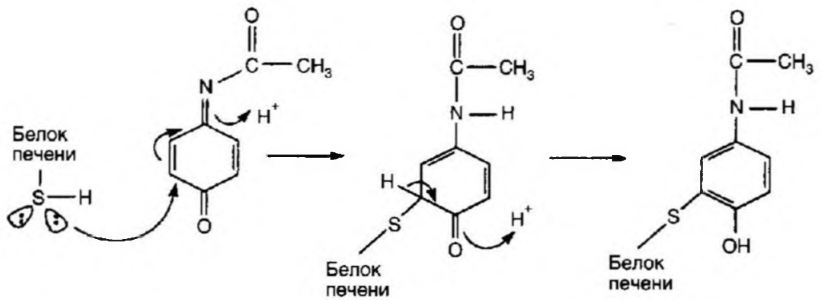


Рисунок 12.4. Реакция остатков цистеина белков печени с N-ацетил-*п*-бензохинонимином с образованием 3-(цистеин-S-ил)-ацетил-*п*-аминофенола.

электрофилом и взаимодействует с нуклеофильной сульфгидрильной группой остатков цистеина белков печени. В результате реакции образуется соединение молекулы парацетамола с белком, инактивирующее белок. Схема реакции приведена на рис. 12.4.

Чтобы охарактеризовать взаимодействие нуклеофилов и электрофилов на качественном уровне, используют термины «сильный» и «слабый». Заряд на молекуле сильного нуклеофила или электрофила имеет высокую плотность, то есть высокое отношение заряда к радиусу молекулы. Пример сильного нуклеофила — небольшой по размеру атом фтора, сильного электрофила — ион кальция.

В молекулах слабых нуклеофилов и электрофилов заряд распределен в большем объеме и отношение заряда к радиусу невелико. Причинами этого могут быть большой размер атома или распределение заряда в молекуле между несколькими атомами. Примерами слабого нуклеофила и электрофила являются соответственно атом серы и ион свинца Pb^{2+}.

Сильные нуклеофилы преимущественно реагируют с сильными же электрофилами, слабые — со слабыми. Например, при отравлении фтором (гл. 101) одним из главных токсических эффектов является гипокальциемия, вызванная активным взаимодействием ионов фтора (сильные нуклеофилы) и кальция (сильные электрофилы). Напротив, ионы свинца (слабые электрофилы) эффективно связываются антидотами — комплексообразующими препаратами димеркапролом (гл. А23) и сукцимером (гл. А24), содержащими атомы серы.

Функциональные группы

Концепция функциональных групп является, возможно, одной из самых важных в органической химии. Функциональная группа — это атом или группа атомов, обладающие определенными свойствами и сообщающие эти свойства той молекуле, частью которой они являются. Примерами могут быть остатки насыщенных и ненасыщенных углеводородов, спиртов, карбоновых кислот и тиолов. Химические свойства разных молекул, содержащих одну и ту же функциональную группу, обычно близки, так как определяются именно ею, а не остальной функционально неактивной частью молекулы (часто называемой заместителем).

Углеводороды, как видно из их названия, состоят только из атомов углерода и водорода. В молекулах насыщенных углеводородов (алканов) есть только одинарные связи между атомами углерода. Ненасыщенные углеводороды могут содержать двойные (алкены) и тройные (алкины) связи. Для токсикологии алкины представляют лишь небольшой интерес.

Гидроксильная (OH) группа, входящая в состав спиртов, придает молекуле полярность и тем самым высокую растворимость в воде и других полярных растворителях. Спирты обычно оказывают угнетаю-

шее действие на ЦНС. Молекулы спиртов могут выступать в качестве нуклеофилов. Например, этанол реагирует с кокаином, образуя кокаэтилен (рис. 12.5; см. также гл.74).

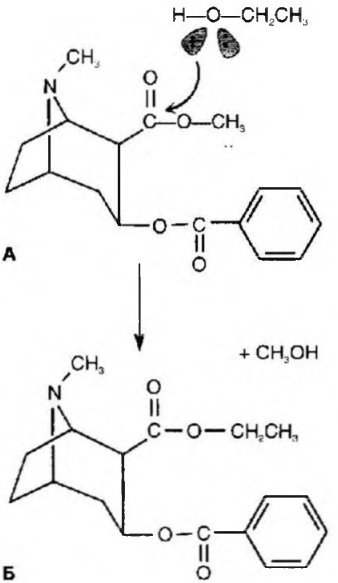


Рисунок 12.5. Реакция кокаина с этанолом (А) с образованием кокаэтилена и метанола (Б).

Карбоновые кислоты содержат функциональную гидроксильную группу COOH. Гидроксильные группы придают молекулам свойства кислот с pK_a в диапазоне от 4 до 5, в зависимости от молекулы-заместителя. При повышении содержания карбоновых кислот увеличивается величина анионного интервала при метаболическом ацидозе независимо от того, являются кислоты эндогенными или экзогенными. Примеры эндогенных кислот — β-оксимасляная и молочная кислоты, а экзогенных — муравьиная кислота (образуется при метаболизме метанола), гликолевая, глиоксиловая и щавелевая кислоты (образуются при метаболизме этиленгликоля).

Тиолы содержат атом серы, обычно реагирующий как нуклеофил. Содержащий серу ацетилцистеин участвует в регенерации фермента глутатионредуктазы и реагирует непосредственно с N-ацетил-*п*-бензохинонимином, способствуя нейтрализации этого токсичного вещества. Атомы серы, входящие в состав антидотов димеркапрола и сукцимера, очень эффективно образуют комплексные соединения с электрофильными ионами тяжелых металлов.

Включение спиртовой группы сильно изменяет биохимические свойства молекулы. Так, молекулы метана, этана и пропана в биологических системах не окисляются. После включения в них одной или нескольких гидроксильных групп, приводящего к образованию спиртов, эти молекулы легко окисляются с помощью алкогольдегидрогеназы (рис. 12.6).

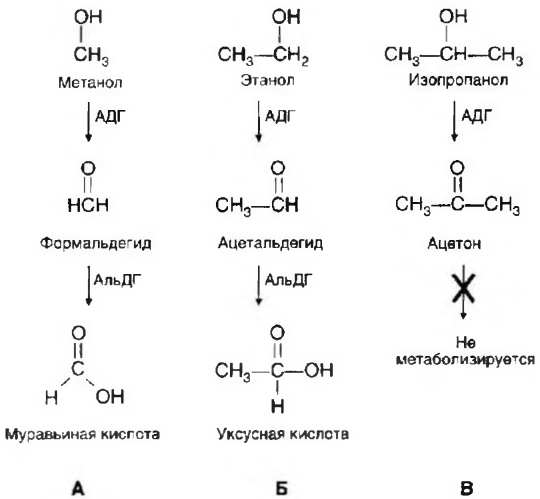


Рисунок 12.6. Механизм окисления метанола (А), этанола (Б) и изопропанола (В). Видно, что ацетон в дальнейшем in vivo не окисляется. АДГ — алкогольдегидрогеназа; АльДГ — альдегиддегидрогеназа.

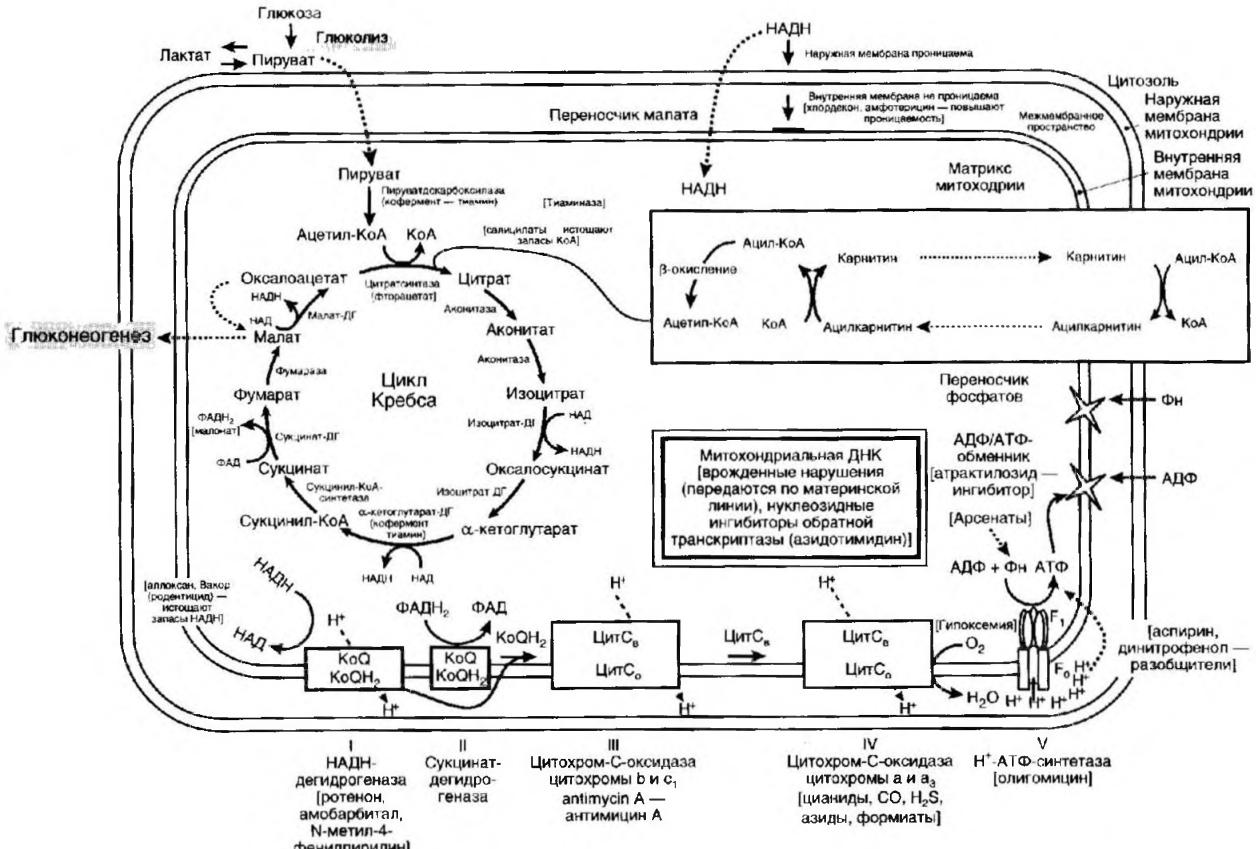
Глава 13
Основы биохимии

Токсичные вещества могут нарушать обменные процессы, вызывать органическое повреждение клеток или действовать на уровне генома. Для многих таких веществ установлены конкретные точки приложения в обменных процессах (рис. 13.1), хотя механизмы повреждения клеток часто остаются неизвестными.

Повреждающее действие токсина зависит от многих факторов, в том числе особенностей его всасывания, распределения и элиминации, активации и инактивации, точки приложения и способности проникать через мембраны. Точками приложения токсинов могут быть активные центры ферментов, клеточные рецепторы, ДНК и липиды клеточных мембран. От способа проникновения токсина в организм иногда зависит, какой орган будет повреждаться больше всего. Например, при ингаляции многих токсинов преимущественно страдают легкие, при попадании едких веществ внутрь — органы ЖКТ, при наружном действии — кожа. Наконец, способность токсинов проникать в некоторые органы связана с pK_a этих токсинов (примеры — плавиковая кислота и салицилаты) или наличием специфических механизмов их захвата (примеры — α-аманитин и паракват).

Действие на организм одних ксенобиотиков может изменяться при одновременном приеме других. Такого рода взаимодействия могут быть либо фармакодинамическими, либо фармакокинетическими. Фармакодинамические взаимодействия наблюдаются, если действие одного ксенобиотика усиливает или ослабляет эффект другого. Фармакокинетические взаимодействия связаны с влиянием одного ксенобиотика на всасывание, распределение и элиминацию другого, и как следствие — на его сывороточную концентрацию.

Рисунок 13.1. Образующийся в процессе гликолиза пируват поступает в митохондрии, где превращается в ацетил-КоА. Вторым источником ацетил-КоА служит β-окисление жирных кислот. Ацетил-КоА вступает в цикл Кребса. Восстанавливающие соединения, в форме НАДН или флавинадениндинуклеотида, служат донорами электронов для цепи цитохромов, начинающейся с НАДН-дегидрогеназы. Эти реакции обеспечивают использование энергии, высвобождающейся в ходе транспорта электронов по дыхательной цепи, для синтеза АТФ. В конечном счете электроны передаются на кислород, в ходе взаимодействия которого с протонами образуется вода. В квадратных скобках приведены токсины и другие факторы, подавляющие энергетический метаболизм в митохондриях. ДГ — дегидрогеназа; KoQ — кофермент Q; ФАД — флавинадениндинуклеотид; $Ф_н$ — неорганический фосфат; $ЦитС_в$ — восстановленный цитохром С; $ЦитС_о$ — окисленный цитохром С; F_1, F_0 — белковые субъединицы, ответственные за фосфорилирование.


Глюкоза
Глюколиз
Лактат
Пируват
НАДН
Наружная мембрана проницаема
Внутренняя мембрана не проницаема (хлордекон, амфотерицин — повышают проницаемость)
Цитозоль
Переносчик малата
Межмембранное пространство
Наружная мембрана митохондрии
Внутренняя мембрана митохондрии
Матрикс митохондрии
Пируват
Пируватдекарбоксилаза (кофермент — тиамин)
[Тиаминаза]
НАДН
Ацетил-КоА
КоА
[салицилаты истощают запасы КоА]
Оксалоацетат
НАДН
НАД
Малат-ДГ
Цитратсинтаза (фторацетат)
Цитрат
Аконитаза
Малат
Глюконеогенез
Аконитат
Аконитаза
Фумараза
Цикл Кребса
Фумарат
Изоцитрат
ФАДН2 [малонат]
Сукцинат-ДГ
ФАД
Изоцитрат-ДГ
НАД
НАДН
Сукцинат
Оксалосукцинат
Сукцинил-КоА-синтетаза
Изоцитрат ДГ
Сукцинил-КоА
α-кетоглутарат-ДГ (кофермент тиамин)
α-кетоглутарат
НАДН
НАД
[аллоксан, Вакор (родентицид) — истощают запасы НАДН]
НАДН
НАД
H+
ФАДН2
ФАД
KoQ
KoQH2
KoQ
KoQH2
ЦитСв
ЦитСо
ЦитСв
ЦитСв
ЦитСо
[Гипоксемия]
O2
H2O
H+
H+
H+
H+
H+
H+
H+
Ацил-КоА
β-окисление
Карнитин
Карнитин
Ацил-КоА
Ацетил-КоА
КоА
Ацилкарнитин
Ацилкарнитин
КоА
Переносчик фосфатов
Фн
АДФ/АТФ-обменник [атрактилозид — ингибитор]
АДФ
[Арсенаты]
АДФ + Фн
АТФ
F1
Fo
[аспирин, динитрофенол — разобщители]
Митохондриальная ДНК [врожденные нарушения (передаются по материнской линии), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (азидотимидин)]
I НАДН-дегидрогеназа [ротенон, амобарбитал, N-метил-4-фенилпиридин]
II Сукцинат-дегидрогеназа
III Цитохром-С-оксидаза цитохромы b и c1 antimycin A — антимицин А
IV Цитохром-С-оксидаза цитохромы a и a3 [цианиды, CO, H2S, азиды, формиаты]
V H+-АТФ-синтетаза [олигомицин]

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ МЕТАБОЛИЗМА ТОКСИНОВ

Способность к инактивации и выведению эндогенных и экзогенных токсинов играет важнейшую роль в обеспечении гомеостаза и обменных процессов у всех живых существ. Типичный пример — инактивация цианида, сильнейшего клеточного яда, который достаточно часто встречается в природе и образуется в ходе некоторых нормальных метаболических процессов. У млекопитающих он инактивируется ферментом тиосульфатсульфидтрансферазой, который переносит сульфид с тиосульфата на цианид, переводя последний в существенно менее токсичный и выводящийся почками тиоцианат.

Ферменты, инактивирующие липофильные токсины, в частности изоферменты цитохрома P450, встроены в липидные мембраны эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. Другие ферменты локализованы в цитозоле.

Чаще всего в результате метаболизма токсин инактивируется и выводится из организма. Однако иногда продукт метаболизма оказывается еще более токсичным, чем исходное вещество, то есть происходит так называемая метаболическая активация. Одно и то же вещество может подвергаться нескольким метаболическим превращениям, причем одни из них приводят к его инактивации, а другие — к активации.

Вероятность того, что тот или иной токсин будет претерпевать метаболические превращения, зависит от его химической природы. Ионизирующиеся соединения, например карбоновые кислоты, плохо проникают через липидные мембраны. Поэтому они почти не всасываются, а если все-таки попадают в организм, то быстро выводятся почками. Летучие вещества, например дихлорметан, быстро удаляются легкими. Все такие вещества почти не подвергаются метаболизму. В то же время неполярные липофильные токсины для выведения из организма должны быть превращены в более водорастворимые соединения.

В большинстве случаев метаболизм ксенобиотиков осуществляется в две фазы. В ходе I фазы к липофильному веществу присоединяются функциональные группы, превращающие его в химически активный метаболит. В ходе II фазы происходит конъюгация продукта I фазы с молекулами, придающими ему бóльшую растворимость в воде, снижающими его токсичность и облегчающими выведение из организма. Некоторые вещества претерпевают только первую или только вторую фазу метаболизма.

Общие сведения об окислительных процессах

Многие метаболические реакции, в том числе направленные на инактивацию токсинов, сводятся к окислению или восстановлению углерода. Окисление состоит в переносе электрона с субстрата на электрофильный акцептор. При этом субстрат окисляется, а акцептор восстанавливается. В таких окислительно-восстановительных реакциях

обычно участвуют кофакторы, например НАДФН/НАДФ или НАДН/НАД. Эти нуклеотиды постоянно переходят из восстановленной формы (НАДФН, НАДН) в окисленную (НАДФ, НАД) и обратно.

В процессе катаболизма энергетических субстратов на НАД перебрасываются электроны, в результате чего он восстанавливается до НАДН. Далее НАДН переносится в митохондрии, где электроны через систему цитохромов переносятся на кислород. В результате происходит восстановление молекулярного кислорода, образование АТФ и регенерация НАД.

I фаза метаболизма

В этой фазе протекают главным образом окислительные реакции с присоединением групп, облегчающих конъюгацию во время II фазы. К таким группам относятся гидроксильные (OH), сульфгидрильные (SH), альдегидные (COH), карбоксильные (COOH) и аминогруппы (NH_2). Бóльшая часть ключевых ферментов, опосредующих окислительные реакции I фазы метаболизма, относятся к изоферментам цитохрома P450, часто обозначаемым CYP (от англ. cytochrome P450). Шесть из этих изоферментов (IA2, IIC9, IIC19, IID6, IIE1 и IIIA4, табл. 13.1) катализируют 90% всех реакций окисления ксенобиотиков. Относительное содержание этих изоферментов в печени: IIIA4 — 40—55%; IID6 — 30%; IIC9 и IIC19 — 10—20%; IIE1 — 7%; IA2 — 2%.

Избирательность действия этих изоферментов определяется молекулярным строением, зарядом и физико-химическими характеристиками их субстратов. Например, изоферменты подсемейства IA наиболее специфичны к плоским полиароматическим соединениям типа бензпирена. Изоферменты подсемейства IIE активнее всего взаимодействуют с низкомолекулярными гидрофильными веществами, а изофермент IIIA4 — с липофильными соединениями. Субстратами изофермента IIC9 обычно являются слабые кислоты, а изофермента IID6 — слабые основания. Многие изоферменты обладают стереоспецифичностью. Поскольку же некоторые ксенобиотики являются рацемическими смесями (то есть смесями из нескольких стереоизомеров), их метаболизм может быть опосредован несколькими изоферментами с разным сродством и разной скоростью реакций. Так, R-варфарин метаболизируется с участием изоферментов IIIA4 и IA2, а S-варфарин — с участием изофермента IIC9.

Активность изоферментов цитохрома P450 у разных людей различна, что связано с полиморфизмом соответствующих генов. В результате способность к метаболизму разных ксенобиотиков, а следовательно, и к обезвреживанию ядов у человека подвержена значительным индивидуальным различиям. Эти различия часто называют идиосинкразическими, хотя на самом деле они, видимо, связаны с индивидуальными особенностями генома. По скорости метаболизма ксенобиотиков различают лиц с нормальным, медленным и быстрым метаболизмом.

Таблица 13.1. Характеристики различных изоферментов цитохрома P450

Изофермент	IA2	IIC9	IIC19	IID6	IIE1	IIIA4
Относительное содержание в печени, % от всех изоферментов цитохрома P450	2%	10—20%		30%	7%	40—55%
Относительное содержание в энтероцитах	Мало	Мало	Мало	Мало	Мало	70%
Вклад данного изофермента в метаболизм лекарственных средств, % от общего числа метаболизируемых лекарственных средств	2—15%	10%		25—30%		50—60%
Органы (кроме печени), в которых имеется данный изофермент	Легкие, тонкая кишка, желудок	Слизистая носа, желудок, сердце, тонкая кишка	Слизистая носа, сердце, тонкая кишка	Легкие, тонкая кишка, сердце	Легкие, тонкая кишка	Слизистая носа, легкие, желудок, тонкая кишка
Полиморфизм[a]	Нет	Есть	Есть	Есть	Нет	Нет
Доля лиц с пониженной активностью данного изофермента						
Негры		1—2%	20%	2—8%		
Азиаты		1—2%	15—20%	< 1%		
Белые		1—3%	3—5%	5—10%		
Доля лиц с повышенной активностью данного изофермента						
Азиаты				1%		
Эфиопы				30%		
Северные европейцы				1—2%		
Южные европейцы				10%		

[a] Различия в активности фермента могут наблюдаться, даже если в графе «Полиморфизм» указано «Нет».

Наибольшим полиморфизмом обладают гены, кодирующие изоферменты IIC19 и IID6 (табл. 13.1).

Некоторые ксенобиотики не только служат субстратами для изоферментов цитохрома P450, но и могут активировать или инактивировать некоторые из них. Влиять на активность того или иного изофермента может даже такое вещество, которое не является его субстратом. Например, хинидин метаболизируется с участием изофермента IIIA4, но оказывает сильное ингибирующее влияние на изофермент IID6.

Все эти особенности определяют индивидуальные различия в метаболизме и действии ксенобиотиков. Например, неактивная форма лекарственного препарата у некоторых больных может плохо переходить в активную форму из-за врожденного медленного метаболизма или одновременного приема другого препарата, ингибирующего активирующий изофермент. Другой пример: концентрация препарата может не успевать достигать терапевтической из-за врожденного быстрого метаболизма или приема другого препарата, активирующего метаболизм первого препарата.

Активация и ингибирование изоферментов цитохрома P450

Чаще всего увеличение активности того или иного изофермента цитохрома P450 связано с усилением его синтеза вследствие повышения экспрессии соответствующего гена. В результате возрастает и скорость метаболизма окисляемых данным изоферментом ксенобиотиков. Поскольку в таких случаях усиление активации фермента обусловлено повышением его синтеза, последствия активации развиваются и исчезают не сразу, а через некоторое время после начала и окончания приема активирующего вещества.

Конкурентное ингибирование изофермента, обусловленное связыванием с его активным центром исходного вещества или его метаболита, проявляется уже через несколько часов после приема ксенобиотика. Сравнительно редко происходит необратимое ингибирование активного центра изофермента метаболитом аналога естественного субстрата. В таких случаях активность изофермента и скорость соответствующей реакции падают до тех пор, пока не будут синтезированы новые молекулы изофермента.

Отдельные изоферменты цитохрома P450

Изофермент IA2

Этот изофермент участвует в метаболизме примерно 15% лекарственных средств. Изоферменты семейства I активируются полициклическими ароматическими углеводородами, присутствующими в табачном дыме и жаренных на углях продуктах. Именно ферменты этого семейства ответственны за метаболическую активацию некоторых проканцерогенов, например бензпирена. Прием веществ, активируемых

изоферментами семейства I в ЖКТ, сопряжен с повышенным риском рака толстой кишки.

Изофермент IIIA4

Это основной изофермент печени: на его долю приходится 40—55% от всего количества изоферментов цитохрома P450 в этом органе. Кроме того, изофермент IIIA4 еще и основной изофермент слизистой кишечника. Таким образом, данный изофермент в значительной степени опосредует пресистемную элиминацию ксенобиотиков.

Изофермент IIIA4 участвует в метаболизме более 120 ксенобиотиков, в том числе 50—60% лекарственных средств — в частности, дигидропиридиновых антагонистов кальция, циклоспорина, цизаприда, многих опиоидов, большинства ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов). Хрестоматийный пример лекарственного взаимодействия, затрагивающего данный изофермент, — удлинение интервала QT и спонтанная желудочковая тахикардия при совместном приеме терфенадина или астемизола с кетоконазолом или эритромицином. Как выяснилось, кетоконазол ингибирует изофермент IIIA4, что приводит к увеличению сывороточной концентрации терфенадина в 15—72 раза. По той же причине биофлавоноиды грейпфрутового сока могут снизить скорость метаболизма некоторых ксенобиотиков в 5—12 раз. Ген изофермента IIIA4 не обладает полиморфизмом, однако активность изофермента у разных людей сильно различается.

Изофермент IID6

Примерно треть всех изоферментов цитохрома P450 у человека относятся к семейству II. За кодирование изоферментов этого семейства отвечают 76 аллелей — ни у каких других изоферментов такого полиморфизма нет. К субстратам изофермента IID6 относятся 25% лекарственных средств, в том числе 50% нейролептиков. Иногда изофермент IID6 называют также дебризохингидролазой, поскольку он был впервые описан при изучении метаболизма гипотензивного препарата дебризохина.

Около 8% белых и 5% негров характеризуются медленным метаболизмом субстратов изофермента IID6. У больных со сниженным метаболизмом дебризохина пергексилин (антиангинальный препарат, выпускавшийся в Европе в 1980-х гг.) вызывал серьезное поражение печени и нейропатию. У некоторых больных со сниженной активностью изофермента IID6 фенформин вызывал тяжелый лактацидоз.

Изофермент IIE1

На этот изофермент приходится 7% всех изоферментов цитохрома P450 печени. Хотя свидетельств его значимого генетического полиморфизма нет, показано, что двукратное повышение риска рака носоглотки у курящих китайцев связано именно с наследственными изменениями данного изофермента. Связь с онкологическими заболева-

ниями установлена только для изоферментов IIE1 и IA2. Активность изофермента IIE1 возрастает под действием целого ряда веществ, в том числе этанола, фенобарбитала, изониазида, фенитоина и табачного дыма. При активации изофермента IIE1 усиливается гепатотоксическое действие метаболитов четыреххлористого углерода и бромбензола (гл. 26). При метаболизме субстратов изофермента IIE1, в том числе четыреххлористого углерода, этанола, парацетамола, паранитрофенола, анилина, N-нитрозометиламина высвобождается значительное количество свободных радикалов и других активных веществ. В результате усиливается перекисное окисление липидов и образуются различные комплексы с клеточными макромолекулами (гл. 26). При быстром увеличении сывороточной концентрации этанола происходит ингибирование изофермента IIE1. Это приводит к снижению метаболизма некоторых лекарственных средств, в частности парацетамола и метадона, при этом концентрация последнего в головном мозге возрастает. При постоянном приеме этанола, напротив, активность изофермента IIE1 повышается и метаболизм этанола усиливается.

Изофермент IIC9

Это наиболее распространенный изофермент подсемейства IIC. В печени на него приходится 15% от общего содержания всех изоферментов цитохрома P450. Для изофермента IIC9 характерен полиморфизм: у 1—3% белых и 2% представителей других рас его активность снижена. Изофермент IIC9 отвечает за метаболизм S-варфарина — наиболее активного изомера варфарина. Поэтому у лиц с пониженной активностью изофермента IIC9 варфарин чаще вызывает кровотечения.

II фаза метаболизма

Во время II фазы метаболизма происходят реакции синтеза, в ходе которых продукты реакций I фазы конъюгируются с различными эндогенными молекулами — глюкуроновой кислотой, глутатионом, сульфатом и некоторыми аминокислотами, в частности глицином, глутаминовой кислотой и таурином. В ходе конъюгации ксенобиотики окончательно инактивируются и становятся водорастворимыми, благодаря чему в дальнейшем выводятся из организма. Основная часть реакций II фазы метаболизма осуществляется в цитозоле и протекает быстрее, чем реакции I фазы.

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ТОКСИНОВ

Ложные субстраты

Некоторые токсины ошибочно принимаются некоторыми ферментами за естественные субстраты. Пример — токсическое действие роден-

тицида фторацетата натрия, которое связано с его включением в цикл Кребса (рис. 13.1).

Образование токсинов в процессе метаболизма

Иногда токсическое действие оказывают метаболиты ксенобиотиков, образующиеся в организме. Высокоактивные метаболиты оказывают токсическое действие непосредственно в месте образования. Поскольку бóльшая часть ксенобиотиков метаболизируется в гепатоцитах, чаще всего повреждается именно печень. Возможны поражения и других органов, способных к метаболизму ксенобиотиков: легких, кожи, почек, ЖКТ и даже слизистой носа. Например, при передозировке парацетамола в чрезмерных количествах образуется его крайне активный метаболит, N-ацетил-*п*-бензохинонимин, вызывающий повреждение гепатоцитов (гл. 34). Одновременно может развиться острый канальцевый некроз, так как в клетках почечных канальцев из парацетамола под действием циклооксигеназы образуется высокоактивный радикал полухинонимин.

Иногда токсичные метаболиты образуются в одних органах, а действуют на другие. Примером может быть цианид, образующийся в гепатоцитах в ходе метаболизма ацетонитрила (компонента жидкостей для смывания лака).

Образование свободных радикалов

Свободным радикалом называется частица (атом или молекула), имеющая неспаренный электрон. Такие частицы отличаются чрезвычайно высокой химической активностью, направленной на присоединение недостающего электрона. К числу свободных радикалов относятся супероксидный радикал ($O_2^{\cdot-}$) и гидроксильный радикал ($HO^{\cdot}$). Распространенным источником свободных радикалов служит перекись водорода. Свободные радикалы особенно разрушительно действуют на клетки, когда запускают цепные реакции. Примером может быть свободнорадикальная атака полиненасыщенных жирных кислот клеточных мембран, запускающая перекисное окисление липидов. При этом происходит отрыв электрона от углерода метиленовой группы. На углеродном атоме остается неспаренный электрон, то есть формируется липидный радикал. Этот липидный радикал может сам атаковать остатки других полиненасыщенных жирных кислот — начинается цепная реакция, завершающаяся разрушением клеточной мембраны. Продукты распада мембран запускают воспалительную реакцию в тканях, что еще больше усугубляет их повреждение.

В реакциях образования свободных радикалов кислорода часто участвуют переходные металлы. Ниже в качестве примера приведено образование гидроксильного радикала. На первом этапе (А) к кислороду присоединяется электрон и образуется супероксидный радикал. Затем (Б) этот высокореакционный радикал присоединяет два иона водорода

и еще один электрон с образованием перекиси водорода. Наконец, в присутствии иона переходного металла (например, железа) перекись водорода может различными путями распадаться с выделением гидроксильного радикала (В). Точками обозначены характерные для свободных радикалов неспаренные электроны.

(А) $O_2 + e^- \rightarrow O_2^-$.

(Б) $O_2^- + 2H^+ + e^- \rightarrow H_2O_2$.

(В) $H_2O_2 + Fe^{2+} O_2^- \rightarrow Fe^{3+} O_2 + OH^- + HO\cdot$ (реакция Хабера—Вайса).

$H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} OH^- + HO\cdot$ (реакция Фентона).

Нарушение процессов энергообеспечения

Вмешательство в энергообеспечение клеточных функций — один из самых опасных токсических эффектов. Непосредственным источником энергии для всех энергозависимых процессов в организме, включая анаболизм, активный транспорт и поддержание целости клеточных мембран, служат молекулы с высокоэнергетическими фосфатными связями, чаще всего АТФ. Если образование либо использование АТФ нарушается, клетка быстро утрачивает способность к нормальному функционированию и погибает. Поэтому основной целью многих метаболических процессов является обеспечение энергетических потребностей клетки. Значительное количество таких процессов направлено на то, чтобы хранить энергию в виде гликогена и жиров, а при необходимости мобилизовать эту энергию. Для клеток головного мозга и эритроцитов единственным источником образования АТФ является глюкоза. Клетки других тканей могут использовать кетоновые тела и жирные кислоты.

Глава 14

Медиаторная передача

Хотя многие токсины действуют на медиаторную передачу, лишь в редких случаях они обладают единственным механизмом действия. В связи с этим вещества, которые упоминаются в этой главе, могут рассматриваться и в других разделах данной книги.

МЕМБРАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ И МЕДИАТОРНАЯ ПЕРЕДАЧА

Мембранные потенциалы, ионные каналы и проведение нервного импульса

У человека описаны сотни разновидностей ионных каналов для Na^+, Cl^-, Ca^{2+} и K^+. Большинство этих каналов относятся либо к потенциалчувствительным (открывающимся или закрывающимся при изменении мембранного потенциала), либо к хемочувствительным (открывающимся или закрывающимся при связывании со специфическим лигандом, например медиатором).

Потенциал действия возникает, когда мембрана нейрона деполяризуется до критического уровня. При этом возникает активация быстрых натриевых каналов и деполяризация быстро нарастает. Далее натриевые каналы инактивируются, из клетки выходит K^+ (иногда также входит Cl^-) и наступает реполяризация. Потенциал действия вызывает деполяризацию до критического уровня соседнего участка мембраны, в этом участке снова возникает потенциал действия и т. д. Так потенциал действия распространяется по нервному волокну.

Высвобождение медиаторов

В нервных окончаниях содержатся химические вещества — медиаторы. В ответ на потенциал действия медиатор высвобождается в синаптическую щель и связывается со своими рецепторами на постсинаптической мембране, вызывая их активацию. Постсинаптическая мембрана может принадлежать другому нейрону или клетке эффекторного органа, например гладкомышечной клетке.

Везикулярный транспорт медиаторов

Специальная система везикулярного захвата переносит медиаторы (или их предшественники) из цитоплазмы в пузырьки. Поскольку pH внутри пузырьков ниже, чем в цитоплазме, медиаторы в пузырьках ионизируются и уже не могут выйти обратно. Увеличение pH в пузырьках

приводит к выходу медиаторов в цитоплазму. Так, эффект амфетаминов обусловлен тем, что они проникают внутрь пузырьков, связывают свободные протоны и тем самым увеличивают pH; в результате медиаторы-моноамины высвобождаются в цитоплазму нервного окончания.

Захват медиаторов

В большинстве случаев кратковременность действия медиатора на постсинаптические рецепторы обусловлена тем, что из постсинаптической щели медиатор быстро захватывается нейронами или глиальными клетками. Опосредующие этот захват переносчики отличаются от тех, которые отвечают за транспорт медиаторов из цитоплазмы в пузырьки, — они могут осуществлять перенос в любом направлении и не столь специфичны к переносимому соединению.

Постсинаптическое возбуждение и торможение

Возбуждающие медиаторы обычно вызывают деполяризацию постсинаптической мембраны за счет усиления входа Na^+ или Ca^{2-} или снижения выхода K^+. Если деполяризация достигает критического уровня, возникает потенциал действия. Тормозные медиаторы повышают вход Cl^- или выход K^+; и то, и другое приводит к гиперполяризации и отдалению мембранного потенциала от критического уровня.

Регуляция высвобождения медиаторов

Рецепторы имеются не только на постсинаптической мембране, но и на пресинаптическом окончании. Активация таких пресинаптических рецепторов может приводить как к снижению, так и к повышению высвобождения медиатора. В первом случае говорят о пресинаптическом торможении. Если на пресинаптические рецепторы действует тот же медиатор, который выделяется из пресинаптического окончания, то такие рецепторы называют ауторецепторами.

АЦЕТИЛХОЛИН

Ацетилхолин — один из распространенных медиаторов в центральной и периферической нервной системе (рис. 14.1). В ЦНС он обнаруживается как в спинном, так и в головном мозге. В частности, описаны холинергические волокна, диффузно иннервирующие кору головного мозга. В периферической нервной системе ацетилхолин обеспечивает передачу в нервно-мышечном и вегетативных синапсах.

Синтез, высвобождение и инактивация

Ацетилхолин синтезируется из ацетил-КоА и холина (рис. 14.2). В синаптической щели под действием АХЭ ацетилхолин распадается на холин и уксусную кислоту. Псевдохолинэстераза (холинэстераза плазмы) не принимает участия в распаде ацетилхолина в синаптической

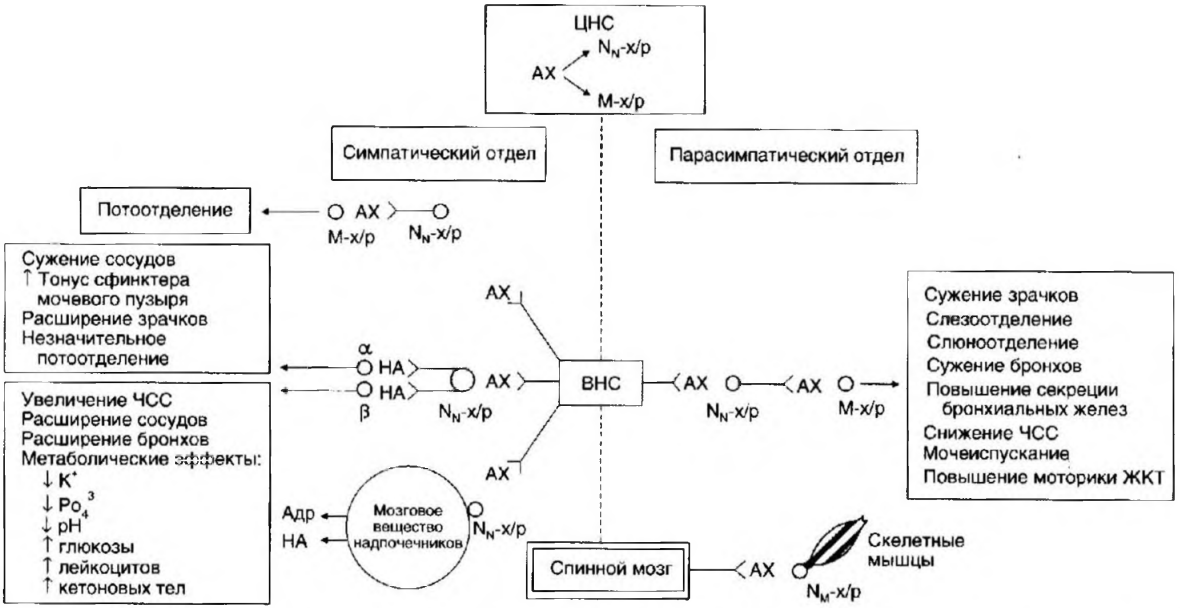


Рисунок 14.1. Холинергическая передача в центральной и периферической нервной системе. Ацетилхолин действует на N-холинорецепторы и М-холинорецепторы. N-холинорецепторы делятся на нейрональные (на нейронах ЦНС и постганглионарных вегетативных нейронах) и мышечные (на скелетных мышцах). М-холинорецепторы имеются в ЦНС и на органах, иннервируемых парасимпатическими преганглионарными волокнами, а также на потовых железах, иннервируемых симпатическими холинергическими волокнами. Существуют несколько подтипов М-холинорецепторов. При активации N-холинорецепторов постганглионарных симпатических нейронов из этих нейронов высвобождается норадреналин, а при активации N-холинорецепторов клеток мозгового вещества надпочечников — в основном адреналин. Эти катехоламины, в свою очередь, действуют на α- и β-адренорецепторы. Адр — адреналин; АХ — ацетилхолин; ВНС — вегетативная нервная система; НА — норадреналин; М-х/р — М-холинорецепторы; N_M-х/р — мышечные N-холинорецепторы; N_N-х/р — нейрональные N-холинорецепторы.

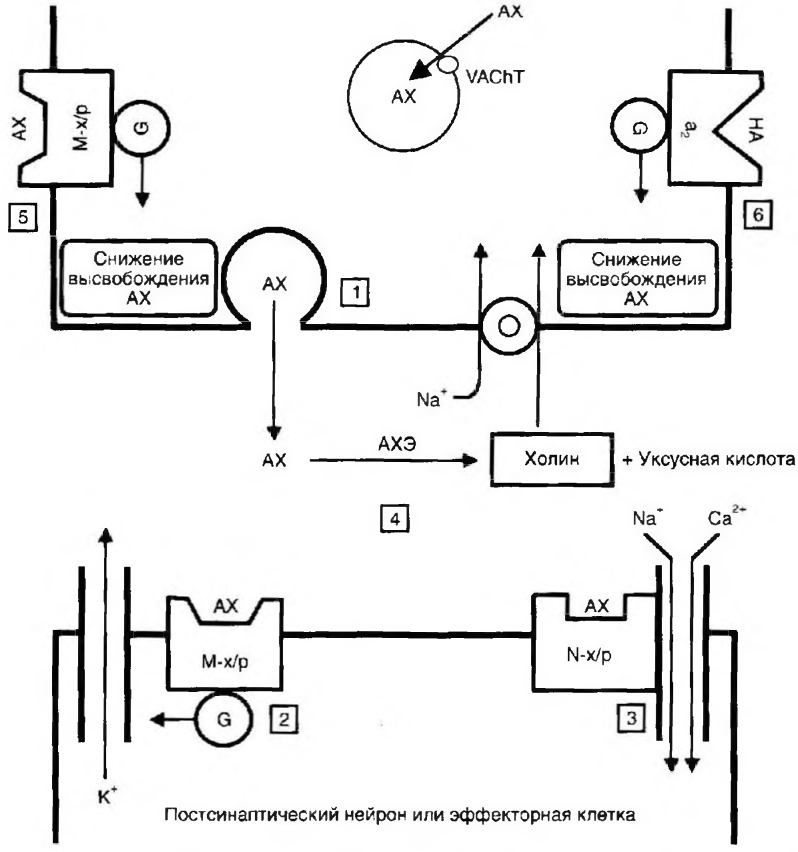


Рисунок 14.2. Холинергический синапс. Активация постсинаптических М-холинорецепторов может вызывать гиперполяризацию постсинаптической мембраны вследствие опосредуемого G-белками усиления выхода K^+ из клетки (разные подтипы М-холинорецепторов связаны с разными G-белками; приведенный здесь G-белок, вызывающий открывание калиевого канала, — лишь один из них). Активация постсинаптических N-холинорецепторов вызывает деполяризацию постсинаптической мембраны — обычно вследствие входа в клетку Na^+, но в некоторых нейронах — входа Ca^{2+}. Стимуляция пресинаптических М-холинорецепторов и α_2-адренорецепторов снижает высвобождение АХ за счет снижения концентрации Ca^{2+} в цитоплазме. Приведенные в табл. 14.1 вещества могут повышать или снижать высвобождение АХ [1], активировать или блокировать постсинаптические М-холинорецепторы [2] либо N-холинорецепторы [3], ингибировать АХЭ [4]. К снижению высвобождения АХ может приводить активация пресинаптических М-холинорецепторов (ауторецепторов) [5] или пресинаптических α_2-адренорецепторов (гетерорецепторов) [6], а к повышению высвобождения АХ, напротив, блокирование этих рецепторов. Пресинаптические α_2-адренорецепторы найдены на окончаниях парасимпатических постганглионарных нейронов. АХ — ацетилхолин; НА — норадреналин; G — G-белок; М-х/р — М-холинорецептор; N-х/р — N-холинорецептор; VAChT — везикулярный переносчик ацетилхолина.

щели, но инактивирует некоторые ксенобиотики, например кокаин и суксаметония хлорид.

Холинорецепторы

Ацетилхолин действует на два типа рецепторов: N-холинорецепторы (никотинчувствительные) и М-холинорецепторы (мускаринчувствительные) (рис. 14.1 и 14.2).

N-холинорецепторы

Эти рецепторы имеются в ЦНС (главным образом в спинном мозге), на постганглионарных вегетативных нейронах (как симпатических, так и парасимпатических) и в нервно-мышечных синапсах.

М-холинорецепторы

Эти рецепторы имеются в ЦНС (главным образом в головном мозге) и в органах, иннервируемых постганглионарными парасимпатическими нейронами. Кроме того, М-холинорецепторы имеются в синапсах, образованных холинергическими симпатическими волокнами на потовых железах (рис. 14.2).

Вещества, действующие на холинергическую передачу

Примеры таких веществ приведены в табл. 14.1.

БИОГЕННЫЕ АМИНЫ

К биогенным аминам относятся норадреналин, адреналин, дофамин и серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ). Свойства систем медиаторной передачи, в которых используются эти вещества, во многом сходны. В частности, синтез, везикулярный транспорт, хранение в пузырьках, обратный захват и инактивация этих медиаторов протекают с участием одинаковых ферментов и структурно очень близких белков-переносчиков.

Норадреналин и адреналин

Норадреналин содержится в постганглионарных симпатических нейронах (рис. 14.3) и в нейронах ЦНС. В стволе головного мозга обнаружены нейроны, содержащие адреналин. Надпочечники, представляющие собой измененные симпатические ганглии, в ответ на активацию расположенных на них N-холинорецепторов высвобождают адреналин и, в меньших количествах, норадреналин.

Синтез, высвобождение и обратный захват

Этапы синтеза катехоламинов приведены на рис. 14.3. Лимитирующей реакцией этого синтеза является гидроксилирование тирозина. Катализирующий эту реакцию фермент тирозингидроксилаза (тирозин-3-

Таблица 14.1. Некоторые вещества, действующие на холинергическую передачу

Холиномиметики	Холинолитики
Стимуляторы выброса ацетилхолина	N-холиноблокаторы
Альфа$_2$-адреноблокаторы[а]	Альфа-бунгаротоксин[в]
Аминопиридины	Галламин
Гуанидин	Гексаметоний
Карбахол	Кониин
Яд паука черная вдова	Лобелин
Ингибиторы АХЭ	Мекамиламин
Галантамин	Недеполяризующие миорелаксанты
Карбаматные инсектициды	Никотин
Метрифонат	Суксаметония хлорид[б]
Неостигмин	Триметафана камсилат
Пиридостигмин	Цитизин
Ривастигмин	Вещества, подавляющие межнейронную передачу
Такрин	Галантамин
Физостигмин	Такрин
Фосфорорганические инсектициды	Физостигмин
Эдрофоний	M-холиноблокаторы
Эхотиофат	Амантадин
N-холиностимуляторы	Атропин
Карбахол	Бензатропин
Кониин	Глутетимид
Лобелин	Дизопирамид
Никотин	Карбамазепин
Суксаметония хлорид (в начале)[б]	Клозапин
Цитизин	Орфенадрин
Вещества, облегчающие межнейронную передачу	Прокаинамид
Ингаляционные анестетики	Скополамин
Кетамин	Тригексифенидил
Глюкокортикоиды	Трициклические антидепрессанты
Местные анестетики	Фенотиазины
Фенциклидин	Хинидин
Хлорпромазин	Циклобензаприн
Этанол	H_1-блокаторы
M-холиностимуляторы	Ингибиторы выброса ацетилхолина
Ареколин	Альфа$_2$-адреностимуляторы[г]
Бетанехол	Бета-нейротоксины аспидовых змей
Карбахол	Ботулотоксин
Метахолин	Гипермагниемия
Мускарин	Яды ямкоголовых змей
Пилокарпин	

[а] Альфа$_2$-адреноблокаторы усиливают выброс ацетилхолина из окончаний парасимпатических постганглионарных нейронов.

[б] Деполяризующий миорелаксант.

[в] Альфа-бунгаротоксин является представителем большого семейства α-нейротоксинов аспидовых змей, вызывающих паралич и смерть вследствие остановки дыхания.

[г] Альфа$_2$-адреностимуляторы подавляют выброс ацетилхолина из окончаний парасимпатических постганглионарных нейронов.

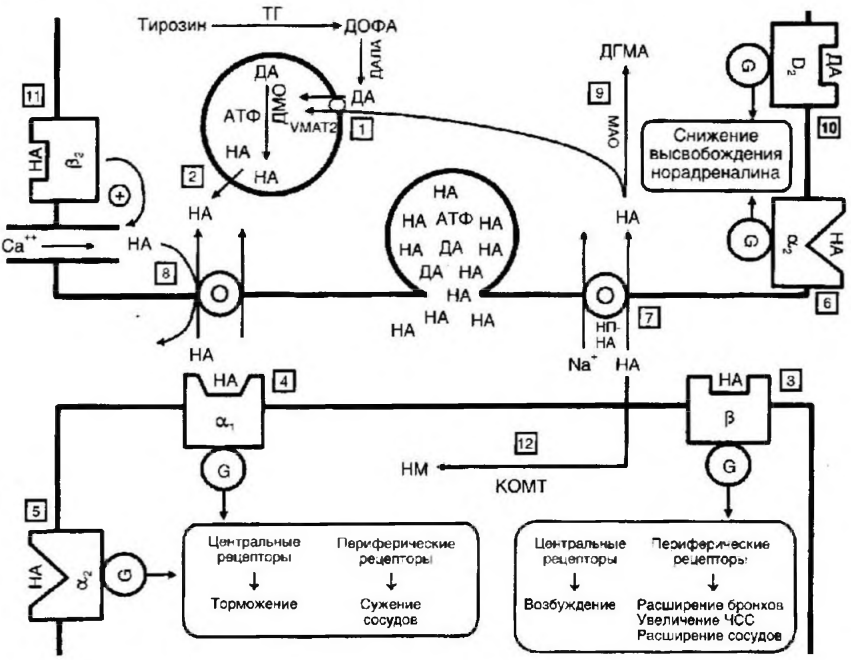


Рисунок 14.3. Адренергический синапс. Постсинаптическая мембрана может принадлежать либо эффекторной клетке, либо другому нейрону (в ЦНС). Приведены примеры эффектов, развивающихся при активации постсинаптических адренорецепторов. Перечисленные в табл. 14.2 и 14.3 вещества могут подавлять транспорт дофамина или норадреналина в пузырьки, опосредуемый переносчиком VMAT2 [1], усиливать выход норадреналина из пузырьков в цитоплазму [2], стимулировать или блокировать постсинаптические α- или β-адренорецепторы [3—5], изменять высвобождение норадреналина путем стимуляции или блокирования пресинаптических α_2-адренорецепторов (ауторецепторов) [6], дофаминовых D_2-рецепторов (гетерорецепторов) [10] или β_2-адренорецепторов (ауторецепторов) [11], подавлять обратный захват норадреналина [7], изменять направление переноса норадреналина (из цитоплазмы в синаптическую щель) путем повышения его концентрации в цитоплазме [8], подавлять инактивацию норадреналина путем ингибирования МАО [9] или катехол-О-метилтрансферазы (в адренергических нейронах активность катехол-О-метилтрансферазы мала) [12]. ДА — дофамин; ДАЛА — декарбоксилаза ароматических L-аминокислот; ДГМА — 3,4-дигидроксиминдальный альдегид; ДМО — дофамин-β-монооксигеназа; ДОФА — диоксифенилаланин; КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза; НА — норадреналин; НМ — норметанефрин; НП-НА — нейролеммальный переносчик норадреналина; ТГ — тирозингидроксилаза; G — G-белок; VMAT2 — везикулярный переносчик норадреналина.

монооксигеназа) ингибируется норадреналином по механизму отрицательной обратной связи. Примерно половина образующегося дофамина активно переносится из цитоплазмы в пузырьки, где под действием дофамин-β-монооксигеназы превращается в норадреналин. Ос-

тальной дофамин быстро дезаминируется. В клетках мозгового вещества надпочечников (и нейронов, медиатором которых служит адреналин) норадреналин выходит из пузырьков обратно в цитоплазму, где превращается в адреналин. Последний вновь захватывается пузырьками и хранится там до момента высвобождения.

Удаление норадреналина из синаптической щели осуществляется в основном путем обратного захвата с помощью специального белка-переносчика пресинаптической мембраны. Этот переносчик отличается высоким сродством к норадреналину, но может переносить и другие амины — дофамин, тирамин, ингибиторы МАО и амфетамины. Попавший в цитоплазму норадреналин может быть либо перенесен в пузырьки для хранения и повторного использования, либо быстро окислен МАО. В нейронах этот фермент препятствует чрезмерному повышению концентрации аминов в цитоплазме. МАО имеется также в печени и кишечнике, благодаря чему предупреждается поступление в системный кровоток больших количеств биологически активных аминов из пищи.

Адренорецепторы

Существуют два типа адренорецепторов — α- и β-адренорецепторы. Бета-адренорецепторы на основании чувствительности к различным стимуляторам и блокаторам делятся на 3 подтипа — β_1, β_2 и β_3. Периферические β_1-адренорецепторы содержатся в основном в сердце, β_2-адренорецепторы — в легких и сосудах, хотя небольшое их количество есть и в сердце. Активация пресинаптических β_2-адренорецепторов приводит к стимуляции выброса норадреналина. Бета$_3$-адренорецепторы имеются в жировой ткани, где участвуют в регуляции метаболических процессов. Активация α-адренорецепторов приводит, в частности, к ингибированию аденилатциклазы и снижению концентрации в клетке цАМФ, изменению активности ионных каналов, повышению концентрации в цитоплазме Ca^{2+} за счет образования инозитолтрифосфата и диацилглицерола. Самый известный эффект стимуляции периферических α_1-адренорецепторов — сужение сосудов. Активация пресинаптических α_2-адренорецепторов подавляет высвобождение норадреналина по механизму отрицательной обратной связи. На окончаниях постганглионарных парасимпатических волокон также имеются пресинаптические α_2-адренорецепторы, стимуляция которых снижает высвобождение ацетилхолина. Постсинаптические α_2-адренорецепторы найдены на некоторых сосудах, их активация приводит к вазоконстрикции.

Вещества, действующие на адренергическую передачу

Вещества, усиливающие адренергическую передачу или воспроизводящие ее эффекты, называют симпатомиметиками (табл. 14.2), ока-

Таблица 14.2. Симпатомиметики

- Адреностимуляторы
  - Бета-адреностимуляторы
    - Адреналин
    - Добутамин
    - Изопреналин
    - Норадреналин
    - Орципреналин
    - Ритодрин
    - Сальбутамол
    - Тербуталин
  - Альфа-адреностимуляторы
    - Адреналин
    - Алкалоиды спорыньи
    - Добутамин
    - Метоксамин
    - Норадреналин
    - Фенилэфрин
- Непрямые симпатомиметики
  - Амфетамины
  - Ингибиторы МАО
  - Кокаин
  - Метилфенидат
  - Пемолин
  - Пропилгекседрин
  - Тирамин
  - Фенметразин
  - Фенфлурамин
  - Фенциклидин
- Симпатомиметики смешанного действия
  - Дофамин
  - Мефентермин
  - Псевдоэфедрин
  - Фенилпропаноламин
  - Эфедрин
- Альфа$_2$-адреноблокаторы
  - Идазоксан
  - Йохимбин
- Блокаторы имидазолиновых рецепторов
  - Идазоксан
- Ингибиторы МАО
  - Изокарбоксазид
  - Клоргилин[а]
  - Линезолид
  - Метаболиты амфетамина
  - Моклобемид[а]
  - Паргилин
  - Селегилин[б]
  - Транилципромин
  - Фенелзин
- Ингибиторы обратного захвата норадреналина
  - Амфетамины
  - Атомоксетин
  - Бензатропин
  - Амфебутамон
  - Венлафаксин
  - Карбамазепин
  - Кокаин
  - Дифенгидрамин
  - Дулоксетин
  - Орфенадрин
  - Пемолин
  - Ребоксетин
  - Трамадол
  - Трициклические антидепрессанты
  - Тригексифенидил

[а] В небольших дозах избирательно ингибирует МАО А.

[б] В небольших дозах избирательно ингибирует МАО В.

зывающие противоположное действие — симпатолитиками (табл. 14.3). Симпатомиметики, непосредственно активирующие α- или β-адренорецепторы, называются адреностимуляторами, остальные — непрямыми симпатомиметиками.

Таблица 14.3. Симпатолитики

Альфа-адреноблокаторы
- Алкалоиды спорыньи
- Доксазозин
- Дроперидол
- Клозапин
- Лабеталол
- Оланзапин
- Празозин
- Рисперидон
- Теразозин
- Толазолин
- Тразодон
- Трициклические антидепрессанты
- Урапидил
- Феноксибензамин
- Фенотиазины
- Фентоламин
- Хинидин

Бета-адреноблокаторы
- Ацебутолол[а]
- Алпренолол[а]
- Атенолол
- Бетаксолол
- Бисопролол
- Картеолол
- Карведилол
- Эсмолол
- Лабеталол
- Метипранолол[а]
- Метопролол
- Надолол
- Окспренолол[а]
- Пенбутолол[а]
- Пиндолол[а]
- Практолол[а]
- Пропранолол
- Соталол
- Тимолол

Ингибиторы дофамин-β-моноксигеназы
- Дисульфирам
- Диэтилдитиокарбаматы
- Ингибиторы МАО

Средства, снижающие высвобождение норадреналина в ответ на нервный импульс
- Бретилия тозилат[б]
- Резерпин[б]

Альфа$_2$-адреностимуляторы[в]
- Метилдофа[г]
- Бримонидин
- Клонидин
- Дексмедетомидин
- Гуанабенз
- Гуанфацин
- Моксонидин
- Нафазолин
- Оксиметазолин
- Рилменидин
- Тизанидин
- Ксилометазолин

Стимуляторы имидазолиновых рецепторов[г]
- Клонидин
- Гуанабенз
- Гуанфацин
- Моксонидин
- Нафазолин
- Оксиметазолин
- Рилменидин

Ингибиторы везикулярного транспорта
- Резерпин[б]
- Тетрабеназин

[а] Обладают внутренней симпатомиметической активностью.

[б] Могут вызвать первоначальное усиление выброса норадреналина.

[в] Препараты этой группы различаются по избирательности в отношении α_2-адренорецепторов и имидазолиновых рецепторов.

[г] Превращается в α-метилнорадреналин, который стимулирует α_2-адренорецепторы.

Дофамин

Дофамин — прямой предшественник норадреналина. Однако между этими медиаторами и их функциями имеются и существенные различия. Так, адренергические окончания диффузно распределяются в ЦНС, а дофаминергические нейроны и их окончания сосредоточены в строго определенных отделах, в частности в базальных ядрах и в лимбической системе. Дофамин действует и на периферические дофаминовые рецепторы, вызывая расширение мезентериальных и коронарных артерий. Дофамин может также стимулировать β-адренорецепторы, а в высоких дозах — и α-адренорецепторы. Сужение сосудов при в/в введении дофамина обусловлено главным образом высвобождением норадреналина.

Повышенная активность дофамина в стриатуме может вызвать хореоатетоз и синдром Жиля де ла Туретта с характерными для него тиками, постоянным сплевыванием и копролалией. Повышенная активность дофамина в лимбической системе приводит к развитию параноидальных психозов, а также, возможно, обусловливает различные виды зависимости и пристрастия. Сниженная активность дофамина приводит к развитию экстрапирамидных расстройств, в частности острой дистонии и паркинсонизма.

Синтез, высвобождение и обратный захват

Этапы синтеза и хранения в пузырьках дофамина те же, что и норадреналина, с той только разницей, что попавший в пузырьки дофамин не превращается в норадреналин. Обратный захват дофамина из синаптической щели осуществляется нейролеммальным переносчиком дофамина, который транспортирует также структурно близкие к дофамину симпатомиметики. В цитоплазме нейрона судьба дофамина примерно такая же, как норадреналина.

Дофаминовые рецепторы

Дофаминовые рецепторы делят на две группы в зависимости от того, как влияет их активация на концентрацию цАМФ в клетке. D_1-подобные рецепторы (D_1- и D_5-рецепторы) при активации вызывают увеличение содержания цАМФ, а D_2-подобные (D_2-, D_3- и D_4-рецепторы) — уменьшение. D_2-рецепторы найдены в базальных ядрах и в лимбической системе, D_3-рецепторы — в гипоталамусе и в лимбической системе, D_4-рецепторы — в лобной коре в лимбической системе (но не в базальных ядрах).

Вещества, действующие на дофаминергическую передачу

Примеры таких веществ приведены в табл. 14.4.

Таблица 14.4. Некоторые вещества, действующие на дофаминергическую передачу

Агонисты дофамина

Стимуляторы дофаминовых рецепторов
- Апоморфин
- Бромокриптин
- Каберголин
- Леводофа[а]
- Лизурид
- Перголид
- Прамипексол
- Ропинирол
- Фенолдопам

Ингибиторы МАО
- Изокарбоксазид
- Клоргилин
- Линезолид
- Моклобемид
- Паргилин
- Селегилин
- Транилципромин
- Фенелзин

Ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы
- Толкапон
- Энтакапон

Стимуляторы высвобождения дофамина
- Амантадин
- Амфетамины
- Метилфенидат
- Пемолин

Ингибиторы обратного захвата дофамина
- Амантадин
- Амфетамины
- Бензатропин
- Амфебутамон
- Кокаин
- Дифенгидрамин
- Метилфенидат
- Орфенадрин
- Пемолин
- Тригексифенидил

Вещества, увеличивающие чувствительность дофаминовых рецепторов
- Амфетамины
- Метоклопрамид
- Нейролептики
- Фенитоин

Антагонисты дофамина

Блокаторы дофаминовых рецепторов
- Амоксапин
- Буспирон
- Клозапин
- Дроперидол
- Галоперидол
- Локсапин
- Метоклопрамид
- Молиндон
- Оланзапин
- Фенотиазины
- Пимозид
- Кветиапин
- Рисперидон
- Тиоксантены
- Тразодон
- Трициклические антидепрессанты[б]
- Ципразидон

Вещества, вызывающие гибель дофаминергических нейронов
- 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин

Ингибиторы везикулярного транспорта дофамина
- Резерпин
- Тетрабеназин

[а] Действие леводофы обусловлено ее превращением в дофамин.

[б] Относительно слабые D_2-блокаторы.

Серотонин

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) — повсеместно распространенное в живой природе вещество. Оно встречается у животных, у растений, входит в состав ядов скорпионов и перепончатокрылых.

Серотонин является одним из медиаторов центральной и периферической нервной системы. Серотониновые рецепторы исключительно разнообразны — к настоящему времени описано 14 типов таких рецепторов. В ЦНС серотонинергические нейроны имеются практически во всех областях мозга. Серотонинергические системы мозга участвуют в регуляции настроения, аффектов, личностных качеств, аппетита, движений, температуры тела, полового поведения, восприятия боли, сна и многих других важнейших функций, играя, как правило, модулирующую роль. Серотонин опосредует эффекты многих галлюциногенов, являющихся частичными агонистами корковых 5-HT_2-рецепторов. Серотонинергические средства применяются при депрессии, а блокаторы 5-HT_2-рецепторов — при шизофрении.

Серотонин вырабатывается также энтерохромаффинными клетками тонкой кишки. Местное высвобождение серотонина участвует в формировании перистальтики кишечника. В сосудах кишечника высвобожденный серотонин захватывается тромбоцитами. Активация тромбоцитов приводит к выбросу из них захваченного серотонина. Его связывание с серотониновыми рецепторами на мембранах других тромбоцитов усиливает агрегацию этих клеток, а действие на гладкомышечные клетки сосудов вызывает вазоконстрикцию.

Синтез, высвобождение и обратный захват

Лимитирующей реакцией синтеза серотонина является образование 5-гидрокситриптофана из триптофана. Эта реакция катализируется триптофангидроксилазой. Поскольку серотонин не ингибирует триптофангидроксилазу по механизму отрицательной обратной связи, при увеличении концентрации триптофана нарастает и концентрация серотонина. Под действием декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (ДОФА-декарбоксилазы) 5-гидрокситриптофан превращается в серотонин. Из цитоплазмы серотонин переносится в пузырьки, где концентрируется благодаря эффекту ионной ловушки и хранится до момента высвобождения. Высвобождение серотонина в синаптическую щель осуществляется путем Ca^{2+}-зависимого экзоцитоза пузырьков. Из синаптической щели серотонин захватывается обратно в цитоплазму пресинаптического окончания специальными переносчиками. В цитоплазме серотонин либо транспортируется в пузырьки, либо инактивируется МАО.

Серотониновые рецепторы

В настоящее время выделяют 7 основных типов серотонинергических рецепторов (5-HT_1—5-HT_7). Кроме того, существует большое количе-

ство подтипов этих рецепторов. На сегодняшний день только подтипы рецепторов 5-HT_1, 5-HT_2 и 5-HT_3 достаточно изучены для того, чтобы можно было судить об их клиническом значении. Например, чрезмерная активация 5-HT_{1A}-рецепторов (и, в меньшей степени, 5-HT_2-рецепторов) приводит к развитию серотонинового синдрома.

5-HT_1-рецепторы

В сосудах мозга (в частности, мозговых оболочек) имеются рецепторы подтипов 5-HT_{1D} и 5-HT_{1B}. Активация этих рецепторов оказывает сосудосуживающее и противовоспалительное действие.

5-HT_2-рецепторы

Три подтипа этих рецепторов очень близки, и различить их по чувствительности к различным препаратам бывает сложно. 5-HT_{2A}-рецепторы представлены главным образом в коре головного мозга, где они выполняют функцию постсинаптических возбуждающих рецепторов. Стимуляция 5-HT_{2B}-рецепторов ЖКТ усиливает моторику толстой кишки.

5-HT_3-рецепторы

Этих рецепторов особенно много в хеморецепторной триггерной зоне, их стимуляция вызывает рвоту. В коре головного мозга 5-HT_3-рецепторы выявлены на тормозных ГАМКергических нейронах, их активация способствует усилению тормозящих влияний. 5-HT_3-рецепторы располагаются на окончаниях холинергических нервов кишечника, их активация повышает выброс ацетилхолина и усиливает перистальтику.

Вещества, действующие на серотонинергическую передачу

Примеры таких веществ приведены в табл. 14.5.

ГАММА-АМИНОМАСЛЯНАЯ КИСЛОТА

Наряду с глицином ГАМК является одним из двух главных тормозных медиаторов в ЦНС. Аналоги ГАМК применяются как противосудорожные, снотворные средства, как транквилизаторы и средства для общей анестезии. Антагонисты ГАМК, как правило, вызывают судороги и возбуждение. Интересно, что исходным соединением для синтеза ГАМК служит глутамат — главный возбуждающий медиатор ЦНС.

Синтез, высвобождение и обратный захват

Превращение глутамата в ГАМК катализируется глутаматдекарбоксилазой, коферментом которой служит пиридоксальфосфат. Последний синтезируется из пиридоксина (витамина B_6) с участием фермента пиридоксалькиназы. Транспорт образующейся ГАМК в пузырьки осуществляется с помощью специального переносчика, а высвобождение в

Таблица 14.5. Некоторые вещества, действующие на серотонинергическую передачу

Агонисты серотонина

Стимуляторы синтеза серотонина
- 5-гидрокситриптофан
- Триптофан

Стимуляторы серотониновых рецепторов
- Алкалоиды спорыньи и индолы[а]
- Буспирон
- Галлюциногенные производные амфетамина
- Гепирон
- Закоприд
- Золмитриптан
- Ипсапирон
- Мескалин[а]
- Метахлорфенилпиперазин
- Метоклопрамид
- Наратриптан
- Рензаприд
- Ризатриптан
- Сульпирид
- Суматриптан
- Тандоспирон
- Тегасерод
- Урапидил
- Флезиноксан
- Цизаприд

Стимуляторы высвобождения серотонина
- Амфетамины
- Кокаин
- Кодеин и его производные
- Дексфенфлурамин
- Декстрометорфан
- Леводофа
- Фенфлурамин
- Метилендиоксиметамфетамин («экстази»)
- Миртазапин
- Резерпин (на начальной стадии действия)

Ингибиторы распада серотонина (ингибиторы МАО)
- Изокарбоксазид
- Клоргилин
- Линезолид
- Моклобемид
- Паргилин
- Селегилин
- Транилципромин
- Фенелзин

Ингибиторы обратного захвата серотонина
- Амоксапин
- Амфетамины
- Атомоксетин
- Венлафаксин
- Декстрометорфан
- Дулоксетин
- Кокаин
- Ламотригин
- Петидин
- Милнаципран
- Нефазодон
- Ребоксетин
- Сертралин
- Тразодон
- Трамадол
- Трициклические антидепрессанты[б]
- Флувоксамин
- Флуоксетин
- Циталопрам
- Эсциталопрам

Агонисты серотонина неизвестного действия
- Литий

Антагонисты серотонина

Блокаторы серотониновых рецепторов
- Алкалоиды спорыньи и индолы (например, ЛСД)[а]
- Алосетрон

Таблица 14.5 (окончание). Некоторые вещества, действующие на серотонинергическую передачу

Амисульприд	Рисперидон
Галоперидол	Ритансерин
Гранисетрон	Сертиндол
Доласетрон	Тразодон
Зотепин	Трициклические антидепрессанты
Кветиапин	Трописетрон
Кетансерин	Фенотиазины
Клозапин	Фентоламин
Мескалин[а]	Ципразидон
Метисергид	Ципрогептадин
Метоклопрамид	Стимуляторы обратного захвата серотонина
Миансерин	Тианептин
Миртазапин	Ингибиторы везикулярного транспорта серотонина
Нефазодон	Кетансерин
Оланзапин	Резерпин
Ондансетрон	Тетрабеназин
Пиндолол	
Пропранолол	

[а] Индолы и фенилалкиламины стимулируют и блокируют многие типы серотониновых рецепторов. Их галлюциногенное действие связано главным образом с частичным агонизмом в отношении 5-HT_2-рецепторов.

[б] Из трициклических антидепрессантов наиболее сильным ингибитором обратного захвата серотонина является кломипрамин.

синаптическую щель — с помощью Ca^{2+}-зависимого экзоцитоза. Обратный захват ГАМК из синаптической щели опосредуется Na^+-зависимым переносчиком. В глиальных клетках захваченная ГАМК инактивируется ферментом ГАМК-аминотрансферазой, превращающим ГАМК в янтарный полуальдегид. Последний частично окисляется до янтарной кислоты.

Рецепторы ГАМК

Известны два основных типа таких рецепторов. $ГАМК_A$-рецепторы сопряжены с хлорными каналами, опосредующими постсинаптическое торможение. $ГАМК_B$-рецепторы выявлены как на пре-, так и на постсинаптических мембранах. Предполагается, что они участвуют как в пре-, так и в постсинаптическом торможении. Имеется и третий, плохо изученный тип ГАМК-рецепторов — $ГАМК_C$-рецепторы. Они также сопряжены с хлорными каналами, и их активация увеличивает вход Cl^- в клетку.

Вещества, действующие на ГАМКергическую передачу

Примеры таких веществ приведены в табл. 14.6.

Таблица 14.6. Некоторые вещества, действующие на ГАМКергическую передачу

Агонисты ГАМК	Антагонисты ГАМК
Стимуляторы глутаматдекарбоксилазы	$ГАМК_А$-блокаторы
Вальпроевая кислота	Бикукуллин
Габапентин	Имипенем
$ГАМК_А$-стимуляторы	Налидиксовая кислота
Мусцимол	Норфлоксацин
Прогабид[а]	Офлоксацин
Вещества, усиливающие активацию $ГАМК_А$-рецепторов	Пенициллины
Авермектины	Цефалоспорины
Барбитураты	Ципрофлоксацин
Бензодиазепины	Эноксацин
Глюкокортикоиды	Вещества, уменьшающие активацию $ГАМК_А$-рецепторов
Залеплон	Азтреонам
Золпидем	Ингибиторы МАО
Зопиклон	Клозапин
Ивермектин	Линдан
Ингаляционные анестетики	Мапротилин
Клометиазол	Пенициллины
Мепробамат	Пентетразол
Метаквалон	Пикротоксин
Пропофол	Трициклические антидепрессанты
Топирамат	Флумазенил
Трихлорэтанол	Хлорорганические инсектициды
Фелбамат	Ингибиторы глутаматдекарбоксилазы
Хлоралгидрат	Гидразины[б]
Этанол	Домоиковая кислота
Этомидат	Изониазид[б]
$ГАМК_В$-стимуляторы	Цианиды
Баклофен	$ГАМК_В$-блокаторы
Оксибат натрия	Саклофен[в]
Прогабид[а]	Факлофен[в]
Ингибиторы ГАМК-аминотрансферазы	Ингибиторы пиридоксалькиназы
Вигабатрин	Гидразины[б]
Ингибиторы обратного захвата ГАМК	Изониазид[б]
Вальпроевая кислота	
Гувацин	
Тиагабин	

[а] Активирует $ГАМК_А$- и $ГАМК_В$-рецепторы как непосредственно, так и после превращения в ГАМК.

[б] Основной механизм действия — ингибирование пиридоксалькиназы, влияние на глутаматдекарбоксилазу менее выражено.

[в] Видимо, не проникают через гематоэнцефалический барьер в значимых количествах.

ГЛИЦИН

Глицин является тормозным медиатором в спинном мозге и нижних отделах ствола головного мозга.

Синтез, высвобождение и обратный захват

В ЦНС глицин образуется из серина под действием глицингидроксиметилтрансферазы. Как и другие медиаторы, глицин хранится в пузырьках и высвобождается в ответ на потенциал действия путем экзоцитоза. Обратный захват глицина из синаптической щели пресинаптическими окончаниями и глиальными клетками осуществляется Na^+-зависимым переносчиком.

Глициновые рецепторы

Эти рецепторы, как и $ГАМК_A$-рецепторы, сопряжены с хлорными каналами постсинаптической мембраны. Их активация приводит к входу Cl^- в клетки и гиперполяризации.

Вещества, действующие на глицинергическую передачу

Примеры таких веществ приведены в табл. 14.7.

Таблица 14.7. Некоторые вещества, действующие на глицинергическую передачу

Вещества, повышающие ток через глицинчувствительные хлорные каналы	Вещества, снижающие ток через глицинчувствительные хлорные каналы
Пропофол[а]	Пикротоксин[б]
Серин	Стрихнин
Этанол[а]	Ингибиторы обратного захвата глицина
	Клозапин

[а] Этанол и пропофол не являются прямыми активаторами глицинчувствительных хлорных каналов.

[б] Возможно, пикротоксин непосредственно блокирует глициновые рецепторы (блокирующее действие пикротоксина на хлорные каналы, сопряженные с $ГАМК_A$-рецепторами, обусловлено его связыванием не непосредственно с этими рецепторами, а с другими участками).

ГЛУТАМАТ

Это главный возбуждающий медиатор ЦНС. Чрезмерная стимуляция глутаматных рецепторов может привести к судорогам, повреждению нейронов и даже смерти. Напротив, антагонисты глутамата в исследованиях на животных с повреждениями спинного и головного мозга проявили противосудорожное и нейропротекторное действие. Возможно, глутаматергические системы играют роль в развитии зависимости и абстинентных синдромов. Известно, что антагонисты глутамата снижают пристрастие и облегчают абстинентный синдром у лиц с алкогольной, бензодиазепиновой и опиатной зависимостью.

Синтез, высвобождение и обратный захват

Глутамат образуется из глутамина. Выброс глутамата в синаптическую щель происходит путем Ca^{2+}-зависимого экзоцитоза, а обратный захват глутамата осуществляется как пресинаптическими окончаниями, так и глиальными клетками. В глиальных клетках глутамат превращается обратно в глутамин, который затем высвобождается в синаптическую щель, захватывается пресинаптическими окончаниями и повторно используется для синтеза глутамата. Образующийся глутамат переносится в пузырьки, где хранится до высвобождения. Глутамат служит исходным соединением для образования ГАМК.

Глутаматные рецепторы

Глутаматергическая система — самая сложная из всех медиаторных систем в ЦНС. Это связано с необходимостью защиты от повреждения нейронов при неконтролируемой активации глутаматергической передачи. В настоящее время выявлены 11 типов глутаматных рецепторов: три ионотропных и восемь метаботропных.

Ионотропные глутаматные рецепторы

Эти рецепторы сопряжены с катионными каналами. Как уже говорилось, выделяют три типа ионотропных глутаматных рецепторов. Их названия обусловлены чувствительностью к разным аналогам глутамата: α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоте (AMPA-рецепторы), каиновой кислоте (каинатные рецепторы) и N-метил-D-аспартату (NMDA-рецепторы).

NMDA-рецепторы сопряжены с кальциевыми каналами. Активация этих рецепторов вызывает вход Ca^{2+} и Na^{+}, а также небольшой выход K^{+}. Это приводит к деполяризации и повышению возбудимости. Поскольку накопление Ca^{2+} в цитоплазме при чрезмерной стимуляции NMDA-рецепторов может привести к повреждению нейронов, блокаторы этих рецепторов оказывают при повреждении головного мозга не только противосудорожное, но и нейропротекторное действие. Сопряженные с NMDA-рецепторами кальциевые каналы при деполяризации блокируются ионами Mg^{2+}. Благодаря этому при длительном действии глутамата на данные рецепторы вход Ca^{2-} прекращается.

Метаботропные глутаматные рецепторы

Известны 8 типов таких рецепторов, все они сопряжены с различными G-белками. Метаботропные глутаматные рецепторы могут быть как пресинаптическими, так и постсинаптическими. Активация пресинаптических рецепторов приводит, видимо, в основном к пресинаптическому торможению, а постсинаптических — как к торможению, так и к возбуждению.

Вещества, действующие на глутаматергическую передачу

Примеры таких веществ приведены в табл. 14.8.

Таблица 14.8. Некоторые вещества, действующие на глутаматергическую передачу

Агонисты глутамата	Антагонисты глутамата
Стимуляторы глутаматных рецепторов	Ингибиторы высвобождения глутамата
Бета-N-метиламино-L-аланин	Ламотригин
Бета-N-оксалиламино-L-аланин	Нимодипин
Виллардиин	Рилузол
Домоиковая кислота	Блокаторы NDMA-рецепторов
Иботеновая кислота	Амантадин
Стимуляторы глицинового участка NDMA-рецепторов	Декстрорфан
	Дизоцилпин
Милацемид	Кетамин
Циклосерин	Мемантин
Ингибиторы обратного захвата глутамата	Орфенадрин
	Пентамидин
Клозапин	Фенциклидин
	Этанол[a]
	Блокаторы глицинового участка NDMA-рецепторов
	Кинуреновая кислота
	Мепробамат
	Фелбамат
	Блокаторы полиаминового участка NDMA-рецепторов
	Элипродил
	Ифенпродил

[a] Механизм действия этанола на NDMA-рецепторы неизвестен.

АДЕНОЗИН

Основной эффект аденозина в любых органах и тканях — снижение потребностей в кислороде и улучшение доставки кислорода и субстратов. Соответственно, в ЦНС аденозин выполняет исключительно важную функцию тормозного и сосудорасширяющего вещества.

Синтез, высвобождение и обратный захват

В нейроны аденозин попадает с помощью Na^+-зависимого переносчика пуринов. В условиях достаточной оксигенации и эффективного

протекания окислительного фосфорилирования концентрация АТФ в клетках обычно намного больше концентрации аденозина. Превращение аденозина в АТФ начинается с действия на него аденозинкиназы. Аденозин может также превращаться в инозин под действием аденозиндезаминазы, хотя этот путь метаболизма аденозина существенно менее важен.

Выброс многих медиаторов, включая норадреналин, ацетилхолин и глутамат, сопровождается попаданием в синаптическую щель некоторого количества АТФ, распадающегося до АМФ. При достаточной оксигенации бóльшая часть поступающего в синаптическую щель аденозина образуется в ходе последующего внеклеточного дефосфорилирования АМФ.

При недостатке кислорода концентрация аденозина в клетках вследствие распада его фосфорилированных производных быстро нарастает. При высокой внутриклеточной концентрации аденозина Na^+-зависимый переносчик пуринов начинает работать в обратном направлении, то есть выводит аденозин наружу. Попав в синаптическую щель, аденозин стимулирует аденозиновые рецепторы нейронов и других клеток (например, сосудов). Инактивация аденозина обусловлена его обратным захватом глиальными клетками и нейронами.

Аденозиновые рецепторы

Пуриновые рецепторы делятся на два типа: P_1 и P_2. P_1-рецепторы чувствительны к аденозину и потому называются аденозиновыми рецепторами. Эти рецепторы включают 4 подтипа, все они связаны с G-белками: A_1, A_2, A_{2B} и A_3. Стимуляция постсинаптических A_1-рецепторов приводит к открыванию калиевых каналов, выходу K^+ и гиперполяризации. Стимуляция пресинаптических A_1-рецепторов уменьшает вероятность открывания медленных кальциевых каналов, в результате чего снижаются вход Ca^{2+} в клетки и высвобождение медиаторов в ответ на потенциал действия. Таким образом, стимуляция A_1-рецепторов уменьшает выброс медиаторов на пресинаптическом уровне и возбудимость — на постсинаптическом.

Стимуляция A_1-рецепторов сопровождается седативным эффектом и является важным компонентом регуляции сна. К другим эффектам относятся нейропротекторное, противосудорожное, анксиолитическое и гипотермическое действие. Кроме того, стимуляция A_1-рецепторов оказывает антиноцицептивное действие на уровне спинного мозга. Активация периферических A_1-рецепторов сопровождается бронхоспазмом, снижением СКФ, ЧСС, скорости АВ-проведения и сократимости миокарда предсердий. Активация центральных A_{2A}-рецепторов вызывает расширение мозговых сосудов. Кроме того, такие рецепторы располагаются на нейронах стриатума и снижают эффекты активации D_2-рецепторов. Стимуляция A_{2B}-рецепторов вызывает расширение церебральных и коронарных артерий.

Вещества, действующие на пуринергическую передачу

Примеры таких веществ приведены в табл. 14.9.

Таблица 14.9. Некоторые вещества, действующие на аденозинергическую передачу

Агонисты аденозина
Стимуляторы аденозиновых рецепторов
Аденозин
ADAC (аминопроизводное аденозина)
Текаденозон
Ингибиторы обратного захвата аденозина
Акадезин
Антагонисты кальция
Ацетат[a]
Бензодиазепины
Дипиридамол
Индометацин
Карбамазепин
Папаверин
Пропентофиллин
Трициклические антидепрессанты
Флумазенил
Этанол[a]
Ингибиторы аденозиндезаминазы
Акадезин
Дипиридамол
Пентостатин
Ингибиторы аденозинкиназы
Акадезин
Стимуляторы выброса аденозина
Опиоиды
Антагонисты аденозина
A_1-блокаторы
Кофеин
Карбамазепин
Теофиллин
A_2-блокаторы
Кофеин
Теофиллин

[a] Этанол метаболизируется до ацетата, который блокирует обратный захват аденозина.

Глава 15

Механизмы формирования абстинентного синдрома

В ЦНС имеются тормозные нейроны, подавляющие передачу нервных импульсов. Многие виды активности требуют уменьшения влияний этих нейронов: если необходимо какое-то действие, торможение устраняется, и это позволяет нервным импульсам достичь эффекторных структур.

Постоянный или частый контакт с некоторыми ксенобиотиками нейротропного действия может вызвать адаптивные изменения функционирования нейронов. Например, если некое вещество стимулирует тормозные нейроны, то собственная активность этих нейронов уменьшается таким образом, чтобы сохранялся исходный (до воздействия чужеродного вещества) уровень активности. Когда же поступление вещества в организм прекращается или уменьшается, нейроны продолжают работать в измененном режиме, что и приводит к развитию абстинентного синдрома. Суть его состоит в нарушении баланса торможения и возбуждения в пользу последнего. Любой абстинентный синдром характеризуется двумя обязательными признаками: 1) сформировавшейся адаптацией к ксенобиотику, при которой только постоянное его присутствие в организме предотвращает развитие абстинентного синдрома; 2) снижением концентрации этого вещества в крови. От абстинентного синдрома необходимо отличать толерантность к ксенобиотику, при которой происходит постепенное смещение вправо кривой доза—эффект, то есть требуется все большая доза для получения нужного эффекта. Больные с абстинентным синдромом часто имеют высокую толерантность, но не у всякого человека с высокой толерантностью при прекращении приема вещества разовьется абстинентный синдром. Схематически это различие показано на рис. 15.1.

В «Руководстве по диагностике и статистике психических болезней» (DSM-IV) для абстинентных синдромов определены описательные критерии, вполне соответствующие нашим представлениям о патогенезе этих синдромов. Согласно DSM-IV, абстинентный синдром проявляется любым из следующих признаков: 1) наблюдается симптомокомплекс, характерный для отмены определенного вещества; 2) для облегчения симптомов должно быть принято то же самое (или родственное) вещество. Хотя диагноз может быть выставлен при наличии любого из данных критериев, первый из этих них теоретически должен быть обязателен для любого абстинентного синдрома, а наличие или отсутствие второго критерия имеет первостепенное значение для понимания природы расстройства и принципов терапии.



Рисунок 15.1. Алкогольное опьянение, толерантность к алкоголю и алкогольный абстинентный синдром. Употребление алкоголя непьющим человеком вызывает опьянение с заторможенностью за счет одновременной стимуляции ГАМК$_A$-рецепторов и блокады NMDA-рецепторов. Продолжительное употребление алкоголя ведет к росту толерантности, в основе чего лежат изменения как в ГАМК$_A$-рецепторах (субъединица α_1 меняется на α_4, что приводит к уменьшению седативного эффекта алкоголя), так и в NMDA-рецепторах (их число увеличивается, что приводит к повышенной общей активности). На определенном этапе развития зависимости больной с высокой толерантностью может казаться трезвым, несмотря на повышенное содержание этанола в крови. При отмене алкоголя прекращается его воздействие на рецепторы, что в случае толерантности приводит к развитию абстинентного синдрома.

Здесь мы рассмотрим те абстинентные синдромы, при которых присутствуют оба критерия, поскольку цель данной главы — выявить механизмы, общие для всех таких синдромов. С точки зрения патогенеза можно выделить вещества, действующие на тормозные и возбуждающие нейроны. К последним относится, например, кокаин. При его отмене развиваются психическая прострация, сонливость, двигательные нарушения и раздражительность. Поскольку прием кокаина (или родственного ему вещества) не облегчает и не предотвращает развития описанной симптоматики, второй критерий DSM-IV для абстинентных синдромов здесь не соблюдается. Таким образом, для кокаинизма характерен не классический абстинентный синдром, а скорее некий постинтоксикационный синдром, часто называемый кокаиновой ломкой. Для тактики ведения больного очень важно понимать, что абстинентные синдромы, включающие оба критерия DSM-IV, лечатся путем назначения психоактивного вещества с последующей постепенной его отменой, но синдромы, при которых не соблюдается второй критерий, требуют только поддерживающего лечения и проходят самопроизвольно.

Абстинентные синдромы можно классифицировать в зависимости от того, на какие рецепторы действуют соответствующие психоактивные вещества. Такой подход удобен в том отношении, что позволяет понять принципы лечения разных абстинентных синдромов. Выявлены шесть основных механизмов (как геномных, так и негеномных), обусловливающих адаптацию нейронов (с последующим развитием абстинентного синдрома) при действии разных ксенобиотиков на разные рецепторы: 1) изменения экспрессии генов; 2) изменения внутриклеточной передачи сигнала на уровне вторых посредников (например, цАМФ и ионов кальция), протеинкиназ и пр.; 3) интернализация рецепторов; 4) изменения экспрессии разных подтипов рецепторов, расположенных в разных участках синапса; 5) изменения состояния рецепторов вследствие активации других рецепторов; 6) нейростероидная регуляция рецепторов. Было доказано, что вместе или по отдельности эти механизмы участвуют в формировании всех известных видов абстинентных синдромов. Они включаются и закрепляются удивительно быстро, вызывая сложную перестройку функционирования рецептора. Именно поэтому поддержание прежней активности нейрона становится возможным только при определенной концентрации ксенобиотика.

ВЕЩЕСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА $ГАМК_А$-РЕЦЕПТОРЫ (БАРБИТУРАТЫ, БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ, ЭТАНОЛ, ЛЕТУЧИЕ РАСТВОРИТЕЛИ)

У $ГАМК_А$-рецепторов есть отдельные участки связывания для многих веществ, в том числе ГАМК, барбитуратов, бензодиазепинов и пикро-

токсина (гл. 14). Барбитураты и бензодиазепины, присоединяясь к соответствующим участкам, облегчают последующее присоединение ГАМК. $ГАМК_А$-рецепторы, так же как и N-холинорецепторы и глициновые рецепторы, представляют собой хемочувствительные (лигандзависимые) хлорные каналы. Они образованы пятью белковыми субъединицами, располагающимися вокруг центральной поры. Активация $ГАМК_А$-рецепторов приводит к прямому (без участия G-белков) открыванию канала, входу хлора и гиперполяризации мембраны, что снижает возбудимость нейрона и вероятность возникновения потенциала действия.

В типичном случае $ГАМК_А$-рецепторы состоят из двух α-субъединиц, двух β-субъединиц и дополнительной субъединицы, чаще всего γ, имеющей важное значение для связывания бензодиазепинов. Каждый рецептор содержит два участка связывания ГАМК, расположенных так же, как и участки связывания бензодиазепинов — на стыке α- и β-субъединиц. По неясной пока причине бензодиазепины не способны оказывать прямого воздействия на нейрон в отсутствие ГАМК. Напротив, некоторые (а, возможно, в высоких дозах все) барбитураты обладают способностью увеличивать продолжительность пребывания в открытом состоянии хлорных каналов и, соответственно, вход Cl^- даже в отсутствие ГАМК.

Недавно показано, что существует множество подтипов $ГАМК_А$-рецепторов, различающихся по тому, из каких субъединиц они состоят. Помимо описанных выше субъединиц (α-, β- и γ) обнаружены и другие субъединицы, причем для многих из них описаны несколько подтипов. Разные подтипы $ГАМК_А$-рецепторов по-разному распределены в ЦНС; с другой стороны, даже в одном нейроне можно встретить различные подтипы этих рецепторов. До 75 % $ГАМК_А$-рецепторов приходится на подтипы $\alpha_1\beta_2\gamma_2$, $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ и $\alpha_3\beta_3\gamma_2$, хотя существует еще как минимум 16 физиологически значимых комбинаций. Обнаружение новых подтипов $ГАМК_А$-рецепторов, таких как ω-рецепторы, способствовало направленной разработке новых препаратов. Например, быстрый снотворный эффект золпидема связан с действием на ω_1-рецепторы.

Считается, что этанол также действует на $ГАМК_А$-рецепторы. Однако участки связывания этанола на этих рецепторах до недавнего времени не были обнаружены (гл. 75), и поэтому его эффект пытались объяснить следующими механизмами: 1) увеличением текучести мембраны и аллостерической потенциацией (перекрестным взаимодействием) пяти субъединиц, образующих $ГАМК_А$-рецептор; 2) взаимодействием этанола с частью рецептора; 3) увеличением высвобождения ГАМК. Недавние исследования с реконструкцией $ГАМК_А$- и NMDA-рецепторов выявили существование высокоспецифичных участков связывания этанола, на которые он действует в высоких дозах, облегчая ГАМКергическую передачу (в $ГАМК_А$-рецепторах) и подавляя глутаматергическую (в NMDA-рецепторах). Однако пока не ясно, оказывает ли эта-

нол в низких дозах прямое стимулирующее действие на $ГАМК_А$-рецепторы или облегчает ГАМКергическую передачу.

В адаптивных изменениях $ГАМК_А$-рецепторов при постоянном действии этанола участвуют все шесть описанных выше механизмов, что делает этанол своего рода прототипом для исследования патогенеза абстинентного синдрома. Эти механизмы следующие: 1) изменения экспрессии генов субъединиц $ГАМК_А$-рецепторов; 2) фосфорилирование рецепторов протеинкиназой С под действием вторых посредников; 3) интернализация рецепторов, в частности α_1-субъединиц; 4) изменения экспрессии разных подтипов рецепторов с различным сродством к лигандам, расположенных в разных отделах синапсов или внесинаптически; 5) изменения состояния $ГАМК_А$-рецепторов под действием сигналов от других рецепторов (NMDA-рецепторов, холинорецепторов, серотониновых рецепторов и β-адренорецепторов); 6) нейростероидная регуляция экспрессии и чувствительности ГАМК-рецепторов. Видимо, все эти шесть механизмов работают и в случае адаптации нейронов к действию бензодиазепинов.

Для алкогольного абстинентного синдрома характерен феномен «раскачки», или киндлинга. Он заключается в том, что каждый последующий эпизод абстинентного синдрома протекает тяжелее предыдущего. Этот феномен обусловлен, видимо, долговременной потенциацией (облегчением синаптической передачи при частых импульсах) в возбуждающих глутаматергических синапсах с участием NMDA-рецепторов. В основе долговременной потенциации лежит повышение экспрессии генов рецепторных белков. Важную роль в этом процессе, по-видимому, играет участок связывания дизоцилпина на NMDA-рецепторах. Поскольку такая долговременная потенциация была обнаружена у нейронов, имеющих как NMDA, так и $ГАМК_А$-рецепторы, можно полагать, что к «раскачке» приводит одновременное увеличение числа NMDA-рецепторов и снижение активности $ГАМК_А$-рецепторов. Эксперименты на животных показывают, что хроническое употребление этанола вызывает изменения в субъединичном составе $ГАМК_А$-рецепторов, что может отчасти объяснить развитие толерантности и абстинентного синдрома и феномен «раскачки».

Итак, $ГАМК_А$-рецептор нельзя рассматривать просто как неизменный хемочувствительный ионный канал, образованный постоянным набором мембранных белков и открывающийся под действием некоторых транквилизаторов и снотворных. Вещества, действующие на $ГАМК_А$-рецепторы, посредством различных механизмов меняют число и структуру этих рецепторов, а соответственно, и их функционирование. Клинически эти изменения проявляются абстинентными синдромами. Когда прекращается употребление алкоголя или другого вещества, действующего как агонист ГАМК, активации $ГАМК_А$-рецепторов оказывается недостаточно для торможения возбуждающих влияний, эффект которых дополнительно усиливается за счет повышения числа

NMDA-рецепторов. Это проявляется симптомами возбуждения ЦНС (тремором, галлюцинациями, эпилептическими припадками) и вегетативной нервной системы (тахикардией, артериальной гипертонией, гипертермией, потливостью) (гл. 76).

К веществам, действующим на $ГАМК_А$-рецепторы, относятся также летучие растворители, например бензин, этиловый эфир и толуол. Все они вызывают злоупотребление и зависимость, особенно у подростков. В высоких дозах они способны вызвать торможение ЦНС и анестезию за счет активации $ГАМК_А$-рецепторов. Механизмы развития злоупотребления растворителями изучены недостаточно, хотя можно предположить, что они сходны с таковыми для этанола и других веществ, действующих на $ГАМК_А$-рецепторы. Видимо, определенную роль, как и в случае с другими вызывающими зависимость веществами, играет дофаминергическая система положительного подкрепления.

ВЕЩЕСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА $ГАМК_В$-РЕЦЕПТОРЫ (ОКСИБАТ НАТРИЯ И БАКЛОФЕН)

$ГАМК_В$-рецепторы представляют собой гетеродимерные структуры, состоящие из $ГАМК_{B(1)}$- и $ГАМК_{B(2)}$-субъединиц. $ГАМК_В$-рецепторы, в отличие от $ГАМК_А$-рецепторов, сопряжены с G-белками и соответствующими системами внутриклеточной сигнализации. $ГАМК_В$-рецепторы участвуют как в пресинаптическом торможении (подавляя вход Ca^{2+} в пресинаптическое окончание), так и в постсинаптическом торможении (повышая выход K^+). В последнем случае физиологический эффект активации $ГАМК_В$-рецепторов, видимо, такой же, как $ГАМК_А$-рецепторов. На самих ГАМКергических окончаниях имеются пресинаптические $ГАМК_В$-рецепторы, тормозящие высвобождение ГАМК по принципу обратной связи.

Оксибат натрия — это натриевая соль γ-гидроксимасляной кислоты, естественного тормозного медиатора с собственными рецепторами. В физиологической концентрации γ-гидроксимасляная кислота активирует по меньшей мере два типа рецепторов, различающихся по чувствительности к определенным блокаторам. Однако в более высоких концентрациях, которые создаются при приеме оксибата натрия, γ-гидроксимасляная кислота может действовать и на $ГАМК_В$-рецепторы либо непосредственно, либо превращаясь в процессе метаболизма в ГАМК. Активация пресинаптических рецепторов γ-гидроксимасляной кислоты приводит к изменению высвобождения ГАМК и глутамата. Действуя на $ГАМК_В$-рецепторы, γ-гидроксимасляная кислота вызывает торможение дофаминергических нейронов, а следовательно, подавляет высвобождение ими дофамина. Абстинентный синдром при отмене оксибата натрия по клинической картине напоминает алкогольный и бензодиазепиновый абстинентные синдромы, но только ве-

гетативные нарушения относительно легкие и непродолжительные, а психические нарушения сохраняются дольше.

Стимулятором $ГАМК_B$-рецепторов является также баклофен. Под действием этого препарата развивается пре- и постсинаптическое торможение. Однако поскольку баклофен способен активировать также $ГАМК_B$-ауторецепторы, приводя тем самым к уменьшению высвобождения ГАМК, его острая передозировка может парадоксальным образом привести к эпилептическим припадкам. Абстинентный синдром, возможно, возникает в результате прекращения постоянного действия баклофена на постсинаптические тормозные $ГАМК_B$-рецепторы. При этом повышается ток через нейрональные кальциевые каналы (N- и P/Q-типа), что приводит к возникновению эпилептических припадков, артериальной гипертонии, галлюцинаций, психозов и комы. Эти проявления могут быть неотличимы от абстинентного синдрома при отмене веществ, действующих на $ГАМК_A$-рецепторы.

Обычно абстинентный синдром развивается через 24—48 ч после прекращения приема баклофена. Сообщается о развитии эпилептических припадков, галлюцинаций, психозов, двигательных нарушений и расстройств зрения. Абстинентный синдром возможен и при интратекальном введении баклофена, которое считается эффективной заменой приему внутрь. Повторное назначение баклофена в прежней дозе устраняет проявления абстинентного синдрома в течение 24—48 ч. При эпилептических припадках, возникающих на фоне отмены баклофена, следует назначать бензодиазепины и стимуляторы $ГАМК_A$-рецепторов, а не противосудорожные препараты типа фенитоина.

ВЕЩЕСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ (ОПИОИДЫ)

Опиоидами называются любые вещества, действующие на опиатные рецепторы (вещества, получаемые из опия, и их полусинтетические производные называются опиатами). Как при действии этанола на $ГАМК_A$-рецепторы, постоянная активация опиоидами опиатных рецепторов приводит к запуску ряда механизмов, вызывающих адаптацию нейронов. В основных из этих механизмов участвуют системы вторых посредников. Некоторые опиатные рецепторы сопряжены с G_s-белками, при активации которых повышается выход K^+ и возбудимость нейронов снижается (гл. 38). Полагают, что такое действие на нейроны ноцицептивной системы и приводит к обезболиванию. Другие рецепторы сопряжены с $G_{i/o}$-белками, активация которых приводит через ингибирование аденилатциклазы к повышению натриевой проницаемости и возбудимости нейрона.

Хроническое употребление опиоидов приводит к тому, что количество открываемых при активации опиатных рецепторов калиевых каналов снижается. Этот феномен обусловлен изменениями как экс-

прессии генов, так и систем внутриклеточной сигнализации. С другой стороны, происходит активация фактора транскрипции CREB (белка, связанного с цАМФ-чувствительным регуляторным элементом), что приводит к увеличению продукции аденилатциклазы. Следствием этого является усиление цАМФ-зависимых процессов, в частности повышение натриевой проницаемости и рост возбудимости нейрона. В результате для обезболивания нужны все более высокие дозы опиоидов. Если уровень опиоидов в крови падает, то вход натрия начинает существенно преобладать над выходом калия, что приводит к резкому повышению возбудимости нейронов и является основой патогенеза абстинентного синдрома. Основное значение при этом имеет рост возбудимости нейронов голубоватого места.

Активация α_2-адренорецепторов нейронов голубоватого места приводит к таким же изменениям калиевой проницаемости, как и активация опиатных рецепторов. Поэтому центральный α_2-адреностимулятор клонидин оказывает сходные с опиоидами клинические эффекты и облегчает протекание опиоидного абстинентного синдрома. Более того, по имеющимся данным, блокатор опиатных рецепторов налоксон устраняет и изменения калиевой проницаемости под действием клонидина.

Метод быстрой детоксикации, при котором под общей анестезией вводят блокаторы опиатных рецепторов в высоких дозах, представляет собой попытку быстро устранить опиоидную зависимость без развития субъективных проявлений абстинентного синдрома. Тем не менее выраженная абстинентная симптоматика может сохраняться до недели после быстрой детоксикации. Это говорит о том, что восстановление прежнего (до употребления наркотиков) функционирования опиатных рецепторов происходит медленно.

После детоксикации переходят на постоянный прием налтрексона — блокатора опиатных рецепторов, устраняющего эйфоризирующий эффект опиоидов и тем самым уменьшающего влечение к ним и риск рецидива. Механизм снижения влечения к наркотику под действием налтрексона не совсем ясен. Предполагается, что он обусловлен просто блокадой опиатных рецепторов, без каких-либо дополнительных механизмов.

ВЕЩЕСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА α_2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ (КЛОНИДИН)

Альфа$_2$-адренорецепторы расположены в центральном и периферическом отделах нервной системы. Клонидин является одновременно центральным и периферическим α_2-адреностимулятором. Действуя на центральные пресинаптические α_2-адренорецепторы, клонидин снижает симпатический тонус, вызывая брадикардию и артериальную гипотонию. В пределах 24 ч после внезапной отмены клонидина наблюдается рикошетное повышение симпатического тонуса, что сопровож-

дается артериальной гипертонией, тахикардией, потливостью, тревогой и галлюцинациями.

ВЕЩЕСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА АДЕНОЗИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ (КОФЕИН)

При высвобождении из пресинаптических окончаний медиаторов вместе с ними выделяется аденозин — продукт распада АТФ. Он связывается с постсинаптическими A_1-рецепторами, обычно оказывая тормозящее действие. Кроме того, аденозин действует на пресинаптические A_1-ауторецепторы, ограничивая дальнейшее высвобождение медиатора. Стимуляция A_2-рецепторов, расположенных в церебральных и других периферических сосудах, приводит к их расширению. Кофеин и другие метилксантины (например, теофиллин) блокируют постсинаптические A_1-рецепторы. Однократный прием кофеина приводит к тахикардии, гипервентиляции, усилению моторики ЖКТ, повышению желудочной секреции и увеличению двигательной активности. Хроническое употребление кофеина приводит к толерантности. Адаптация при этом происходит путем увеличения числа A_1-рецепторов, их сродства к аденозину, степени сопряжения с белком G и активности аденилатциклазы. У животных на высоте тяжести абстинентного синдрома сродство рецепторов к аденозину увеличивалось в три раза. По-видимому, такое увеличение сродства на фоне хронического приема кофеина позволяет сохранять состояние баланса между возбуждением и торможением. При отмене кофеина эффект аденозина из-за повышенного сродства рецепторов резко усиливается, что клинически проявляется абстинентными симптомами — головной болью (в результате расширения сосудов головного мозга), утомляемостью, снижением двигательной активности и гиперсомнией.

ВЕЩЕСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА N-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ (НИКОТИН)

N-холинорецепторы (холинорецепторы, чувствительные к никотину) располагаются в вегетативных ганглиях, мозговом веществе надпочечников, ЦНС, спинном мозге, нервно-мышечных синапсах, сонных гломусах и аортальных тельцах. Эти рецепторы представляют собой хемочувствительные катионные каналы, не сопряженные, в отличие от мускариновых рецепторов, с G-белками. В процессах адаптации при длительном употреблении никотина (в частности, при курении), видимо, играет существенную роль повышение образования цАМФ. Механизмы этих процессов и изменения N-холинорецепторов при них изучены недостаточно.

АБСТИНЕНТНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ОТМЕНЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

При отмене антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина часто возникает синдром, сходный с абстинентным: он развивается, когда концентрация препарата в крови падает, и прекращается с ее восстановлением. Чаще всего, по данным клинических наблюдений, абстинентный синдром бывает у больных, получавших венлафаксин. Его наиболее типичные проявления — головная боль, тошнота, утомляемость, дурнота и дисфория. Это субъективно тягостное состояние, но угрозы для жизни оно не представляет. Самочувствие улучшается при назначении венлафаксина или другого препарата из той же группы. Избежать абстинентного синдрома можно, отменяя препарат постепенно (гл. 70).

Патофизиологические основы

Глава 16
Нарушения терморегуляции

Даже при значительных изменениях окружающей среды температура тела человека остается относительно постоянной. Ее повышение или снижение происходит в следующих случаях: 1) при срыве терморегуляторных механизмов в условиях чрезвычайной жары или холода; 2) вследствие неадекватного образования тепла — недостаточная теплопродукция приводит к гипотермии, а избыточная (превышающая возможности теплоотдачи) — к гипертермии; 3) в результате изменения работы центров терморегуляции при заболеваниях либо под действием некоторых лекарственных средств.

МЕХАНИЗМЫ ТЕПЛООТДАЧИ

Обмен тепла между организмом и внешней средой осуществляется путем теплоизлучения, теплопроведения, конвекции и испарения. *Теплоизлучение* подразумевает перенос тепла в виде инфракрасного излучения как от человека в окружающую среду, так и наоборот (например, от солнца). *Теплопроведение* — обмен теплом между поверхностью тела и твердыми телами либо жидкостями при непосредственном контакте. В воде, так же как и во влажной одежде, происходит значительная потеря тепла. Именно поэтому в жаркий летний день можно охладиться в бассейне, а в дождливую осеннюю погоду — даже замерзнуть. Уровень теплоизлучения и теплопроведения зависит от разницы температур между поверхностью тела и окружающей средой, от кожного кровотока и теплоизолирующих факторов (таких, как подкожная жировая клетчатка, наличие волос и одежды, у животных — шерсти). *Конвекция* — потеря тепла на нагрев окружающего воздуха. Вклад этого меха-

низма в теплоотдачу зависит от скорости движения воздуха и его температуры. *Испарение* пота сопровождается потерей большого количества тепла и, как следствие, охлаждением организма. Интенсивность испарения меняется в соответствии с температурными условиями, уровнем потоотделения, скоростью движения воздуха и относительной влажностью. Так, при работе во влажном горячем цехе большая часть пота не испаряется, а стекает по коже, и эффективность теплоотдачи низкая. В жарких условиях, когда температура окружающей среды больше температуры тела, происходит поступление тепла извне за счет теплоизлучения, теплопроведения и конвекции.

ФИЗИОЛОГИЯ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ

Изменения температуры тела воспринимаются периферическими и центральными (гипоталамическими) терморецепторами, что приводит к изменению теплоотдачи вследствие вегетативных, соматических и поведенческих реакций. Терморегуляция — сложный физиологический процесс, благодаря которому гипоталамическая температура поддерживается на уровне 37 ± 0,4°С. Включение механизмов, направленных на поддержание или изменение этой так называемой температурной уставки, сопровождается такими внешними проявлениями, как потоотделение, дрожь, покраснение кожи и тахипноэ.

РОЛЬ МЕДИАТОРОВ И ГОРМОНОВ

В терморегуляции участвуют многие медиаторы (серотонин, норадреналин, ацетилхолин, дофамин, простагландины, β-эндорфины), а также гормоны гипоталамуса и гипофиза (АДГ, АКТГ, тиролиберин и МСГ). Данные о роли отдельных веществ носят противоречивый характер и существенно зависят от способа введения этих веществ и вида исследуемых животных.

ГИПОТЕРМИЯ

Гипотермия — падение температуры тела ниже 35°С. За период с 1979 по 2002 г. только в США от гипотермии погибли 16 555 человек (приблизительно 689 человек в год). Риск этого состояния повышен в пожилом возрасте, что обусловлено гиподинамией, неполноценностью дрожательного термогенеза, хроническими заболеваниями, нарушениями сознания, истончением подкожного жирового слоя и замедлением обмена веществ. Одиночество и отсутствие ухода, плохое питание, а также недостаточное отопление или плохое утепление помещений (зачастую по финансовым соображениям) способствуют развитию гипотермии. Прочие факторы риска: злоупотребление алкоголем, психические заболевания, прием нейролептиков, гипотиреоз, постельный

режим, истощение, обезвоживание, а также плохое социально-экономическое положение.

Холодовая адаптация

Первыми снижение внешней температуры воспринимают холодовые рецепторы кожи, поэтому защитная реакция возникает еще до охлаждения крови в центральных сосудах. Информация от кожных рецепторов поступает в гипоталамус. Активация соответствующих центров гипоталамуса вызывает дрожь и сокращение мышц, поднимающих волосы (с образованием гусиной кожи). Дрожь — основной механизм повышения теплопродукции у взрослых, в то время как у новорожденных преобладает несократительный термогенез. Последний обусловлен активацией симпатоадреналовой нервной системы и усилением липолиза в жировой ткани и гликогенолиза в печени (этот эффект опосредован активацией β-адренорецепторов). Главный механизм несократительного термогенеза — окисление жирных кислот в бурой жировой ткани, усиливающееся под действием норадреналина. Эта ткань присутствует главным образом у новорожденных, хотя в незначительном количестве может быть у людей, проживающих в суровых климатических условиях.

Гипотермия при различных заболеваниях

При ряде заболеваний происходит сбой терморегуляторных механизмов с нарушением холодовой адаптации. Гипотермия может возникать при сепсисе, гипотиреозе, гипогликемии, почечной и печеночной недостаточности, а также при неполноценном питании (например, авитаминозе B_1).

Иногда очень трудно установить, какое заболевание повлекло сбой терморегуляторных механизмов. Снижение температуры тела ниже 32,2°С сопровождается угнетением сознания. Сознание восстанавливается при согревании больного выше указанной температуры; в противном случае следует заподозрить органическое, токсическое или метаболическое повреждение головного мозга. Слишком медленное повышение температуры тела при согревании указывает на наличие фонового заболевания. Согласно одному из исследований, при правильном согревании температура тела пострадавших без сопутствующих заболеваний каждый час должна повышаться на 0,6—2,1°С (в среднем на 1,2°С), в то время как у тяжелобольных (например, при сепсисе, желудочно-кишечном кровотечении, диабетическом кетоацидозе, тромбоэмболии легочной артерии, инфаркте миокарда) эта величина составляет 0,1—1,0°С (в среднем 0,6°С).

Клиническая картина

Клинические проявления гипотермии (табл. 16.1) обусловлены нарушением свойств мембран и изменением трансмембранных ионных токов в головном мозге, сердце, нервах и других важных органах.

Таблица 16.1. Патофизиологические изменения и клинические проявления при гипотермии

Сердечно-сосудистая система

Нормальный, повышенный или сниженный сердечный выброс

Нормальная ЧСС или тахикардия, затем брадикардия

Спазм периферических сосудов и централизация кровообращения

ЭКГ

- Удлинение интервалов
- Мерцательная аритмия
- Электрическая нестабильность желудочков
- Зубец Осборна

ЦНС

Легкая гипотермия (температура тела 32,2—35°С)

- Сознание не нарушено или легкое оглушение

Гипотермия средней степени тяжести (температура тела 26,7—32,2°С)

- Патологическая сонливость, больной может отвечать на простые вопросы

Тяжелая гипотермия (температура тела 20—26,7°С)

- Сопор, больной не отвечает на вопросы, но реагирует на боль

Крайне тяжелая гипотермия (температура тела менее 20°С)

- Кома, больной не реагирует на боль, может быть ошибочно констатирована смерть

ЖКТ

Снижение моторики

Угнетение обмена веществ в печени

Кровь

Гемоконцентрация

Сдвиг влево кривой диссоциации оксигемоглобина

Почки

Увеличение диуреза («холодовой» диурез)

Подавление секреции и действия АДГ

Легкие

Неравномерное дыхание

Бронхорея

Метаболизм

Метаболический ацидоз

Повышение гликогенолиза

Повышение концентрации свободных жирных кислот в плазме

Функция щитовидной железы и надпочечников не нарушена

Повреждение ЦНС напрямую зависит от степени понижения температуры. Легкая гипотермия (температура тела 32,2—35°С) сопровождается такими незначительными нарушениями, как атаксия, замедленная реакция на внешние раздражители, неточность движений и дизартрия. По мере снижения температуры происходит угнетение сознания. При гипотермии средней степени тяжести (температура тела 26,7—32,2°С) больной находится в полусне; он может отвечать на простые вопросы, после чего вновь засыпает. При тяжелой гипотермии (температура тела 20—26,7°С) больной не доступен речевому контакту, одна-

ко реакция на болевые раздражители сохранена. При крайне тяжелой гипотермии (температура тела менее 20°С) реакция на боль исчезает, зрачки расширяются и перестают реагировать на свет, и может быть ошибочно констатирована смерть. Однако к таким больным нельзя применять общепринятые критерии смерти мозга — при правильном лечении пострадавшие могут выживать даже после снижения температуры тела до 9°С, поэтому всегда необходимо проводить интенсивные реанимационные мероприятия.

Изменения в работе сердечно-сосудистой системы также зависят от степени гипотермии. Вначале повышается сердечный выброс; дрожь и активация симпатической нервной системы приводят к тахикардии. При снижении температуры тела до 27,2°С дрожь прекращается и возникает брадикардия на фоне нормального ударного объема. При крайне тяжелой гипотермии может наступить смерть вследствие остановки кровообращения.

Изменения на ЭКГ

В целом изменения на ЭКГ отражают прогрессирующее замедление проводимости во всех структурах сердца. Происходит урежение ритма сердца и удлинение интервалов PQ, QRS и QT вплоть до остановки кровообращения при крайне тяжелой гипотермии. В условиях электрической нестабильности миокарда (при температуре тела ниже 30°С) нередко возникает фибрилляция желудочков; еще чаще развивается мерцательная аритмия. При расшифровке ЭКГ следует учитывать, что даже внешне незаметная дрожь приводит к существенным помехам. При температуре тела ниже 30°С неизменно возникает зазубрина на нисходящем колене зубца R (в области точки перехода комплекса QRS в интервал ST, или точки j) с образованием так называемого зубца Осборна (рис. 16.1).

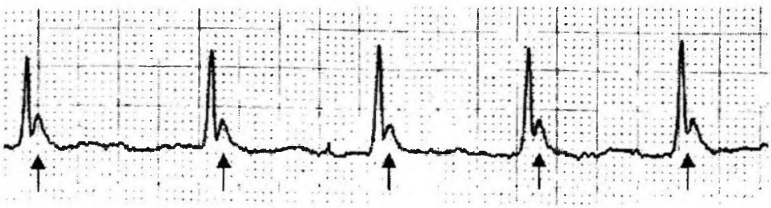


Рисунок 16.1. Типичные изменения на ЭКГ при тяжелой гипотермии. Видна зазубрина на нисходящем колене зубца R (зубец Осборна) (отмечена стрелкой).

Лечение

Вводят 50% глюкозу в/в из расчета 0,5—1 г/кг, а также тиамин в дозе 100 мг. Если причиной гипотермии была гипогликемия, введение глюкозы приводит к интенсивной дрожи и быстрому восстановлению температуры тела. При нарушении проходимости дыхательных путей, вен-

тиляции легких или оксигенации крови следует осторожно провести интубацию трахеи, хотя это чревато развитием фибрилляции желудочков. Вообще, больным необходим полный покой — любая нагрузка в острой стадии согревания увеличивает потребность миокарда в кислороде и создает трансмиокардиальную разницу температур, тем самым предрасполагая к ятрогенной фибрилляции желудочков. Центральные вены катетеризируют только в крайних случаях, потому что при этом почти всегда возникают желудочковые аритмии. Больных, у которых возникла фибрилляция желудочков, лечить очень сложно. Им необходима сердечно-легочная реанимация, интубация трахеи и ИВЛ в режиме, обеспечивающем поддержание pH крови на уровне 7,4 (без коррекции с учетом температуры). Восстановить ритм в условиях гипотермии зачастую не удается, поэтому проводят активное внутреннее согревание. Если дефибрилляция безрезультатна, следующую попытку не стоит предпринимать, пока температура ядра тела не повысится еще на несколько градусов. Восстановление ритма при температуре тела ниже 30°C возможно не всегда. В таком случае временно поддержать кровообращение и дыхание можно с помощью аппарата искусственного кровообращения и ИВЛ. При оценке pH и p_aCO_2 кровь перед исследованием согревают, как обычно, и результаты интерпретируют без коррекции с учетом температуры, то есть как у больного с нормальной температурой.

Для увеличения ОЦК вводят в/в 0,9% раствор натрия хлорида под контролем диуреза, величина которого отражает адекватность кровоснабжения органов и тканей. При этом следует учитывать, что в начальной стадии гипотермии диурез увеличивается и может не отражать истинную потребность в кровезаменителях. Если на фоне инфузионной терапии АД не повышается до нужных цифр, вводят в/в дофамин.

Спорным остается выбор лекарственных средств при фибрилляции желудочков. В последних рекомендациях по ведению больных с остановкой кровообращения на фоне температуры ядра тела ниже 30°C нет указаний по назначению вазопрессорных и антиаритмических средств. В то же время никаких подтверждений данной точки зрения нет. Напротив, были получены данные об успешном применении антиаритмических средств в лечении таких больных. В экспериментах на свиньях введение АДГ при остановке кровообращения на фоне гипотермии приводило к повышению перфузионного давления в коронарных артериях и увеличивало эффективность дефибрилляции, хотя и не влияло на отдаленные результаты.

В настоящее время нет единой точки зрения на использование антиаритмических средств, в частности амиодарона и бретилия тозилата. Бороться с фибрилляцией желудочков при гипотермии сложно и поэтому, с учетом большинства имеющихся данных, можно все-таки говорить о пользе введения бретилия тозилата таким больным. Однако этот препарат был исключен из последних рекомендаций Американской кардиологической ассоциации по сердечно-легочной реанима-

ции и неотложной помощи в кардиологии и поэтому не всегда может быть доступен.

Согревание

Существует три способа согревания при гипотермии. *Пассивное наружное согревание* подразумевает укутывание больных теплыми одеялами для прекращения дальнейшей потери тепла. Повышение температуры тела происходит благодаря эндогенной теплопродукции, поэтому данный способ наиболее эффективен при гипотермии легкой и средней степени тяжести, когда ресурсы организма еще не исчерпаны. *Активное наружное согревание* осуществляют грелками и иными теплыми предметами. Следует помнить, что при этом вследствие острого расширения периферических сосудов может развиться артериальная гипотония и повыситься нагрузка на все еще охлажденный миокард. Следовое охлаждение — продолжение снижения температуры тела после начала согревания. Для профилактики осложнений, связанных с трансмиокардиальной разницей температур и следовым охлаждением, некоторые авторы (в том числе и составители рекомендаций Американской кардиологической ассоциации по сердечно-легочной реанимации и неотложной помощи в кардиологии) советуют обогревать только туловище, чтобы тепло к конечностям поступало с кровью. В нашей практике активное наружное согревание не сопровождалось развитием смертельных осложнений, за исключением случаев, когда гипотермия была обусловлена тяжелым заболеванием.

Активное внутреннее согревание — непосредственное повышение температуры ядра тела, что позволяет согреть сначала сердце, а уже потом — периферические ткани. Активное внутреннее согревание начинается уже тогда, когда больному обеспечивают подачу теплого увлажненного кислорода через маску. К наименее интенсивным методам активного внутреннего согревания относятся также интубация трахеи с эндотрахеальной подачей теплого увлажненного кислорода и промывание желудка теплым раствором. К активному внутреннему согреванию прибегают при тяжелой и крайне тяжелой гипотермии, а также при угрожающих жизни нарушениях ритма сердца (фибрилляции желудочков, желудочковой тахикардии или асистолии). Необходимость активного внутреннего согревания больных с правильным ритмом не столь очевидна; требуются дальнейшие исследования для сравнения эффективности этого способа с наружным согреванием (как пассивным, так и активным).

ГИПЕРТЕРМИЯ

Ежегодно в США от теплового удара погибают сотни людей, около 80% умерших — лица старше 50 лет. По данным ряда авторов, смертность при тепловом ударе составляет от 5,6 до 80%.

Тепловой удар — повышение температуры в прямой кишке выше 41,1°С в сочетании с такими нервно-психическими расстройствами, как психоз, делирий, сопор или кома, эпилептические припадки. Нельзя ориентироваться только на температуру тела, поскольку ее значение в момент наступления теплового удара обычно неизвестно. И хотя отсутствие пота раньше считалось обязательным признаком теплового удара, у многих больных потоотделение сохранено.

Терморегуляция при высокой температуре окружающей среды

Терморегуляторные реакции на высокую температуру обусловлены прежде всего активацией терморецепторов гипоталамуса. Повышение температуры ядра тела вызывает расширение кожных сосудов и увеличение кровотока в них. Это увеличение достигается главным образом за счет повышения ЧСС и ударного объема, поэтому резервные возможности сердечно-сосудистой системы имеют решающее значение в теплоотдаче. Дополнительным механизмом повышения кожного кровотока служит снижение кровотока в селезенке и почках. Активация симпатической нервной системы приводит к увеличению потоотделения. Сочетание вазодилатации, усиления кожного кровотока и потоотделения способствует потере большого количества тепла путем конвекции и испарения. Обильное потоотделение может приводить к обезвоживанию и повышению осмолярности крови.

Типы теплового удара

Выделяют два типа теплового удара: классический тепловой удар и тепловой удар физического напряжения. Случаи классического теплового удара чаще регистрируются во время периодов сильной жары, особенно у наименее приспособленных к перегреву лиц: у грудных детей и пожилых, при психических и хронических соматических заболеваниях.

Тепловой удар физического напряжения может возникать у здоровых молодых людей при тяжелой физической нагрузке, особенно при высокой температуре окружающей среды. Его причиной могут быть также эпилептические припадки и резкое психомоторное возбуждение. Часто тепловому удару предшествуют характерные симптомы перегревания: слабость, головная боль, раздражительность, тошнота и понос. При тепловом ударе физического напряжения нередко упоминают острое начало с внезапной потерей сознания. На самом деле предшествующий период перегревания с его малоспецифичными признаками зачастую остается нераспознанным. Тепловой удар физического напряжения обычно развивается при жаркой влажной погоде, но даже в относительно прохладные утренние часы чрезмерная нагрузка может привести к гипертермии (табл. 16.2).

Таблица 16.2. Причины гипертермии

Повышенная теплопродукция	Сниженная теплоотдача
Чрезмерная мышечная работа	Окружающие условия
Психомоторное возбуждение	Жаркая погода
Кататонический ступор	Высокая влажность воздуха
Алкогольный абстинентный синдром	Непривычный климат
Чрезмерная физическая нагрузка	Неблагоприятные социальные условия
Инфекционные заболевания	Одиночество
Злокачественная гипертермия	Бедность
Прием ингибиторов МАО, особенно в сочетании с некоторыми другими препаратами	Плохая вентиляция помещений
	Длительный постельный режим
Злокачественный нейролептический синдром	Заболевания
Болезнь Паркинсона	Сердечная недостаточность
Барбитуратный абстинентный синдром	Сахарный диабет
	Артериальная гипертония
Эпилептические припадки	Легочные заболевания
Серотониновый синдром	Патология ЦНС
Отравления	Обезвоживание
Повышение основного обмена	Переутомление
Тиреотоксикоз	Несовершенство поведенческих механизмов терморегуляции
Феохромоцитома	Ранний детский или старческий возраст
Применение симпатомиметиков	Психические заболевания
	Умственная отсталость
	Отравления

Клиническая картина

Клиническое обследование начинают с тщательной оценки основных физиологических показателей. В большинстве случаев обнаруживают тахикардию, артериальную гипотонию и тахипноэ, нередко с частотой дыхательных движений свыше 30 мин$^{-1}$. Нередко после охлаждения возникает повторное повышение температуры — в таких случаях надо думать о стойких расстройствах терморегуляции (табл. 16.3).

Развиваются нервно-психические нарушения: спутанность или угнетение сознания (вплоть до комы), эпилептические припадки. Зрачки могут быть нормальными, расширенными и неподвижными либо суженными. Мышечный тонус сохранен, снижен или повышен (вплоть до децеребрационной или декортикационной ригидности). Кожные покровы не всегда сухие и горячие — иногда они обильно покрыты потом. Вследствие острой коагулопатии могут возникать кровотечения из носа и изо рта. Изменения в дыхательной системе неспецифичны,

Таблица 16.3. Патофизиологические изменения и клиническая картина при тепловом ударе

Сердечно-сосудистая система

Гиподинамическая реакция кровообращения в старческом возрасте

Гипердинамическая реакция кровообращения у здоровых молодых людей

ЭКГ

- Неспецифические изменения
- Расширение комплекса QRS, обусловленное фоновым состоянием (отравлением кокаином, гиперкалиемией при рабдомиолизе)

ЦНС

Нервно-психические нарушения

- Возбуждение, спутанность сознания, атаксия, эпилептические припадки, кома
- Слабость, головокружение, головная боль
- Рефлекс Бабинского, изменения зрачков, децеребрационная или декортикационная ригидность

ЭЭГ

- Нет изменений или генерализованное замедление ритма

СМЖ

- Нормальное или повышенное содержание белка
- Лимфоцитоз

ЖКТ

Тошнота, рвота с кровью, понос

Кровь

Кровоточивость

- Увеличение ПВ и АЧТВ
- ДВС-синдром
- Тромбоцитопения
- Петехии

Лейкоцитоз

Печень

Печеночная недостаточность через 12—36 ч от начала заболевания

Повышение активности АсАТ, АлАТ и ЛДГ

Метаболизм

Метаболический ацидоз или дыхательный алкалоз

Электролитные нарушения

- Гипернатриемия
- Гипокалиемия
- Гипокальциемия
- Гипофосфатемия

Скелетные мышцы

Рабдомиолиз

Повышение активности КФК

Почки

Снижение почечного кровотока

Миоглобинурия

Протеинурия

Олигурия

Острый канальцевый некроз

Острый интерстициальный некроз

хотя при тепловом ударе есть вероятность развития отека легких как за счет повреждения эндотелия, так и в результате слишком быстрого в/в введения жидкостей. При аускультации сердца можно прослушать функциональный шум, обусловленный увеличением сердечного выброса, или ритм галопа над правыми отделами сердца. Набухание шей-

ных вен свидетельствует о повышении ЦВД. Возникновение желтухи на 2—3-й день болезни указывает на поражение печени. Необходимо провести пальцевое ректальное исследование и отсасывание желудочного содержимого через назогастральный зонд для своевременного обнаружения массивного желудочно-кишечного кровотечения. Появление петехиальной сыпи обусловлено, вероятно, повреждением эндотелия капилляров.

Лабораторные и инструментальные исследования

В крови повышается активность ЛДГ, АлАТ, АсАТ и мышечных ферментов, развиваются гипокалиемия и метаболический ацидоз. На ЭКГ обнаруживают неспецифические изменения сегмента ST и зубца Т; эти изменения коррелируют с повышением активности миокардиальных ферментов. Люмбальная пункция также не позволяет выявить достоверных признаков теплового удара — состав спинномозговой жидкости в пределах нормы или же происходит повышение уровня белка и лимфоцитов.

Лечение

Залог успешного лечения — ранняя диагностика гипертермии. Повышение температуры тела более 41,1°С чревато повреждением жизненно важных органов. Первостепенная задача в лечении — быстрое охлаждение, оно позволяет значительно улучшить отдаленные результаты. Если температура тела на протяжении более 30 мин остается выше 39°С, осложнения, в том числе смертельные, развиваются намного чаще. Погружение в воду со льдом способствует более быстрому охлаждению, чем нанесение на кожу быстро испаряющихся жидкостей.

Следует заранее подготовить все необходимое для быстрого охлаждения пострадавшего. Приемные отделения должны быть оснащены вентиляторами, пакетиками со льдом, ваннами. По дороге в больницу с пострадавшего снимают одежду, обкладывают его пакетиками со льдом и укутывают влажными простынями. Непрерывно проверяют и, при необходимости, нормализуют работу сердечно-сосудистой и дыхательной системы; проводят ингаляцию кислорода. Как можно раньше устанавливают причину теплового удара, чтобы сразу же начать этиотропное лечение. Не следует применять антигистаминные препараты, производные бутирофенона и фенотиазина, а при психомоторном возбуждении применять смирительную рубашку, потому что при этом затрудняется теплоотдача. Если существует вероятность, что больной может нанести себе увечья, можно фиксировать его за руки и ноги. При алкогольном или барбитуратном абстинентном синдроме назначают производные бензодиазепина. Для больных с гипертермией нужна большая, просторная, хорошо проветриваемая палата. Интенсивная

терапия включает охлаждение, введение седативных средств, инфузионную терапию с коррекцией нарушений электролитного состава крови и введением питательных веществ.

Назначают 50% глюкозу в/в из расчета 0,5—1 г/кг, тиамин в дозе 100 мг. В прямую кишку устанавливают температурный датчик. Больного помещают в холодную воду со льдом, а не погруженные участки тела обдувают вентилятором. Для более быстрого снижения температуры можно также промывать желудок холодной водой.

После того как охлаждение будет налажено, необходимо устранить возбуждение, купировать эпилептические припадки (препараты выбора для этого — производные бензодиазепина) и нарушения ритма сердца. Объем инфузионной терапии может быть значительным, что зависит от потерь жидкости ко времени развития теплового удара. Артери-

Таблица 16.4. Лечение теплового удара

Предупредительные меры
Приемные отделения должны быть оснащены вентиляторами и пакетиками со льдом
Своевременная обработка информации о погоде
Система экстренного оповещения
Лечение
Быстрое охлаждение
Восстановление проходимости дыхательных путей и ингаляция кислорода
Обкладывание пострадавшего пакетиками со льдом и обертывание влажными простынями
Нормализация кровообращения и дыхания
Как можно более быстрое снижение температуры тела
Введение лекарственных средств в/в
0,9% раствор натрия хлорида или раствор Рингера с лактатом под контролем ЦВД либо ДЗЛА
50% раствор глюкозы из расчета 0,5—1 г/кг, а также тиамин в дозе 100 мг
При возбуждении, дрожи и эпилептических припадках — бензодиазепины
Постоянное наблюдение
Охлаждение в воде со льдом прекращают по достижении температуры тела 38,3°С
Контроль температуры тела с целью своевременного обнаружения повторного приступа гипертермии
Специальные указания
Нейролептики могут вызвать тяжелые побочные реакции
Жаропонижающие средства бесполезны
С помощью одних только мокрых простыней быстрого охлаждения достичь невозможно

альную гипотонию устраняют в/в вливаниями и охлаждением. Инфузионную терапию проводят под контролем АД, ЧСС, ЦВД, ДЗЛА и диуреза. Если больших потерь жидкости не было, АД полностью восстанавливается по мере нормализации температуры тела. При миоглобинурии следует попытаться увеличить почечный кровоток и диурез. Сведения об использовании бикарбоната натрия и маннитола для предупреждения острого канальцевого некроза носят противоречивый характер.

Жаропонижающие препараты при тепловом ударе бесполезны. Ацетилсалициловая кислота и парацетамол снижают температуру за счет изменения гипоталамической температурной уставки, которая повышается только у лихорадящих больных под влиянием пирогенов. При тепловом же ударе происходит срыв механизмов теплоотдачи, в то время как температурная уставка остается неизменной.

Препарат выбора для лечения злокачественной гипертермии — дантролен (гл. А20). Он непосредственно действует на скелетные мышцы, уменьшая высвобождение или увеличивая захват кальция саркоплазматическим ретикулумом. Однако дантролен неэффективен при других видах гипертермии, поэтому назначение этого препарата при них нецелесообразно. Следует помнить, что никакое медикаментозное лечение не дает права откладывать начало интенсивного наружного охлаждения (табл. 16.4).

Глава 17

Нарушения водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия

Ключ к пониманию нарушений водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия — клиническое обследование. Только тщательное осмысление анамнеза и объективных данных позволяет правильно оценить эти нарушения, понять их патогенез и назначить адекватное лечение.

ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Жалобы и анамнез

При многих отравлениях происходят потери жидкости через легкие (за счет учащения и углубления дыхания), ЖКТ (при рвоте и поносе), кожу (с потом) и почки (вследствие полиурии). Уменьшение объема внеклеточной жидкости приводит к головокружению, жажде и, иногда, к полидипсии. Установить причину потери жидкости обычно можно на основании жалоб и анамнеза. Характер нарушения водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия можно предположить, выяснив, какие лекарственные средства принимал больной или с какими ядовитыми веществами имел дело.

Физикальное исследование

При тяжелых нарушениях водно-электролитного равновесия всегда изменяются основные физиологические показатели. Первые признаки гиповолемии — повышение ЧСС и уменьшение пульсового АД. Выраженная тахикардия и снижение среднего АД могут указывать уже на опасную для жизни потерю внеклеточной жидкости. Изменения АД и ЧСС при ортостатической пробе позволяют более точно судить о степени гидратации. Гипервентиляция может возникать вследствие прямого стимулирующего действия отравляющего вещества на дыхательный центр либо вторично при метаболическом ацидозе. Гиповентиляция обычно обусловлена угнетением сознания или дыхательного центра, она сопровождается респираторным ацидозом. Оценивают тургор и влажность кожи, определяют наличие отеков. Специфических кли-

нических проявлений водно-электролитных расстройств нет. При нарушениях содержания нескольких электролитов клиническая картина может быть обманчивой, а иногда и вовсе не удается обнаружить отклонения от нормы.

Экстренная диагностика

В первую очередь регистрируют ЭКГ, которая позволяет выявить некоторые довольно частые водно-электролитные нарушения. К сожалению, ввиду низкой чувствительности и средней специфичности диагностическая значимость этого метода невелика. Быстро оценить степень гидратации можно с помощью тест-полосок для определения удельного веса мочи. Повышение этого показателя (более 1,015) свидетельствует о чрезмерном концентрировании мочи, что обычно наблюдается при гиповолемии. Тест-полоски используют также для выявления кетонурии, например при диабетическом или алкогольном кетоацидозе либо при отравлении салицилатами. Быстро установить наличие салицилатов в моче позволяет высоко чувствительная и специфичная проба с $FeCl_3$.

Лабораторная диагностика

В большинстве случаев для выяснения характера нарушений водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия достаточно определить уровни электролитов, АМК и глюкозы в плазме, а также газовый состав артериальной или венозной крови. В более сложных случаях измеряют осмоляльность мочи и плазмы, электролитный состав мочи, сывороточные концентрации кетоновых тел и молочной кислоты, а также проводят ряд других исследований.

НАРУШЕНИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

Определения

Ацидозом и алкалозом называют соответственно снижение pH < 7,4 и увеличение pH > 7,4 в артериальной крови (иногда сдвиги pH называют ацидемией и алкалемией, а ацидозом и алкалозом обозначают процессы, приводящие к этим сдвигам). Выделяют следующие нарушения КЩР.

Метаболический ацидоз — снижение pH артериальной крови < 7,4 при концентрации HCO_3^- в плазме < 24 ммоль/л. Поскольку снижение pH приводит к гипервентиляции (респираторная компенсация), при метаболическом ацидозе обычно p_aCO_2 < 40 мм рт. ст.

Метаболический алкалоз — повышение pH артериальной крови > 7,4 при концентрации HCO_3^- в плазме > 24 ммоль/л. Поскольку повышение pH приводит к гиповентиляции (респираторная компенсация), при метаболическом алкалозе обычно p_aCO_2 > 40 мм рт. ст.

Респираторный ацидоз — снижение pH артериальной крови < 7,4 при p_aCO_2 > 40 мм рт. ст. Поскольку избыток CO_2 усиливает экскрецию кислот и образование HCO_3^- почками (почечная компенсация), при респираторном ацидозе обычно концентрация HCO_3^- в плазме > 24 ммоль/л.

Респираторный алкалоз — повышение pH артериальной крови > 7,4 при p_aCO_2 < 40 мм рт. ст. Поскольку при недостатке CO_2 уменьшается экскреция кислот и увеличивается экскреция HCO_3^- почками (почечная компенсация), при респираторном ацидозе обычно концентрация HCO_3^- в плазме < 24 ммоль/л.

Под ацидозом и алкалозом понимают изменения pH артериальной крови. Однако в большинстве случаев о pH артериальной крови можно судить по pH венозной крови.

Диагностика нарушений кислотно-щелочного равновесия

Прежде всего на основании pH артериальной крови следует определить, имеется ли у больного ацидоз или алкалоз. Затем оценивают компенсаторные механизмы. Если эти механизмы действуют нормально, то гиперкомпенсации сдвигов pH не бывает: так, развивающаяся в ответ на метаболический ацидоз гипервентиляция приводит к повышению pH, но никогда более 7,4. Недостаточно или чрезмерно выраженные компенсаторные процессы, как правило, указывают на сочетанные нарушения КЩР.

Основанное на клинических исследованиях уравнение Винтера позволяет установить степень респираторной компенсации (по уменьшению p_aCO_2) при метаболическом ацидозе:

$$p_aCO_2 = 1{,}5[HCO_3^-] + 8 \pm 2,$$

где $[HCO_3^-]$ — концентрация HCO_3^- в плазме.

Вместо уравнения Винтера можно использовать правило Наринса и Эммета, согласно которому величина p_aCO_2 при метаболическом ацидозе равна первым двум цифрам pH после запятой. Например, если pH = 7,26, то p_aCO_2 = 26 мм рт. ст.

Анионный интервал

Для соблюдения электронейтральности концентрации положительно и отрицательно заряженных ионов в плазме должны быть одинаковыми. Анионный интервал отражает концентрации неизмеряемых анионов плазмы: фосфатов, сульфатов и органических анионов (в том числе белков). Его вычисляют по формуле:

$$\text{Анионный интервал} = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-]),$$

где $[Na^+]$, $[Cl^-]$ и $[HCO_3^-]$ — концентрации в плазме Na^+, Cl^- и HCO_3^-, ммоль/л.

В норме анионный интервал составляет 10—14 ммоль/л. Различные факторы могут приводить к его увеличению либо уменьшению. Высокий анионный интервал свидетельствует об увеличении концентрации неизмеряемых анионов либо об уменьшении концентрации неизмеряемых катионов (табл. 17.1). Наоборот, снижение анионного интервала происходит при увеличении концентрации неизмеряемых катионов либо при уменьшении концентрации неизмеряемых анионов (табл. 17.2).

Таблица 17.1. Некоторые факторы, вызывающие повышение анионного интервала

Повышение концентрации неизмеряемых анионов плазмы	Снижение концентрации неизмеряемых катионов плазмы
Метаболический ацидоз (см. табл. 17.3)	Гипомагниемия, гипокальциемия или гипокалиемия
Обезвоживание	
Введение натриевых солей, содержащих неизмеряемые анионы	
Натрия ацетат	
Натрия лактат	
Натрия цитрат	
Введение некоторых антибиотиков	
Бензилпенициллина натриевая соль	
Карбенициллин	
Алкалоз	

Таблица 17.2. Некоторые факторы, вызывающие понижение анионного интервала

Повышение концентрации неизмеряемых катионов плазмы	Снижение концентрации неизмеряемых анионов плазмы
Гиперкалиемия	Гемодилюция
Гиперкальциемия	Гипоальбуминемия
Гипермагниемия	**Псевдогиперхлоремия**
Миеломная болезнь	Отравление бромом
Отравление литием	Отравление йодом
	Отравление нитратами

Метаболический ацидоз

При метаболическом ацидозе обязательно определяют анионный интервал. Оценивать его следует с учетом возможной гипоальбуминемии (самый частый фактор, искажающий результаты). Анионный интервал уменьшается приблизительно на 3 ммоль/л при снижении уровня аль-

бумина плазмы на 1 г%. Метаболический ацидоз с высоким анионным интервалом обусловлен поступлением или образованием отличных от Cl^- анионов, которые не расщепляются и не выводятся из организма. Метаболический ацидоз с нормальным анионным интервалом (гиперхлоремический ацидоз) возникает при поступлении либо образовании ионов H^+ и Cl^-. Такой ацидоз может возникать, например, вследствие потери HCO_3^- через ЖКТ (при поносе) или почки (при почечном канальцевом ацидозе). Другие причины метаболического ацидоза с высоким и нормальным анионным интервалом приведены в табл. 17.3 и 17.4.

Таблица 17.3. Некоторые ксенобиотики и другие факторы, вызывающие метаболический ацидоз с высоким анионным интервалом

Изониазид	Препараты железа
Кетоацидоз (диабетический, алкогольный, при голодании)	Салицилаты
Лактат	Сера (неорганическая)
Метанол	Сероводород
Метформин	Теофиллин
Окись углерода	Толуол
Паральдегид	Уремия (ОПН и ХПН)
Фенформин	Цианиды
	Этиленгликоль

Таблица 17.4. Некоторые ксенобиотики, вызывающие метаболический ацидоз с нормальным анионным интервалом

Ацетазоламид
Кислые соединения
Аргинин
Лизин
Соляная кислота
Хлорид аммония
Мафенид
Толуол
Топирамат
Холестирамин

Дифференциальная диагностика при метаболическом ацидозе с высоким анионным интервалом

Иногда для диагноза достаточно анамнеза и объективного обследования. В остальных случаях проводят следующие лабораторные исследования.

1. Определяют уровень глюкозы в крови экспресс-методом (гипергликемия — спутник диабетического кетоацидоза) и уровни АМК и креатинина в плазме (их повышение указывает на ОПН или ХПН).

2. Проводят исследование мочи. Тест-полоски для определения глюкозы и кетоновых тел помогают обнаружить диабетический кетоацидоз и некоторые другие виды кетоацидоза. Тем не менее даже при отсутствии кетоновых тел в моче нельзя исключить алкогольный кетоацидоз. Кроме того, кетонурия развивается при тяжелом отравлении салицилатами, для выявления которых проводят пробу с $FeCl_3$. Мочу исследуют также на кристаллы оксалатов — признак отравления этиленгликолем.
3. Определяют концентрацию молочной кислоты в артериальной или венозной крови. Если повышение концентрации молочной кислоты (в миллимолях на литр) равно снижению концентрации HCO_3^-, то можно считать, что повышенный анионный интервал обусловлен лактацидозом. Однако надо помнить, что гликолевая кислота, образующаяся при распаде этиленгликоля, может приводить к значительному завышению значений концентрации молочной кислоты.

Если по данным перечисленных исследований диагноз установить не удалось, следует думать о голодании, об алкогольной интоксикации или об алкогольном кетоацидозе с незначительной кетонурией либо о сложных нарушениях КЩР с небольшим увеличением концентрации лактата и других анионов. Назначают пробную инфузию глюкозы и тиамина в течение 1—2 ч. Увеличение pH при этом говорит в пользу кетоацидоза или лактацидоза.

Осмотический интервал

Осмотический интервал — это разница между измеренной и вычисленной по приведенной ниже формуле осмоляльностью плазмы:

$$\text{Осмоляльность плазмы} = 2[Na^+] + [\text{Глюкоза}]/18 + \text{АМК}/2{,}8,$$

где концентрации натрия выражена в миллимолях на литр, а АМК и концентрация глюкозы — в миллиграмм-процентах.

В норме осмотический интервал составляет 2 ± 6 мосм/кг. Его расчеты сопряжены с некоторыми ограничениями, и поэтому, например, низкий и даже умеренно отрицательный осмотический интервал не исключает алкогольной интоксикации. Высокий осмотический интервал может быть как при алкогольной интоксикации, так и при некоторых других состояниях (алкогольном кетоацидозе, лактацидозе, почечной недостаточности или шоке). Тем не менее значительное повышение осмотического интервала (более 50—70 мосм/кг) позволяет уверенно говорить об алкогольной интоксикации.

Дифференциальная диагностика при метаболическом ацидозе с нормальным анионным интервалом

К метаболическому ацидозу с нормальным анионным интервалом приводят многие факторы (табл. 17.4), но самые частые — потеря HCO_3^- с

мочой (при почечном канальцевом ацидозе) или калом (при поносе). Для дифференциальной диагностики почечных и внепочечных нарушений вычисляют анионный интервал мочи:

Анионный интервал мочи = $[Na^+]_м + [K^+]_м - [Cl^-]_м$,

где $[Na^+]_м$, $[K^+]_м$ и $[Cl^-]_м$ — концентрации Na^+, K^+ и Cl^- в моче, ммоль/л.

При повышении экскреции NH_4^+ анионный интервал мочи уменьшается и может даже стать отрицательным, так как в моче NH_4^+ выделяется преимущественно с Cl^-. При поносе анионный интервал мочи обычно отрицательный ($-20 \pm 5,7$ ммоль/л), а при почечном канальцевом ацидозе, напротив, положительный ($23 \pm 4,1$ ммоль/л).

Лечение

Тактика при метаболическом ацидозе зависит от его тяжести и причины. Видимо, при тяжелом ацидозе, когда концентрация HCO_3^- в плазме менее 8 ммоль/л и pH артериальной крови ниже 7,2, следует вводить бикарбонат натрия в/в, пока pH не станет выше этого значения. Если pH артериальной крови более 7,2, лечение направлено на устранение причин ацидоза. Метаболический ацидоз, обусловленный избыточным поступлением в кровь кислот (например, при кетоацидозе, лактацидозе или поносе), требует введения очень большого количества бикарбоната натрия, и даже такая мера не всегда эффективна. В таких случаях лечение также должно быть направлено на причину нарушения КЩР — назначают инсулин при диабетическом кетоацидозе, метилпиразол при отравлении метанолом или этиленгликолем и т. д. Если ацидоз обусловлен нарушением выведения кислот (например, при почечном канальцевом ацидозе, ОПН или ХПН), лечение включает диету с низким содержанием белка (по возможности), назначение внутрь бикарбоната натрия и продуктов, при метаболизме которых выделяется HCO_3^-.

Метаболический алкалоз

Тяжелый метаболический алкалоз бывает редко, однако может сопровождаться такими осложнениями, как тетания (при снижении концентрации Ca^{2+}), мышечная слабость (при уменьшении концентрации K^+), угнетение сознания вплоть до комы, эпилептические припадки и нарушения ритма сердца. Кроме того, при алкалозе происходит сдвиг влево кривой диссоциации оксигемоглобина с развитием гемической гипоксии. Респираторная компенсация недостаточна, так как гипоксия может приводить даже к худшим последствиям, чем сам метаболический алкалоз.

Метаболический алкалоз возникает вследствие потерь кислот через ЖКТ либо почки, избыточного поступления щелочных веществ извне или снижения экскреции HCO_3^- почками (табл. 17.5).

Таблица 17.5. Некоторые ксенобиотики и другие факторы, вызывающие метаболический алкалоз

Потеря кислот через ЖКТ
Длительное отсасывание содержимого желудка через назогастральный зонд
Многократная рвота
Потеря кислот с мочой
Частые причины
Диуретики
Глюкокортикоиды
Редкие причины
Гиперкальциемия
Солодка (глицириновая кислота)
Недостаток магния
Введение защелачивающих веществ
Ацетаты (при гемодиализе или парентеральном введении)
Бикарбонаты
Карбонаты (антациды)
Цитраты (при переливании крови)
Синдром Бернетта
Снижение экскреции HCO_3^- почками
Гиперкапния (длительная)
Гипохлоремия
Гипокалиемия
Гиповолемия

С точки зрения терапевтической тактики метаболический алкалоз удобно подразделять на хлорзависимый и хлорнезависимый. Причинами хлорзависимого метаболического алкалоза могут быть диуретики, рвота или отсасывание желудочного содержимого. Концентрация Cl^- в моче при этом низкая (менее 10 ммоль/л), а алкалоз быстро устраняется введением 0,9% NaCl. При хлорнезависимом метаболическом алкалозе концентрация Cl^- в моче превышает 10 ммоль/л, а применение 0,9% NaCl не приводит к улучшению. В таких случаях необходимо вводить калий или антагонисты альдостерона (например, спиронолактон).

НАРУШЕНИЯ ВОДНОГО БАЛАНСА

Диагностику и лечение электролитных нарушений обычно проводят после восполнения ОЦК изотоническими натрийсодержащими жидкостями (например, 0,9% NaCl или раствором Рингера). Нарушения водного баланса проявляются гипер- либо гипонатриемией. Эти состояния характерны, в частности, для несахарного диабета и синдрома гиперсекреции АДГ, имеющих особенно важное значение для токсикологии.

Концентрация Na^+ в плазме и осмоляльность плазмы находятся в обратной зависимости от объема воды в организме. Колебания осмоляльности плазмы обусловлены изменениями либо поступления, либо выведения воды (включая так называемые скрытые потери с поверхности кожи и через легкие). Выделение воды с мочой регулируется АДГ. При повышении осмоляльности плазмы его секреция усиливается. АДГ увеличивает проницаемость поздних отделов дистальных извитых

канальцев и собирательных трубочек для воды, что сопровождается усилением реабсорбции и уменьшением экскреции воды и концентрированием мочи.

Гипернатриемия

Вещества, вызывающие гипернатриемию, приведены в табл. 17.6.

Диагностика и лечение

Выраженная гипернатриемия проявляется главным образом угнетением сознания (от оглушенности до комы) и нейрогенной мышечной слабостью вплоть до паралича дыхательных мышц. При сочетании гипернатриемии с гиповолемией возможна симптоматика со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности тахикардия и ортостатическая гипотония. При лечении сначала возмещают потерю натрия изотоническими растворами (например, 0,9% NaCl), а затем уже восполняют объем воды. Приблизительно вычислить дефицит воды можно, если принять, что относительное повышение концентрации Na^+ соответствует относительной потере воды. Так, повышение концентрации Na^+ в плазме на 10% (со 144 до 158 ммоль/л) указывает на потерю 10% от общего содержания воды в организме (3,6 л для больного весом 60 кг и общим содержанием воды в организме 36 л).

Таблица 17.6. Некоторые ксенобиотики, вызывающие гипернатриемию

Избыточное поступление Na^+
Антациды (карбонат натрия)
Прочие соли натрия (бикарбонаты, хлориды, цитраты, гипохлорит)
Морская вода
Потери воды
Глицерин
Диуретики
Лактулоза
Маннитол
Мочевина
Повидон-йод
Сорбитол
Холестирамин

Несахарный диабет
Альфа-адреноблокаторы
Амфотерицин В
Блокаторы опиатных рецепторов
Блокаторы V_2-рецепторов
Глюфосинат
Декстропропоксифен
Демеклоциклин
Колхицин
Литий
Месалазин
Метоксифлуран
Миноциклин
Натрия лобензарит
Рифампицин
Стрептозоцин
Фоскарнет
Этанол

Если гипернатриемия развилась в течение нескольких часов, устранить ее надо быстро. Если же гипернатриемия развивалась несколько суток или продолжительность ее неизвестна, нарушения следует устранять также в течение нескольких суток. Нервные клетки приспосабливаются к повышенной осмоляльности (в том числе за счет уменьшения концентрации растворенных в цитоплазме веществ), поэтому слишком быстрое восполнение внеклеточной жидкости зачастую приводит к отеку головного мозга.

Несахарный диабет

Наибольшие потери воды и самая тяжелая гипернатриемия наблюдаются при несахарном диабете, обусловленном выделением большого количества гипотоничной мочи. Различают две формы заболевания: центральную и нефрогенную. Центральный (нейрогенный) несахарный диабет возникает при снижении чувствительности осморецепторов или уменьшении секреции АДГ в гипоталамусе, в то время как нефрогенный обусловлен невосприимчивостью почек к АДГ.

Диагностика

При несахарном диабете диурез превышает 30 мл/кг/сут, достигая 9 л/сут при нефрогенной форме заболевания и 12—14 л/сут — при центральной. Поскольку центральный несахарный диабет обусловлен повреждением гипофиза, обычно имеются сопутствующие эндокринные нарушения. Диагноз несахарного диабета устанавливают на основании гипотоничности мочи (осмоляльность мочи < 300 мосм/кг, удельный вес < 1,010) в сочетании с гипернатриемией и осмоляльностью плазмы более 295 мосм/кг. Проба с десмопрессином (аналогом АДГ) помогает отличить центральную форму заболевания от нефрогенной: при центральном несахарном диабете происходит уменьшение диуреза с повышением осмоляльности мочи, при нефрогенном несахарном диабете десмопрессин существенного эффекта не оказывает.

Лечение

Сначала восполняют потери воды (см. выше), затем при необходимости устраняют электролитные нарушения. Иногда удается выявить причину несахарного диабета и устранить ее. При нефрогенном несахарном диабете назначают тиазидные диуретики, НПВС и амилорид.

Гипонатриемия

Гипонатриемия почти всегда сочетается с пониженной осмоляльностью плазмы. Главным исключением является гипергликемия: повышение осмоляльности плазмы, вызванное увеличением концентрации глюкозы, обусловливает выход воды из клеток во внеклеточное пространство и снижение концентрации натрия. При повышении концен-

трации глюкозы в плазме на 100 мг% концентрация натрия снижается на 2 ммоль/л.

Как правило, гипонатриемия бывает обусловлена превышением поступления воды над способностью почек к ее выведению. Если выведение воды почками не нарушено, это встречается редко: резко повышенный прием жидкости (как при нервной полидипсии) не характерен для отравлений. В качестве примера можно привести гипонатриемию, развивающуюся при трансуретральной резекции предстательной железы. Во время этой операции применяют большое количество 1,5% раствора глицина (осмоляльность 220 мосм/кг) для промывания мочевого пузыря. Всасывание этого раствора в области предстательного венозного сплетения приводит к быстрому снижению концентрации Na^+ в плазме, сохраняющемуся вплоть до элиминации глицина. Клинические проявления при этом обусловлены как гипонатриемией, так и воздействием самого глицина и аммиака (метаболита глицина). Сходная картина наблюдается при гистероскопии.

Значительно чаще гипонатриемия возникает при уменьшении выведения воды с мочой. Это уменьшение может быть как физиологическим (при уменьшении содержания Na^+ во внеклеточной жидкости), так и патологическим (при почечной или сердечной недостаточности, циррозе печени). Поскольку эти состояния сопровождаются нарушением выведения натрия почками, гипонатриемия при них сочетается с характерными признаки гиповолемии (например, ортостатической гипотонией) или гиперволемии (например, отеками).

Неконтролируемая секреция АДГ (например, опухолями головного мозга или легких) или повышенная чувствительность почек к этому гормону проявляется синдромом гиперсекреции АДГ. Для этого синдрома характерно повышение выработки АДГ в сочетании с гипонатриемией, низкой осмоляльностью плазмы, высокой осмоляльностью мочи и нормальным объемом внеклеточной жидкости в отсутствие нарушений функций надпочечников, щитовидной железы и почек. Поскольку объем внеклеточной жидкости нормален, отеков и артериальной гипотонии нет. В большинстве случаев синдром гиперсекреции АДГ обусловлен не отравлениями, а инфекциями, новообразованиями или хирургическими повреждениями легких и головного мозга.

Некоторые причины гипонатриемии и вещества, вызывающие синдром гиперсекреции АДГ, представлены в табл. 17.7.

Диагностика

Клинические проявления гипонатриемии зависят от причины заболевания, а также от степени и скорости снижения концентрации Na^+ в плазме. Если изменен объем внеклеточной жидкости, наблюдаются симптомы гиповолемии или гиперволемии и основного заболевания (например, надпочечниковой или сердечной недостаточности). При гипонатриемии и низкой осмоляльности плазмы осмоляльность мочи

Таблица 17.7. Некоторые ксенобиотики и другие факторы, вызывающие гипонатриемию

Аргинин	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
Глицин (при трансуретральной резекции предстательной железы)	Индапамид
Диуретики	Индометацин
Каптоприл и другие ингибиторы АПФ	Карбамазепин (и окскарбазепин)
Нервная полидипсия	Клофибрат
Нитрат серебра	Метилендиоксиамфетамин («экстази»)
НПВС	Метформин
Литий	Никотин
Синдром гиперсекреции АДГ	Окситоцин
Амилорид	Опиоиды
Амитриптилин и другие трициклические антидепрессанты	Производные сульфанилмочевины
Бигуаниды	Тиоридазин
Винкристин и винбластин	Транилципромин
Десмопрессин	Циклофосфамид
Диазоксид	Цисплатин

независимо от объема внеклеточной жидкости всегда высокая (исключение — первичная полидипсия). Таким образом, определение осмоляльности плазмы и мочи не позволяет установить причину гипонатриемии; для этого нужны тщательное изучение анамнеза, данных объективного обследования, лабораторных и инструментальных исследований. При подозрении на синдром гиперсекреции АДГ определяют концентрацию мочевой кислоты в плазме. Гипоурикемия свидетельствует в пользу синдрома гиперсекреции АДГ, в то время как у больных с изменениями объема внеклеточной жидкости обычно выявляют гиперурикемию.

При длительном постепенном снижении концентрации Na^+ в плазме клиническая картина обычно скудная, в то время как быстрое развитие гипонатриемии сопровождается тяжелыми осложнениями, вплоть до летального исхода. Характерны головная боль, тошнота, рвота, судороги в отдельных группах мышц, дезориентация, депрессия, слабость, вялость, сонливость или, наоборот, раздражительность и беспокойство. При тяжелой гипонатриемии происходит угнетение дыхательного центра, развиваются эпилептические припадки и кома.

Лечение

При нарушениях объема внеклеточной жидкости лечение направлено в первую очередь на устранение этих нарушений и их причин, а затем уже на коррекцию гипонатриемии (за исключением случаев с угрозой

развития тяжелых осложнений). При синдроме гиперсекреции АДГ лечение начинают с ограничения объема поступающей жидкости.

При бессимптомной или малосимптомной гипонатриемии, обычно нарастающей на протяжении более 2 сут, проводят медленную коррекцию со скоростью повышения концентрации Na^+ в плазме менее 0,5 ммоль/л/ч в течение первых суток. Слишком быстрое устранение гипонатриемии может привести к развитию центрального понтинного миелинолиза. В большинстве случаев достаточно просто ограничить поступление воды, реже требуется введение демеклоциклина.

При опасных для жизни осложнениях вводят гипертонический раствор (3% NaCl) в/в из расчета 0,5—1 мл/кг/сут, при необходимости с фуросемидом. При этом добиваются увеличения концентрации Na^+ в плазме на 1—2 ммоль/л/ч. Введение гипертонического раствора продолжают в течение 12—24 ч или до устранения тяжелой симптоматики. Изменение содержания Na^+ в плазме при введении одного литра натрийсодержащего раствора вычисляют по следующей формуле:

Изменение $Na^+_п = (Na^+_р - Na^+_п)$ / (общий объем жидкости в организме + 1 л),

где $Na^+_п$ и $Na^+_р$ — содержание Na^+ в плазме и во вводимом растворе, ммоль.

Содержание Na^+ в 1 л различных растворов, ммоль:
3% NaCl — 513;
0,9% NaCl — 154;
раствор Рингера — 130;
0,45% NaCl — 77;
0,33% NaCl — 51.

НАРУШЕНИЯ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА

Нарушения обмена калия

Из всех электролитных расстройств наиболее опасны нарушения содержания K^+, так как этот ион играет ключевую роль в деятельности возбудимых тканей. Всего в организме взрослого человека содержится около 54 ммоль/кг калия, из которых в крови находится только 2%. Между общим содержанием калия в организме и концентрацией K^+ в плазме нет линейной зависимости. Незначительное изменение общих запасов калия в организме может привести к выраженной гипокалиемии и, что еще опаснее, к нарушению соотношения между вне- и внутриклеточной концентрацией K^+.

Существуют два основных механизма защиты от гиперкалиемии: быстрый транспорт калия в клетки и постепенное выведение калия с

мочой. В табл. 17.8 приведены вещества, наиболее часто вызывающие изменения концентрации калия в плазме.

Легкая гипокалиемия (концентрация K^+ в плазме 3,0—3,5 ммоль/л) обычно протекает бессимптомно. Иногда развивается полиурия, обусловленная снижением концентрирующей способности почек. При более значительном снижении концентрации K^+ в плазме (2,0—3,0 ммоль/л) возникают недомогание и мышечная слабость. По мере прогрессирования гипокалиемии (концентрация K^+ в плазме менее 2,0 ммоль/л) мышечная слабость достигает уровня параличей с развитием дыхательной недостаточности, что требует ИВЛ. На ЭКГ выявля-

Таблица 17.8. Некоторые ксенобиотики, вызывающие гипо- и гиперкалиемию

Гипокалиемия	Гиперкалиемия
Аминогликозиды	Альфа-адреностимуляторы (фенилэфрин)
Амфотерицин В	Амилорид
Барий (растворимые соли)	Аргинин
Бензилпенициллина натриевая соль и его аналоги	Бензилпенициллина калиевая соль
Бета-адреностимуляторы	Бета-адреноблокаторы
Бикарбонаты	Блокаторы ангиотензиновых рецепторов
Гидроксихлорохин	Гепарин
Глюкоза	Ингибиторы АПФ
Ингибиторы карбоангидразы	НПВС
Инсулин	Сердечные гликозиды
Кофеин	Соли калия
Метаболический алкалоз	Спиронолактон
Осмотические средства	Суксаметония хлорид
Пероральные сахаропонижающие средства	Триамтерен
Петлевые диуретики	Триметоприм
Полистиролсульфонат натрия	Фтор
Салицилаты	
Симпатомиметики	
Слабительные	
Солодка (глициризиновая кислота)	
Теофиллин	
Тиазидные диуретики	
Толуол	
Хинин	
Хлорохин	
Цисплатин	

ют депрессию сегмента ST, уплощение зубца T и повышение амплитуды зубца U, что может предвещать развитие опасных для жизни нарушений ритма сердца.

Лечение гипокалиемии включает устранение ее причины и восполнение недостатка калия путем введения его солей внутрь или в/в.

При угрозе для жизни вводят растворы калия со скоростью 20 ммоль/ч в/в в условиях БИТ. В среднем у взрослых это приводит к повышению концентрации K^+ в плазме на 0,25 ммоль/л за один час.

Передозировка препаратов калия для приема внутрь приводит к возникновению тошноты и рвоты, иногда — к непроходимости, воспалению и даже перфорации кишечника, а также к развитию желудочно-кишечных кровотечений. Если гиперкалиемия не связана с приемом калия внутрь, все эти симптомы выражены слабо. Нарушения нервно-мышечной деятельности проявляются мышечной слабостью вплоть до восходящего вялого паралича и дыхательной недостаточности на фоне сохранных чувствительности и сознания. Наиболее опасные проявления обусловлены кардиотоксическим действием калия. Изменения на ЭКГ довольно характерны. Сначала появляются высокие заостренные зубцы T, по мере нарастания гиперкалиемии удлиняется интервал PQ и расширяется комплекс QRS, снижается амплитуда зубца P. Затем зубец P исчезает и происходит депрессия сегмента ST. Наконец, расширение комплекса QRS и его слияние с зубцом T приводит к формированию кривой, напоминающей синусоиду. В конечном счете возникают тяжелые аритмии вплоть до фибрилляции желудочков или асистолии. Важно отметить, что у разных больных все эти нарушения развиваются при самых разных значениях концентрации K^+ в плазме.

Лечение тяжелой гиперкалиемии включает обеспечение проходимости дыхательных путей, устранение электрической нестабильности миокарда, ускорение перемещения калия во внутриклеточное пространство, а также выведение его из организма. Препараты кальция (например, хлорид кальция) из расчета 5—10 ммоль Ca^{2+} в/в практически сразу умеьшают возбудимость миокарда, хотя снижения концентрации K^+ в плазме при этом не происходит. Важно помнить, что при гликозидной интоксикации препараты кальция противопоказаны. Для повышения транспорта калия в клетки назначают инсулин (вместе с глюкозой для предупреждения гипогликемии), бикарбонат натрия, ингаляции β_2-адреностимуляторов. Катионообменные смолы, например полистиролсульфонат натрия, действуют медленнее (эффект развивается через 45 мин), но способствуют выведению калия через ЖКТ. Применяют также гемодиализ и перитонеальный диализ, особенно при нарушении функций почек.

Нарушения обмена кальция

Кальций — наиболее распространенный катион в организме. Около 98—99% кальция депонировано в костях. Примерно половина осталь-

ного количества кальция связана с белками (преимущественно альбумином) плазмы и столько же находится в виде солей, лишь малая доля которых диссоциирует с образованием свободных ионов кальция. Концентрация Ca^{2+} в плазме зависит от соотношения его всасывания в ЖКТ и выведения с мочой. Оба эти процесса регулируются ПТГ, кальцитриолом (активной формой витамина D) и кальцитонином. Причины гипо- и гиперкальциемии приведены в табл. 17.9.

Для гиперкальциемии характерны вялость, сонливость, мышечная слабость, тошнота, рвота и запор. Угрозу для жизни представляют последствия угнетения сознания (в частности, аспирационная пневмония) и нарушения ритма сердца. Лечение гиперкальциемии направлено на снижение всасывания кальция в кишечнике, усиление его поглощения костями, а также ускорение выведения почками путем форсированного диуреза; для этого назначают 0,9% NaCl в/в и фуросемид. При выраженной почечной недостаточности проводят гемодиализ.

Клиническая картина гипокальциемии обусловлена в основном нервно-мышечными нарушениями: возникают парестезия, тетания (спазмы мышц, симптомы Труссо и Хвостека и пр.), эпилептические припадки. В большинстве случаев выявляют изменения на ЭКГ, хотя опасные для жизни нарушения ритма сердца возникают редко. Лечение основано на восполнении недостатка кальция. Терапия может быть

Таблица 17.9. Некоторые ксенобиотики и другие факторы, вызывающие гипо- и гиперкальциемию

Гипокальциемия	Гиперкальциемия
Аминогликозиды	Андрогены
Бикарбонаты	Витамин А
Вальпроевая кислота	Глюкокортикоиды
Дифосфонаты	Кальцийсодержащие антациды
Кальцитонин	Магнийсодержащие антациды
Неомицин	Синдром Бернетта
Пликамицин	Соли алюминия
Теофиллин	Литий
Фенитоин	Тамоксифен
Фенобарбитал	Тиазидные диуретики
Фосфаты	Холекальциферол и другие препараты витамина D
Фтор	
Фуросемид	
Цитраты	
Этанол	
Этиленгликоль	

неэффективна при гипомагниемии или гиперфосфатемии, поэтому первоначально необходимо устранить эти нарушения.

Нарушения обмена магния

Магний — четвертый по распространенности катион в организме (после кальция, натрия и калия). У человека весом 70 кг его содержится приблизительно 1000 ммоль. Около половины всего магния находится в костях, бóльшая часть остального — в мягких тканях. Во внеклеточной жидкости содержится только 1—2% общего количества магния, поэтому нет четкой зависимости между концентрацией магния в плазме и его общими запасами в организме. Постоянство содержания магния обеспечивается равновесием между поступлением его с пищей и выведением с мочой. Выведение магния регулируется гормонами. Основные причины гипер- и гипомагниемии перечислены в табл. 17.10.

Клиническая картина гипермагниемии в целом зависит от концентрации Mg^{2+} в плазме. При концентрации 1,5—5,0 ммоль/л больные жалуются на слабость, тошноту, покраснение лица и жажду. Возможны артериальная гипотония, брадикардия, расширение комплекса QRS, снижение сухожильных рефлексов. Усугубление гипермагниемии сопровождается параличами, нарушением дыхания, желудочковыми аритмиями. Концентрация Mg^{2+} в плазме более 5 ммоль/л и особенно выше 7,5 ммоль/л часто приводит к летальному исходу.

Таблица 17.10. Некоторые ксенобиотики, вызывающие гипо- и гипермагниемию

Гипомагниемия	Гипермагниемия
Аминогликозиды	Магнийсодержащие антациды
Амфотерицин В	Магнийсодержащие слабительные
ДДТ	Литий
Инсулин	Сульфат магния
Метилксантины	
Осмотические средства	
Петлевые диуретики	
Слабительные	
Стрихнин	
Тиазидные диуретики	
Фоскарнет	
Фосфаты	
Фтор	
Циклоспорин	
Цисплатин	
Цитраты	
Этанол	

Лечение гипермагниемии, сопровождающейся выраженными нервно-мышечными нарушениями либо изменениями на ЭКГ, начинают с в/в введения хлорида кальция (2,5—10 ммоль Ca^{2+}). Дальнейшая терапия направлена на ускорение выведения магния с мочой путем инфузии растворов и назначения фуросемида. При нарушении выведения магния почками (например, при почечной недостаточности) быстро устранить гипермагниемию можно с помощью гемодиализа.

Гипомагниемия проявляется слабостью, вялостью, сонливостью, повышением возбудимости (тремором и оживлением сухожильных рефлексов), тошнотой и рвотой, нередко в сочетании с признаками гипокальциемии и гипокалиемии. Иногда развиваются аритмии, особенно при введении сердечных гликозидов. При легкой гипомагниемии иногда бывает достаточно сбалансированного питания, в остальных случаях назначают препараты магния внутрь (оксид, хлорид или лактат магния из расчета 10—50 ммоль/сут в несколько приемов) или парентерально. Среднюю и тяжелую гипомагниемию лечат только парентеральным введением препаратов магния. Согласно рекомендациям ряда авторов, при средней и тяжелой гипомагниемии в отсутствие почечной недостаточности следует вводить по 8 ммоль (2 мл 50% раствора) сульфата магния в/в медленно (в течение нескольких минут) до максимальной суточной дозы 0,5 ммоль/кг. В период в/в введения препарата постоянно контролируют концентрацию Mg^{2+} в плазме и выраженность сухожильных рефлексов. При гипорефлексии введение сульфата магния прекращают.

Глава 18
Психические нарушения

Психическое расстройство может быть причиной или последствием отравления. Люди, совершающие попытки самоубийства или агрессивные поступки, часто находятся в состоянии токсического опьянения, что затрудняет их обследование и оказание помощи. Их поведение иногда может казаться абсолютно произвольным и обдуманным, а иногда абсолютно неуправляемым и противоречащим здравому смыслу. На самом деле в большинстве случаев ситуация не так однозначна.

САМОУБИЙСТВА И САМОПОВРЕЖДЕНИЯ

Среди случаев оказания неотложной помощи в приемных отделениях попытки самоубийства и самоповреждения входят в число наиболее распространенных. Ежегодно в США происходит 790 000 попыток самоубийства, из которых более 30 000 заканчиваются смертью. В США самоубийства стоят на 11-м месте среди причин смерти среди населения в целом и на третьем месте среди молодых людей. В 2002 г. в США более 124 000 лиц в возрасте 10—24 лет поступили в приемные отделения после попыток самоубийства или нанесения самоповреждений. Женщины совершают попытки самоубийства в 3 раза чаще мужчин, используя, как правило, яды.

Причины самоубийств разнообразны и включают психические расстройства и социальные факторы. Поскольку больной может скрывать суицидальные мысли, врач всегда должен иметь в виду вероятность их существования при сборе анамнеза. Трудно выявлять людей с суицидальными намерениями среди больных, поступающих в приемное отделение, но это важно для эффективного вмешательства и предотвращения их гибели.

Цель нанесения самоповреждений установить сложно. Самоповреждение не всегда является результатом попытки самоубийства. Например, намеренное самоотравление является распространенным методом самоубийства, однако его следует отличать от случайного отравления, особенно у детей, людей с умственной отсталостью или деменцией, а также у наркоманов. К тому же самоповреждения могут быть нанесены с целью манипулирования окружающими людьми или для того, чтобы справиться с нахлынувшими эмоциями. Могут они быть и реакцией на иллюзии или галлюцинации.

Трициклические антидепрессанты и ингибиторы МАО часто используются для совершения самоубийства, поскольку они токсичны и часто назначаются с лечебной целью людям из группы риска. Однако

самоотравления препаратами этой группы стали встречаться реже, что может быть связано с вытеснением их из клинической практики селективными ингибиторами обратного захвата серотонина.

ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ САМООТРАВЛЕНИЙ

Первичное психиатрическое обследование

Если при поступлении больной находится в сознании, необходимо прежде всего выяснить некоторые ключевые стороны психического статуса. На это направлено первичное психиатрическое обследование. Полное психиатрическое обследование проводят только тогда, когда психическое состояние больного нормализовалось, а соматическое состояние стабилизировалось. Подтвердить стабильность соматического состояния должен врач приемного отделения или токсиколог, учитывающий фармакокинетику отравляющего вещества: токсикологический анализ крови и другие дополнительные методы исследования не могут быть достоверным основанием для такого заключения.

Важнейшие цели первичного психиатрического обследования — определить риск побега больного и его способность к принятию решений. Больной должен находиться под строгим надзором и не может быть выписан, пока не будет завершена полная оценка его психического состояния.

Общепринято, что больной должен быть осведомлен и должен дать согласие на лечение, но часто встает вопрос о его способности к принятию решений. Больные могут требовать выписки, отказываться от лечения или становиться агрессивными. Агрессия может возникать на почве длительной интоксикации, сильной тревоги, страха, из-за ограничения свободы или из-за неприятных лечебных процедур. Хотя обычно можно успокоить больного разъяснениями разумных ограничений и цели его лечения, иногда приходится прибегать к методам фармакологического или физического сдерживания и принудительному лечению. Принуждению подвергаются люди, которые по причине психического заболевания или снижения когнитивных способностей не могут осознать необходимость лечения. Если больной находится в состоянии интоксикации, должная помощь может быть оказана на основании принципа презумпции согласия.

В обстоятельствах, когда подозревается самоповреждение, также возможно вынужденное отступление от принципа информированного согласия. Это допускает принудительное задержание, ограничение свободы и оказание необходимой медицинской помощи с применением медикаментов против воли больного до момента окончания психиатрического обследования. После проведения неотложных мероприятий и устранения интоксикации больной с самоповреждениями должен

быть направлен на психиатрическое обследование. Возражения больного и основания для принудительной госпитализации должны быть отмечены врачом приемного отделения в медицинской карте.

После стабилизации состояния больного может потребоваться более тщательная оценка его способности к принятию решений. Консультация психиатра помогает установить степень нарушения этой способности, его причину и прогноз.

Текущий риск

После того как угроза для жизни больного устранена, надо оценить риск суицидальных действий на текущий момент.

Достоверность и конфиденциальность

Анамнез, основанный на неискреннем, недостаточно детализованном, непоследовательном и неправдоподобном рассказе больного, не может заслуживать доверия. Следует повторно расспросить больного по поводу маловероятных аспектов анамнеза и подвести его к повторному изложению сомнительных событий и подробностей. Часто это привносит ясность, хотя такое повторное изложение, конечно, тоже может быть недостоверным. Очень важно обращаться к дополнительным источникам информации, чтобы прояснить или проверить рассказанное больным. Необходимо внимательно изучать всю предшествующую медицинскую документацию.

Полное психиатрическое обследование

Это обследование включает оценку прошлых и текущих суицидальных мыслей, поиск предрасполагающих факторов и постановку диагноза. На основании такого обследования делается прогноз и составляется план лечения.

Стрессовая уязвимость

В настоящее время самоубийство рассматривают как результат несоответствия психической уязвимости человека давлению внешних обстоятельств. Психическая уязвимость может быть обусловлена некоторыми чертами характера (например, импульсивностью) или такими состояниями, как депрессия, тревога или безнадежность. К внешним обстоятельствам относятся социальные стрессовые факторы, доступность способов самоубийства и другие очевидные и неочевидные факторы.

Характеристика суицидального мышления

Обстоятельное обсуждение с больным его суицидальных мыслей и мотивов позволяет оценить риск самоубийства. Такая оценка должна всегда производиться при исследовании психического статуса. Врач обязан потратить несколько минут, чтобы спросить о наиболее трагичном

моменте жизни больного. В конечном счете, каждому больному нужно задавать вопрос, хотел ли он когда-либо «убить» себя (активное суицидальное мышление). Сила суицидальных переживаний может варьировать от фантазий о смерти, например от неизлечимого заболевания или травмы, до конкретных размышлений о способе самоубийства. Оценивают также периодичность возникновения, императивность и длительность суицидальных мыслей и их зависимость от внешних стимулов и внутренних переживаний (табл. 18.1).

Психические заболевания

Главное, что важно принять во внимание при оценке риска самоубийства, — это наличие тяжелого психического заболевания. Риск попыток самоубийства у людей, страдающих психическими расстройствами, в 20—40 раз выше, чем среди населения в целом.

Демографические факторы

Хотя точное прогнозирование затруднительно, статистически самоубийства чаще совершают мужчины, чем женщины, и чаще белые. Однако частота самоубийств среди черных и белых молодых мужчин приблизительно одинакова. Участились самоубийства среди белых и черных подростков (15—19 лет). Напротив, частота самоубийств среди пожилых с 1940 г. снизилась втрое, хотя абсолютное число случаев в этой группе все еще непропорционально велико. Попытка самоубийства в прошлом является очевидным фактором риска, в особенности если оно несло реальную угрозу для жизни.

Лечение

После проведения полного психиатрического обследования определяется тактика ведения больного. Любой человек, совершивший попытку самоубийства, должен быть отнесен к группе риска и поэтому требует оказания помощи в дальнейшем. В течение первых 10 лет ежегодный риск совершения самоубийства с летальным исходом составляет приблизительно 1%, а в течение первого года еще выше.

Сильная тревога или психотические симптомы могут быть быстро устранены лекарственными средствами. При депрессии эффект антидепрессантов проявляется лишь через несколько недель, поэтому как средства оказания первой помощи они бесполезны. Более того, крайне опасно назначать человеку, недавно совершившему попытку самоубийства, препараты типа трициклических антидепрессантов или неизбирательных ингибиторов МАО, передозировка которых может повлечь смерть. Новые антидепрессанты, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, являются препаратами выбора для лечения большинства депрессивных состояний, потому что они позволяют быстрее достигнуть терапевтического эффекта и относительно безопасны в случае передозировки. Неспециалисту не рекомен-

Таблица 18.1. Оценка суицидальных намерений

Степень выраженности	Легкая	Умеренная	Тяжелая
Появление суицидальных мыслей	Внезапно после светлого промежутка	Постоянно присутствуют, стойкие	Все время усложняются, усиливаются
Частота появления суицидальных мыслей	Иногда	Ежедневно	Постоянно
Приоритетность суицидальных мыслей	Мимолетные мысли	Постоянные мысли	Суицидальные мысли занимают доминирующее положение
Императивность суицидальных мыслей	Слабо выражена	Вызывают сильный эмоциональный резонанс	Крайне выражена, непреодолимые
Сложность суицидальных мыслей	Недетализированные, простые	С некоторыми деталями	Конкретно продуманные
Побудительная сила суицидальных мыслей	Отсутствует побуждение к действиям	Недостаточно побудительны для реализации плана действия	Способны побудить к действию
Эмоциональный резонанс на суицидальные мысли	Смерть представляется нежелательной	Противоречивый	Смерть кажется желанной
Провоцирующие обстоятельства	Больной может назвать конкретную причину	Несколько дополняющих друг друга причин	Несколько независимых друг от друга стрессовых факторов или стрессовые факторы непреодолимой силы
Предполагаемые больным выходы из ситуации	Несколько, прагматичные	Немного, неясные	Будущее кажется безнадежным
Критическое отношение больного к своему состоянию	Осознает поправимость своих психологических сложностей	Сверхценные идеи, возможно переубедить на некоторое время	Не критичен, не поддается переубеждению
Намерения, цели больного	Противоречащие самоубийству	Приемлет самоубийство, но предпочитает жизнь	Непоколебимо настроен на самоубийство

дуется начинать лечение антидепрессантами, если нет уверенности в том, что в первые же дни после выписки покушавшийся на самоубийство человек получит поддержку в социальной реабилитационной группе, по телефону доверия или у психиатра.

После оказания неотложной помощи принимается решение о том, в каких условиях дальнейшее лечение может проводиться безопасно для больного. Не всех людей с суицидальными мыслями и даже не всех совершивших попытку самоубийства следует госпитализировать, особенно учитывая стойкие предрассудки о неполноценности лечащихся в психиатрических клиниках. Вообще, подобное лечение следует применять, если другие ограничительные меры не могут гарантировать безопасность. Если есть серьезные опасения по поводу безопасности амбулаторного лечения, больного следует оставить в приемном отделении для дополнительного обследования, либо госпитализировать в больницу общего профиля под строгое сестринское наблюдение, либо направить в психиатрическое отделение.

Выбор между стационарным и амбулаторным лечением зависит от стабильности психического состояния больного, участия и компетентности его семьи и друзей, возможности пользоваться врачебной помощью по месту жительства и жизненных обстоятельств больного. Лучше всего, если такое решение будет принято психиатром. Поскольку во многих медицинских учреждениях нет психиатра, должна существовать возможность вызова в приемное отделение специалиста, компетентного в психиатрии, например психолога, специально подготовленного социального работника или медицинскую сестру. Если такого специалиста нет, больной до его появления должен быть оставлен в приемном отделении либо направлен в другое учреждение для обследования. Обстоятельства, в которых предусматривается принудительная госпитализация психиатрических больных, регламентируются законами и отличаются в различных штатах. Любое серьезное преднамеренное самоповреждающее действие обычно подпадает под действие этих законов. Врач должен быть знаком с условиями принудительной госпитализации, а также знать, кто законодательно уполномочен направлять на такую госпитализацию и проводить кризисное вмешательство.

Кризисное вмешательство — это быстрая психотерапия, направленная на раскрытие причин кризиса и роли в нем самого больного. Часто больные неверно воспринимают кризисную ситуацию, и мягкая коррекция деструктивного мышления может быть очень полезна.

Лечение наркомании может занять от нескольких недель до нескольких лет. Однако врач, оказывающий неотложную помощь, может сыграть важную роль в начале этого процесса, если сумеет создать у больного отрицательный настрой в отношении медицинских последствий наркомании. Больные, которые впоследствии не будут госпитализированы, должны быть направлены на амбулаторные программы,

такие как программы обществ «Анонимные наркоманы», «Анонимные кокаинисты» или «Анонимные алкоголики».

АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Обследование

Всестороннее обследование агрессивных больных должно включать полное физикальное исследование. В ходе такого исследования могут быть установлена причина агрессивного поведения и выявлены повреждения, требующие обработки. Могут потребоваться различные лабораторные и инструментальные методы исследования, например биохимический анализ крови (уровни ТТГ, глюкозы, электролитов, включая кальций, витамина B_{12}, активность печеночных ферментов, реакции на сифилис), общий анализ крови, люмбальная пункция, КТ, МРТ.

Наркотическое и алкогольное опьянение часто сопровождается агрессией. Интоксикация кокаином, амфетаминами или фенциклидином может проявляться крайне выраженным психомоторным возбуждением, делирием и преходящим психозом с бредом и галлюцинациями. У больных в состоянии алкогольного опьянения проявляются типичные признаки нарушений функции мозжечка (такие, как невнятная речь и расстройство координации движений), что тем не менее не исключает агрессивного поведения с их стороны. Агрессивное поведение может быть вызвано также делирием. Во внешнем поведении таких больных отмечаются внезапная растерянность, испуг или признаки психоза, обусловленные обманами восприятия. Может потребоваться использование седативных препаратов или мер физического сдерживания, чтобы не допустить нанесения больными вреда самим себе или обслуживающему персоналу. Хотя люди, страдающие психическими расстройствами, в большинстве случаев не агрессивны, при ряде психических состояний они могут быть опасными. Бредовое мышление может породить ошибочные предположения об опасности, грозящей здоровью и жизни больного («Они пытаются меня убить»), о сексуальных преследованиях («Мужчины и женщины насилуют меня»), об унижении («Надо мной все смеются»). В результате эти пугающие больного восприятия могут провоцировать у него агрессию.

Лечение

Неотложное медикаментозное лечение при агрессивном поведении направлено на уменьшение возбуждения. В сочетании с изоляцией или методами физического сдерживания такую терапию продолжают, пока больной не перестанет быть опасным для себя и окружающих. Для того чтобы понять причины возбуждения, повлиять на них и предотвратить рецидивы в будущем, важно участие и согласие самого больного, а сле-

довательно, налаживание с ним доверительных отношений. Поскольку агрессия может быть вызвана разнообразными причинами, ведутся дискуссии о специфических психотропных препаратах, длительности их применения и дозах. Исследования, изучающие лечение агрессии и возбуждения, проводились в разнообразных группах: у больных шизофренией, лиц с острой алкогольной интоксикацией, с травмами, в послеоперационном периоде, с алкогольным абстинентным синдромом и с предполагаемыми психопатиями. Эти исследования проводились в условиях психиатрических стационаров, отделений интенсивной терапии и приемных отделений. Как бы то ни было, существуют некоторые четкие показания для применения бензодиазепинов и нейролептиков. Галоперидол зарекомендовал себя как достаточно безопасный препарат для устранения возбуждения и агрессии у больных с психозами, острой алкогольной интоксикацией и делирием. Он может быть назначен внутрь, в/в или в/м. Обычно галоперидол назначают в дозе 5 мг каждые 30—60 мин (интервал может быть увеличен до 2 ч). Как правило, терапевтический эффект развивается уже после 1—3 введений, и общая доза редко превосходит 50 мг.

Бензодиазепины также достаточно эффективны, их использование было исследовано при психозах, интоксикации психостимуляторами и снотворными, алкогольном абстинентном синдроме и послеоперационном возбуждении. Лоразепам назначают внутрь, в/в или в/м в дозе 1—2 мг каждые 30—60 мин, пока не будет устранено возбуждение. Поскольку диазепам плохо всасывается при в/м введении, его назначают внутрь или в/в. Типичная схема — по 5—10 мг в/в до достижения эффекта. Известно, что нейролептики, особенно с низкой активностью, снижают порог судорожной готовности у животных, поэтому использование их у людей с кокаиновой интоксикацией следует избегать. Испытания сочетаний лоразепама и нейролептиков у лиц с хроническими психическими заболеваниями и делирием показали, что такие сочетания уменьшают психотические симптомы, одновременно позволяя уменьшить дозу нейролептика.

Изоляция и физическое сдерживание

Изоляция и физическое сдерживание больных с их тщательным наблюдением также используются при агрессивном поведении. При изоляции уменьшается поток внешних раздражителей, что может способствовать снижению гиперактивности. Однако в условиях приемного отделения ее осуществить трудно, поэтому она здесь подробно не рассматривается.

Глава 19

Неврологические нарушения

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ

К этим факторам относятся, в частности, химические свойства, дозы и пути поступления ксенобиотиков и их взаимодействия друг с другом. Имеют значение и индивидуальные характеристики больного, такие как возраст, пол и сопутствующие заболевания.

Химические свойства ксенобиотиков

Один из важнейших факторов нейротоксичности — способность ксенобиотиков проникать через гематоэнцефалический барьер. Водорастворимые вещества с молекулярной массой выше 200—400 не в состоянии пройти через плотные контакты. Ксенобиотики с высоким коэффициентом распределения октанол/вода легче пассивно проникают через эндотелий капилляров, а следовательно, и через гематоэнцефалический барьер, в то время как для транспорта ксенобиотиков с низким коэффициентом распределения, как правило, необходимы специальные переносчики.

Пути поступления

Подавляющее большинство ксенобиотиков попадают в нервную систему через кровь. Кроме того, некоторые ксенобиотики могут достигать ЦНС посредством ретроградного аксонального транспорта. Примером могут быть распыленные растворители и тяжелые металлы при профессиональных отравлениях и выбросах в атмосферу, восходящие по обонятельным нервам.

Взаимодействия между ксенобиотиками

Нейротоксичность ксенобиотиков может усиливаться в результате их фармакокинетических взаимодействий (если в результате таких взаимодействий сывороточная концентрация ксенобиотика повышается, то он может преодолеть гематоэнцефалический барьер) или фармакодинамических взаимодействий (например, разные вещества могут действовать на одни и те же центральные рецепторы, усиливая эффекты друг друга).

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ

Нарушение синаптической передачи

Ксенобиотики могут как усиливать (например, кокаин), так и подавлять (например, ботулотоксин) синаптическую передачу в периферической и центральной нервной системе.

Прямое действие на рецепторы

Это действие может быть как стимулирующим (пример — стимулятор АМРА-рецепторов домоиковая кислота), так и блокирующим (пример — М-холиноблокаторы).

Участие ферментов и переносчиков

Амфетамины захватываются пресинаптическими окончаниями при помощи переносчиков катехоламинов. Оказавшись внутри окончания, амфетамины вызывают высвобождение катехоламинов, содержащихся в синаптических пузырьках.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ

Нарушения сознания и психические расстройства

К нарушениям сознания и психическим расстройствам могут приводить отравления самыми разнообразными веществами. Условно все такие вещества можно разделить на две группы — оказывающие на ЦНС возбуждающее и тормозное действие. Первые облегчают синаптическую передачу, опосредованную возбуждающими медиаторами, или уменьшают тормозные влияния ГАМКергических нейронов. Клинические проявления могут быть различными и включают тревожность, спутанность сознания, возбуждение, галлюцинации и эпилептические припадки. Вещества, оказывающие тормозное действие, как правило, облегчают ГАМКергическую передачу, что приводит, в частности, к угнетению сознания от сонливости до комы. Примером могут быть бензодиазепины, усиливающие вход Cl^- через хлорные каналы рецепторов $ГАМК_А$ и тем самым вызывающие гиперполяризацию нейронов.

При сборе анамнеза особенно важно выяснить, какие препараты принимает больной, его сопутствующие заболевания, профессию, нет ли у него суицидальных намерений. Необходимо провести полное физикальное исследование, уделяя особое внимание нарушениям основных физиологических показателей и проявлениям, которые могут указывать на токсический синдром. Важно выявить и устранить гипоксию и гипогликемию. Существенную роль при некоторых отравлениях играет ЭКГ (гл. 5 и 23).

Эпилептические припадки

Это крайняя форма нервного возбуждения. В большинстве случаев они непродолжительны и заканчиваются самопроизвольно. Существуют разные определения эпилептического статуса, но, как правило, он диагностируется при двух или более припадках без светлого промежутка или непрерывной судорожной активности более 15 мин. Эпилептический припадок может быть следствием облегчения передачи в возбуждающих синапсах (домоиковая кислота, симпатомиметики) или угнетения ГАМКергической передачи (изониазид). В отличие, например, от травматических припадков, при которых имеется первичный очаг, вызванные ксенобиотиками эпилептические припадки носят первично генерализованный характер. Именно по этой причине противосудорожные средства, не относящиеся к транквилизаторам и снотворным (например, фенитоин), при таких припадках неэффективны.

Некоторые виды судорог, внешне сходные с тонико-клоническими припадками центрального генеза, на самом деле вызваны подавлением глицинергической передачи в спинном мозге. Глицин является главным тормозным медиатором, действующим на мотонейроны спинного мозга. Подавление глицинергической передачи приводит к развитию миоклонии, гиперрефлексии и опистотонуса, часто без нарушения сознания. Столбнячный токсин подавляет высвобождение глицина из пресинаптических окончаний, а стрихнин блокирует постсинаптические глициновые рецепторы (гл. 108).

Некоторые ксенобиотики, вызывающие эпилептические припадки и другие виды судорог, перечислены в табл. 19.1.

Гиперкинезы

Эти расстройства (табл. 19.2), включающие тики, дистонию, хорею и др., обусловлены нарушениями функции базальных ядер. К ним могут приводить поражения дофаминергической, ГАМКергической, глутаматергической и холинергической передачи (гл. 14).

Блокаторы дофаминовых рецепторов, особенно D_2-блокаторы, могут вызывать острую дистонию. Видимо, в ее происхождении играет роль и усиление холинергических влияний. Хорея иногда развивается при передозировке карбамазепина, использовании пероральных контрацептивов с терапевтической целью и после употребления кокаина, когда прекращается его стимулирующее действие. Мышечная ригидность центрального происхождения наблюдается при серотониновом синдроме и злокачественном нейролептическом синдроме (гл. 67).

Паркинсонизм

Проявления паркинсонизма, вызванного ксенобиотиками (табл. 19.3), такие же, как при болезни Паркинсона. Они включают нарушения равновесия и походки, ригидность, бедность мимики и гипокинезию.

Таблица 19.1. Ксенобиотики, вызывающие судороги

Лекарственные средства

Абстинентный синдром при отмене транквилизаторов и снотворных
Алкалоиды спорыньи
Амфебутамон
Дигоксин
Дисульфирам (антабусная реакция)
Изониазид
Ингибиторы МАО (особенно в сочетании с некоторыми пищевыми продуктами и лекарственными средствами)
Карбамазепин
Клонидин
Кофеин
Лидокаин
Литий
Метилфенидат
Метотрексат
Мефенамовая кислота
Нейролептики
Опиоиды (декстропропоксифен, петидин)
Пемолин
Производные сульфанилмочевины
Прокарбазин
Противорвотные
Салицилаты
Теофиллин
Трамадол
Фенилбутазон
Фенитоин
Фенфлурамин
Хинин
Хлорамбуцил
Хлорохин
Циклические антидепрессанты
H_1-блокаторы

Спирты

Алкогольный абстинентный синдром
Метанол
Этиленгликоль

Наркотики

Амфетамины
Кокаин
Метилендиоксиметамфетамин
Фенциклидин

Растительные яды

Волчеягодник (Daphne)
Грибы-навозники Coprinus spp. (антабусная реакция при одновременном употреблении алкоголя)
Лекарственные растения (лобелия, дурман, козлятник, мандрагора, пассифлора, барвинок, полынь) (гл. 43, 77, 114)
Никотин
Плоды блигии вкусной
Рододендрон
Цикутотоксин

Животные яды

Морские животные (мурена, сакситоксин)
Скорпионы
Ямкоголовые змеи

Вредные факторы производства и окружающей среды

Неорганические удушающие газы (гелий, азот, закись азота)
Окись углерода (угарный газ)
Сероводород
Сероуглерод
Триазин
Хлорфенольные гербициды
Цианиды
Углеводороды
Органические удушающие газы (метан, этан, пропан, бутан, природный газ)
Летучие вещества (бензол, толуол, бензин, лигроин, уайт-спирит, легкий газойль)
Галогензамещенные углеводороды (тетрахлорметан, трихлорэтан)

Таблица 19.1 (окончание). Ксенобиотики, вызывающие судороги

Тяжелые металлы и мышьяк	Пестициды
Марганец	Пиретрины
Медь	Родентициды (таллий, фторацетат натрия, стрихнин, фосфид цинка, мышьяк)
Мышьяк	Тетрамин
Никель	Фосфорорганические соединения
Свинец	Хлорорганические пестициды (линдан)
Продукты бытовой химии	
Борная кислота (хроническое отравление)	
Гексахлорофен	
Камфорный спирт	
Соединения фтора	
Фенол	

Таблица 19.2. Ксенобиотики, вызывающие гиперкинезы

Хорея	Дистония	Прочие гиперкинезы	Акатизия
Антипаркинсонические средства Амантадин Бромокриптин Леводофа Перголид	Леводофа Нейролептики Противорвотные средства Метоклопрамид Прохлорперазин	Антагонисты кальция Флунаризин Циннаризин	Антагонисты кальция Флунаризин Циннаризин
Глюкокортикоиды	Противосудорожные средства	Нейролептики	Нейролептики
Литий	Флувоксамин	Ортопрамиды и замещенные бензамиды Вералиприд Клебоприд Метоклопрамид Сульпирид	Противорвотные средства Метоклопрамид Прохлорперазин
Марганец			Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
Метоклопрамид			Средства, истощающие запасы дофамина Метирозин Резерпин Тетрабеназин
Окись углерода (угарный газ)		Флувоксамин	
Нейролептики			Трициклические антидепрессанты
Пероральные контрацептивы			Фенелзин
Противосудорожные средства Карбамазепин Фенитоин Фенобарбитал			
Симпатомиметики			
Таллий			
Толуол			
Этанол			
М-холиноблокаторы			

Таблица 19.3. Ксенобиотики, вызывающие паркинсонизм

Обратимый[a]	Необратимый
Амлодипин	Героин
Антагонисты кальция	Марганец
Вальпроевая кислота	Медь
Отмена дофаминергических средств	МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин)
Прогестерон	Окись углерода (угарный газ)
Сертралин	Сероуглерод
Тразодон	Цианиды
Противоопухолевые средства	
Циклоспорин	

[a] Состояние улучшается после устранении действия ксенобиотика, иногда требуется длительное введение дофаминергических средств.

Паркинсонизм обусловлен поражением дофаминергических нейронов черной субстанции.

Нейропатии

Больные с нейропатиями могут жаловаться на боль, парестезию, онемение или слабость в конечностях. Наиболее частым явлением при токсических нейропатиях является раннее симметричное поражение ног. Это отчасти может быть связано с тем, что больные быстро обнару-

Таблица 19.4. Ксенобиотики, вызывающие нейропатии

Нейронопатии	Аксонопатии	Миелинопатии	Нарушения синаптической передачи
Острые нейропатии			
Пиридоксин (С)	Вакор (крысиный яд) (М, В)	Дифтерийный токсин (С, М)	Ботулотоксин
	Гексан (С, М, В)	Мышьяк (С, М)	Гимноторатоксин (яд мурены)
	Таллий (С, М)		Никотин
	Триортокрезилфосфат (С, М)		Сакситоксин
			Сигватоксин
			Тетродотоксин
			Токсин, вызывающий клещевой паралич
			Яд паука черная вдова
			Яды аспидовых и ямкоголовых змей
			Яды скорпионов

Таблица 19.4 (окончание). Ксенобиотики, вызывающие нейропатии

Нейронопатии	Аксонопатии	Миелинопатии
Подострые и хронические нейропатии		
Существование не доказано	Акриламид (С, М)	Амигдалин
	Аллилхлорид (С, М)	Амиодарон (С, М)
	Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Вакор
		Винкристин
	Метилбромид (С, М)	Гексахлорофен
	Винкристин (С, М)	Дифтерийный токсин (С, М)
	Гексан (С, М)	Диэтиленгликоль
	Гидралазин (С, М)	Закись азота
	Гидроксихлорохин	Золото (С, М)
	Дапсон (М)	Интерфероны
	Дисульфирам (С, М)	Крушина
	Закись азота (С)	Левамизол
	Зальцитабин	Метиловый эфир амфотерицина В
	Золото (С, М)	
	Изониазид (С, М)	Метотрексат
	Интерферон α	Подофиллин
	Колхицин (С)	Прокаинамид
	Крушина (М)	Такролимус
	Линезолид	L-Триптофан
	Метанол	Трихлорэтилен (С, М)
	Мышьяк (С, М)	Тровафлоксацин
	Нитрофурантоин (С, М)	Фактор некроза опухолей α
	Окись этилена (С, М)	Флударабин
	Паклитаксел (С)	Фторурацил
	Платина (С)	Циклоспорин
	Подофиллин (С, М)	Цинк
	Полихлордифенилы (С, М)	
	Ртуть (М)	
	Сероуглерод (С, М)	
	Таллий (С, М)	
	Фенитоин (С, М)	
	Фосфорорганические соединения (С, М)	
	Этамбутол (С)	
	Этанол (М)	
	Этионамид (С)	

В — вегетативная нейропатия; М — моторная нейропатия; С — сенсорная нейропатия.

живают такое поражение при ходьбе. Кроме того, отростки нейронов, идущие к ногам, длиннее, поэтому именно они первыми поражаются при нарушении синтеза и аксонального транспорта субстратов. Нейронопатии, при которых разрушается или повреждается тело нейрона, как правило, необратимы. При аксонопатиях, самой частой форме токсических нейропатий, возникают функциональные, обычно обратимые нарушения функции нервных волокон. Миелинопатии — это нейропатии, обусловленные демиелинизацией. Наконец, встречаются нарушения синаптической передачи под действием ксенобиотиков, влияющих на синтез, высвобождение, метаболизм или постсинаптические эффекты медиаторов периферической нервной системы (табл. 19.4).

Глава 20
Нарушения зрения

Токсичные вещества приводят к разнообразным повреждениям зрительной системы. При непосредственном воздействии раздражающих веществ происходит прямое поражение глаз. Некоторые вещества могут всасываться через конъюнктиву и оказывать системные токсические эффекты. С другой стороны, системные токсические эффекты ряда соединений включают поражение зрительной системы. Тяжесть таких поражений варьирует от легких (например, химического ожога конъюнктивы) до крайне тяжелых (например, необратимой слепоты). На рис. 20.1 в обобщенном виде представлены поражения зрительной системы при различных отравлениях.

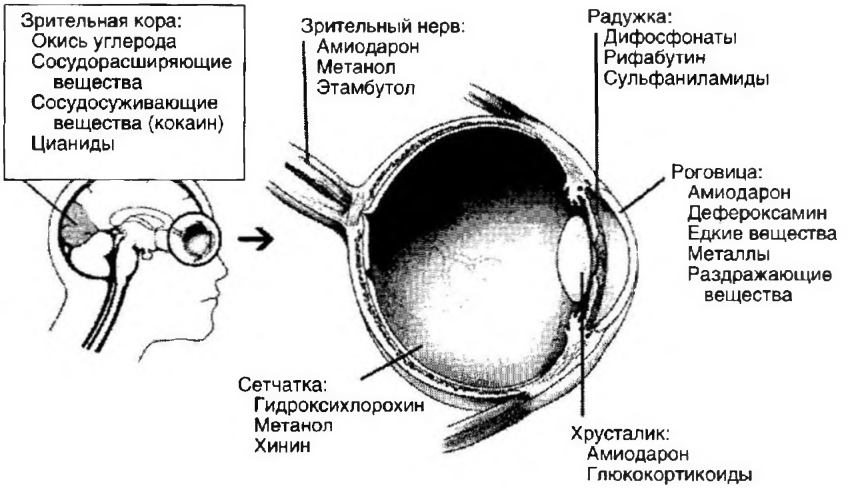


Рисунок 20.1. Схема поражения зрительной системы при различных отравлениях. С разрешения Национального глазного института Национального института здоровья США.

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Это обследование позволяет не только установить воздействие того или иного вещества, но и своевременно заподозрить развитие опасных для жизни осложнений (например, внутричерепного кровоизлияния). Обычно офтальмологическое обследование проводят в следующем по-

рядке: определяют остроту зрения и реакцию зрачков на свет, оценивают работу глазодвигательных мышц, выполняют офтальмоскопию и, по показаниям, осмотр со щелевой лампой. Размер зрачков и их реакция на свет помогают установить тип отравления. Наркотические анальгетики и холиномиметики вызывают сужение зрачков, а холинолитики — расширение. Исследование работы глазодвигательных мышц позволяет обнаружить лекарственный нистагм. Офтальмоскопия дает возможность выявить, например, гиперемию диска зрительного нерва при отравлении метанолом или окисью углерода. Исследование со щелевой лампой позволяет оценить степень повреждения век, слезных органов, конъюнктивы, склеры и роговицы, а также осмотреть переднюю камеру глаза.

Острота зрения и цветовое зрение

Нормальное зрение возможно только при ненарушенном поступлении света к неповрежденным нервным клеткам зрительного анализатора. Для проведения света необходима прозрачность всех светопроводящих сред глаза (роговицы, водянистой влаги, хрусталика и стекловидного тела) и адекватный размер зрачков. Нервные элементы зрительной системы входят в состав сетчатки, зрительных проводящих путей, а также подкорковых и корковых зрительных центров. Следовательно, для обеспечения зрения необходима целость и хорошее кровоснабжение всех этих отделов. Снижение остроты зрения происходит как при нарушении светопроведения, так и при поражении нервных клеток. Травма или отек роговицы сопровождаются затуманиванием зрения, обычно больные при этом видят радужные круги вокруг источника света. Различные вещества (табл. 20.1) могут вызвать мидриаз и парез аккомодации, что сопровождается ухудшением зрения вблизи. Помутнение хрусталика (катаракта) проявляется затуманиванием зрения и снижением светопроведения. К этим же последствиям приводит наличие включений в водянистой влаге передней камеры (например, крови — гифема, гноя — гипопион) или в стекловидном теле. Поражения хрусталика при хронических интоксикациях хорошо изучены (табл. 20.2), но они не имеют значения при острых отравлениях. Ишемия или травма сетчатки, зрительных проводящих путей либо корковых центров приводят к нарушению зрения даже при сохранном светопроведении. Прямое токсическое повреждение нервных клеток зрительной системы встречается редко и практически всегда обусловлено метанолом или хинином. Гораздо чаще бывает непрямое повреждение, опосредованное ишемией или гипоксией ЦНС. Расстройства цветового зрения обычно связаны с нарушением функций сетчатки или зрительных путей. Такие расстройства возникают при множестве хронических интоксикаций, однако для острых отравлений они не характерны.

Таблица 20.1. Объективные признаки острых поражений глаз

Миоз

Повышение холинергических влияний
- Ингибиторы АХЭ (карбаматы и фосфорорганические соединения)
- Карбахол
- Мускарин
- Никотин
- Пилокарпин

Снижение адренергических влияний
- Гуанабенз
- Клонидин
- Метилдофа
- Наркотические анальгетики

Кома, вызванная очень высокими дозами этанола, барбитуратов или бензодиазепинов

Мидриаз

Снижение холинергических влияний
- H_1-блокаторы
- Алкалоиды белладонны
- Циклические антидепрессанты (не всегда приводят к мидриазу)
- Постгипоксическая энцефалопатия

Повышение адренергических влияний
- Адренергические средства (амфетамин, кокаин, фенилэфрин и др.)
- Алкогольный абстинентный синдром
- Барбитуратный абстинентный синдром
- Бензодиазепиновый абстинентный синдром

Нистагм

Авитаминоз B_1

Декстрометорфан

Ингибиторы МАО

Карбамазепин

Кетамин

Литий

Транквилизаторы и снотворные средства

Фенитоин

Фенциклидин

Этанол

Нарушения конвергенции

Авитаминоз B_1

Ботулизм

Миорелаксанты

Паралитическое отравление моллюсками

Различные причины, приводящие к угнетению сознания

Тетродотоксин (яд иглобрюхообразных рыб)

Укусы аспидовых змей

Нарушения глазного дна

Алкалоиды спорыньи (спазм артерий)

Инъекционная наркомания (эмболии)

Кокаин (спазм артерий)

Метанол (бледность или гиперемия сетчатки и дисков зрительных нервов)

Метгемоглобин (цианоз сетчатки и дисков зрительных нервов)

Окись углерода (гиперемия дисков зрительных нервов)

Цианиды (вены сетчатки похожи по цвету на артерии за счет высокого содержания кислорода в венозной крови)

Отек диска зрительного нерва

Любые причины, приводящие к внутричерепной гипертензии

Таблица 20.2. Поражения глаз при длительном системном воздействии некоторых веществ[а]

Кератит и конъюнктивит

Изотретиноин[б]
Практолол[в]
Соединения ртути (акродиния)
Цитарабин

Повреждения сетчатки

Алкалоиды коры цинхоны (хинин и др.)
Вигабатрин
Винкристин[в]
Дефероксамин[в]
Кармустин[в]
Сердечные гликозиды[в]
Сероуглерод[г]
Таллий
Хлорамфеникол[в]
Хлорохин
Этамбутол

Увеиты

Дифосфонаты
Рифабутин
Сульфаниламиды

Отложения в роговице

Амиодарон[б]
Витамин D
Золото
Медь[г]
Ретиноиды
Ртуть[г]
Серебро (аргироз)[г]
Хлорохин
Хлорпромазин

Поражения зрительного нерва

Винкристин[в]
Динитробензол[г]
Динитротолуол[г]
Динитрохлорбензол[г]
Дисульфирам
Изониазид[в]
Свинец[в]
Сероуглерод[г]
Таллий
Хлорамфеникол[г]
Этамбутол[б]

Катаракта

Бусульфан[в]
Глюкокортикоиды[б]
Дефероксамин
Динитрофенол (поступление внутрь)[г]
Тринитротолуол[г]

Корковая слепота

Метилртуть[г]
Препараты интерлейкинов[в]
Такролимус
Циклоспорин
Цисплатин

Отложения в хрусталике

Амиодарон[г]
Железо
Медь[г]
Ртуть[г]
Серебро[г]
Хлорпромазин

Миопия[в]

Ацетазоламид
Диуретики (хлорталидон, тиазидные диуретики, спиронолактон)
Ретиноиды
Сульфаниламиды

[а] Приведены лишь наиболее важные вещества.
[б] Имеет особенно важное значение.
[в] Эффект описан, но крайне редок.
[г] Представляет в основном исторический интерес.

Размер зрачков и их реакция на свет

В норме при умеренном освещении диаметр зрачка составляет приблизительно 3—4 мм. Различают прямую и содружественную реакцию зрачков на свет, выражающуюся в их сужении (при ярком освещении) или расширении (в темноте). Размер зрачков регулируется мышцами радужки: сфинктер зрачка иннервируется холинергическими парасимпатическими волокнами III пары черепных нервов, дилататор зрачка — адренергическими симпатическими волокнами.

Расширение зрачков (мидриаз) возникает при повышении адренергических влияний на дилататор зрачка за счет эндогенных катехоламинов или экзогенных адренергических средств (кокаина, амфетамина и др.). Расслабление сфинктера зрачка при местном либо системном применении М-холиноблокаторов также приводит к мидриазу. Поскольку сужение зрачков в ответ на световое раздражение — основное условие для обеспечения нормального размера зрачков, к мидриазу приводит еще и слепота, обусловленная расстройствами светопроводящей системы, сетчатки и зрительных путей. Реакция зрачка на свет отсутствует при поражении сетчатки и зрительных путей с полной слепотой, однако она сохранена даже в условиях минимального световосприятия.

Миоз возникает при повышении холинергических влияний на сфинктер зрачка под действием наркотических анальгетиков, пилокарпина и ингибиторов АХЭ (например, фосфорорганических соединений), а также при снижении симпатических влияний под действием клонидина. Для отравлений некоторыми веществами характерны определенные изменения размера зрачков и их реакции на свет (табл. 20.1), однако на эти показатели влияет множество других факторов, поэтому оценивать их всегда надо в контексте общей клинической картины.

Движения глаз, диплопия и нистагм

Нормальное положение глаз и их движения возможны благодаря слаженной работе лобных и затылочных отделов коры обоих больших полушарий, множества подкорковых ядер, черепных нервов и глазодвигательных мышц, а также проводящих путей, соединяющих все эти структуры в единую систему. Вероятно, самое распространенное нарушение движения глаз — преходящий нистагм (табл. 20.1). При отравлениях могут возникать различные формы нистагма, но наиболее часто — двусторонний горизонтальный клонический (а не маятникообразный) нистагм. Вертикальный нистагм возникает под действием кокаина, фенциклидина, кетамина, декстрометорфана либо фенитоина, но все же более характерен для органических повреждений ЦНС. Нарушения конвергенции — проявление угнетения сознания любой этиологии, обычно возникает при передозировке алкоголя, транквилизаторов или снотворных. За исключением крайне редких случаев

употребления нейротоксинов (табл. 20.1), диплопия без нарушения сознания не бывает обусловлена острым отравлением.

ОТРАВЛЕНИЯ ПРИ ВСАСЫВАНИИ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ КОНЪЮНКТИВУ

Некоторые соединения могут всасываться через конъюнктиву в кровь, что иногда приводит к тяжелым, в том числе смертельным отравлениям. Роговица мало проницаема, однако за счет оттока по носослезному протоку вещества поступают в полость носа и могут в значительной степени всасываться через его слизистую. Кроме того, вещества могут поступать в системный кровоток через кровеносные и лимфатические капилляры конъюнктивы, при воспалении которой всасывание существенно возрастает. В отличие от поступления через ЖКТ, элиминация при первом прохождении через печень в данном случае отсутствует, а потому и биодоступность значительно выше. При нормальной проходимости носослезного протока в системный кровоток всасывается до 80% от общего количества попавшего в конъюнктивальный мешок вещества. Наиболее велик риск отравления у детей, что, вероятно, связано с большей сывороточной концентрацией всасывающихся веществ.

Средства, расширяющие и суживающие зрачки, и средства для лечения глаукомы

Средства, расширяющие зрачки, обычно применяют с диагностической целью. Подробно описано отравление глазными холинолитиками, особенно у новорожденных. Закапывание в конъюнктивальный мешок 10% раствора α-адреностимулятора фенилэфрина может приводить к тяжелой артериальной гипертонии, субарахноидальному кровоизлиянию, желудочковым аритмиям и инфаркту миокарда. При применении 2,5% раствора фенилэфрина такие осложнения возникают редко. У предрасположенных лиц средства, расширяющие зрачки, могут спровоцировать приступ закрытоугольной глаукомы.

Важное направление в лечении глаукомы — сужение зрачков для свободного оттока водянистой влаги. Ингибиторы АХЭ, например эхотиофат, могут приводить к усугублению бронхиальной астмы, паркинсонизма, язвенной болезни и сердечно-сосудистой патологии. У больных, использующих глазные капли с ингибиторами АХЭ, применение суксаметония хлорида или мивакурия для миорелаксации приводит к увеличению ее продолжительности. Для сужения зрачков применяют также М-холиностимуляторы (например, пилокарпин), которые отличаются значительно более коротким сроком действия. Всасывание этих препаратов незначительное, однако даже в терапевтических дозах они иногда приводят к тошноте и кишечной колике, а при передозировке могут развиться слюнотечение, профузное потоотделение, брадикардия и артериальная гипотония.

Для снижения внутриглазного давления используют β-адреноблокаторы (тимолол, левобунолол, метипранолол, картеолол и бетаксолол), однако они обладают множеством побочных эффектов, включая брадикардию, артериальную гипотонию, инфаркт миокарда, обморочные состояния, преходящую ишемию мозга, сердечную недостаточность, обострение бронхиальной астмы вплоть до астматического статуса, остановку дыхания, обострение миастении и сглаживание признаков надвигающейся гипогликемии. Иногда для лечения глаукомы применяют этерифицированное производное адреналина дипивефрин, который может оказывать системное адренергическое действие, хотя и менее выраженное, чем у адреналина. Описаны брадикардия, артериальная гипотония и угнетение сознания у детей после применения глазных капель с бримонидином. Подобные центральные эффекты присущи и другим α_2-адреностимуляторам. По всей видимости, они реализуются за счет активации как α_2-адренорецепторов, так и имидазолиновых рецепторов.

Антимикробные средства

Опасные для жизни реакции на глазные антимикробные средства хоть и редко, но бывают. Описаны случаи апластической анемии при длительном использовании глазных форм хлорамфеникола, а также синдром Стивенса—Джонсона после непродолжительного лечения глазными каплями с сульфацетамидом у больного с аллергией к сульфаниламидам.

ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ХИМИЧЕСКИХ ОЖОГАХ ГЛАЗ

Прежде всего немедленно устраняют раздражающее вещество из конъюнктивального мешка путем обильного промывания, чаще всего водой. Для промывания можно также использовать 0,9% раствор хлорида натрия, раствор Рингера или иной солевой раствор. Чтобы промыть глаза полноценно, нередко приходится закапывать раствор анестетика. Промывание позволяет выполнить, по крайней мере, следующие задачи: мгновенное разбавление раздражающего вещества, вымывание его и других инородных тел, а также, в ряде случаев, нормализацию pH в передней камере глаза. Промедление даже на несколько секунд порой приводит к тяжелым последствиям, поэтому нельзя дожидаться какого-либо специального раствора для промывания, если есть вода. Для полноценного промывания иногда нужно вывернуть веко или использовать специальные офтальмологические устройства. По окончании промывания проверяют остроту зрения, проводят наружный осмотр и исследование со щелевой лампой.

Продолжительность промывания

Длительность промывания зависит от особенностей раздражающего вещества. Большинство растворителей, например, проникают только в

поверхностные слои роговицы, поэтому их можно удалить промыванием быстро (за 10—20 мин). При ожоге кислотами или щелочами обычно стараются нормализовать pH в конъюнктивальном мешке. Исследование pH нужно проводить во всех случаях кислотного или щелочного ожога, однако не следует забывать про недостатки метода. По данным разных источников, pH поверхности конъюнктивы составляет 5,2—8,6. В исследованиях с применением высокочувствительных способов измерения он был равен 6,5—7,6. При исследовании среды путем прикосновения к поверхности здоровой конъюнктивы индикаторной бумажкой обычно получают pH, близкий к 8. Поэтому при промывании не стоит стремиться снизить pH до 7 при ожогах щелочами; скорее всего, будет достигнут pH, равный 8.

Несмотря на указанные недостатки, измерять pH конъюнктивы все же иногда целесообразно. Перед его определением каждый пораженный глаз промывают водой объемом не менее 500—1000 мл в течение 7—10 мин, а затем измеряют pH в области нижнего свода конъюнктивы. В последующем измерения повторяют после каждых 10—15 мин промывания до достижения pH 7,5—8. При ожогах сильными щелочами или кислотами промывание следует проводить не менее 2—3 ч, независимо от pH конъюнктивы — таким образом пытаются нормализовать кислотность в передней камере глаз. Необходима срочная консультация офтальмолога. После такого длительного промывания еще раз измеряют pH конъюнктивы. Если он не нормализовался, промывание продолжают. Иногда для нормализации pH требуется 24—48 ч.

ОЖОГИ ГЛАЗ ОТДЕЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Особенности поражения глаз тем или иным веществом зависят от его химических свойств, от того, является ли оно растворителем или поверхностно-активным соединением, от количества, концентрации и pH попавшего вещества, а также от продолжительности воздействия. В конечном итоге степень поражения глаз определяется, во-первых, повреждением роговицы, особенно нарушением целости и функции ее стромы, во-вторых, проникновением химического вещества в переднюю камеру глаза с повреждением образующих ее структур и, в-третьих, выраженностью воспалительного ответа.

Кислоты и щелочи

К счастью, кислоты обычно плохо проникают в роговицу. Они вызывают денатурацию поверхностных белков с образованием пленки, препятствующей дальнейшему проникновению кислоты. В то же время фтористоводородная (плавиковая) кислота приводит к тяжелым ожогам, поскольку может проникать в глубокие ткани глаза.

Напротив, щелочные ожоги глаз чреваты самыми серьезными последствиями. Гидроксильный радикал омыляет липиды мембран, не-

посредственно приводя к разрушению клеток. Проникая в ткани, щелочи связываются с коллагеном и гликозаминогликанами, вызывая набухание волокон стромы роговицы и, как следствие, нарушение ее прозрачности. Именно поэтому, как только происходит разрушение эпителия, роговица становится мутной, что указывает на проникновение щелочи в строму и возможность грозных осложнений.

Не всегда удается определить степень поражения глаз в первые 48—72 ч. В последующие несколько дней или даже недель острое поражение постепенно стихает. Исход определяется соотношением между процессами распада и восстановления стромы, активностью и характером регенерации эпителия, а также выраженностью воспалительной инфильтрации роговицы. После тяжелых ожогов полное восстановление бывает крайне редко — как правило, остается бельмо. Цель консервативного лечения — предотвратить изъязвление и перфорацию и развитие глаукомы, чтобы подготовить глаз к возможной вторичной хирургической обработке и трансплантации роговицы.

Другие химические вещества

Многие растворители при попадании в глаза вызывают резкую боль и поверхностное повреждение за счет растворения липидов клеточных мембран эпителия роговицы, однако глубоко не проникают и значительного воздействия на строму не оказывают. Даже при обширном или полном поражении эпителия полноценная реэпителизация происходит очень быстро, поскольку глубина повреждения незначительная. В качестве средств самообороны среди гражданского населения и силовых подразделений широко распространены газовые баллончики с раздражающим аэрозолем на основе красного перца, в состав которого входит активный компонент капсаицин. Последний вызывает быструю деполяризацию болевых рецепторов, содержащих вещество Р, что приводит к резкой боли, блефароспазму, слезотечению и снижению зрения. За исключением эрозии роговицы, органическое поражение глаз не характерно. Лечение заключается в немедленном промывании глаз и обезболивании.

ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Пострадавших с обширными ожогами кожи следует госпитализировать в ожоговый центр. Размещение больных с изолированными ожогами глаз зависит от тяжести поражения. Наиболее распространена шкала Бэллена в модификации Роупера-Холла, согласно которой выделяют 4 степени тяжести ожогов. При легкой инъекции конъюнктив с нарушением целости эпителия роговицы и незначительным снижением ее прозрачности говорят о I или II степени (легкой или средней) тяжести поражения. Таких больных после оказания скорой помощи можно оставить дома под наблюдением офтальмолога в последующие

24—48 ч. Значительное помутнение роговицы и выраженная ишемия лимба указывают на III или IV степень поражения (средней тяжести или тяжелое). Такие больные подлежат немедленному осмотру офтальмологом и госпитализации в ожоговое отделение.

ПОРАЖЕНИЯ ГЛАЗ ПРИ СИСТЕМНЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

Такие поражения гораздо чаще возникают в результате длительного воздействия токсичных веществ, и клиническая картина при этом развивается постепенно. Описаны тысячи соединений, поражающих различные отделы зрительной системы — от роговицы до корковых зрительных центров. Здесь нет возможности полностью рассмотреть все такие соединения; важнейшие из них приведены в табл. 20.2.

Острые нарушения зрения при системных отравлениях также весьма разнообразны. Снижение зрения вблизи за счет мидриаза, диплопия или нистагм вследствие нарушения регуляции глазодвигательных мышц — вот наиболее распространенные, как правило, неопасные проявления со стороны глаз. Тяжелые нарушения обычно бывают обусловлены органическими или функциональными повреждениями нейронов на любом уровне, начиная от сетчатки и заканчивая корой больших полушарий. Повреждение может быть прямым (нейротоксическое действие) или опосредованным (за счет гипоксии и ишемии нервной ткани). Некоторые вещества, способные вызвать острую потерю зрения, приведены в табл. 20.3.

Таблица 20.3. Вещества, приводящие к острой потере зрения

Прямое повреждение	Непрямое повреждение[б]
Едкие вещества	Алкалоиды спорыньи
Метанол	Амфетамины
Свинец[а]	Гипотензивные препараты (например, антагонисты кальция)
Хинин	
Хлорид ртути[а]	Кокаин
	Комбинированные гормональные препараты (тиролиберин с гонадолиберином и глюкагоном)
	Цисплатин
	Эмболии (при в/в инъекциях)

[а] Крайне редко.

[б] Крайне редко; потеря зрения, как правило, временная и обусловлена падением АД, спазмом или эмболией сосудов.

Глава 21

Нарушения обоняния, вкуса и слуха

Многие вещества вызывают расстройства обоняния, вкуса и слуха. Токсические поражения этих видов чувствительности не опасны для жизни, и зачастую им не придают особого значения.

НАРУШЕНИЯ ОБОНЯНИЯ

Восприятие запахов ядовитых веществ помогает избегать многих отравлений. Чувствительность к тем или иным запахам у разных людей неодинакова. Так, у 40—45% людей обнаружена избирательная аносмия (врожденное или приобретенное отсутствие обоняния) на горьковатый запах миндаля цианистых соединений. Обонятельная адаптация — снижение восприятия запахов в течение некоторого времени после их воздействия. К сожалению, подобное привыкание может привести к ошибочному выводу о том, что воздействие ядовитого вещества (например, сероводорода) прекратилось. Быстрая обонятельная адаптация при высоких концентрациях сероводорода — причина многочисленных отравлений с летальным исходом (гл. 121).

Некоторые вещества, вызывающие нарушения обоняния, приведены в табл. 21.1.

НАРУШЕНИЯ ВКУСА

Нарушения вкуса подразделяют на агевзию (утрату вкусовой чувствительности), гипогевзию (снижение вкусовой чувствительности) и дисгевзию (извращение вкуса). В последней выделяют несколько подвидов, например, какогевзию — ощущение неприятного привкуса. Расстройства вкуса в большинстве случаев обусловлены непосредственным повреждением вкусовых рецепторов, нарушением их регенерации или функционирования. Такие расстройства могут возникать при некоторых заболеваниях, нарушениях питания и в пожилом возрасте. Некоторые факторы, приводящие к нарушениям вкуса, приведены в табл. 21.2.

НАРУШЕНИЯ СЛУХА

Тугоухость

Ототоксичность — это способность химических соединений повреждать слуховой и вестибулярный аппараты. Ототоксичность обнаруже-

Таблица 21.1. Некоторые факторы, вызывающие нарушения обоняния

Гипосмия или аносмия	Дизосмия, какосмия или обонятельные галлюцинации
Акриловая кислота	Адренергические средства
Гентамицин (носовые капли)	Антагонисты кальция
Гиполипидемические средства	Антимикробные средства
Гемфиброзил	Антипаркинсонические средства
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Бромокриптин
Клофибрат	Леводофа
Холестирамин	Антитиреоидные средства
Кадмий	Метилтиоурацил
Кокаин	Пропилтиоурацил
Метилбромид	Тиамазол
Нарушения питания	Бета-адреноблокаторы
Авитаминоз B_{12}	Витамин D
Недостаток цинка	Гипотензивные средства
Пентамидин	Ингибиторы АПФ
Сернистый газ	Диазоксид
Сероводород	Диметилсульфоксид
Углеводороды (летучие)	Диуретики (этакриновая кислота)
Формальдегид	Зубные пасты
Хлоргексидин	Инсектициды
	Литий
	Местные анестетики
	Наркотические анальгетики
	Никотин
	Противоамебные и противоглистные средства (метронидазол)
	Противовоспалительные и противоревматические средства
	Аллопуринол
	Колхицин
	Пеницилламин
	Препараты золота
	Противосудорожные средства
	Карбамазепин
	Фенитоин
	H_1-блокаторы

Таблица 21.2. Некоторые факторы, вызывающие нарушения вкуса

Гипогевзия или агевзия

Местные
- Лучевая терапия
- Химические ожоги

Системные
- Амилорид
- Амринон
- Бензин
- Гидрохлортиазид
- Диметилсульфоксид
- Ингибиторы АПФ
- Кокаин
- Курение
- Метилтиоурацил
- Нитроглицерин
- НПВС
- Окись углерода
- Пеницилламин
- Пиретрины
- Пропранолол
- Спиронолактон
- Триазолам

Дисгевзия

Местные
- Лучевая терапия
- Химические ожоги

Системные
- Амфотерицин В
- Ботулизм (в стадии выздоровления)
- Бретилия тозилат
- Гризеофульвин
- Диметилсульфоксид
- Доксорубицин
- Изотретиноин
- Ингибиторы АПФ
- Карбамазепин
- Леводофа
- Недостаток цинка
- Никотин
- Нифедипин
- НПВС
- Фторурацил
- Хинин

Металлический привкус во рту

- Аллопуринол
- Ацетальдегид
- Грибы-навозники
- Дипиридамол
- Дисульфирам
- Железо
- Ингибиторы АПФ
- Йод
- Литий
- Кадмий
- Левамизол
- Медь
- Метоклопрамид
- Метотрексат
- Метронидазол
- Мышьяк
- Пентамидин
- Прокаинбензилпенициллин
- Пропафенон
- Ртуть
- Свинец
- Сигватоксин
- Тетрациклин
- Укусы змей
- Флуразепам
- Этамбутол

на у многих веществ. Действие некоторых из них приводит к обратимым нарушениям, других — к необратимым (табл. 21.3). В улитке ототоксичные соединения поражают в основном две мишени: спиральный (кортиев) орган (особенно наружные волосковые клетки) и сосу-

Таблица 21.3. Вещества, вызывающие снижение слуха

Обратимое снижение слуха	Необратимое снижение слуха
Антимикробные средства (хинин, хлорохин, эритромицин)	Аминогликозиды
Диуретики (ацетазоламид, буметанид, маннитол, фуросемид, этакриновая кислота)	Броматы
Окись углерода	Мышьяк, свинец, ртуть
Салицилаты и другие НПВС	Противоопухолевые средства (блеомицин, винбластин, винкристин, хлорметин, цисплатин)
	Углеводороды (ксилол, стирол, толуол)

листую полоску. Поскольку способность к регенерации волосковых и поддерживающих клеток невелика, значительное их повреждение обычно приводит к необратимой тугоухости. При ряде повреждающих воздействий гибель волосковых клеток бывает обусловлена воспалением и некрозом, однако в настоящее время считается, что многие ототоксичные вещества (например, цисплатин и аминогликозиды) вызывают преимущественно апоптоз этих клеток. У животных удавалось снизить ототоксичность цисплатина и аминогликозидов путем ингибирования каспаз и кальпаинов, играющих важную роль в апоптозе волосковых клеток. Петлевые диуретики (фуросемид, буметанид, этакриновая кислота) вызывают функциональные нарушения и отек сосудистой полоски, что сопровождается обратимым снижением слуха. В основе этих нарушений лежит ингибирование Na^+,K^+-АТФазы и G-белков, сопряженных с аденилатциклазой.

Салицилаты приводят к умеренному (на 20—40 дБ) обратимому снижению слуха. Окончательно механизм ототоксичности салицилатов не изучен, хотя существует множество предположений. Салицилаты и другие НПВС ингибируют циклооксигеназу, которая превращает арахидоновую кислоту в простагландин G_2 и простагландин H_2. Возможно, это приводит к нарушению работы Na^+,K^+-АТФазы эпителия сосудистой полоски, а также снижению кровотока в улитке. При повышении проницаемости мембран наружных волосковых клеток возникает обратимое снижение их тургора с нарушением отоакустической эмиссии. НПВС и хинин также вызывают обратимую тугоухость, особенно на звуки высокой частоты. В основе этого лежит нарушение синтеза простагландинов.

Аминогликозиды — наиболее известная группа лекарственных средств, приводящих к необратимой потере слуха. Частота ототоксичности широко распространенных аминогликозидов гентамицина и тобрамицина достигает, по разным данным, 5—8%. Риск тугоухости возрастает при продолжительности лечения более 10 дней, одновременном применении других ототоксичных средств, а также при высокой сывороточной концентрации препарата. Нет данных о том, что риск

ототоксичности снижается при назначении аминогликозидов в режиме 1 раз в сутки. Петлевые диуретики способствуют проникновению аминогликозидов в эндолимфу, тем самым усугубляя их ототоксичность.

Броматы — одни из наиболее изучаемых ототоксичных соединений. Они входят в состав средств для перманентной завивки волос, консервантов для хлеба, а также запалов для взрывных устройств. В больших дозах броматы необратимо повреждают эпителий сосудистой полоски и волосковые клетки спирального органа. В больших дозах броматы могут привести к ОПН, которая, вероятно, усиливает их ототоксичность.

Интересно, что такие вещества, как броматы и аминогликозиды, повреждают и улитку, и почки. Возможное объяснение — сходство функций эпителия сосудистой полоски и почечных канальцев по поддержанию электрохимических градиентов. Однако эпителий почечных канальцев способен регенерировать, тогда как повреждение волосковых клеток и сосудистой полоски часто бывает необратимым.

Шум в ушах

Шум в ушах — ощущение шума или звона в отсутствие соответствующих звуковых или электрических раздражителей. Каждый человек хотя бы однажды испытывал такое чувство. Шум в ушах может возникать как вместе с потерей слуха, так и без нее. Одна из причин шума в ушах — спонтанное возбуждение нейронов при повреждениях волосковых клеток или улитковой части преддверно-улиткового нерва. Определенную роль играют также нарушения местных и центральных нервных механизмов при устранении обратной связи. При перерезке улитковой части преддверно-улиткового нерва шум в ушах устраняется менее чем в половине случаев, что указывает на важную роль центральных механизмов. Различные вещества, в том числе салицилаты, могут нарушать работу волосковых клеток и изменять передачу нервных импульсов как в улитковых ядрах, так и в нижних холмиках четверохолмия. Наиболее вероятная причина шума в ушах при приеме салицилатов и других НПВС — активация глутаматных NMDA-рецепторов вследствие ингибирования циклооксигеназы.

Полагают, что шум в ушах могут вызывать многие вещества (табл. 21.4), однако частота этого осложнения, видимо, невелика, и основным источником сведений о возможном ототоксичном действии ксенобиотиков служат описания клинических случаев. Шум в ушах иногда сопровождается временным или постоянным снижением слуха. Вероятно, при этом поражается улитка, а при развитии шума в ушах без тугоухости — передача импульсов в слуховых путях. Часто шум в ушах возникает при приеме стрептомицина, неомицина, индометацина, доксициклина, этакриновой кислоты, фуросемида, солей тяжелых металлов и высоких доз кофеина. Только некоторые лекарственные

Таблица 21.4. Вещества, вызывающие шум в ушах

Адренергические средства (кофеин, метилфенидат, орципреналин, сальбутамол, теофиллин)	Местные анестетики (бупивакаин, лидокаин, мепивакаин)
Алкалоиды коры цинхоны (хинин, хинидин)	Нейролептики (галоперидол, молиндон)
Антидепрессанты и нормотимики (циклические антидепрессанты, амоксапин, литий, транилципромин)	Пероральные контрацептивы
Антимикробные средства (аминогликозиды, ванкомицин, дапсон, клиндамицин, метронидазол, сульфаниламиды, тетрациклины, тиабендазол)	Противогрибковые средства (амфотерицин В)
Антипаразитарные средства (гидроксихлорохин, хлорохин)	Противоопухолевые средства (6-аминоникотинамид, винбластин, метотрексат, хлорметин, цисплатин)
Бета-адреноблокаторы	Противосудорожные средства (карбамазепин)
Броматы	Салицилаты и другие НПВС
Диуретики (буметанид, фуросемид, этакриновая кислота)	Углеводороды (бензол)
	H_1-блокаторы

средства, такие как салицилаты и хинин, в токсических дозах вызывают шум в ушах практически всегда.

Шум в ушах при применении салицилатов обычно появляется, когда их сывороточная концентрация соответствует максимальной терапевтической или минимальной токсической (приблизительно 20—40 мг%). Когда не было других доступных способов определения сывороточной концентрации салицилатов, врачи подбирали их дозы для лечения подагры и ревматоидного артрита до появления шума в ушах. Классический симптомокомплекс при отравлении хинином или салицилатами включает тошноту, рвоту, шум в ушах и расстройства зрения.

Глава 22
Нарушения дыхания

Главная задача легких — газообмен, а точнее перенос в кровь кислорода (O_2) и выведение из нее углекислого газа (CO_2). Кроме того, легкие участвуют в превращении и выведении некоторых соединений, служат одним из источников скрытых потерь воды, а также играют роль в терморегуляции.

Снабжение тканей кислородом зависит от многих факторов, в том числе от функции дыхательного центра, концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе, проходимости дыхательных путей, податливости легких и грудной клетки, диффузионной способности легких, равномерности вентиляционно-перфузионного отношения, уровня гемоглобина в крови, способности гемоглобина присоединять и отдавать кислород, потребности клеток в кислороде, а также от сердечного выброса. Любые нарушения хотя бы одного из перечисленных факторов под влиянием токсичных веществ приводят к дыхательной недостаточности.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Нарушения регуляции дыхания

Посредством изменения частоты и глубины дыхания достигается постоянство p_aCO_2, pH и p_aO_2. За регуляцию дыхания отвечают центры продолговатого мозга; на них влияют центры варолиева моста (непроизвольная регуляция) и коры больших полушарий (произвольная регуляция). Ксенобиотики могут влиять на регуляцию дыхания многими путями — за счет прямого угнетения либо стимуляции дыхательного центра; изменения чувствительности хеморецепторов к pCO_2; усиления метаболизма и, соответственно, потребления кислорода тканями при возбуждении или гипертермии; нарушений КЩР. При отравлениях, сопровождающихся угнетением сознания или дыхательного центра, возникает гиповентиляция вследствие снижения частоты (брадипноэ) или глубины дыхания либо и того, и другого. Ксенобиотики могут также стимулировать дыхательный центр, повышать потребность тканей в кислороде или вызывать метаболический ацидоз. При этом развивается гипервентиляция за счет увеличения частоты (тахипноэ) или глубины дыхания либо и того, и другого. Вещества, наиболее часто приводящие к гипо- и гипервентиляции, приведены в табл. 22.1 и 22.2.

Таблица 22.1. Вещества, вызывающие гиповентиляцию

Баклофен	Опиоиды
Барбитураты	Столбнячный токсин
Ботулотоксин	Стрихнин
Оксибат натрия	Тетродотоксин
Изопропиловый спирт	Транквилизаторы и снотворные
Карбаматы	Трициклические антидепрессанты
Клонидин	Фосфорорганические соединения
Колхицин	Электролитные нарушения
Кониин (яд болиголова)	Этанол
Метанол	Этиленгликоль
Миорелаксанты	Яды аспидовых
Никотин	

Таблица 22.2. Вещества, вызывающие гипервентиляцию

Амфетамины	Паральдегид
Динитрофенол	Пентахлорфенол
Изониазид	Препараты железа
Изопропиловый спирт	Прогестерон
Камфора	Сероводород
Кокаин	Строчки
Метанол	Фенформин
Метгемоглобинобразователи	Фторацетат натрия
Метилксантины	Цианиды
Метформин	Этанол (кетоацидоз)
НПВС	Этиленгликоль
Окись углерода	М-холиноблокаторы

Низкое содержание кислорода во вдыхаемом воздухе

Барометрическое давление на уровне моря составляет приблизительно 760 мм рт. ст., вдыхаемый воздух на 21% состоит из кислорода (F_IO_2 = 21%), а парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе (p_AO_2) составляет 100 мм рт. ст. (для его расчета необходимо вычесть парциальное давление водяных паров, всегда имеющихся в альвеолах). При снижении F_IO_2 p_AO_2 уменьшается, что приводит к гипоксемии — низкому парциальному давлению кислорода в артериальной крови (p_aO_2). Клинические проявления гипоксемии при F_IO_2 от 16 до 14% включают тахипноэ, тахикардию, головную боль, легкую спутанность сознания и расстройства координации. Дальнейшее снижение F_IO_2 (от 14 до 10%) приводит к резкой утомляемости и когнитивным нарушени-

ям. При F_IO_2 от 6 до 10% возникают тошнота, рвота и сонливость. F_IO_2 менее 6% несовместима с жизнью.

Подобная картина разворачивается при подъеме на высоту без кислородного аппарата либо при пребывании в закрытых помещениях или низинах, шахтах, забоях и пр., где F_IO_2 может снижаться за счет вытеснения кислорода другими, обычно неядовитыми газами. Наиболее распространенные из таких газов приведены в табл. 22.3.

Таблица 22.3. Удушающие газы

Азот
Аргон
Водород
Гелий
Метан
Пропан
Углекислый газ
Этан

Нарушения функции дыхательных мышц

Вентиляция легких невозможна без согласованной работы мышц грудной клетки и диафрагмы. Как при мышечной слабости, так и при судорожных сокращениях дыхательных мышц дыхательные движения нарушаются, что приводит к гиповентиляции.

Нарушения проходимости дыхательных путей

Поражения дыхательных путей при отравлениях разнообразны. Частая причина обструкции дыхательных путей в бессознательном состоянии — западение языка. Кроме того, возможна аспирация рвотных масс, таблеток активированного угля или других инородных тел. При отравлении фосфорорганическими соединениями обструкция дыхательных путей обусловлена гиперсекрецией слизи. Ларингоспазм может быть проявлением общих реакций (например, анафилактических) и отека гортани при термических или химических ее ожогах; возникает он и при вдыхании раздражающих газов. Анафилактические реакции и вдыхание раздражающих газов могут привести и к бронхоспазму (табл. 22.4). Некоторые способы введения наркотиков или лекарственных средств (вдувание и вдыхание) чреваты баротравмой, приводящей к пневмотораксу и спадению легкого. Независимо от механизма возникновения, нарушение проходимости дыхательных путей всегда проявляется гиповентиляцией, гипоксемией и гиперкапнией при нормальной $p_{(A-a)}O_2$.

Таблица 22.4. Раздражающие газы

Аммиак	Фосфин
Двуокись азота	Фтор
Изоцианаты	Хлор
Озон	Хлорамин
Ортохлорбензальмалононитрил (CS)	Хлорацетофенон (CN, «черемуха»)
Сернистый газ	Хлороводород
Фосген	

Нарушения вентиляционно-перфузионного отношения

О нарушениях вентиляционно-перфузионного отношения говорят в тех случаях, когда вентилируемые отделы легких не кровоснабжаются (например, эмболия легочных артерий при в/в введении водонерастворимых частиц) или когда нормальный кровоток сохранен в невентилируемых отделах легких. Последнее более характерно для отравлений вследствие такого частого осложнения, как аспирация желудочного содержимого. Аспирационные массы попадают обычно в правый главный бронх, поскольку он расположен вертикальнее левого и служит как бы продолжением трахеи. При аспирации в положении лежа на спине воспалительные инфильтраты образуются в верхушечном или заднем сегменте верхней доли и в верхнем сегменте нижней доли.

Снижение диффузионной способности легких

Значительные нарушения диффузии газов через аэрогематический барьер возникают при поражениях легких (интерстициальной пневмонии, вдыхании ядовитых газов, попадании в дыхательные пути воды или других веществ) и системных расстройствах (сепсисе, тяжелых травмах и других). В тех случаях, когда заболевание протекает остро, а при обследовании обнаруживают хрипы в легких, признаки гипоксемии различной степени выраженности и двусторонние изменения легких на рентгенограмме при нормальном размере сердца, обычно говорят о некардиогенном отеке легких. В данной книге это состояние в соответствии с современной номенклатурой называется синдромом острого повреждения легких. К нему приводят различные вещества, которые вызывают гиповентиляцию, по крайней мере, за счет трех механизмов: гипоксического повреждения эндотелиальных клеток, повышения давления в капиллярах отдельных участков легких вследствие ауторегуляторного перераспределения кровотока, повреждения спавшихся альвеол во время их открывания при возобновлении вентиляции. Синдром острого повреждения легких обусловлен повышенным содержанием жидкости в альвеолах (альвеолярным отеком легких) при нормальном сердечном выбросе. Его диагностируют при отношении

p_aO_2/F_IO_2 < 300 мм рт. ст. (сохраняющимся при ИВЛ с ПДКВ), затемнениях на рентгенограмме, свидетельствующих об инфильтратах в обоих легких, а также при ДЗЛА ≤ 18 мм рт. ст. и отсутствии иных признаков повышенного давления в левом предсердии. При наличии перечисленных признаков, но соотношении p_aO_2/F_IO_2 < 200 мм рт. ст. (в том числе на фоне ИВЛ с ПДКВ) говорят о РДСВ. Синдром острого повреждения легких, вызванный опиоидами, салицилатами или фосгеном, а также выраженный фиброз легких после отравления паракватом приводят к значительному снижению диффузионной способности легких.

При отравлениях бывает и кардиогенный отек легких. К нему могут приводить большие дозы средств с отрицательным инотропным эффектом (например, β-адреноблокаторов, антиаритмических средств класса Ia), а также инфаркт миокарда (например, при употреблении кокаина). Поскольку во многих случаях имеет место передозировка нескольких средств, отличить кардиогенный отек легких от синдрома острого повреждения легких при клиническом обследовании зачастую весьма сложно, и иногда приходится прибегать к инвазивным методам исследования.

Лечение синдрома острого повреждения легких и РДСВ направлено на поддержание жизненно важных функций в течение времени, необходимого для выведения токсичного вещества из организма и восстановления легочных капилляров. Особенно важно обеспечить ИВЛ с небольшим объемом вдуваемого воздуха. Таким образом уменьшают давление в дыхательных путях, что снижает нагрузку на поврежденные легкие и позволяет им быстрее восстановиться.

Нарушения содержания и состояния гемоглобина

При снижении концентрации гемоглобина в крови, так же как и при нарушениях связывания либо отдачи им кислорода, развивается гипоксия и, как следствие, гипервентиляция. Инфекции, возникающие при парентеральном введении лекарственных средств, нередко сопровождаются анемией. Кроме того, многие ядовитые вещества вызывают гемолиз (свинец, медь, мышьяковистый водород, а также окислители у больных с недостаточностью Г-6-ФД) или угнетают костномозговое кроветворение (тяжелые металлы, бензол и этанол).

Снижение содержания гемоглобина приводит почти к пропорциональному уменьшению кислородной емкости крови. В плазме обычно растворяется мало кислорода, однако при высоком pO_2 (например, при гипербарической оксигенации) содержание физически растворенного кислорода в крови становится значительным, что особенно важно при нарушении транспорта кислорода гемоглобином.

Связывание и отдача гемоглобином кислорода нарушаются при отравлениях с образованием метгемоглобина, карбоксигемоглобина и сульфгемоглобина. Так, метгемоглобин не способен присоединять кислород, поэтому развивающийся цианоз не исчезает при ингаляции

кислорода. Кроме того, происходит сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево, что указывает на нарушение отдачи кислорода (рис. 22.1). При образовании карбоксигемоглобина аналогично нарушаются связывание и отдача кислорода, однако цианоза при этом не возникает.

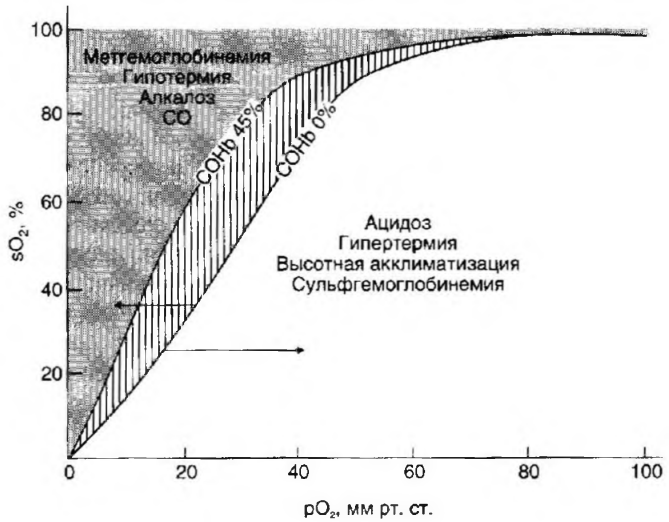


Рисунок 22.1. Кривая диссоциации оксигемоглобина при 37°C и pH 7,40 (форма кривой не зависит от концентрации гемоглобина).

Нарушения кровообращения

Любые вещества, снижающие сердечный выброс или АД, приводят к гипоксии и тахипноэ. Наиболее часто это наблюдается при передозировке β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, антиаритмических средств, трициклических антидепрессантов и фенотиазинов.

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Прежде всего необходимо оценить проходимость дыхательных путей и достаточность вентиляции. Проходимость дыхательных путей обеспечивают путем запрокидывания головы, выдвижения нижней челюсти, отсасывания слизи и рвотных масс, после чего устанавливают носовой или ротовой воздуховод или интубируют трахею. Затем проводят оксигенотерапию с высокой скоростью потока и оценивают глубину, частоту и ритм дыхания.

Если проходимость дыхательных путей восстановлена, приступают к следующим этапам обследования. Оценивают остальные жизненно

важные функции, после чего приступают к выяснению анамнеза, физикальному исследованию, пульс-оксиметрии, анализу газов артериальной крови, измерению s_aO_2, а также рентгенографии грудной клетки — в большинстве случаев это позволяет установить характер поражения легких. Тем не менее иногда могут потребоваться и другие исследования, например определение отрицательного давления на вдохе, инвазивное исследование гемодинамики, вычисление альвеолярно-артериальной разницы парциального давления кислорода, сцинтиграфия с ^{133}Xe или с ^{99m}Tc.

Жалобы и анамнез

Выясняют жалобы и время их возникновения, было ли употребление или передозировка каких-либо веществ, имел ли место бытовой или профессиональный контакт, а также наличие сопутствующих заболеваний дыхательной системы. Если больной не может говорить (например, из-за выраженной дыхательной недостаточности), необходимую информацию можно получить от друзей, родственников и сотрудников пострадавшего, а также от медицинских работников и окружающих людей.

Физикальное исследование

Объективное обследование включает тщательную оценку глубины, частоты, ритма дыхания и участия вспомогательных мышц в нем, а также осмотр ротоглотки, оценку положения и состояния трахеи и аускультацию легких. Кожа, ногтевые ложа и конъюнктивы могут быть бледными или, наоборот, цианотичными. Исследуют мышечный тонус, уделяя особое внимание шейным и глазодвигательным мышцам. Важно исключить как слабость, так и ригидность мышц, поскольку они приводят к гиповентиляции.

Пульс-оксиметрия

Благодаря своей простоте и доступности пульс-оксиметрия получила широкое распространение в медицине. Тем не менее метод обладает рядом недостатков. При насыщении гемоглобина кислородом более чем на 90% кривая диссоциации оксигемоглобина становится почти горизонтальной, и даже значительные колебания pO_2 сопровождаются лишь небольшими сдвигам s_aO_2. Напротив, при низком содержании гемоглобина в крови общее содержание кислорода мало даже при полном насыщении гемоглобина. Кроме того, такие патологические формы гемоглобина, как карбоксигемоглобин, метгемоглобин и, возможно, сульфгемоглобин, искажают результаты пульс-оксиметрии, что имеет особенно большое значение в токсикологии. Пульс-оксиметр не отличает карбоксигемоглобин от оксигемоглобина и поэтому регистрирует нормальное s_aO_2 даже при тяжелом отравлении угарным газом. Впрочем, современные пульс-оксиметры способны отличить карбок-

сигемоглобин и метгемоглобин от оксигемоглобина и дезоксигемоглобина.

Таким образом, пульс-оксиметрию лучше всего использовать для быстрой диагностики гипоксической гипоксии и, в дальнейшем, контроля над эффективностью проводимого лечения (в сочетании с определением газов артериальной крови).

Определение газов крови

Определив газы артериальной крови, можно легко и быстро оценить газообмен и КЩР. Обычно, однако, для анализов используют венозную кровь, поскольку ее получить проще. По сравнению с артериальной в венозной крови pH и pO_2 ниже, а pCO_2 выше. Причиной ошибок в интерпретации данных может быть повышенная работа мышц конечности, из которой забирали кровь (например, при судорогах), а также наложение жгута на длительный срок при заборе крови. Анализ венозной крови позволяет достаточно точно судить о КЩР, но для оценки газообмена он непригоден. p_aO_2 считают достаточным, если оно соответствует уплощенной правой части сигмоидальной кривой диссоциации оксигемоглобина. При этом p_aO_2 лежит в интервале от 60 до 100 мм рт. ст., что соответствует степени насыщения гемоглобина кислородом более 90%.

Диагностическое значение низкого парциального давления кислорода

Снижение p_aO_2 может быть обусловлено следующими причинами: 1) альвеолярной гиповентиляцией; 2) неравномерностью вентиляционно-перфузионного отношения; 3) сбросом крови справа налево; 4) снижением диффузионной способности легких; 5) снижением F_IO_2 (самая редкая причина). В большинстве случаев отличить снижение диффузионной способности легких от неравномерности вентиляционно-перфузионного отношения не удается. Обычно для этого ориентируются на $p_{(A-a)}O_2$. При этом p_AO_2 (для дыхания атмосферным воздухом) рассчитывают по следующей формуле:

$$p_AO_2 = 150 - 1{,}25p_ACO_2.$$

При альвеолярной гиповентиляции $p_{(A-a)}O_2$ нормальная (15 мм рт. ст. или менее при дыхании атмосферным воздухом). У больных с неравномерностью вентиляционно-перфузионного отношения $p_{(A-a)}O_2$ повышена, однако при вдыхании 100% кислорода более 20 мин она нормализуется. Во время дыхания 100% кислородом p_aO_2 достигает примерно 575 мм рт. ст., а $p_{(A-a)}O_2$ менее 100 мм рт. ст. считается нормальной. У больных со сбросом крови справа налево также выявляют большую $p_{(A-a)}O_2$ при дыхании атмосферным воздухом, но при дыхании 100% кислородом p_aO_2 у них остается значительно ниже 575 мм рт. ст., а $p_{(A-a)}O_2$ не возвращается к норме. Наконец, если гипоксия обусловлена снижe-

нием F_IO_2, p_aO_2 быстро нормализуется при выходе на свежий воздух или при дополнительном назначении кислорода.

Таким образом, низкое p_aO_2 в большинстве случаев можно повысить путем ингаляции кислорода. Однако, хотя лабораторные показатели при этом могут нормализоваться, причина гипоксемии не устраняется. Поэтому при определении газов артериальной крови надо ориентироваться на p_aCO_2: если низкий pH артериальной крови (< 7,35) сочетается с гиперкапнией, ингаляцию кислорода продолжают, даже если p_aO_2 уже достигло нормальных величин.

Многоволновая спектрофотометрия

Во время стандартного анализа газов артериальной крови измеряют pH, p_aO_2 и p_aCO_2. Исходя из полученных значений обычно рассчитывают сывороточную концентрацию бикарбоната, BE и s_aO_2. Поскольку s_aO_2 получают, откладывая измеренное значение p_aO_2 на кривой диссоциации оксигемоглобина, таким образом можно определить только степень насыщения кислородом нормального гемоглобина. Следовательно, даже при небольшой концентрации патологических форм гемоглобина вычисленное s_aO_2 больше истинного значения, и общее содержание кислорода оказывается завышенным. Многоволновой спектрофотометр (CO-оксиметр) позволяет определить как общее содержание гемоглобина, так и соотношение отдельных его форм — оксигемоглобина, дезоксигемоглобина, карбоксигемоглобина и метгемоглобина. Таким образом, полученное s_aO_2 отражает степень насыщения кислородом всех четырех основных форм гемоглобина, и по нему можно судить об истинном значении общего содержания кислорода в крови.

Основной недостаток многоволновых спектрофотометров — они распознают только четыре основные разновидности гемоглобина. Поэтому прибор может принять редкие патологические формы гемоглобина, например сульфгемоглобин, за одну или несколько из четырех перечисленных форм, что приводит к неверным результатам. Нередко такая ошибка возникает при исследовании новорожденных, когда фетальный гемоглобин распознается как карбоксигемоглобин. Новые поколения многоволновых спектрофотометров правильно распознают фетальный гемоглобин и могут определять содержание сульфгемоглобина.

Рентгенография грудной клетки

Рентгенологическое исследование незаменимо в диагностике пневмоторакса и пневмомедиастинума, кардиогенного отека легких, синдрома острого повреждения легких и РДСВ, аспирационной пневмонии и инородного тела в дыхательных путях, однако в большинстве случаев с его выполнением можно подождать, пока проводится описанное выше обследование.

Глава 23

Нарушения кровообращения

Кровоснабжение всех органов и тканей зависит от ОЦК, ОПСС, а также от частоты и силы сердечных сокращений. При отравлениях все эти показатели могут изменяться. Токсичные вещества могут вызывать: 1) нестабильность гемодинамики; 2) сердечную недостаточность; 3) нарушения проводимости или ритма сердца. Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы нередко помогают установить природу отравляющего соединения. Даже когда возникают множественные гемодинамические нарушения, характерные симптомокомплексы (токсикологические синдромы) позволяют заподозрить тот или иной тип вредного вещества.

К нарушениям гемодинамики могут приводить как непрямые (метаболические), так и прямые воздействия на первную систему, сердце и кровеносные сосуды. Вторичные изменения гемодинамики возникают при ацидозе, алкалозе, гипоксии и электролитных нарушениях. В таких случаях сердечно-сосудистые расстройства обычно устраняются при симптоматическом лечении (ИВЛ, ингаляции кислорода, восполнении потерь жидкости и электролитов). Поскольку эти нарушения обусловлены метаболическими сдвигами, они редко позволяют установить природу действующего вещества.

Специфические гемодинамические изменения возникают в тех случаях, когда химические соединения непосредственно действуют на миокард, проводящую систему сердца и гладкомышечные клетки артериол. Фармакодинамика этих веществ в большинстве случаев связана с влиянием на ионные каналы или рецепторы клеточных мембран. Устранение гемодинамических сдвигов при отравлениях проводят с учетом механизмов действия токсина на вегетативную первную систему, рецепторы, ионные каналы и внутриклеточный обмен кальция.

ИОННЫЕ КАНАЛЫ И КАЛЬЦИЕВЫЕ ПОТОКИ В КАРДИОМИОЦИТАХ

Калиевые каналы

В зависимости от скорости активации и чувствительности к величине мембранного потенциала выделяют различные виды потенциалзависимых калиевых каналов. К ним относятся, в частности, каналы тока

задержанного выпрямления — его быстрого компонента (I_{Kr}; белок канала кодируется геном *HERG*) и медленного компонента (I_{Ks}).

Быстрые натриевые каналы

Вход натрия по этим каналам приводит к деполяризации кардиомиоцита.

Кальциевые каналы

Эти каналы отвечают за продолжительность потенциала действия и запуск сокращения кардиомиоцита. Описаны следующие разновидности кальциевых каналов: медленные (L-типа) и быстрые (T-типа) каналы клеточной мембраны, а также каналы саркоплазматического ретикулума («рианодиновые рецепторы»).

Ионные каналы и потенциалы действия кардиомиоцитов

На рис. 5.1 приведены потенциалы действия клеток рабочего миокарда и проводящей системы сердца, ионные токи в различные фазы потенциала действия и соответствующие этим фазам зубцы ЭКГ.

В потенциале действия выделяют 5 фаз: фаза 0 — деполяризация, фаза 1 — быстрая ранняя реполяризация, фаза 2 — плато (медленная реполяризация), фаза 3 — быстрая поздняя реполяризация, фаза 4 — покой. Потенциал действия кардиомиоцита возникает либо под действием импульса, пришедшего от соседней клетки, либо вследствие спонтанной диастолической деполяризации (в клетках водителей ритма). Открываются быстрые натриевые каналы, и в клетку устремляются ионы натрия, что приводит к деполяризации (фазе 0). В конце фазы 0 быстрые натриевые каналы закрываются, и возникает кратковременный выходящий калиевый ток (I_{To}), благодаря которому кардиомиоцит частично реполяризуется.

Фаза 2 (плато) обусловлена одновременным входом кальция по медленным кальциевым каналам и выходом калия. Кальций поступает в клетку по градиенту концентрации через потенциалзависимые кальциевые каналы. В то же время начинается выходящий калиевый ток, состоящий из быстрого (I_{Kr}) и медленного (I_{Ks}) компонентов. Постепенно выход калия усиливается, и начинается окончательная реполяризация клетки (фаза 3).

В фазе 4 все кардиомиоциты, за исключением клеток водителей ритма, находятся в состоянии покоя, что соответствует диастоле. Благодаря активному транспорту Na^+, K^+ и Ca^{2+} против электрохимического градиента в фазах 3 и 4 восстанавливаются исходные внутри- и внеклеточные концентрации этих ионов. В фазе 4 трансмембранный электрохимический градиент для кальция поддерживается за счет работы Ca^{2+}/Na^+-обменника и Ca^{2+}-АТФазы, которые выкачивают Ca^{2+} из клетки.

Во время потенциала действия вплоть до второй половины фазы 3 кардиомиоцит находится в состоянии абсолютной рефрактерности,

то есть не способен к возбуждению. Начиная от второй половины фазы 3 наступает период относительной рефрактерности — сильный электрический стимул вновь может вызвать деполяризацию. В фазе 4 возбудимость полностью восстанавливается, и деполяризация возникает при импульсе обычной пороговой силы.

Кальциевые токи и сокращение кардиомиоцитов

Сокращение кардиомиоцита происходит, когда входящий через каналы L-типа Ca^{2+} запускает выход Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму. Таким образом, выход кальция носит самоусиливающийся, лавинообразный характер, что обеспечивает синхронное взаимодействие всех нитей актина и миозина. Далее саркоплазматическая Ca^{2+}-АТФаза закачивает Ca^{2+} обратно в саркоплазматический ретикулум. При отравлениях антагонистами кальция уменьшается вход Ca^{2+} в клетку во время деполяризации. При назначении препаратов кальция увеличивается трансмембранный электрохимический градиент для этого иона, поэтому через незаблокированные каналы проходит больше Ca^{2+}. Как только его становится достаточно для активации кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума, запускается лавинообразное высвобождение Ca^{2+} в цитоплазму (см. также гл. А27).

БРАДИАРИТМИИ

Многие вещества вызывают брадикардию (табл. 23.1). Наиболее выраженная брадикардия возникает под действием веществ с прямым угнетающим действием на клетки водителей ритма. Иногда при отравлениях нарушается внутрижелудочковая и АВ-проводимость (табл. 23.2).

Таблица 23.1. Вещества, вызывающие брадикардию

Активаторы натриевых каналов	Антагонисты кальция
Аконитин	Антиаритмические средства
Грайанотоксины	Амиодарон
Вератридин	Соталол
Сигватоксин	Бета-адреноблокаторы
Альфа$_1$-адреностимуляторы (рефлекторная брадикардия)	Опиоиды
Фенилпропаноламин	Сердечные гликозиды
Фенилэфрин	Транквилизаторы и снотворные
Альфа$_2$-адреностимуляторы (центральное действие)	Холинергические средства
Гуанабенз	Карбаматы и фосфорорганические соединения
Гуанфацин	Неостигмин
Клонидин	Физостигмин
Метилдофа	Эдрофоний

Таблица 23.2. Вещества, нарушающие внутрижелудочковую и АВ-проводимость

Альфа$_1$-адреностимуляторы	Мышьяк
Альфа$_2$-адреностимуляторы	Нейролептики
Амантадин	Атипичные нейролептики
Антагонисты кальция	Галоперидол
Антиаритмические средства классов I и III	Дроперидол
Антимикробные средства	Фенотиазины
Макролиды	Пентамидин
Хинолоны	Сердечные гликозиды
Хлорохин и хинин	Трициклические антидепрессанты
Бета-адреноблокаторы	Холинергические средства
Декстропропоксифен	Циклобензаприн
Карбамазепин	Электролиты
Кокаин	Калий
Местные анестетики	Магний
Метадон	H_1-блокаторы

Классы антиаритмических средств, их влияние на ионные каналы и потенциал действия, а также соответствующие изменения на ЭКГ представлены в табл. 23.3 и подробно описаны в гл. 61.

ТАХИАРИТМИИ

Токсичные соединения могут вызывать как наджелудочковые, так и желудочковые тахиаритмии (табл. 23.4). Синусовая тахикардия — самое частое нарушение ритма при отравлениях. М-холиноблокаторы (например, атропин), устраняя тормозящее действие блуждающих нервов, повышают ЧСС до величины собственного ритма сердца. Большее увеличение ЧСС возникает только при непосредственной стимуляции сердца, как правило, β-адреностимуляторами.

АРИТМИИ, СВЯЗАННЫЕ С УДЛИНЕНИЕМ ИНТЕРВАЛА QT

Удлинение интервала QT отражает увеличение продолжительности фазы 2 или 3 потенциала действия желудочковых кардиомиоцитов. Длительность интервала QT измеряют от начала комплекса QRS до конца зубца T. При уменьшении ЧСС интервал QT в норме удлиняется, а при увеличении — укорачивается. Поскольку многие вещества изменяют ЧСС, ориентироваться надо на корригированный интервал QT (QTc) — он рассчитывается с учетом ЧСС.

Таблица 23.3. Антиаритмические средства

Классы	Блокада ионных каналов			Удлинение интервалов ЭКГ			Представители
	Натриевые каналы	Калиевые каналы	Кальциевые каналы	PQ	QRS	QT	
Блокаторы натриевых каналов							
Ia	++/+++	++		±	↑	↑	Дизопирамид Прокаинамид Хинидин
Ib	+/++	±		±	±	±	Лидокаин Фенитоин Мексилетин Токаинид
Ic	+++	++/+++		↑	↑	↑↑	Энкаинид Флекаинид Пропафенон Морацизин
Бета-адреноблокаторы							
II			+ (непрямое действие)	↑	±	±	Пропранолол Атенолол Эсмолол Метопролол Тимолол
Блокаторы калиевых каналов							
III	+	++		↑	±	↑	Амиодарон Бретилия тозилат Соталол Дофетилид Ибутилид[a]
Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов)							
IV			+++	↑	±	±	Верапамил Дилтиазем

(+) незначительная блокада; (+ +) — умеренная блокада; (+ + +) — выраженная блокада; ↑ увеличение; (±) — незначительное действие.

[a] Ибутилид не уменьшает выходящий калиевый ток, а увеличивает медленный входящий натриевый ток. Тем не менее его относят к III классу, поскольку он увеличивает продолжительность потенциала действия и эффективный рефрактерный период кардиомиоцитов предсердий и желудочков, что характерно для представителей данного класса.

Таблица 23.4. Вещества, вызывающие желудочковые и наджелудочковые тахиаритмии

- Амантадин
- Антиаритмические средства
- Вещества, угнетающие ЦНС
  - Хлоралгидрат
  - Этанол
- Декстропропоксифен
- Ингибиторы фосфодиэстеразы
  - Амринон
  - Метилксантины
- Карбамазепин
- Неорганические соли
  - Железа
  - Калия
  - Лития
  - Магния
  - Мышьяка
- Пентамидин
- Препараты, содержащие тиреоидные гормоны
- Сердечные гликозиды
- Симпатомиметики
  - Катехоламины
  - Кокаин
- Трициклические антидепрессанты
- Фенотиазины
- Флумазенил
- Хлорохин и хинин
- Циклобензаприн
- Углеводороды и растворители
  - Галогензамещенные углеводороды
  - Ингаляционные анестетики
- Яды медуз
- Яды растений (гл. 114)
- H_1-блокаторы
- М-холиноблокаторы

В основе желудочковой тахикардии, в том числе пируэтной, лежит контур повторного входа возбуждения, образованный быстрым и медленным проводящими путями. Увеличение интервала QT может говорить об электрофизиологических нарушениях, создающих условия для повторного входа возбуждения.

СНИЖЕНИЕ СОКРАТИМОСТИ МИОКАРДА И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Некоторые вещества угнетают сократимость миокарда. Как следствие, могут снижаться фракция выброса, сердечный выброс, АД и развиваться сердечная недостаточность. К кардиогенному отеку легких обычно приводят вещества, которые либо непосредственно угнетают сократимость (оказывают отрицательное инотропное действие), либо увеличивают пред- и посленагрузку. Острый кардиогенный отек легких характерен для отравлений антагонистами кальция или β-адреноблокаторами. Среди других веществ, обладающих отрицательным инотропным действием, следует упомянуть H_1-блокаторы, фенотиазины, антиаритмические средства и местные анестетики. Многие из перечисленных соединений снижают сократимость, блокируя быстрые на-

триевые каналы, — из-за снижения внутрижелудочковой проводимости кардиомиоциты сокращаются не одновременно.

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА И ГЕМОДИНАМИКА

Многие ксенобиотики вмешиваются в работу вегетативной нервной системы и за счет этого влияют на гемодинамику. Хотя вегетативная нервная система — единое целое, в ней выделяют два относительно самостоятельных отдела: симпатический (адренергический) и парасимпатический (холинергический). Благодаря механизмам обратной связи вегетативная нервная система поддерживает гомеостаз в условиях изменяющейся внешней среды.

Симпатическая нервная система обеспечивает тонус артериол и усиливает работу сердца. В симпатических ганглиях импульс передается с помощью ацетилхолина, в то время как основной медиатор постганглионарных симпатических нейронов — норадреналин (рис. 23.1). Поступая в синаптическую щель, норадреналин связывается с постсинаптическими адренорецепторами эффекторных органов.

Адренорецепторы

Стимуляция центральных постсинаптических α_2-адренорецепторов (в том числе расположенных в сердечно-сосудистом центре продолговатого мозга) сопровождается снижением симпатического тонуса, поэтому α_2-адреностимуляторы уменьшают ОПСС, ЧСС и АД. Стимуляция периферических α_2-адренорецепторов, которые имеются в некоторых сосудах, приводит к сужению последних, однако существенного влияния на гемодинамику это не оказывает. Постсинаптические α_1-адренорецепторы расположены вне ЦНС и находятся преимущественно в сосудах, которые при стимуляции этих рецепторов сужаются.

Неравномерно распределены и β-адренорецепторы. В сердце преобладают β_1-адренорецепторы, хотя есть также β_2- и β_3-адренорецепторы. Стимуляция β_1-адренорецепторов сердца ведет к повышению ЧСС, сократимости и проводимости. При стимуляции β_2-адренорецепторов происходит расслабление гладкомышечных клеток с расширением бронхов и сосудов. Расположенные преимущественно на липоцитах β_3-адренорецепторы участвуют в липолизе и термогенезе.

При стимуляции адренорецепторов запускается система внутриклеточной передачи сигнала, вторым посредником в которой служит цАМФ. Эта система состоит из трех основных компонентов, связанных с клеточной мембраной: самого адренорецептора, G-белка и аденилатциклазы — фермента, отвечающего за выработку цАМФ (гл. 14).

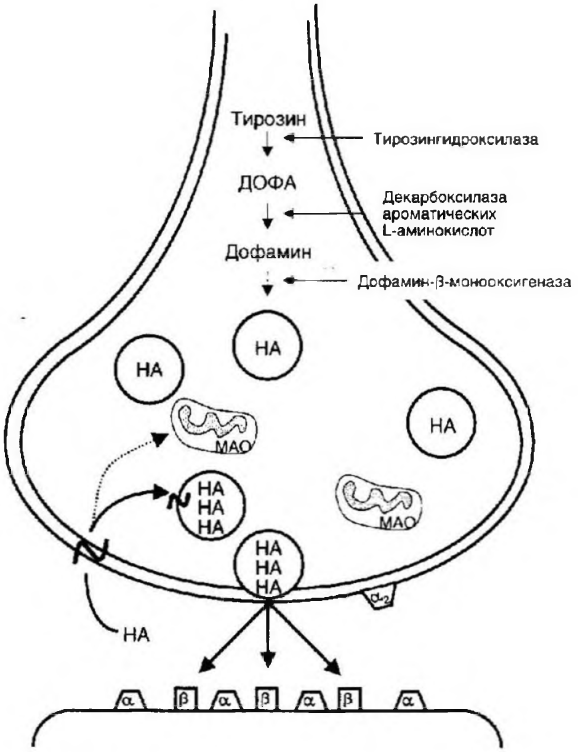


Рисунок 23.1. Синтез, высвобождение, обратный захват и расщепление норадреналина в синапсах. Норадреналин образуется в пузырьках, расположенных в нервных окончаниях. При возбуждении нейрона эти пузырьки сливаются с пресинаптической мембраной и выбрасывают свое содержимое в синаптическую щель. Норадреналин связывается с постсинаптическими адренорецепторами, а затем часть его подвергается обратному захвату (~), а часть — расщепляется. ДОФА — диоксифенилаланин; НА — норадреналин.

НАРУШЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ

Вещества, действующие непосредственно на сердечно-сосудистую или нервную систему, могут вызвать характерные изменения АД и ритма сердца. Выявление таких симптомокомплексов и понимание механизмов их возникновения позволяет проводить патогенетическое, а не только симптоматическое лечение.

Изменения артериального давления

АД зависит от работы сердца и состояния сосудов, то есть от ЧСС, ударного объема (УО) и ОПСС:

$$АД = ЧСС \times УО \times ОПСС.$$

Систолическое АД отражает сократимость миокарда, а диастолическое — тонус сосудов. При отравлениях важно учитывать оба показателя, поскольку активация компенсаторных гемодинамических механизмов приводит к характерным изменениям АД.

Многие соединения изменяют АД, вмешиваясь в передачу импульса на уровне адренергических синапсов, расположенных на мышечных клетках сердца и сосудов. В результате возникает артериальная гипо- или гипертония.

Артериальная гипертония

Артериальная гипертония возникает при повышении сократимости миокарда (при стимуляции β_1-адренорецепторов), сосудистого тонуса (при стимуляции α_1-адренорецепторов) или и того, и другого (табл. 23.5).

Особенности артериальной гипертонии иногда помогают определить класс адреностимуляторов. Например, неизбирательные ($\beta_1 + \beta_2$) β-адреностимуляторы за счет воздействия на β_1-адренорецепторы приводят к повышению систолического АД (из-за увеличения сократимости миокарда), а за счет стимуляции β_2-адренорецепторов — к снижению диастолического АД (из-за расширения сосудов). В результате увеличивается пульсовое давление — разница между систолическим и диастолическим АД.

Таблица 23.5. Вещества, вызывающие артериальную гипертонию

Средства, влияющие на α-адренорецепторы
Альфа-адреностимуляторы
Адреналин
Алкалоиды спорыньи
Клонидин[а]
Метоксамин
Норадреналин
Тетризолин
Фенилэфрин
Симпатомиметики
Амфетамины
Дексфенфлурамин
Дофамин
Ингибиторы МАО
Йохимбин
Кокаин
Метараминол
Нафазолин
Оксиметазолин
Псевдоэфедрин
Фенилпропаноламин
Фенциклидин
Эфедрин
Средства, не влияющие на α-адренорецепторы
Бета-адреностимуляторы[б]
Изопреналин
Глюкокортикоиды
Десмопрессин
Никотин[а]
Холинергические средства[а]

[а] Могут вызвать кратковременное повышение АД, сменяющееся артериальной гипотонией.
[б] Могут вызвать артериальную гипотонию.

Артериальная гипотония и шок

Артериальная гипотония возникает при отравлениях самыми различными веществами (табл. 23.6). Однако нередко причиной артериальной гипотонии являются не прямое действие ксенобиотиков на сердечно-сосудистую или нервную систему, а гипоксия, ацидоз, гиповолемия, аритмии или анафилактические реакции. При любом тяжелом отравлении причиной смерти может быть падение АД вплоть до шока.

Когда АД (у взрослых) падает ниже 90 мм рт. ст., часто ставят диагноз гемодинамического шока, хотя это не совсем правомочно: шок — это снижение сердечного выброса с недостаточным кровоснабжением органов и тканей независимо от уровня АД. Кровоснабжение органов и тканей оценивают по температуре тела, окраске кожных покровов, скорости наполнения капилляров после надавливания, состоянию сознания, показателям КЩР, диурезу и удельному весу мочи. Трудно-

Таблица 23.6. Изменения ЧСС и ЭКГ на фоне артериальной гипотонии при отравлениях

Изменения ЧСС	Изменения на ЭКГ		
	Нет изменений	**Снижение АВ- или внутрижелудочковой проводимости**	**Аритмии**
Брадикардия	Альфа$_2$-адреностимуляторы Ванкомицин Опиоиды Транквилизаторы и снотворные	Антагонисты кальция Бета-адреноблокаторы Дигоксин Пропафенон Соталол Сульфат магния (в очень больших дозах) Холинергические средства	Аконитин Вератридин Грайанотоксины Декстропропоксифен Дигоксин Пропафенон Соталол Яды растений
Тахикардия	Алкалоиды белладонны Амфебутамон Антидепрессанты (не трициклические) Дисульфирам Диуретики Железо Ингибиторы АПФ Йохимбин Кокаин Сосудорасширяющие средства	Антиаритмические средства Антидепрессанты (трициклические) Кокаин Фенотиазины Хинин и хлорохин H_1-блокаторы М-холиноблокаторы	Адренергические средства Антиаритмические средства Антидепрессанты (любых групп) Кокаин Метилксантины Мышьяк Фенотиазины Хлоралгидрат H_1-блокаторы М-холиноблокаторы

сти в диагностике шока возникают, если ксенобиотики непосредственно изменяют один или несколько из перечисленных показателей. Измерение ЦВД — ценный метод диагностики на ранних стадиях септического шока и, как правило, полезно и при иных видах шока, в том числе при отравлениях. У тяжелых больных может потребоваться определение диастолического давления в желудочках, сердечного выброса и ОПСС, а также прямое измерение АД.

Кровоснабжение органов и тканей нарушается при гиповолемии, низком ОПСС, нарушении сократимости миокарда и аритмиях со снижением сердечного выброса. Одно и то же вещество может запускать несколько механизмов, приводящих к нарушению кровообращения. Поэтому для правильного лечения больных с артериальной гипотонией и шоком необходимо понимать механизм действия токсичного вещества и природу возникающих гемодинамических расстройств.

Оценка объема циркулирующей крови

Клиническая оценка ОЦК при отравлениях бывает сложна в связи с особенностями действия некоторых ксенобиотиков. Так, типичные клинические проявления обезвоживания (сухость кожи и слизистых, низкое АД, тахикардия, низкое пульсовое давление, помрачение сознания и олигурия) могут быть лишь проявлением специфических эф-

Таблица 23.7. Вещества, вызывающие ортостатическую гипотонию

- Альфа-адреноблокаторы
  - Феноксибензамин
  - Празозин
- Антиангинальные средства
  - Антагонисты кальция
  - Бета-адреноблокаторы
  - Нитраты
- Антидепрессанты
  - Ингибиторы МАО
  - Трициклические антидепрессанты
- Антипаркинсонические средства
  - Бромокриптин
  - Леводофа
  - Перголид
- Вазодилататоры
  - Гидралазин
- Вещества, угнетающие ЦНС
  - Опиоиды
  - Транквилизаторы и снотворные
  - Этанол
- Ганглиоблокаторы
  - Триметафана камсилат
- Гипотензивные средства
  - Блокаторы ангиотензиновых рецепторов
  - Ингибиторы АПФ
  - Резерпин
  - Центральные α_2-адреностимуляторы
    - Гуанабенз
    - Гуанфацин
    - Клонидин
    - Метилдофа
- Диуретики
  - Петлевые диуретики
  - Тиазидные диуретики
- Нейролептики
  - Бутирофеноны
  - Фенотиазины

фектов ряда веществ, например трициклических антидепрессантов. Как правило, оценить ОЦК можно с помощью ортостатической пробы. АД в положении лежа у молодых и ранее здоровых людей иногда остается нормальным даже при снижении ОЦК на 30% и более. В нор-

Таблица 23.8. Признаки, позволяющие заподозрить отравление при нарушениях гемодинамики или аритмиях

Жалобы и анамнез

Впервые возникшие эпилептические припадки

Желудочно-кишечные нарушения (схваткообразная боль, тошнота, рвота, понос)

Лекарственный анамнез (вместо нужного препарата больной мог по ошибке принять другой)

Депрессия (даже если больной отрицает попытку самоубийства путем отравления)

Подозрение на ишемию миокарда у больных моложе 35 лет

Сопутствующие заболевания и получаемое лечение

Употребление сердечно-сосудистых средств (особенно антиаритмических препаратов или дигоксина)

Психические заболевания, бронхиальная астма или артериальная гипертония в анамнезе

Употребление психоактивных веществ

Обследование

ЧСС

- Синусовая тахикардия с ЧСС > 130 мин$^{-1}$
- Синусовая тахикардия без видимой причины
- Синусовая брадикардия

Частота дыхания

- Любое необъяснимое увеличение или снижение частоты дыхания

Температура тела

- Гипертермия (особенно > 41°C)

Гипотермия

Необычные сочетания симптомов

- Артериальная гипотония и брадикардия (обычно тахикардия)
- Лихорадка и сухость кожи (обычно потоотделение повышено)
- Артериальная гипертония и тахикардия (обычно рефлекторная брадикардия)
- Угнетение сознания и тахипноэ (обычно частота дыхания снижена)

Быстрое изменение АД, ЧСС, частоты дыхания и уровня сознания

Артериальная гипертония, сменившаяся гипотонией

Угнетение сознания или возбуждение

Признаки, не укладывающиеся в синдромы поражения сердечно-сосудистой системы

Атаксия, пузыри на коже, сухость слизистых, слезотечение, миоз или мидриаз, нистагм, необычный запах, гиперемия кожи, слюнотечение, шум в ушах, тремор, нарушения зрения

Специфические токсикологические синдромы (признаки отравления М-холиноблокаторами, адренергическими средствами, транквилизаторами и снотворными)

Лабораторные исследования

Любые неожиданные и необъяснимые результаты, особенно:

- Метаболический ацидоз
- Респираторный алкалоз
- Гипо- или гиперкалиемия

ме сердечно-сосудистая система отвечает на переход в положение сидя или стоя сужением сосудов и незначительным увеличением ЧСС. При гиповолемии этого недостаточно для поддержания АД, поэтому при вставании оно снижается (ортостатическая гипотония) либо происходит чрезмерное рефлекторное повышение ЧСС. Некоторые вещества, вызывающие ортостатическую гипотонию, приведены в табл. 23.7.

В табл. 23.8 перечислены некоторые из многочисленных признаков, которые позволяют заподозрить отравление при нарушениях гемодинамики или аритмиях.

Глава 24

Гематологические нарушения

Кровь доставляет ко всем тканям кислород и другие незаменимые вещества, относит от них продукты метаболизма, переносит гормоны, обеспечивает защиту от инфекций, ускоряет с помощью воспалительных реакций заживление повреждений, поддерживает целость сосудистой стенки. В классических фармакокинетических моделях она выступает в роли центральной камеры и, таким образом, контактирует практически со всеми токсинами. Кроме транспорта ксенобиотиков, кровь и кроветворные органы могут быть и мишенью для их действия. Возникающие при этом осложнения бывают как дозозависимыми, так и идиосинкразическими.

КРОВЕТВОРЕНИЕ

Кроветворением называют образование клеток крови. Их делят на миелоидные (эритроциты, мегакариоциты, гранулоциты и моноциты) и лимфоидные (B-, T- и NK-лимфоциты). Все клетки крови происходят от стволовых кроветворных клеток.

Костный мозг

К концу беременности эритропоэз перемещается из печени в костный мозг, который снабжается питающими артериями. В костномозговых венозных синусах кровь обогащается клетками и затем попадает в общий кровоток.

На поверхности кроветворных клеток-предшественников имеются рецепторы, с помощью которых эти клетки фиксированы к молекулам внеклеточного матрикса костного мозга. В ходе дифференцировки эти рецепторы утрачиваются, клетки отделяются и через каналы в цитоплазме эндотелиальных клеток выходят в венозные синусы. Движущей силой для выхода созревших клеток в кровь служит градиент давления между костным мозгом и венозными синусами. Давление в костном мозге повышается под действием эритропоэтина и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Стволовые клетки способны, с одной стороны, к делению, с другой — к дифференцировке в клетки — предшественники лимфо- или миелопоэза. Пока не поступил тот или иной сигнал, вызывающий дифференцировку стволовых клеток, они могут длительно пролиферировать.

Цитокины — это гуморальные факторы межклеточных взаимодействий, влияющие на пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток крови и их предшественников. К цитокинам относятся колониестимулирующие факторы, интерлейкины, интерфероны, хемокины и монокины. Созданы рекомбинантные цитокины, используемые при сепсисе, опухолях, иммунодефицитах и трансплантации. В токсикологии они применяются при отравлениях колхицином и подофиллином.

С появлением моноклональных антител стало возможно идентифицировать поверхностные антигены, все чаще используемые в настоящее время для различения типов клеток. Сейчас используется номенклатура поверхностных антигенов CD (кластеров дифференцировки), насчитывающая более 160 антигенов.

Апластическая анемия

Это состояние проявляется панцитопенией, снижением клеточности костного мозга и замедлением выведения сывороточного железа. Диагноз тяжелой апластической анемии ставят при уровне гранулоцитов ниже 500 мкл$^{-1}$, тромбоцитов ниже 20 000 мкл$^{-1}$ и корригированном уровне ретикулоцитов ниже 1%. После действия фактора, угнетающего кроветворение, сначала истощаются запасы клеток в депо, а затем начинает снижаться их содержание в крови, причем скорость этого снижения обратно пропорциональна продолжительности жизни клеток крови: гранулоциты ($T_{1/2}$ в кровотоке 6—12 ч) исчезают в первые сутки или двое, уровень тромбоцитов (продолжительность жизни 7—10 сут) падает вдвое примерно через 5 сут, а уровень эритроцитов (продолжительность жизни 120 сут) снижается вдвое примерно через 2 мес. Некоторые факторы, вызывающие угнетение кроветворения, приведены в табл. 24.1. Видимо, они повреждают стволовые кроветворные клетки либо нарушают механизмы регуляции кроветворения. В настоящее время полагают, что большинство случаев апластической анемии, ранее считавшихся идиосинкразическими, обусловлены иммунным разрушением клеток-предшественников, экспрессирующих CD34. При этом повреждающий фактор, будучи антигеном, запускает иммунный ответ, и под действием Т-лимфоцитов и цитокинов наступает гибель указанных клеток. В результате число всех клеток крови падает до критических цифр. У европейцев и американцев, страдающих апластической анемией, повышена экспрессия HLA-DR2. Риск агранулоцитоза при лечении клозапином повышен у носителей антигенов HLA-B38, HLA-DR4 и HLA-DQ3, что указывает на роль наследственных факторов в развитии приобретенной апластической анемии.

ЭРИТРОН

Эритроном называют совокупность всех эритроидных клеток, от коммитированных клеток-предшественников до зрелых эритроцитов. Его основная функция — перенос кислорода.

Таблица 24.1. Факторы, вызывающие угнетение кроветворения

Антиагреганты	Производственные вредности
Тиклопидин	Бензол[a]
Антиаритмические средства	Кадмий
Токаинид	Медь
Антимикробные средства	Мышьяк[a]
Зидовудин	Пестициды
Мефлохин	Противоопухолевые средства[a]
Пенициллины	Алкилирующие средства
Хлорамфеникол	Антиметаболиты
Антитиреоидные средства	Винбластин
Пропилтиоурацил	Винкристин
Диуретики	Даунорубицин
Ацетазоламид	Доксорубицин
Метолазон	Колхицин
Ионизирующее излучение[a]	Противоревматические средства
Нейролептики	Метотрексат
Клозапин	Пеницилламин
Хлорпромазин	Препараты золота
НПВС	Противосудорожные средства
Аспирин	Карбамазепин
Диклофенак	Фелбамат
Индометацин	H_2-блокаторы
Метамизол	Циметидин
Парацетамол	
Фенилбутазон	

[a] Вызывают дозозависимое угнетение кроветворения.

Эритропоэтин

Эритропоэтин является гликопротеидным гормоном с молекулярной массой 34 000, секретируемым эпителиальными клетками перитубулярных капилляров почек. Его синтез стимулируется анемией и гипоксемией. Эритропоэтин ускоряет дифференцировку эритроидных клеток, мобилизацию клеток-предшественников и выход в кровь ретикулоцитов.

Эритроциты

Это высокоспециализированные клетки, главная функция которых состоит в переносе кислорода. Около 90% сухого веса эритроцита приходится на долю гемоглобина (внутриклеточная концентрация — 30—35 г%). По мере созревания и превращения в эритроцит эритроидная клетка теряет ядро, митохондрии и другие органеллы и утрачи-

вает способность к делению, синтезу белка и окислительному фосфорилированию.

Метаболизм

Лишившись вместе с митохондриями способности к синтезу АТФ, зрелый эритроцит утрачивает и бóльшую часть обменных процессов, характерных для клеток млекопитающих. Единственным источником АТФ в эритроците служит анаэробный гликолиз, на который расходуется около 90% потребляемой клеткой глюкозы. В процессе гликолиза метаболизм может пойти по пути Рапопорта—Люберинга с образованием 2,3-ДФГ, АТФ на этом пути не синтезируется. Под действием окислителей метаболизм глюкозы переключается на пентозофосфатный путь. Он приводит к образованию НАДФН, который в эритроцитах расходуется на поддержание уровня восстановленного глутатиона. Первая, лимитирующая стадия пентозофосфатного пути катализируется Г-6-ФД. Клетки с недостаточной активностью этого фермента обладают меньшим запасом восстановленного глутатиона и могут повреждаться окислителями.

Гемоглобин

Гемоглобин, основной компонент цитоплазмы эритроцита, является протеидом с молекулярной массой 64 500. Он состоит из 4 белковых (глобиновых) цепей, присоединенных к простетической группе, называемой гемом. Гем представляет собой комплекс порфиринового кольца с атомом железа. Благодаря гемоглобину кислородная емкость крови увеличивается в 100 раз (гл. 22).

Синтез гема

Гем является комплексом протопорфирина IX с железом. Первый этап его синтеза идет в митохондриях и состоит в образовании δ-аминолевулиновой кислоты из глицина и сукцинил-КоА. Вещества, усиливающие синтез δ-аминолевулиновой кислоты, могут провоцировать приступы порфирии. На следующем этапе 2 молекулы δ-аминолевулиновой кислоты под действием аминолевулинатдегидратазы соединяются в молекулу порфобилиногена. Эти и последующие этапы синтеза гема показаны на рис. 24.1. Большинство участвующих в них ферментов ингибируются свинцом. Наиболее чувствительна к нему аминолевулинатдегидратаза, далее идут феррохелатаза, копропорфириногеноксидаза и гидроксиметилбилансинтаза.

Газообмен

Кровеносная система доставляет тканям кислород и удаляет из них углекислый газ. Главную роль в этих процессах играет гемоглобин.

Присоединение кислорода к любому из четырех атомов железа гема вызывает изменения конформации, усиливающие связывание кисло-

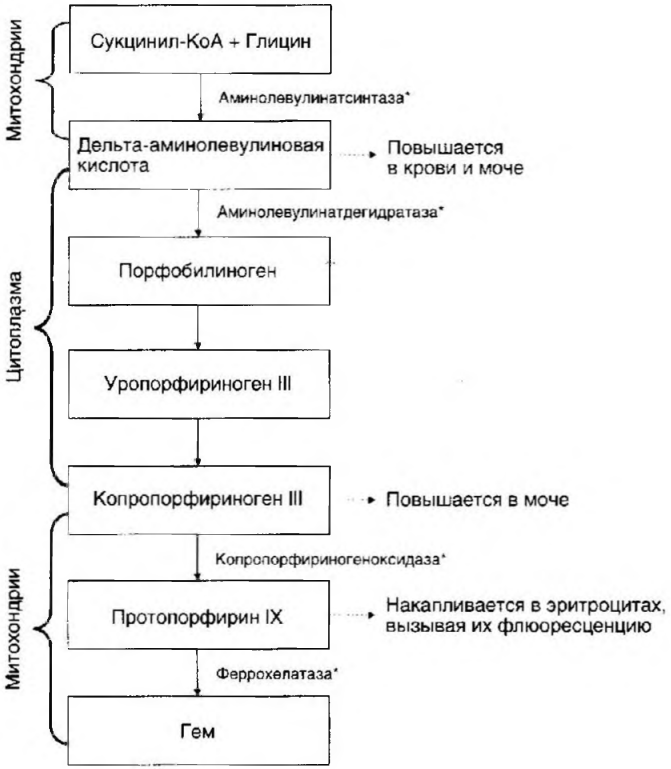


Рисунок 24.1. Синтез гема. Ферменты, ингибируемые свинцом, отмечены звездочкой.

рода с остальными. Данный феномен, называемый кооперативностью, позволяет гемоглобину как связывать большое количество кислорода в легких, так и отдавать значительную его часть тканям; эти свойства хорошо видны из особенностей кривой диссоциации оксигемоглобина (гл. 22). Кооперативность гемоглобина обусловлена внутримолекулярными взаимодействиями в его тетрамерной молекуле.

Не менее важны для дыхания и буферные свойства гемоглобина, благодаря которым из тканей удаляется большое количество CO_2 с минимальными изменениями pH крови. Гемоглобин — самый мощный буфер крови, его буферная емкость почти в 7 раз выше, чем всех остальных белков плазмы, вместе взятых (28 и 4 мэкв H^+/л крови соответственно). В крови CO_2 медленно соединяется с водой, образуя угольную кислоту, которая диссоциирует на ионы H^+ и HCO_3^- (pK_a 6,35). Образование угольной кислоты резко ускоряется (примерно с 40 с до 10 мс) ферментом карбоангидразой, который в большом количестве

содержится в эритроцитах. Бóльшая часть поступающего от тканей CO_2 диффундирует в эритроциты, где в результате упомянутых реакций образуются H^+ и HCO_3^-. Ион HCO_3^- возвращается в кровь в обмен на Cl^-, а H^+ связывается гемоглобином (прежде всего имидазольным кольцом остатков гистидина) с pK_a около 7,0. Дезоксигемоглобин связывает H^+ сильнее, чем оксигемоглобин, поэтому отдача кислорода гемоглобином в тканях повышает захват CO_2 венозной кровью. Существуют различные патологические формы гемоглобина. Те из них, которые имеют наибольшее значение для клинической токсикологии, подробно рассматриваются в гл. 120 и 122.

Окисление цепей глобина

Входящие в молекулу глобина аминокислоты могут окисляться. Окисление сульфгидрильных групп вызывает образование дисульфидных мостиков между остатками цистеина, что приводит к разворачиванию белковых цепей и способствует окислению других их частей. Образование дисульфидных мостиков между соседними молекулами гемоглобина вызывает их выпадение в осадок. Агрегаты нерастворимого денатурированного гемоглобина обнаруживаются при микроскопии в виде телец Гейнца. Изменение физических свойств клетки (в частности, ее деформируемости) служит сигналом для макрофагов, фагоцитирующих весь эритроцит или участки его мембраны. Для защиты от окисления эритроциты содержат восстановленный глутатион, запас которого поддерживается благодаря НАДФН, образующемуся в пентозофосфатном пути (как уже говорилось, лимитирующая стадия этого пути катализируется Г-6-ФД). Перенос электронов от глутатиона препятствует образованию дисульфидных связей и поддерживает сульфгидрильные группы в восстановленном состоянии.

Гемолиз

Гемолиз — это по сути ускоренное удаление из кровотока стареющих и поврежденных эритроцитов. Нормальная продолжительность жизни эритроцитов — около 120 сут; любое укорочение этого срока означает ту или иную степень гемолиза. Краткая классификация основных причин приобретенной гемолитической анемии, имеющих особое значение для токсикологии, приведена в табл. 24.2. В табл. 24.3 приведены некоторые вещества и их метаболиты, способные вызывать гемолиз за счет активации окислительных процессов.

Иммунная гемолитическая анемия

Это состояние обусловлено иммунными реакциями, запускающимися при попадании в организм ксенобиотиков (табл. 24.2). Реакции первого типа (гаптеновые) возникают, когда ксенобиотик является гаптеном, приобретающим антигенные свойства при связывании с гликопротеидами мембраны эритроцита. Против такого антигена вырабаты-

Таблица 24.2. Гемолитические анемии, вызываемые ксенобиотиками

Иммунные	Неиммунные
Тип I. Гаптеновые; комплемент активируется IgG	Окислители (см. табл. 24.3)
Тип II. Иммунокомплексные; комплемент активируется IgM	Средства, вызывающие микроангиопатии (например, тиклопидин, клопидогрель, циклоспорин, такролимус)
Тип III. Аутоиммунные; антиэритроцитарные антитела	Яды (змеи, пауки)
	Гипотонические растворы (например, вода)
	Гипофосфатемия
	Прочие
	Арсин (AsH_3)
	Медь
	Свинец
	Пирогаллол
	Стибин (SbH_3)

Таблица 24.3. Некоторые окислители, вызывающие гемолиз у здоровых людей

Аминосалициловая кислота	Нитриты
Анилин	Нитрофурантоин
Бензокаин	Перекись водорода
Гидроксиламин	Соли платины
Дапсон	Сульфаниламиды
Изобутилнитрит	Феназопиридин
Кислород	Фенацетин
Крезол	Фенол
Метиленовый синий	Хлораты
Нафталин	

ваются антитела класса IgG, что приводит к фагоцитозу эритроцитов макрофагами селезенки. Реакции второго типа (иммунокомплексные) характерны для веществ с низким сродством к мембранным гликопротеидам. Гемолиз вызывается малыми дозами таких веществ за счет активации комплемента их комплексом с IgM. Реакции третьего типа (аутоиммунные) возникают, если ксенобиотик нарушает иммунологическую толерантность и вызывает появление антител к нормальным компонентам клетки.

Недостаточность Г-6-ФД

Г-6-ФД катализирует первую реакцию пентозофосфатного пути — превращение глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюконолактон. При этом

происходит восстановление $НАДФ^+$ в НАДФН, используемый эритроцитом для восстановления глутатиона и защиты от окисления. Эритроциты с низкой активностью Г-6-ФД больше страдают от действия окислителей и, в частности, не могут поддерживать в восстановленном состоянии сульфгидрильные группы молекулы гемоглобина, что приводит к гемолизу. Степень выраженности недостаточности Г-6-ФД широко варьирует. Так как полное отсутствие активности Г-6-ФД несовместимо с жизнью, болезнь обычно вызывается точечными мутациями гена Г-6-ФД, расположенного у конца длинного плеча Х-хромосомы. Болезнь тяжелее протекает у мужчин, гемизиготных по этому дефекту, но и у гетерозиготных женщин, в силу инактивации одной из Х-хромосом, в части эритроцитов активность фермента снижена (то есть имеется мозаицизм по данному признаку).

В норме $T_{1/2}$ Г-6-ФД составляет примерно 60 сут. Так как эритроциты не могут синтезировать белки, за 120 дней жизни эритроцита активность Г-6-ФД в нем падает на 75%. В основу принятой ВОЗ классификации недостаточности Г-6-ФД положена степень снижения активности фермента и тяжесть гемолиза. Для I и II типа характерна тяжелая недостаточность Г-6-ФД (активность < 10%). Они отличаются тем, что тип I протекает с постоянным гемолизом, а тип II — в виде кризов. При III типе болезни активность фермента снижена до 10—60%, гемолиз выражен умеренно и развивается во время инфекций и приема некоторых препаратов. Этот тип болезни (ранее называвшийся типом А) характерен примерно для 11% американских негров; во время криза разрушается не более 30% объема циркулирующих эритроцитов. Средиземноморский тип болезни, типичный для Сардинии, Корсики, Ближнего Востока, Греции и Индии, относится к типу II. Гемолиз при нем возникает как в ответ на окислители, так и спонтанно.

Недостаточность Г-6-ФД обычно диагностируется после того, как возникает гемолитический криз. Типично развитие гемолиза через 1—4 сут после воздействия ксенобиотика (табл. 24.4). В мазке крови видны «покусанные» (с полукруглым дефектом наружного края вследст-

Таблица 24.4. Вещества, вызывающие гемолиз при недостаточности Г-6-ФД

Доксорубицин	Сульфаниламиды (сульфаниламид, сульфаметоксазол, сульфапиридин, сульфацетамид и др.)
Изобутилнитрит	Толуидиновый синий
Метиленовый синий	Тринитротолуол
Налидиксовая кислота	Феназопиридин
Нафталин	Фенилгидразин
Нитрофурантоин	Фуразолидон
Примахин	

Beutler E.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. N Engl J Med 1991; 324:169—174 и Beutler E: G6PD deficiency. Blood 1994; 84:3613—3636.

вие удаления телец Гейнца в селезенке) эритроциты и фрагменты эритроцитов. Раздражение костного мозга приводит к появлению на 5-е сутки ретикулоцитоза с последующим повышением объема циркулирующих эритроцитов. Нормальный костный мозг обычно в состоянии компенсировать продолжающийся гемолиз и вернуть уровень гемоглобина к норме. Кризы обычно непродолжительны, так как в молодых эритроцитах активность Г-6-ФД выше.

Мегалобластная анемия

Такая анемия возникает при нарушении синтеза ДНК, в частности при дефиците необходимых для этого синтеза фолиевой кислоты и витамина B_{12}. Недостаток этих витаминов может быть обусловлен особенностями питания или использованием антагонистов фолиевой кислоты (метотрексата, пириметамина, прогуанила и триметоприма/сульфаметоксазола). Кроме того, метаболизм витамина B_{12} нарушается при длительном воздействии закиси азота, бигуанидов, колхицина и неомицина. Аналоги пуринов (азатиоприн, меркаптопурин, тиогуанин, ацикловир) и пиримидинов (фторурацил, азацитидин, зидовудин) вызывают мегалобластные изменения, нарушая синтез нуклеиновых кислот. Макроцитарная анемия наблюдается также при алкоголизме.

Аплазия эритроидного ростка

Аплазия эритроидного ростка — редкое состояние, при котором из костного мозга исчезают предшественники эритрокариоцитов. Типична нормоцитарная нормохромная анемия с крайне низким уровнем ретикулоцитов. Менее 5% случаев этой редкой патологии связано с приемом лекарственных средств (фенитоина, азатиоприна, изониазида).

Эритроцитоз

Эритроцитозом называют абсолютное или относительное (при уменьшении объема плазмы) повышение объема циркулирующих эритроцитов. Абсолютный эритроцитоз все чаще наблюдается у спортсменов, использующих в качестве допинга препараты рекомбинантного эритропоэтина. Кобальт, применявшийся одно время при хронических анемиях, вызывает вторичный эритроцитоз за счет ингибирования окислительного фосфорилирования с развитием тканевой гипоксии.

ЛЕЙКОЦИТЫ

Лейкоциты делят на гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы) и агранулоциты (лимфоциты и моноциты). Нейтрофилы отвечают за воспалительные реакции; гематотоксичность ксенобиотиков

сказывается прежде всего на них. Т- и В-лимфоциты отвечают соответственно за клеточный иммунитет и синтез антител. Моноциты покидают сосудистое русло и превращаются в тканевые макрофаги, кроме того, они регулируют работу иммунной системы.

Нейтропения и агранулоцитоз

Нейтропенией считают снижение уровня циркулирующих нейтрофилов более чем на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы. Глубокую нейтропению с падением уровня нейтрофилов ниже $0{,}5 \times 10^9$ л$^{-1}$ называют агранулоцитозом. Причинами нейтропении служат снижение образования, повышенное разрушение и депонирование нейтрофилов. Под действием веществ, нарушающих деление клеток, количество нейтрофилов снижается особенно быстро из-за малого срока жизни этих клеток. Поэтому нейтропения при лечении противоопухолевыми средствами (антиметаболитами, алкилирующими средствами, митотическими ядами) вполне закономерна. Кроме того, агранулоцитоз бывает идиосинкразической реакцией на некоторые вещества (табл. 24.5).

Таблица 24.5. Некоторые средства, вызывающие агранулоцитоз

Антимикробные средства	Противоревматические средства
Бета-лактамные антибиотики	Левамизол
Ванкомицин	Пеницилламин
Ганцикловир	Препараты золота
Дапсон	Противосудорожные средства
Изониазид	Карбамазепин
Рифампицин	Фенитоин
Сульфаниламиды	Сахаропонижающие средства
Хлорамфеникол	Толбутамид
Антитиреоидные средства	Хлорпропамид
Пропилтиоурацил	Сердечно-сосудистые средства
Тиамазол	Веснаринон
Диуретики	Гидралазин
Ацетазоламид	Лидокаин
Гидрохлортиазид	Прокаинамид
Нейролептики	Тиклопидин
Клозапин	Хинидин
Фенотиазины	Транквилизаторы и снотворные
НПВС	Барбитураты
Аминофеназон	Флуразепам
Ибупрофен	
Индометацин	
Фенилбутазон	

Эозинофилия

Эозинофилию условно делят на легкую (абсолютное число эозинофилов от $0{,}35 \times 10^9$ л$^{-1}$ до $1{,}5 \times 10^9$ л$^{-1}$), умеренную (от $1{,}5 \times 10^9$ л$^{-1}$ до 5×10^9 л$^{-1}$) и тяжелую ($> 5 \times 10^9$ л$^{-1}$). Самые частые ее причины — аллергические и воспалительные процессы, паразитарные инвазии и опухоли (например, некоторые лимфомы). Эозинофилией сопровождались и два массовых отравления: синдром эозинофилии-миалгии и склеродермоподобный синдром при употреблении плохо очищенного рапсового масла (гл. 2).

Лейкозы

Лейкозы представляют собой неконтролируемую пролиферацию кроветворных клеток. Будучи моноклональной по природе, она затрагивает все клеточные ростки, происходящие от опухолевого предшественника. Ксенобиотики чаще всего приводят к развитию острых миелоидных лейкозов и миелодиспластических синдромов. Хорошо известно, например, отсроченное развитие острых миелоидных лейкозов при воздействии бензола, ионизирующего излучения и алкилирующих средств.

ГЕМОСТАЗ

В норме кровь представляет собой жидкость с клеточной взвесью. При повреждениях она сворачивается и образуется тромб. Сложные взаи-

Таблица 24.6. Вещества, вызывающие иммунную тромбоцитопению[a]

Абциксимаб	Метилдофа
Аминоглутетимид	Налидиксовая кислота
Аминосалициловая кислота	Оксиспренолол
Амиодарон	Парацетамол
Амфотерицин В	Препараты золота
Ванкомицин	Прокаинамид
Гепарин	Рифампицин
Даназол	Тирофибан
Дигоксин	Триметоприм/сульфаметоксазол
Диклофенак	Хинидин
Индинавир	Хинин
Карбамазепин	Циметидин
Левамизол	Эптифибатид
Меклофенамовая кислота	

[a] Вещества, при использовании которых зарегистрировано не менее 2 доказанных или не менее 5 вероятных случаев развития иммунной тромбоцитопении.

George JN, Raskob GE, Shah SR, et al: Drug-induced thrombocytopenia: A systematic review of published case reports. Ann Intern Med 1998; 129:886—890; Rizvi MA, Kojouri K, George JN: Drug-induced thrombocytopenia: An updated systematic review. Ann Intern Med 2001; 134...46 и WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bull WHO 1989; 67:601—611.

модействия между тромбоцитами, эндотелием, свертывающей и фибринолитической системами и средства, влияющие на гемостаз, подробно обсуждаются в гл. 57 и 117. Нарушения функции тромбоцитов типичны для терапевтических доз аспирина, НПВС, ингибиторов циклооксигеназы-2, блокаторов гликопротеида IIb/IIIa и тиенопиридинов. Многие вещества способны вызывать тромбоцитопению, обычно посредством образования антител к тромбоцитам (табл. 24.6).

Глава 25

Гастроэнтерологические нарушения

Слизистая ЖКТ занимает свойственное эпителиальным покровам положение: она лежит на границе между стерильной внутренней средой и загрязненной внешней средой. Каждый день человек сталкивается со множеством соединений, которые могли бы нанести вред организму, и слизистая ЖКТ служит одним их первых защитных барьеров. На ЖКТ (в том числе печень с поджелудочной железой) могут действовать самые разнообразные повреждающие факторы — от неизбирательных (например, едких веществ и ионизирующего излучения) до высокоспецифических (некоторых ядов и микробов).

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ

На основании структурно-функциональных особенностей выделяют пять отделов ЖКТ: рот и глотку, пищевод, желудок, тонкую кишку и толстую кишку. Они отличаются друг от друга, в частности, реакцией содержимого, наличием тех или иных рецепторов на эпителиальных клетках и микрофлорой. Участки перехода одного отдела в другой покрыты специализированным эпителием и обладают мышечными сфинктерами. Эти участки выполняют особые функции и особенно чувствительны к повреждающим воздействиям. С ЖКТ тесно связаны печень (гл. 13 и 26) и поджелудочная железа, хотя они и не являются непосредственно частью ЖКТ.

Основные структурные особенности кишечника направлены на увеличение его всасывающей поверхности. Благодаря ворсинкам и складкам слизистой поверхность кишечника увеличивается в 600 раз. Клетки кишечного эпителия — одни из наиболее быстро размножающихся в организме, что делает их уязвимыми к веществам, вмешивающимся в клеточный цикл.

Наиболее специализированные клетки кишечника — эпителиальные. Они обладают присущей эпителию полярностью: одна сторона клетки (базолатеральная) обращена к внутренней, а другая (апикальная) — к внешней среде. Базолатеральная и апикальная мембраны эпителиальных клеток несут разные рецепторы и прочие поверхностные молекулы.

ЖКТ имеет мощную систему защиты от чужеродных веществ, которая, в свою очередь, является частью единой иммунной системы слизистых. В ней выделяют афферентное звено, которое распознает анти-

ген и запускает пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток, а также эфферентное звено, которое формирует и регулирует иммунный ответ.

Энтеральная нервная система координирует активность мышечных волокон ЖКТ, формируя, в частности, перистальтику — разновидность моторики кишечника, при которой проксимальный участок кишки сокращается, а дистальный — расслабляется. Перистальтика обеспечивает продвижение содержимого кишечника в краниально-каудальном направлении. Это продвижение происходит с такой скоростью, чтобы питательные вещества успевали полностью всасываться, но в то же время бактерии не успевали бурно размножаться.

Благодаря наличию в ЖКТ осмо- и хеморецепторов достигается оптимальное для данных условий соотношение между моторикой и секрецией, обеспечивающее наиболее полное всасывание. Так, гипертонические растворы задерживаются в желудке дольше, чем изотонические. В регуляции моторики и секреции участвуют нервные, паракринные и эндокринные механизмы. В целом, парасимпатические влияния стимулируют, а симпатические — угнетают моторику ЖКТ. Одни биологически активные вещества (например, серотонин) ускоряют продвижение кишечного содержимого, другие (дофамин и энкефалины) — замедляют.

Кишечное содержимое, и особенно его микрофлору, можно рассматривать как отдельную систему. Некоторые микробы кишечного содержимого осуществляют синтез и метаболизм ряда важных соединений, другие способны связываться со специфическими рецепторами эпителиальных клеток, что может приводить к изменениям экспрессии генов в этих клетках. Значение естественной микрофлоры особенно заметно при непреднамеренном ее уничтожении во время антибактериальной терапии — освободившуюся нишу занимают патогенные бактерии, вызывая различные нарушения. Из-за некоторых особенностей кишечного содержимого у грудных детей, в отличие от взрослых, в ЖКТ могут прорастать споры Clostridium botulinum, что приводит к развитию младенческого ботулизма.

Всасывание

Поверхность эпителия ЖКТ покрыта неподвижным пристеночным слоем жидкости с особыми свойствами и составом. Основная масса химуса перемещается по ЖКТ со скоростью, задаваемой мышечными сокращениями, но слои жидкости, расположенные недалеко от эпителия, движутся медленнее, а непосредственно прилегающий к эпителию слой не движется вообще. Такая картина возникает при течении любой жидкости по любой трубке. В желудке в пристеночный слой, находящийся под слоем слизи, секретируется бикарбонат, защищая эпителиальные клетки от кислого желудочного содержимого (pH около 1).

Напротив, в кишечнике реакция пристеночного слоя может быть кислой, в отличие от щелочной реакции кишечного содержимого (это предположение основано на расчетах скорости всасывания слабых кислот, см. ниже).

Основная преграда на пути вредных веществ и микробов, поступающих в ЖКТ, — однослойный эпителий. Его клетки соединены между собой так называемыми плотными контактами, через которые могут проникать только вода, ионы и низкомолекулярные соединения.

Скорость всасывания кислот и оснований зависит от pH кишечного содержимого. Многие ксенобиотики представляют собой либо слабую кислоту, либо слабое основание, поэтому в зависимости от pH они будут превращаться из водорастворимых в жирорастворимые и наоборот. Например, в щелочной среде кислоты ионизированы, а в кислой — нет. Соответственно, слабые кислоты лучше всасываются в желудке, а слабые основания — в тонкой кишке. Правда, это не всегда так — не стоит забывать, что всасывающая поверхность кишечника гораздо больше, чем желудка.

МЕТАБОЛИЗМ КСЕНОБИОТИКОВ

Традиционно органом метаболизма ксенобиотиков считают печень, хотя сходные функции обнаружены и у полых органов ЖКТ. Давно известно, что в стенке желудка имеется алкогольдегидрогеназа. В превращениях веществ в ЖКТ участвуют как энтероциты, так и обитающие в кишечнике бактерии. Метаболизм ксенобиотиков в ЖКТ вносит весомый вклад в пресистемную элиминацию (инактивацию до поступления в системный кровоток) ряда веществ, в том числе лекарственных средств. В связи с этим изменения этого метаболизма могут сопровождаться изменениями фармакокинетики некоторых препаратов. В ЖКТ может происходить обезвреживание или, напротив, образование новых токсинов, и от скорости этих процессов иногда зависит действие токсинов как на эпителиальные клетки ЖКТ, так и на организм в целом.

ТОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Типичные токсические поражения рта и глотки приведены в табл. 25.1, пищевода — в табл. 25.2, желудка — в табл. 25.3, тонкой и толстой кишки — в табл. 25.4. За последнее время значительно выросла угроза применения биологического, химического и ядерного оружия, которое наносит вред всему организму, в том числе и органам ЖКТ.

Таблица 25.1. Токсические поражения рта и глотки

Проявления	Механизм	Провоцирующие факторы
Гингивит, стоматит (с выпадением зубов)	Раздражение и воспаление	Едкие вещества
		Ионизирующее излучение
		Металлы и мышьяк (мышьяковистый ангидрид, хлорид ртути, свинец, таллий, хлорид цинка)
		Оксалаты
		Противоопухолевые средства
		Сигватоксин (зубная боль)
		Фенитоин
		Фенол
		Фосфор
Отек	Аллергия	Пенициллины
	Отек Квинке	Ингибиторы АПФ
	Раздражение и повреждение	Едкие вещества
		Растения, содержащие оксалаты
Боль и изъязвление	Ранние проявления	Едкие вещества
		Паракват
	Поздние проявления	Клозапин
		Противоопухолевые средства
Слюнотечение	Повышенное слюнообразование	Аминопиридины
		Никотин
		Фенциклидин
		М-холиностимуляторы
	Дисфагия	Инородные тела (пакеты с наркотиками, батарейки)
Сухость во рту	Пониженное слюнообразование	
	Прямое действие	Ботулотоксин
		М-холиноблокаторы
	Обезвоживание	
	Потеря воды с мочой	Диуретики
		Литий
	Скрытые потери воды	Салицилаты
		Психостимуляторы
	Недостаточное питье	Средства, угнетающие ЦНС
	Потеря воды через ЖКТ	Слабительные
		Колхицин
Изменение окраски слизистых	Прямое действие	Синяя окраска — метиленовый синий
		Коричневая окраска — бромиды, висмут
		Зеленая окраска — ванадий

Таблица 25.2. Токсические поражения пищевода

Проявления	Механизм	Провоцирующие факторы
Боль за грудиной	Раздражение болевых окончаний	Алкоголь
		Едкие вещества
	Усиление мышечных сокращений	
	Обструкция пищевода	Инородные тела (пакеты с наркотиками)
	Эзофагоспазм	Едкие вещества
	Медиастинит, перфорация пищевода	Вещества, вызывающие рвоту
		Едкие вещества
		Инородные тела
Дисфагия или боль при глотании	Нервно-мышечные нарушения	Ботулотоксин
		Дифтерия
		Стрихнин
		Таллий
		Тетродотоксин
		Паралитическое отравление моллюсками
	Обструкция пищевода	Дифтерия
		Инородные тела (пакеты с наркотиками)
		Таблетки больших размеров или много одновременно принятых таблеток
	Раздражение и повреждение	Едкие вещества
		Йод
		Паракват, дикват (гербициды)
		Сулема

Таблица 25.3. Токсические поражения желудка

Проявления	Механизм	Провоцирующие факторы
Боль	Раздражение болевых окончаний	Едкие вещества
		Железо
		Колхицин
		Мышьяк
		НПВС
		Подофиллин
		Противоопухолевые средства
		Спирты
		Сулема

Таблица 25.3 (продолжение). Токсические поражения желудка

Проявления	Механизм	Провоцирующие факторы
	Перфорация (перитонит)	Едкие вещества
		Салицилаты
	Обструкция пилорического отдела	Безоары
		Инородные тела
		НПВС
Рвота	Раздражение рецепторов желудка	Грибы
		Едкие вещества
		Колхицин
		Металлы (железо, ртуть, таллий) и мышьяк
		Моющие средства
		Растворители
		Салицилаты
		Фтор
		Хлорид цинка
		Экзотоксин Staphylococcus aureus
	Раздражение хеморецепторной триггерной зоны продолговатого мозга	Никотин
		Опиоиды
		Сердечные гликозиды
		Угарный газ (?)
	Раздражение рецепторов желудка и хеморецепторной триггерной зоны	Метилксантины
		Сироп ипекакуаны
	Повышение внутричерепного давления	
	Внутричерепное кровоизлияние	Амфетамины
		Кокаин
		Эфедрин
	Отек головного мозга	Витамин А
		Реперфузионное повреждение мозга
	Внутричерепное кровоизлияние или инфаркт мозга	
	Артериальная гипертония, артериальная гипотония, нарушения гемостаза	Антикоагулянты
		Яд гремучей змеи

Таблица 25.3 (окончание). Токсические поражения желудка

Проявления	Механизм	Провоцирующие факторы
Рвота с примесью крови	Прямое действие на слизистую	Едкие вещества
		Ионизирующее излучение
		Металлы
		НПВС
		Растения
		Спирты (этиловый, изопропиловый)
		Хлорид цинка
	Нарушения гемостаза	Антикоагулянты
		Печеночная недостаточность

Таблица 25.4. Токсические поражения тонкой и толстой кишки

Проявления	Механизм	Провоцирующие факторы
Боль	Усиление перистальтики или спазм кишки	
	Раздражение слизистой	Грибы
		Едкие вещества
		Колхицин
		Металлы
		Слабительные, стимулирующие перистальтику кишечника
		Соланин (яд пасленовых)
	Стимуляция М-холинорецепторов	Опиоидный абстинентный синдром
		М-холиностимуляторы
	Кишечная непроходимость	Инородные тела (пакеты с наркотиками)
Понос	Механическое раздражение и нарушение целости слизистых	Бактериальные экзо- и эндотоксины (пищевые отравления)
		Грибы
		Едкие вещества
		Колхицин
		Металлы
		Слабительные, стимулирующие перистальтику кишечника
		Соланин (яд пасленовых)
	Нарушение регенерации слизистой	Даунорубицин
		Ионизирующее излучение
		Колхицин
		Подофиллин
		Фторурацил
		Этопозид

Таблица 25.4. (окончание). Токсические поражения тонкой и толстой кишки

Проявления	Механизм	Провоцирующие факторы
	Стимуляция М-холинорецепторов	Никотин
		Опиоидный абстинентный синдром
		М-холиностимуляторы
	Другие механизмы	Метилксантины
Запор	Периферические эффекты	Опиоиды
		Потеря воды и электролитов
	Центральные эффекты	Младенческий ботулизм
		Средства, угнетающие ЦНС
		М-холиноблокаторы

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Поджелудочная железа лежит забрюшинно, простираясь в поперечном направлении от нисходящей части двенадцатиперстной кишки до селезенки. Это железа смешанной секреции: наряду с образованием панкреатического сока с пищеварительными ферментами (экзокринная функция) она продуцирует инсулин, глюкагон и ряд других гормонов (эндокринная функция). Пищеварительные ферменты синтезируются клетками ацинусов и по протокам поджелудочной железы поступают в двенадцатиперстную кишку. Эндокринные клетки образуют островки, рассеянные по всей поджелудочной железе.

Поступление в двенадцатиперстную кишку частично переваренной пищи запускает множество разнообразных механизмов, в том числе и выброс холецистокинина, который усиливает образование панкреатического сока. Многие ферменты поджелудочной железой выделяются в неактивной форме (проферменты), поэтому необходима их последующая активация в просвете кишки. Это происходит под действием трипсина, а он, в свою очередь, образуется при активации профермента трипсиногена энтерокиназой двенадцатиперстной кишки. Исключение составляют амилаза и липаза, которые синтезируются сразу в активном виде.

Панкреатит — повреждение и воспаление поджелудочной железы. При интерстициальном панкреатите происходит отек и воспаление тканей железы, а также некроз ацинозных клеток. При панкреонекрозе гибель клеток более выражена, присоединяются множественные кровоизлияния и тромбозы сосудов.

Причины развития острого панкреатита различны, однако основные из них — употребление алкоголя и желчнокаменная болезнь. Механизмы патогенного действия этанола окончательно не выяснены;

вероятно, это повышенная секреция панкреатического сока, спазм сфинктера Одди, гипертриглицеридемия и некоторые другие.

Панкреатит и другие поражения поджелудочной железы могут быть вызваны многими ксенобиотиками, в том числе лекарственными средствами (табл. 25.5). Роль некоторых из них в возникновении панкреатита доказана, других — вероятна, третьих — возможна. Патогенез в каждом случае различен. Так, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы диданозин может приводить к панкреатиту в результате токсического действия на митохондрии. Ингибиторы АХЭ (в частности, паратион и яд скорпиона) могут вызвать чрезмерную стимуляцию поджелудочной железы, а алкалоиды спорыньи — спазм ее сосудов.

ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА

По понятным причинам большинство инородных тел остаются в пищеводе. Обычно их обнаруживают в местах его естественных сужений: в шейной части, на уровне пересечения с дугой аорты, непосредственно перед переходом пищевода в желудок или непосредственно выше каких-либо патологических сужений. Признаки инородного тела пищевода — боль, кровотечение, перфорация или непроходимость. Тактика лечения зависит от давности заболевания: в первые 12 ч прибегают к консервативным, а в более поздние сроки — к хирургическим методам удаления инородного тела, поскольку значительно возрастает риск некроза и перфорации стенки пищевода.

Инородные тела нередко достигают желудка и, если они невелики, беспрепятственно проходят через ЖКТ и выводятся с калом. Предметы более 5 см в наибольшем или более 2 см в наименьшем измерении часто застревают в двенадцатиперстной кишке, и тогда их удаляют эндоскопически или хирургически.

Инородные тела, прошедшие через двенадцатиперстную кишку, чаще всего застревают в области илеоцекального клапана, который может открыться только на 2,5 см. Видимо, самые распространенные из подобных «инородных» тел — большие желчные камни. Застревая в области илеоцекального клапана, они приводят к желчнокаменной кишечной непроходимости.

ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Хотя противорвотные средства обычно не рассматриваются в рамках токсикологии, следует помнить, что они могут изменять клиническую картину некоторых отравлений. Существует большое количество противорвотных средств различных фармакологических групп. Фенотиазины и бутирофеноны устраняют тошноту и рвоту за счет центрального антидофаминергического действия. Метоклопрамид (замещенный бензамид, по строению близкий к прокаинамиду) обладает как централь-

Таблица 25.5. Вещества, вызывающие поражения поджелудочной железы

Экзокринная часть	Эндокринная часть (островки поджелудочной железы)
Анальгетики и НПВС	**Альфа-клетки**
Наркотические анальгетики	
Парацетамол	Кобальт
Салицилаты[a]	Синталин
Сулиндак	Фенформин
Антимикробные средства	**Бета-клетки**
Пентамидин	
Рифампицин	Адреналин
Сульфаниламиды	Аллоксан
Тетрациклин	Андрогены
Антиретровирусные средства	Вакор
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Глюкагон
Диданозин	Глюкокортикоиды
Зальцитабин	Диазоксид
Зидовудин	Дигидроморфантридин
Гипотензивные средства	Комплексобразующие средства, связывающие цинк
Диазоксид[a]	Пентамидин
Ингибиторы АПФ	Препараты СТГ
Метилдофа[a]	Стрептозоцин
Гормональные средства	Сульфаниламиды
Глюкокортикоиды	Циклизин
Эстрогены	Ципрогептадин
Диуретики	**Дельта-клетки**
Тиазидные	
Фуросемид	Неизвестны
Хлорталидон[a]	
Этакриновая кислота[a]	
Противоопухолевые средства	
Азатиоприн	
Аспарагиназа	
Меркаптопурин	
Противосудорожные средства	
Вальпроевая кислота	
Спирты	
Метанол	
Этанол	
Прочие	
Фосфорорганические соединения	
Фенформин	

[a] Описаны единичные случаи.

Riddell RH, Strauss FH: The pancreas. In: Riddell RH, ed: Pathology of Drug Induced and Toxic Diseases. New York, Churchill Livingstone, 1982, pp. 611—629.

ными, так и периферическими эффектами. Он блокирует дофаминовые рецепторы, а также, хотя и в меньшей степени, блокирует 5-HT_3-рецепторы и стимулирует М-холинорецепторы. М-холиноблокаторы (например, пластыри со скополамином) не являются противорвотными средствами, однако они уменьшают выраженность тошноты, особенно при укачивании. По данным ряда исследований, тошнота и рвота могут быть опосредованы 5-HT_3-рецепторами, в частности локализованными в самом заднем поле (area postrema), в связи с чем были разработаны и широко применяются блокаторы этих рецепторов (например, ондансетрон).

Глава 26

Поражения печени

Печень играет ключевую роль в поддержании гомеостаза. В ней происходит образование, хранение и распад гликогена; метаболизм липидов, в том числе холестерина; образование альбуминов, факторов свертывания и ряда других важных белков; образование желчных кислот, необходимых для всасывания жиров и жирорастворимых витаминов; выведение из организма металлов, особенно железа, меди, цинка, марганца, ртути и алюминия; обезвреживание продуктов обмена веществ (в том числе билирубина и аммиака). Расстройства всех этих функций печени приводят к хорошо известным проявлениям печеночной недостаточности: гипербилирубинемии, нарушениям гемостаза, гипоальбуминемии, гипераммониемии и гипогликемии. Нарушения отдельных функций выражаются в накоплении липидов или токсичных металлов, гиперхолестеринемии или дефиците жирорастворимых витаминов.

Печень — важнейший орган обезвреживания токсичных соединений. В ней содержится большое количество ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков. Все вещества из кишечника по воротной вене изначально попадают в печень и лишь потом — в системный кровоток. Кроме того, печень получает кровь и из артерий большого круга, поэтому она участвует также в обезвреживании и выведении токсичных соединений, поступающих через кожу, дыхательную систему или другим путем. Значительная часть обезвреженных веществ выводится с мочой, но для многих ксенобиотиков и метаболитов имеет большое значение и выведение с желчью.

Многие токсичные вещества жирорастворимы. Чтобы сделать их гидрофильными и, следовательно, пригодными для выведения из организма, они подвергаются ряду преобразований. В ходе I фазы метаболизма к молекуле токсичного вещества присоединяется функциональная группа, и оно становится химически активным. Затем следует II фаза (присоединение глюкуроновой кислоты или других эндогенных соединений), в результате чего обычно образуются неактивные соединения, которые выводятся с мочой или желчью. В то же время при метаболизме некоторых веществ получаются еще более токсичные продукты, которые часто оказывают повреждающее действие в месте своего образования. Поскольку метаболизм большинства вредных соединений происходит в печени, она наиболее уязвима к токсическим воздействиям.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ

Около 75% притекающей к печени крови поступает по воротной вене — от ЖКТ, селезенки и поджелудочной железы. Эта кровь богата питательными веществами и другими всосавшимися в ЖКТ соединениями, но бедна кислородом. Пока кровь проходит от периферии к центру печеночной дольки, содержание кислорода снижается еще в несколько раз. Это важно для понимания локализации токсических поражений, зависящих от окислительных реакций. При активации купферовских клеток (макрофагов) в ходе иммунного ответа на различные вещества образуются свободные радикалы кислорода, которые могут участвовать в запуске аутоиммунного повреждения гепатоцитов. Между эндотелиальными клетками и гепатоцитами расположены клетки Ито — основное место хранения липидов и витамина А в печени.

Печень можно подразделить на структурные единицы — печеночные дольки или на функциональные (метаболические) единицы — ацинусы. Печеночная долька при световой микроскопии видна как правильный шестигранник с центральной веной в середине и печеночными триадами по углам. От центральной вены лучами расходятся ряды гепатоцитов. Ацинус расположен между двумя центральными венами, которые образуют его верхушки. Посередине (в основании ацинуса) находятся междольковая артериола и междольковая (воротная) венула, кровь из которых по синусоидам проходит в центральную вену. В ацинусе различают три зоны: зона 1 лежит около печеночной триады (междольковой артериолы, междольковой венулы и междолькового желчного протока), зона 3 находится возле центральной вены, а зона 2 занимает промежуточное положение (рис. 26.1). Данные зоны различаются по уровню кровоснабжения и метаболизму, в том числе по процессам обезвреживания токсичных веществ. Это обусловливает патологоанатомические особенности повреждения печени при отравлениях. Гибель клеток зоны 1 ацинуса (возле междольковой венулы) называется перипортальным некрозом, а клеток зоны 3 (вокруг центральной вены) — центролобулярным некрозом (табл. 26.1).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Если вещество вызывает поражение печени у всех людей, а степень этого поражения зависит только от полученной дозы, то такое поражение называют дозозависимым, а само вещество — гепатотропным ядом. Примерами таких соединений служат парацетамол, четыреххлористый углерод и желтый фосфор. Идиосинкразические поражения печени относительно непредсказуемы и не зависят от дозы; они развиваются редко и лишь у предрасположенных людей. На самом деле такие

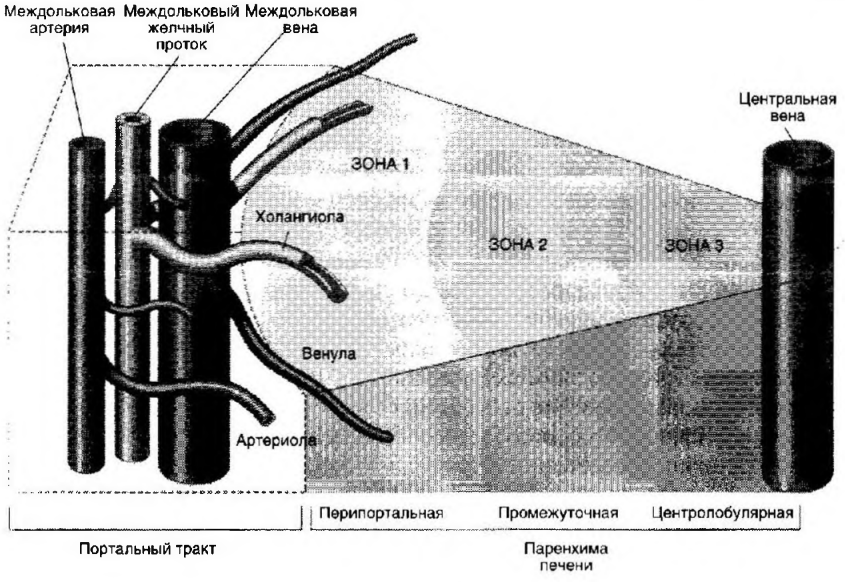


Рисунок 26.1. В ацинусе различают три зоны. Роль каждой зоны в метаболизме ксенобиотиков определяется количеством кислорода, поступающим с кровью: оно уменьшается по мере прохождения крови по синусоидам от междольковых артерий и вен к центральной вене. Набор ферментов в гепатоцитах этих трех зон также неодинаков и отражает их роль в метаболизме. Гибель гепатоцитов зоны III называется центролобулярным некрозом, поскольку эта зона окружает центральную вену — центр печеночной дольки. Crawford J. M. The liver and the biliary tract. In: Kumar V, Fausto N, Abbas A, eds: Robbins and Cotran's Pathologic Basis of Disease, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2004, Fig. 18.1, p. 879.

Таблица 26.1. Метаболические зоны ацинуса

Зона	Локализация	Биохимические особенности	Механизм повреждений
1	Перипортальная	Высокая концентрация кислорода. Высокая концентрация глутатиона	Свободнорадикальное окисление
2	Промежуточная	Смешанные функции (характерные для 1 и 3 зон)	Смешанные повреждения (характерные для 1 и 3 зон)
3	Центролобулярная	Низкая концентрация кислорода. Возможность конъюгации большого количества соединений с глюкуроновой кислотой и сульфатом. Высокая активность изофермента IIE1 цитохрома P450 и алкогольдегидрогеназы	Действие токсичных метаболитов, образующихся в реакциях с участием изофермента IIE1. Повышенная чувствительность к четыреххлористому углероду и этанолу из-за восстанавливающих свойств среды

поражения не совсем верно называть идиосинкразическими — вероятно, они обусловлены сочетанием генетических и прочих факторов, приводящих к повышенному образованию или замедленному выведению токсичных метаболитов. Возможно, подробное изучение индивидуальных особенностей метаболизма, в частности обезвреживания токсичных веществ, позволило бы предсказать вероятность развития поражений, в настоящее время относящихся к идиосинкразическим.

Аллергические реакции

Аллергические поражения печени возникают по типу идиосинкразии. В отличие от аутоиммунных заболеваний, которые могут продолжаться без дополнительной стимуляции, иммунный ответ при аллергических реакциях прекращается после устранения провоцирующего фактора. Аллергическое поражение печени может протекать в виде гепатита, холестаза или смешанных нарушений. Гепатит вызывают такие препараты, как галотан, триметоприм/сульфаметоксазол, противосудорожные средства и аллопуринол, холестаз (проявляющийся зудом, желтухой, незначительным повышением активности АсАТ и АлАТ) — хлорпромазин, эритромицин, пенициллины, рифампицин и сульфаниламиды. Признаки поражения печени обычно появляются через 1—8 нед после начала лечения, однако этот срок может достигать и 20 нед, например при приеме изониазида или дантролена.

Обеспеченность субстратами

Наличие некоторых субстратов, необходимых для метаболизма токсичных веществ, может существенно влиять на вероятность поражения печени. У взрослых здоровых людей около 90% принятого в обычной дозе парацетамола превращается в печени в сульфаты и глюкурониды. Бóльшая часть из оставшихся 10% окисляется с образованием токсичного электрофила N-ацетил-*п*-бензохинонимина, который в норме быстро обезвреживается глутатионом. При приеме больших доз парацетамола, а также при плохом питании или болезнях печени запасы глутатиона могут истощаться, и в этих условиях N-ацетил-*п*-бензохинонимин может связываться с внутриклеточными макромолекулами. Показано, что концентрация глутатиона в клетках обратно пропорциональна количеству ковалентных связей N-ацетил-*п*-бензохинонимина с макромолекулами гепатоцитов.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Печень отвечает на повреждение развитием того или иного типового процесса. Гепатоциты могут набухать (баллонная дистрофия), накапливать жир (жировая дистрофия) или компоненты желчи. Клетки могут подвергаться некрозу и лизису, а также апоптозу — более медленно-

му процессу, приводящему к сморщиванию клеток с образованием нежизнеспособных эозинофильных телец. Некрозы бывают очаговыми и мостовидными (идущими «мостиками» между соседними портальными трактами или центральными венами), центролобулярными и мультилобулярными; иногда возникает массивный некроз печени. Воспалительный процесс может предшествовать некрозу или возникать вслед за ним. Поражение желчных путей приводит к холестазу, а поражение сосудов — к обструкции артерий и вен. В табл. 26.2 перечислены наиболее типичные патологоанатомические изменения в печени и вещества, их вызывающие.

Острый некроз печени

При остром некрозе часть гепатоцитов погибает и перестает выполнять свои функции. Поскольку компенсаторные возможности печени велики, печеночной недостаточности в этом случае может и не быть (если зона некрозов небольшая).

Жировая дистрофия печени

Это патологическое накопление жира в гепатоцитах. Жировая дистрофия печени сопровождает различные нарушения обмена веществ, в том числе и отравления. Существуют две формы жировой дистрофии печени: крупнокапельная, при которой крупные капли с жиром оттесняют ядро клеток к периферии, и мелкокапельная, при которой в цитоплазме имеются небольшие капельки жира. Накопление жира в клетках происходит вследствие одного или нескольких патологических процессов: нарушенного синтеза липопротеидов, повышенного высвобождения свободных жирных кислот из жировой ткани, усиленного захвата липидов крови, ускоренного синтеза триглицеридов, недостаточного перехода триглицеридов в липопротеиды, замедленного высвобождения ЛПОНП из гепатоцитов и сниженного β-окисления жирных кислот. Жировая дистрофия печени обычно протекает доброкачественно и после отмены провоцирующего фактора полностью проходит. Наиболее часто к крупнокапельной жировой дистрофии печени приводят этанол и амиодарон.

Холестаз

Холестаз — одно из проявлений печеночной недостаточности — характеризуется главным образом желтухой и зудом. Считается, что к холестазу приводят следующие патогенетические механизмы: 1) нарушение плотных контактов между мембранами гепатоцитов, из-за чего желчь проникает из желчных капилляров в синусоиды; 2) нарушение транспорта компонентов желчи через гепатоциты; 3) блокада специфических мембранных систем активного транспорта; 4) снижение текучести клеточных мембран, что приводит к замедлению транспорта через них; 5) гипокинезия желчных путей и, как следствие, замедление тока желчи.

Таблица 26.2. Патологоанатомические изменения в печени и вещества, их вызывающие

Острый некроз печени
Аллопуринол
Галотан
Гидралазин
Железо
Изониазид
Инфликсимаб
Карбамазепин
Метотрексат
Парацетамол
Сульфаниламиды
Троглитазон
Фосфор (желтый)
Циклические пептиды ядовитых грибов
Четыреххлористый углерод
Крупнокапельная жировая дистрофия печени
Амиодарон
Витамин А
Этанол
Мелкокапельная жировая дистрофия печени
Афлатоксины
Вальпроевая кислота
Гипоглицин А
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
Фиброз печени
Витамин А
Метотрексат
Этанол
Гранулематоз печени
Аллопуринол
Гидралазин
Дилтиазем
Изониазид
Метилдофа
Нитрофурантоин
Сульфаниламиды
Хинидин
Хинин
Новообразования
Андрогены
Пероральные контрацептивы
Поливинилхлорид
Вено-окклюзивная болезнь
Пирролизидиновые алкалоиды
Циклофосфамид
Холестаз
Амоксициллин/клавуланат
Андрогены
Гидралазин
Нитрофурантоин
Пероральные контрацептивы
Хлорпромазин
Хлорпропамид
Эритромицина эстолат

Вено-окклюзивная болезнь печени

Это состояние обусловлено токсическим поражением эндотелия центральных вен печени, при котором происходит отек и утолщение их интимы с развитием нетромботической обструкции. В 15—20% случаев вено-окклюзивная болезнь имеет молниеносное течение с летальным исходом.

Пелиоз печени

При пелиозе из-за расширения синусоидов в печени образуются большие полости, заполненные кровью (гл. 44). Наиболее часто болезнь обусловлена приемом андрогенов. В большинстве случаев болезнь протекает бессимптомно, но иногда расширенные синусоиды разрываются с возникновением внутрибрюшного кровотечения.

Цирроз печени

Это необратимое повреждение печени с развитием портальной гипертензии вследствие прогрессирующего фиброза стромы, обусловленного избыточной продукцией коллагена.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Существуют две основные формы токсических поражений печени: хронические вялотекущие, порой длительно не диагностируемые, и острые и даже молниеносные, возникновение которых отчетливо связано с воздействием того или иного вещества.

Хроническое поражение характеризуется изначально бессимптомным или малосимптомным течением, незначительным изменением биохимических показателей функций печени и медленным прогрессированием до печеночной недостаточности или цирроза печени. Только спустя несколько месяцев или даже лет от начала заболевания можно обнаружить желтуху, нарушения свертывания крови, энцефалопатию, гепатомегалию или признаки цирроза печени, такие как сосудистые звездочки, асцит, расширенные вены вокруг пупка в виде «головы медузы» и гинекомастию. Такие поражения бывают обусловлены длительным приемом витамина А, метотрексата, этанола, амиодарона или метилдофы.

Острое поражение печени протекает с ярко выраженной клинической картиной, включающей слабость, лихорадку, отсутствие аппетита, тошноту, рвоту, нарушения гемостаза, желтуху, энцефалопатию и болезненность в правом подреберье при перкуссии. Иногда при вено-окклюзивной болезни быстро развиваются портальная гипертензия и асцит и наступает смерть. При отравлениях большими дозами четыреххлористого углерода, желтого фосфора, парацетамола или циклических пептидов ядовитых грибов сначала возникают симптомы поражения ЖКТ. Затем, после периода мнимого благополучия (1—3 дня), появляются признаки острой печеночной и почечной недостаточности: слабость, потеря аппетита и тошнота, к которым присоединяются нарастающая желтуха, повышенная кровоточивость, асцит, печеночная энцефалопатия, и наступает смерть. Острое отравление диметилформамидом (используется при производстве растворителей) проявляется болью в животе, отсутствием аппетита и антабусной реакцией.

Острый некроз печени — токсическое поражение, при котором энцефалопатия развивается в течение 8 нед от начала заболевания в отсутствие болезней печени ранее. Осложнения острого некроза печени включают отек мозга, нарушения свертывания крови, почечную недостаточность, гипогликемию, артериальную гипотонию, синдром острого повреждения легких и сепсис; возможен летальный исход. Заболевание может привести к смерти всего за 2—10 сут.

ДИАГНОСТИКА

Ключевое значение в постановке диагноза при поражениях печени имеет анамнез. Следует выяснить, какие больной употреблял растения и лекарственные средства, особенно заострить внимание на приеме парацетамола. Профессиональный анамнез иногда помогает установить причину отравления (табл. 26.3). Злоупотребление алкоголем — частая причина острого гепатита и наиболее частая причина цирроза печени в США.

Таблица 26.3. Поражения печени при производственных отравлениях

Токсичное вещество	Поражения
Бериллий	Гранулематоз печени
Диметилформамид	Жировая дистрофия печени
Кепон	Минимальные поражения печени
Ксилол	Жировая дистрофия, минимальные поражения печени
Метилендианилин	Острый холестаз
Мышьяк	Цирроз печени, гемангиосаркома
Поливинилхлорид	Острый некроз, фиброз печени, гемангиосаркома
Соли меди	Гранулематоз печени, гемангиосаркома
Тетрахлорэтан	Острый или подострый некроз печени
Толуол	Жировая дистрофия, минимальные поражения печени
Тринитротолуол	Острый некроз печени
Трихлорэтан	Жировая дистрофия, минимальные поражения печени
Трихлорэтилен	Острый некроз печени
Фосфор	Острый некроз печени
Четыреххлористый углерод	Острый некроз печени

Лабораторная диагностика

Лабораторные исследования позволяют не только оценить функцию печени, но иногда также выявить изменения, характерные для определенных отравлений (табл. 26.4).

Таблица 26.4. Изменения лабораторных показателей при поражениях печени

Вид поражения	Щелочная фосфатаза	АсАТ, АлАТ	Альбумин	ПВ	Билирубин	Аммиак	Анионный интервал
Острый очаговый некроз печени (гепатит)	N или ↑	↑↑↑	N	N или ↑	↑↑	N	N
Острый массивный некроз печени	N или ↑	↑↑↑	N	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑
Хронические инфильтративные болезни (опухоли, жировая дистрофия печени)	↑↑	↑	N	N	N	N	N
Острая мелкокапельная жировая дистрофия печени	N или ↑	↑↑	↓	↑↑	↑	↑↑	↑↑↑
Желчнокаменная болезнь	↑↑	↑	N	N	N или ↑	N	N
Холестатический гепатит	↑↑	↑	N	N	↑	N	N
Хронический гепатит	N или ↑	↑	N или ↓	N	N или ↑	N	N
Цирроз печени	N или ↑	↑	↓	N или ↑	N или ↑	N или ↑	N

↑ — повышение; ↓ — понижение; N — показатель в норме.

Аминотрансферазы

Повышение активности печеночных ферментов, особенно АсАТ и АлАТ, отражает повреждение гепатоцитов и наряду с клинической картиной помогает установить диагноз. Так, при тяжелом течении острого вирусного или токсического гепатита активность аминотрансфераз может увеличиваться в 500 раз. Степень повышения этой активности не всегда отражает тяжесть повреждения — по мере гибели гепатоцитов при остром некрозе печени активность ферментов может снижаться. Если внутрипеченочный холестаз не сопровождается гепатитом, значительного повышения активности аминотрансфераз может и не быть. В отличие от остальных токсических гепатитов, при алкогольном поражении печени активность АсАТ обычно в 2—3 раза выше активности АлАТ.

Щелочная фосфатаза

Накапливающиеся при холестазе желчные кислоты запускают множество патологических процессов в печени, следствием чего является усиленное образование щелочной фосфатазы гепатоцитами и эпителиальными клетками желчных путей. Десятикратное повышение активности щелочной фосфатазы может наблюдаться при инфильтративных заболеваниях печени, но все же обычно связано с обструкцией внепеченочных желчных путей.

Билирубин

Повышение концентрации прямого (конъюгированного) билирубина говорит о нарушении его экскреции в желчь, тогда как повышение концентрации непрямого (неконъюгированного) билирубина отражает нарушение его конъюгации в печени. Однако определение концентраций каждой из фракций билирубина при заболеваниях печени и желчных путей не имеет большого диагностического значения (за исключением случаев изолированной непрямой гипербилирубинемии), поскольку не позволит отличить паренхиматозное поражение от внутри- и внепеченочного холестаза. Обнаружение билирубина в моче указывает на повышение уровня прямого билирубина, и в этом случае определение разных фракций билирубина можно не проводить.

Альбумин

В печени синтезируются различные белки, основную часть которых составляет альбумин. При острых поражениях печени уровень альбумина в сыворотке обычно нормален, поскольку его $T_{1/2}$ достигает 20 сут. Если нет сопутствующих состояний, приводящих к потере альбумина (нефротического синдрома, экссудативной энтеропатии, голодания), выраженность гипоальбуминемии можно использовать для оценки тяжести хронических болезней печени.

Факторы свертывания

Выраженность нарушений свертываемости крови отражает тяжесть печеночной недостаточности как при острых, так и при хронических поражениях. В отличие от гипоальбуминемии, нарушения гемостаза возникают быстро из-за снижения синтеза короткоживущих витамин-К-зависимых факторов (протромбина, VII, IX и X). Наиболее быстро возникают нарушения, связанные с дефицитом самого короткоживущего фактора — VII.

Аммиак

Аммиак образуется при катаболизме белков и в норме обезвреживается печенью. При тяжелой печеночной недостаточности детоксикационная функция печени нарушается, что ведет к повышению сывороточной концентрации аммиака. Четкой корреляции между этой концентрацией и развитием энцефалопатии нет: повышенные уровни аммиака обнаруживают только у 60—80% больных с печеночной энцефалопатией. Вероятно, высокая концентрация аммиака — не причина энцефалопатии, а всего лишь часто сопутствующее ей состояние.

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Энцефалопатия — тяжелое, но полностью обратимое проявление печеночной недостаточности, даже при развитии глубокой комы. Кли-

Таблица 26.5. Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия	Психический статус	Двигательные нарушения
Латентная	Без отклонений	Незначительные нарушения, повышен риск травмы при работе с движущимися механизмами и вождении машины
I	Эйфория, раздражительность, депрессия, преходящая легкая оглушенность, снижение внимания, нарушения сна	Нарушение координации движений; может быть только астериксис
II	Нарушение памяти, невозможность выполнения простых вычислений, другие когнитивные расстройства	Невнятная речь, тремор, атаксия
III	Больной большую часть времени спит, во время бодрствования находится в состоянии оглушенности, речь бессвязная	Гиперрефлексия, клонус, нистагм
IV	Кома; реакция на боль может быть сохранена	Возможны децеребрационная ригидность, дыхание Чейна—Стокса и признаки повышенного внутричерепного давления; реакция зрачков на свет и вестибулоокулярные рефлексы сохранены

нические проявления печеночной энцефалопатии в зависимости от стадии приведены в табл. 26.5.

ЛЕЧЕНИЕ

Токсические поражения печени часто проходят после устранения провоцирующего фактора. Существенно увеличить выживаемость больных при тяжелых отравлениях позволяет лечение в БИТ. Раннее направление на трансплантацию печени показано при неблагоприятном прогнозе заболевания (тяжелое или быстропрогрессирующее поражение печени).

Глава 27

Поражения почек

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

Почки поддерживают постоянство состава и объема внеклеточной жидкости. В процессе образования мочи сначала отфильтровывается безбелковая часть плазмы, затем все необходимые вещества реабсорбируются, а остальные выводятся с мочой. У взрослого человека за сутки отфильтровывается примерно 180 л воды (при общем объеме воды в организме 25—60 л) и 25 000 ммоль Na^+ (при общем содержании Na^+ в организме 1200—2800 ммоль). Выведение воды и Na^+ в обычных условиях регулируется независимо. Почки регулируют также содержание в крови K^+, H^+, Ca^{2-} и фосфора.

Фильтрация происходит в клубочках почки. Кровь в клубочек поступает по приносящей артериоле, проходит через сеть высокопроницаемых капилляров и оттекает по выносящей артериоле. От соотношения просвета этих артериол зависит СКФ. Клубочковый фильтрат поступает в канальцы, где происходит реабсорбция (основная часть веществ всасывается обратно в кровь) и секреция (в канальцевую жидкость выделяются некоторые вещества, например органические кислоты и основания). Основной объем реабсорбции приходится на проксимальные канальцы: здесь реабсорбируется 65—70% изотоничной жидкости. Далее фильтрат поступает в петлю Генле, играющую важную роль в концентрировании и разведении канальцевой жидкости, и наконец в дистальные извитые канальцы и собирательные трубочки, отвечающие за формирование окончательного состава мочи.

В проксимальных канальцах Na^+ реабсорбируется вместе с водой, и объем этой реабсорбции зависит от гидростатического и онкотического давления в перитубулярных капиллярах. В дистальных канальцах реабсорбция Na^+ зависит от активности гормонов (в частности, альдостерона). Реабсорбция воды зависит от функции петли Генле и дистальных отделов нефрона. В восходящей части петли Генле всасываются только соли, в результате канальцевая жидкость становится гипотоничной, а интерстиций, напротив, гипертоничным. Благодаря поворотно-противоточной системе петли Генле особенно высокое осмотическое давление достигается в интерстиции мозгового вещества почки. Если собирательные трубочки проницаемы для воды, то она выходит в гипертоничный интерстиций. Проницаемость собирательных трубочек для воды регулируется АДГ, под влиянием которого в мембрану клеток собирательных трубочек встраиваются водные каналы, образованные белками аквапоринами.

Почечная недостаточность, главным признаком которой является снижение СКФ, может возникать при поражении как клубочков, так и канальцев. По мере развития почечной недостаточности нарастают концентрации мочевины и креатинина в плазме. Однако зависимость между концентрациями этих веществ и СКФ носит не линейный, а гиперболический характер, поэтому даже небольшое повышение АМК или креатинина соответствует выраженному уменьшению СКФ, а к тому моменту, когда значения АМК или креатинина начинают превышать верхнюю границу нормы, СКФ обычно снижается более чем вдвое.

Многие токсичные вещества могут вызывать или усугублять почечную недостаточность. Почки особенно чувствительны к действию таких веществ по ряду причин: 1) на их долю приходится 20—25% сердечного выброса, хотя они составляют менее 1% веса тела; 2) они характеризуются высокой интенсивностью обменных процессов, а потому уязвимы для соединений, нарушающих метаболизм; 3) концентрация токсичных веществ в канальцевой жидкости значительно повышается по мере реабсорбции воды; 4) клубочки и интерстициальная ткань почек нередко становятся мишенью иммунной атаки.

Функциональные расстройства

Обычно функция почек нарушается вследствие органических изменений и снижения СКФ, однако существуют три чисто функциональных расстройства, развивающихся на фоне нормальной СКФ и в отсутствие структурных поражений: почечный канальцевый ацидоз, синдром гиперсекреции АДГ и нефрогенный несахарный диабет.

Почечный канальцевый ацидоз — это метаболический ацидоз с нормальным анионным интервалом, обычно сопровождающийся гипокалиемией. Различают два типа почечного канальцевого ацидоза — проксимальноканальцевый (обусловлен недостаточной реабсорбцией HCO_3^- в проксимальных канальцах) и дистальноканальцевый (обусловлен недостаточным образованием дополнительного HCO_3^- в дистальных канальцах).

Синдром гиперсекреции АДГ возникает, если образование АДГ продолжается даже при сниженной осмоляльности плазмы (в норме понижение осмоляльности плазмы тормозит секрецию АДГ). Как уже говорилось, АДГ усиливает реабсорбцию воды в собирательных трубочках. Характерные особенности синдрома гиперсекреции АДГ — относительно высокая осмоляльность мочи и гипонатриемия на фоне нормоволемии (гл. 17).

Нефрогенный несахарный диабет, наоборот, обусловлен нечувствительностью почек к АДГ, что приводит к чрезмерным потерям воды. Заболевание вызывается многими факторами, в том числе рядом ксенобиотиков (гл. 17).

ОСНОВНЫЕ НЕФРОТОКСИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

В большинстве случаев нефротоксичные вещества вызывают органические изменения почек. Хотя такие вещества могут поражать любой отдел нефрона (рис. 27.1), их действие обычно приводит к одному из

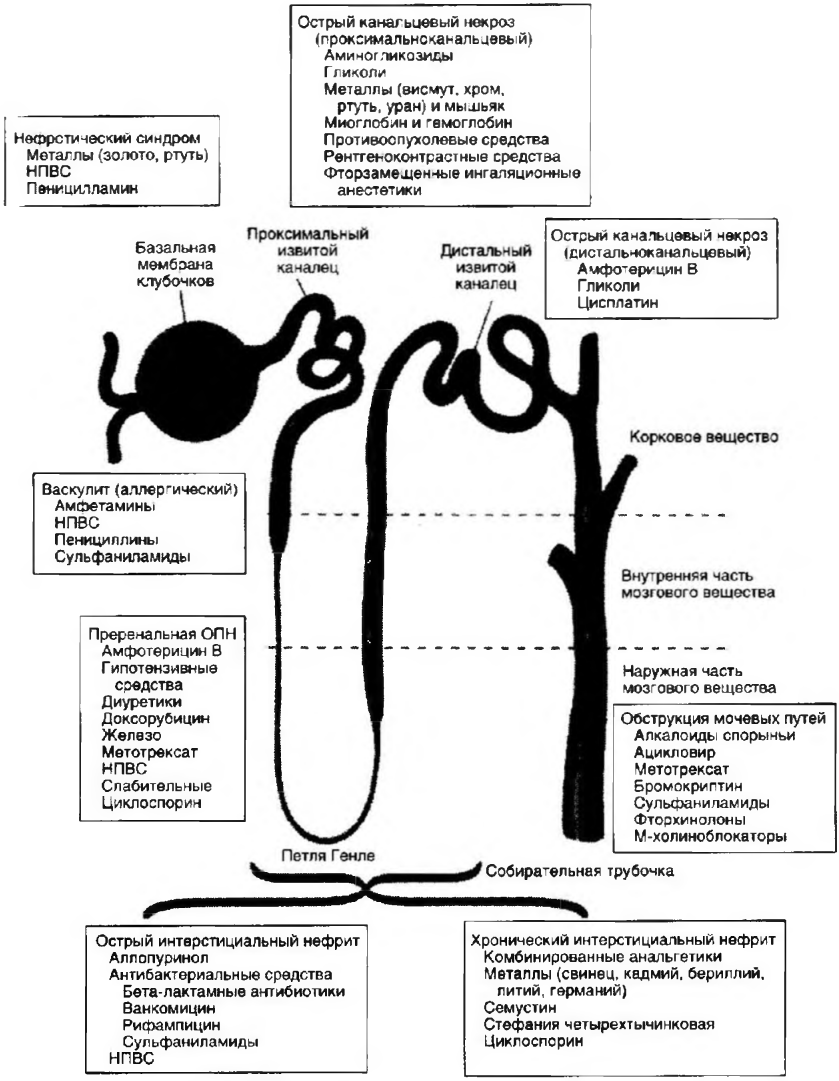


Рисунок 27.1. Локализация поражений при основных нефротоксических синдромах.

трех синдромов: 1) ХПН; 2) нефротическому синдрому; 3) ОПН (табл. 27.1). Поскольку обменные процессы интенсивнее всего протекают в канальцах, чаще всего возникает острое или хроническое поражение именно этих отделов нефрона, хотя возможно и повреждение клубочков.

ХПН — это прогрессирующее снижение СКФ в течение нескольких месяцев или лет. Постепенно нарастают уровни АМК и креатинина плазмы. Иногда единственным внешним проявлением почечной недостаточности бывает никтурия, обусловленная снижением концентрирующей способности почек. Самая частая причина ХПН — хронический интерстициальный нефрит.

Нефротический синдром характеризуется массивной протеинурией (> 3 г/сут у взрослых), гипоальбуминемией, гиперлипопротеидемией и отеками, которые и служат главной причиной обращения к врачу. Хотя патогенез нефротического синдрома окончательно не изучен, установлено, что в основе перечисленных нарушений лежит повреждение фильтрационного барьера, который в норме препятствует прохождению макромолекул из крови в клубочковый фильтрат. Избыточная реабсорбция Na^- в канальцах приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости и отекам. Вещества, вызывающие нефротический синдром, приведены в табл. 27.2.

Таблица 27.1. Основные нефротоксические синдромы

ХПН (медленно нарастающая азотемия)	**ОПН (быстро нарастающая азотемия)**
Хронический интерстициальный нефрит	Острое нарушение кровоснабжения почек
Некроз почечных сосочков	Острая обструкция мочевых путей
Гломерулосклероз	Острый канальцевый некроз
Нефротический синдром (протеинурия, гипоальбуминемия, отеки)	Острый интерстициальный нефрит
	Острый васкулит
Болезнь минимальных изменений	
Мембранозная нефропатия	
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	

Таблица 27.2. Вещества, вызывающие нефротический синдром

Каптоприл
Металлы (золото, ртуть)
Наркотики (героин, кокаин)
НПВС
Пеницилламин

ОПН — резкое снижение СКФ, приводящее к нарушению всех функций почек по поддержанию постоянства состава крови. Выделяют преренальную, ренальную и постренальную ОПН. Преренальная ОПН обусловлена снижением кровоснабжения почек, например, при гиповолемии, шоке или сердечной недостаточности. Постренальная ОПН возникает вследствие обструкции мочевых путей (например, из-за оксалурии при отравлении этиленгликолем) и функциональных нарушений, приводящих к задержке мочи (например, из-за нарушения функции мочевого пузыря при отравлении М-холиноблокаторами). Однако гораздо чаще при отравлениях встречается ренальная ОПН, обусловленная повреждением ткани почек, особенно острым канальцевым некрозом или острым интерстициальным нефритом (табл. 27.1).

Наиболее часто токсическое поражение почек протекает в виде острого канальцевого некроза (табл. 27.3). Его причинами могут быть прямое нефротоксическое действие (примерно в 35% случаев), ишемическое повреждение при ухудшении кровоснабжения почек и пигментурия (миоглобинурия при рабдомиолизе или гемоглобинурия при массивном гемолизе). Механизм нарушения клубочковой фильтрации при остром канальцевом некрозе не совсем ясен. Считают, что причинами этого нарушения могут быть обструкция канальцев, обратное просачивание фильтрата через поврежденный эпителий, снижение кровоснабжения почек и уменьшение фильтрационной поверхности. Острый канальцевый некроз характеризуется быстрым снижением функ-

Таблица 27.3. Вещества, вызывающие острый канальцевый некроз

- Антимикробные средства
  - Аминогликозиды
  - Амфотерицин В
  - Пентамидин
  - Полимиксины
- Вещества, вызывающие артериальную гипотонию или гиповолемию
- Галогензамещенные углеводороды
- Гликоли
  - Диэтиленгликоль
  - Этиленгликоль
- Грибы
  - Паутинники
  - Мухоморы Amanita smithiana
- Металлы
  - Висмут
  - Ртуть
  - Хром
- Мышьяк
- Парацетамол
- Дыхательные пигменты
  - Гемоглобин
  - Миоглобин
- Противоопухолевые средства
  - Ифосфамид
  - Метотрексат
  - Пликамицин
  - Стрептозоцин
  - Цисплатин
- Рентгеноконтрастные средства
- Фторзамещенные ингаляционные анестетики

ции почек, первым признаком которого обычно бывает нарастание АМК. В мочевом осадке могут быть грязно-коричневые цилиндры или клетки канальцевого эпителия. Гематурия и лейкоцитурия не характерны. Часто возникают гиперкалиемия и метаболический ацидоз.

Острый интерстициальный нефрит (табл. 27.4) по клинической картине сходен с острым канальцевым некрозом, и для его диагностирования часто бывает необходима биопсия почек. Острый интерстициальный нефрит почти всегда имеет аллергическую природу и часто проявляется ОПН в сочетании с системными проявлениями аллергии (лихорадкой, сыпью, эозинофилией) и наличием эозинофилов в моче.

Таблица 27.4. Вещества, вызывающие острый интерстициальный нефрит

Относительно часто	Относительно редко
Азатиоприн	Диуретики
Аллопуринол	Тиазидные диуретики
Антибактериальные средства	Фуросемид
Бета-лактамные антибиотики, особенно ампициллин, метициллин и другие пенициллины	Этакриновая кислота
Ванкомицин	Каптоприл
Рифампицин	Противосудорожные средства
Сульфаниламиды	Карбамазепин
НПВС	Фенобарбитал
	Фенитоин

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Зачастую причины ОПН установить трудно. Снижение кровоснабжения почек запускает процессы, направленные на задержку Na^+ и воды, поэтому преренальная ОПН характеризуется сниженной экскрецией Na^+ (табл. 27.5). При быстром развитии почечной недостаточности необходимо исключать обструкцию мочевых путей. Полная обструкция сопровождается анурией, однако более распространена частичная обструкция, проявляющаяся чередованием олигурии и полиурии. Выше места обструкции происходит дилатация мочевых путей, поскольку в них идет накопление образующейся мочи. Обструкция мочевых путей возникает при ряде отравлений (табл. 27.6).

ДИАГНОСТИКА

Жалобы и анамнез

Основные жалобы при поражении почек и мочевых путей — боль в пояснице, изменения диуреза и гематурия. Для оценки кровоснабжения

Таблица 27.5. Исследование функции почек

Острые поражения

Дифференциальная диагностика между преренальной ОПН и острым канальцевым некрозом:

1. Отношение уровня АМК к уровню креатинина в плазме в случае преренальной ОПН обычно > 20:1.
2. Концентрация натрия в моче при преренальной ОПН обычно < 20 ммоль/л; при остром канальцевом некрозе обычно > 40 ммоль/л.
3. Самый достоверный показатель — экскретируемая фракция натрия:

$$ЭФ_{Na} = ([Na]_м \times [Kp]_п)/([Na]_п \times [Kp]_м) \times 100\%,$$

где $ЭФ_{Na}$ — экскретируемая фракция натрия; $[Na]_м$ — концентрация натрия в моче; $[Kp]_п$ — концентрация креатинина в плазме; $[Na]_п$ — концентрация натрия в плазме; $[Kp]_м$ — концентрация креатинина в моче.

Преренальная ОПН характеризуется нормальным значением экскретируемой фракции натрия (< 1%), кроме случаев применения диуретиков или инфузии больших количеств солей натрия, когда выведение натрия с мочой увеличивается несмотря на сохранную функцию канальцев. При канальцевом некрозе или интерстициальном нефрите реабсорбция натрия снижена и экскретируемая фракция натрия превышает 1%. Этот показатель не имеет диагностического значения при ОПН, обусловленной дыхательными пигментами (миоглобином и гемоглобином) или йодсодержащими рентгеноконтрастными средствами

Хронические поражения

Показателем СКФ служит клиренс креатинина:

$$К_{кр} = ([Kp]_м \times Д)/[Kp]_п,$$

где $К_{кр}$ — клиренс креатинина, мл/мин; $[Kp]_м$ — концентрация креатинина в моче; Д — диурез, мл/мин; $[Kp]_п$ — концентрация креатинина в плазме.

Для исследования собирают всю образующуюся мочу за определенный период времени (не обязательно за 24 ч). Концентрации креатинина в плазме и в моче должны быть выражены в одинаковых единицах.

Клиренс креатинина в стационарном состоянии (когда его образование равно его выведению с мочой) можно оценить, разделив суточную продукцию креатинина (примерно 12 мг/кг у женщин и 15 мг/кг — у мужчин) на концентрацию креатинина в плазме и умножив полученную величину на 0,07 (коэффициент преобразования в мл/мин). Кроме того, клиренс креатинина можно приблизительно рассчитать по уравнению Кокрофта—Голта:

$$К_{кр} = [(140 - В) \times ИВ \times ПК]/(72 \times [Kp]_п),$$

где $К_{кр}$ — клиренс креатинина, мл/мин; В — возраст, годы; ИВ — идеальный вес, кг; ПК — половой коэффициент (0,85 для женщин и 1,0 для мужчин); $[Kp]_п$ — концентрация креатинина в плазме, мг%

Таблица 27.6. Вещества, вызывающие обструкцию мочевых путей

Нарушение функции мочевого пузыря	**Кристаллурия**
Средства с М-холиноблокирующим действием	Гемоглобин и миоглобин
Атропин	Индинавир
Скополамин	Метотрексат
Трициклические антидепрессанты	Сульфаниламиды
H_1-блокаторы	Фенилбутазон
Нейролептики	Фторзамещенные ингаляционные анестетики
Бутирофеноны	Фторхинолоны
Фенотиазины	Этиленгликоль
Бромокриптин	**Хронический интерстициальный нефрит («нефропатия китайских трав»)**
Средства, угнетающие ЦНС	Стефания четырехтычинковая
Фиброз забрюшинного пространства	
Метисергид	

почек необходимо выяснить наличие сердечно-сосудистых заболеваний и состояний, приводящих к гиповолемии (рвоты, поноса и др.). Следует расспросить больного о всех принимаемых препаратах, учитывая не только прямое нефротоксическое действие, но и способность одних средств (например, диуретиков) усиливать нефротоксичность других. Некоторые лекарственные поражения почек перечислены в табл. 27.7. Отравление может быть связано с профессиональной деятельностью, увлечениями или образом жизни больного.

Физикальное исследование

Необходимо внимательно оценить состояние гемодинамики. Изменения АД и ЧСС при ортостатической пробе, выбухание или западение шейных вен позволяют судить об ОЦК. Осматривают кожные покровы на наличие повреждений. Офтальмоскопия позволяет выявить сахарный диабет или длительно существующую артериальную гипертонию.

Лабораторные и инструментальные исследования

Почечная недостаточность проявляется снижением клубочковой фильтрации. Поскольку креатинин и мочевина выводятся именно путем фильтрации, АМК и концентрация креатинина в плазме служат показателями почечной недостаточности. Отношение уровня АМК к уровню креатинина более 20:1 свидетельствует о преренальной ОПН. Многие нефротоксичные препараты вызывают неолигурическую ОПН (с диурезом более 400 мл/сут), поэтому нарастающая азотемия без олигурии позволяет заподозрить отравление. Присутствие в крови некоторых веществ приводит к завышению измеряемой концен-

Таблица 27.7. Нефротоксичные лекарственные средства

Гипотензивные средства

Преренальная ОПН (при передозировке)

Острый интерстициальный нефрит
- Каптоприл
- Метилдофа

Нефротический синдром
- Каптоприл

Обструкция мочевых путей вследствие фиброза забрюшинного пространства
- Метисергид

Диуретики

Преренальная ОПН (гиповолемия)

Острый интерстициальный нефрит

ОПН (маннитол)

Гиперкалиемия (калийсберегающие диуретики)

Гипонатриемия

Противоопухолевые средства

Острый канальцевый некроз
- Ифосфамид
- Метотрексат
- Пликамицин
- Стрептозоцин
- Цисплатин

Хронический интерстициальный нефрит
- Производные нитрозомочевины
- Цисплатин

Тромботические микроангиопатии
- Митомицин

Иммунодепрессанты

Острый канальцевый некроз и (или) хронический интерстициальный нефрит
- Такролимус
- Циклоспорин

Острый интерстициальный нефрит
- Азатиоприн

Почечный канальцевый ацидоз
- Такролимус

Ингаляционные анестетики

Острый канальцевый некроз
- Галотан
- Метоксифлуран
- Энфлуран

Противосудорожные средства

Острый интерстициальный нефрит
- Карбамазепин
- Фенитоин
- Фенобарбитал

Нефротический синдром
- Триметадион
- Параметадион

Рентгеноконтрастные средства

ОПН, особенно ионные и другие высокоосмолярные препараты

Осмотическая нефропатия и спазм почечных сосудов

трации мочевины и креатинина. Наглядным примером может служить прием креатина с целью наращивания мышечной массы. Цефокситин, нитрометан и кетоновые тела поглощают световое излучение в тех же диапазонах волн, что и креатинин. К повышению уровня креатинина приводят также средства, снижающие его канальцевую секрецию, например циметидин и триметоприм. АМК может повышаться из-за усиленного распада белков на фоне приема тетрациклина или глюкокортикоидов.

Решающее значение в диагностике токсических поражений почек имеет исследование мочи. Необходимо провести развернутый анализ мочи в лаборатории, однако некоторые характеристики врач может определить и у постели больного. Тест-полоски для исследования мочи позволяют обнаружить в ней альбумин и глюкозу, следы гемоглобина и миоглобина. Наибольшую ценность, однако, имеет микроскопия мочевого осадка: важны не только эритроциты и лейкоциты, но и кристаллы солей, клетки канальцевого эпителия, цилиндры и бактерии. При подозрении на острый интерстициальный нефрит свежесобранную мочу окрашивают на эозинофилы.

Необходимо исключить обструкцию мочевых путей. Ультразвуковое исследование почек позволяет выявить гидронефроз. Объем остаточной мочи можно измерить с помощью катетеризации мочевого пузыря либо ультразвукового исследования; величина 75—100 мл и более указывает на нарушение функции мочевого пузыря или обструкцию мочеиспускательного канала.

Глава 28

Поражения мочеполовой системы

Химические вещества, действуя на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему или непосредственно на половые железы, могут приводить как к мужскому, так и к женскому бесплодию. Кроме того, некоторые вещества вызывают нарушения полового поведения, что также сказывается на способности к деторождению (табл. 28.1).

Таблица 28.1. Вещества, вызывающие бесплодие

Вещества	Механизм
Мужское бесплодие	
Анаболические стероиды	↓ ЛГ, олигозооспермия
Андрогены	↓ тестостерона
Дибромхлорпропан	Азооспермия, олигозооспермия
Диэтилстильбэстрол	Гипоплазия яичек
Ионизирующее излучение	↓ сперматогенеза
Кепон	Астенозооспермия, олигозооспермия
Курение	↓ тестостерона
Наркотические анальгетики	↓ ЛГ, ↓ тестостерона
Нитрофурантоин	↓ сперматогенеза
Окись этилена	Астенозооспермия (у обезьян), олигозооспермия
Противоопухолевые средства	Гонадотоксичность
Метотрексат	Олигозооспермия
Полихимиотерапия (циклофосфамид + винкристин + преднизон, хлорметин + винкристин + прокарбазин + преднизон)	Олигозооспермия
Хлорамбуцил	Олигозооспермия
Циклофосфамид	Олигозооспермия
Свинец	↓ сперматогенеза, астенозооспермия, тератозооспермия
Сероуглерод	↓ ФСГ, ↓ ГЛ, ↓ сперматогенеза
Сульфасалазин	↓ сперматогенеза
Циметидин	Олигозооспермия

Таблица 28.1 (окончание). Вещества, вызывающие бесплодие

Вещества	Механизм
Этанол	↓ тестостерона, повреждение клеток Лейдига, астенозооспермия, олигозооспермия, тератозооспермия
Женское бесплодие	
Диэтилстильбэстрол	Самопроизвольный аборт
Окись этилена	Самопроизвольный аборт
Пероральные контрацептивы	Действие на гипоталамо-гипофизарную систему, резистентность органов-мишеней к гормонам, аменорея
Противоопухолевые средства	Гонадотоксичность
Бусульфан	Аменорея
Полихимиотерапия (хлорметин + винкристин + прокарбазин + преднизон)	Аменорея
Циклофосфамид	Яичниковая недостаточность
Свинец	Самопроизвольный аборт, мертворождение
Тиреоидные гормоны	↓ овуляции

НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН

Сперматогенез

Способность к воспроизведению потомства у мужчин зависит от состояния половых желез (яичек) и органов эндокринной регуляции. К бесплодию могут привести нарушения на любом уровне. По достижении половозрелого возраста начинается сперматогенез — размножение и дифференцировка предшественников сперматозоидов. За его эндокринную регуляцию отвечает вырабатываемый в гипоталамусе гонадолиберин, который увеличивает образование ЛГ и ФСГ в гипофизе. Под влиянием ЛГ клетки Лейдига вырабатывают тестостерон, определенная концентрация которого необходима для образования сперматозоидов. ФСГ способствует развитию в яичках клеток Сертоли, важных для созревания сперматозоидов. Для запуска сперматогенеза необходимы и ФСГ, и тестостерон, однако для его поддержания достаточно тестостерона.

Расстройства половой функции

К таким расстройствам относят снижение полового влечения, импотенцию и нарушения эякуляции. Половое влечение снижается при употреблении средств, вызывающих подавленное настроение, нару-

шающих дофаминергическую передачу или выработку тестостерона. Подавление рефлексов спинного мозга приводит к нарушениям эякуляции и импотенции. Вещества, вызывающие расстройства половой функции у мужчин, приведены в табл. 28.2.

Механизмы эрекции

Эрекция — результат взаимодействия нервных и сосудистых механизмов, обусловливающих расслабление гладких мышц и усиление кровотока в ячейках пещеристых тел. Психогенные факторы, вызывающие эрекцию, опосредованы влияниями коры больших полушарий, а их эфферентным звеном служат симпатические нервы, идущие от поясничных сегментов спинного мозга, и парасимпатические нервы, идущие от крестцовых сегментов. В передаче этих влияний играют важную роль дофамин и окись азота (NO). Кроме того, эрекция может вызываться рефлексами, замыкающимися на уровне крестцовых сегментов спинного мозга. При этом афферентным звеном служат волокна полового нерва, а эфферентным — тазовых внутренностных нервов (возбуждающих нервов). Кровь к половому члену поступает по четырем ветвям внутренней половой артерии. Для возникновения эрекции необходимо, чтобы кровоток в половом члене был более 20—50 мл/мин, а для ее поддержания — 12 мл/мин. Такой кровоток достигается при расслаблении гладких мышц пещеристых тел в условиях преобладания парасимпатических влияний (то есть при повышении парасимпатического или снижении симпатического тонуса).

Средства для лечения импотенции

Местные (интракавернозные инъекции)

Чаще всего интракавернозно применяют папаверин, алпростадил (синтетический аналог простагландина E_1) и фентоламин. Папаверин —

Таблица 28.2. Вещества, вызывающие нарушения половой функции (снижение полового влечения и импотенцию) у мужчин

Альфа-адреноблокаторы	Пероральные контрацептивы
Анаболические стероиды	Противосудорожные средства
Антагонисты кальция	Свинец
Антиэстрогены	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
Бензодиазепины	
Бета-адреноблокаторы[а]	Спиронолактон
Диуретики	Трициклические антидепрессанты
Ингибиторы МАО[а]	Фенотиазины
Литий	Циметидин
Наркотические анальгетики (большие дозы)	Этанол
	М-холиноблокаторы[а]

[а] Вызывают импотенцию.

неизбирательный ингибитор фосфодиэстеразы — способствует накоплению цАМФ и цГМФ, что сопровождается расширением сосудов пещеристых тел. Системные побочные эффекты препарата — головокружение, тошнота, рвота, гепатотоксичность, лактацидоз (при приеме внутрь) и аритмии (при в/в введении). При интракавернозном введении могут возникать фиброз полового члена и приапизм. Алпростадил, стимулируя простагландиновые рецепторы, также увеличивает концентрацию цАМФ в пещеристых телах, вызывая расслабление гладких мышц сосудов и, соответственно, эрекцию. Побочные эффекты — фиброз полового члена (реже, чем при инъекциях папаверина), боль в половом члене (связана с действием на различные типы простагландиновых рецепторов) и приапизм. Фентоламин — α-адреноблокатор, обладающий сродством к α_1- и α_2-адренорецепторам. Подавляя симпатические влияния на гладкие мышцы, он приводит к их расслаблению, увеличению кровотока в пещеристых телах и эрекции. Побочные эффекты при интракавернозном введении могут быть системными (артериальная гипотония и рефлекторная тахикардия, заложенность носа, желудочно-кишечные расстройства) и местными (фиброз полового члена, приапизм).

Системные (для приема внутрь)

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

С появлением этих средств пероральные препараты стали основными для лечения импотенции. За счет избирательного ингибирования фосфодиэстеразы типа 5 образующийся под влиянием NO цГМФ не разрушается, а накапливается. В результате усиливается сосудорасширяющее действие NO, что и способствует эрекции.

Наиболее частые побочные эффекты — головная боль, приливы, диспепсия и заложенность носа, что связано с действием препарата на фосфодиэстеразу различных тканей. При приеме варденафила иногда возникают нарушения (особенно нечеткость) зрения. При употреблении тадалафила не было случаев нечеткости и нарушения цветового зрения, однако может возникать передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва. Препараты данного класса могут вызывать также приапизм и другие, более тяжелые осложнения, в частности инфаркт миокарда (как при сочетании с нитратами, так и без них) и гипертрофический субаортальный стеноз.

Йохимбин

Это индолалкиламиновый алкалоид африканского дерева йохимбе (Corynanthe yohimbe), α_2-адреноблокатор с М-холиностимулирующим действием. Применяют для лечения импотенции и ортостатической гипотонии.

Побочные эффекты могут развиться даже при употреблении небольших доз. В/в введение сопровождается тахикардией, артериальной гипертонией, мидриазом, обильным потоотделением, слезотечением, приливами, тошнотой и рвотой. Бета-адреноблокаторы могут несколько ослабить некоторые из этих проявлений, однако назначать их не следует, так как преобладание активации α_1-адренорецепторов может усугубить артериальную гипертонию. Для устранения возбуждения и симпатомиметических эффектов йохимбина можно применять бензодиазепины.

Апоморфин

Прием апоморфина под язык усиливает эрекцию благодаря облегчению центральной дофаминергической передачи, видимо, за счет стимуляции D_2-рецепторов паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Наиболее частые побочные эффекты — тошнота, головная боль, дурнота и обмороки.

Приапизм

Это длительная болезненная эрекция, не связанная с половым возбуждением, а возникающая при затруднении венозного оттока из пещеристых тел. Пещеристые тела напряжены, в то время как губчатое тело и головка полового члена остаются мягкими. Длительно сохраняющееся высокое (выше артериального) интракавернозное давление сопровождается гибелью клеток, поэтому приапизм может привести к импотенции. Причины приапизма — нарушение нервной регуляции венозного оттока либо замедление детумесценции, обусловленное приемом различных веществ (табл. 28.3).

Цель лечения приапизма — детумесценция с сохранением потенции. С успокоительной целью назначают бензодиазепины, с обезболивающей — наркотические анальгетики; кроме того, прикладывают пузырь со льдом. Необходима срочная консультация уролога. Если приапизм

Таблица 28.3. Вещества, вызывающие приапизм

Андрогены	Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5
Антикоагулянты	Кантаридин
Бензодиазепины	Кокаин
Гипотензивные средства	Марихуана
Гидралазин	Нейролептики
Гуанетидин	Папаверин
Лабеталол	Тразодон
Празозин	Этанол
Фентоламин	

обусловлен химическими веществами, может помочь тербуталин, 5—10 мг внутрь. В отсутствие эффекта от консервативного лечения проводят аспирацию крови и промывание пещеристых тел физиологическим раствором, с помощью иглы-бабочки 19 G интракавернозно вводят α-адреностимулятор (0,02 мг норадреналина или 0,2 мг фенилэфрина в 10 мл физиологического раствора). При безуспешности консервативных методов прибегают к шунтирующим операциям.

НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН

Как и у мужчин, способность к воспроизведению потомства у женщин зависит от состояния половых желез (яичников) и органов эндокринной регуляции. К женскому бесплодию приводят гормональные расстройства, токсическое повреждение яичников, нарушения передвижения эмбриона в матку и имплантации в ней. Как правило, женщины обращаются к врачу на более ранних сроках, чем мужчины, поскольку зачастую (хотя и не всегда) изменяется менструальный цикл.

Оогенез

У женщин, в отличие от мужчин, запас половых клеток не восполняется. Количество этих клеток достигает максимума в период внутриутробного развития; к рождению у девочки остается примерно 2 млн. фолликулов, а при достижении половой зрелости — только 300—400 тыс., из которых созревают всего около 400 яйцеклеток (у мужчин в день образуется несколько миллионов сперматозоидов). Гонадолиберин гипоталамуса стимулирует выработку гипофизом ЛГ и ФСГ. Под действием ФСГ происходит созревание фолликула — пролиферация гранулезных клеток и текоцитов, секретирующих эстрогены. Выброс ЛГ приводит к овуляции с образованием желтого тела. Кроме эстрогенов в последнем синтезируется прогестерон, который подготавливает эндометрий к имплантации эмбриона. В табл. 28.1 перечислены вещества, приводящие к женскому бесплодию.

Расстройства половой функции

Выделяют следующие группы расстройств половой функции у женщин: 1) расстройства полового влечения (снижение полового влечения и половая аверсия); 2) расстройства полового возбуждения; 3) расстройства оргазма; 4) болевые расстройства (диспареуния, вагинизм и боль во влагалище, возникающая вне полового акта). В основе указанных нарушений лежат те же причины, что и у мужчин: сосудистые, нервные, мышечные, психические, эндокринные и токсические.

Основные направления лечения при токсических расстройствах половой функции у женщин — снижение дозы или замена препаратов (например, традиционных антидепрессантов на амфебутамон или нефазодон), перерывы в лечении, а также назначение средств, стимули-

рующих половую функцию. Центральное место занимают гормональные средства; применяют как эстрогены, так и андрогены. Следует помнить, что прием эстрогенов повышает риск ишемической болезни сердца, рака молочной железы, инсульта, тромбоза вен и тромбоэмболии легочной артерии.

СРЕДСТВА ДЛЯ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Эти средства приводят к прерыванию беременности на ранних стадиях. Основные механизмы их действия: ускорение перистальтики маточных труб и вымывание зиготы из них, блокирование маточных труб, нарушение имплантации, разрушение плодного яйца, а также окситоциноподобное действие (повышение возбудимости и сократимости матки). Эффект может быть и опосредованным, например, изменением гормонального фона: угнетением выработки хорионического гонадотропина и прогестерона плацентой либо блокированием прогестероновых рецепторов. Механизм действия наиболее известных средств для прерывания беременности представлен в табл. 28.4.

Таблица 28.4. Вещества, применяемые для прерывания беременности

Источник, вещество	Страна происхождения или использования	Токсичность и другие особенности
Метотрексат	—	Лекарственное средство
Мизопростол (синтетический аналог простагландина Е)	Бразилия, США	Средство для лечения язвенной болезни
Мифепристон	Франция, США	Средство для прерывания беременности на ранних сроках, назначается с простагландинами
Трикрезол (дезинфицирующее средство)	—	Внутриматочное применение приводит к смерти
Хинное дерево — алкалоиды	—	Противомалярийные средства
Acanthospermum hispidum (колючесемянник щетинистоволосый) — все части	Бразилия	Действует на преимплантационном этапе
Adhatoda vasica (адатода сосудистая, юстиция адатода)	Индия	В 100% вызывает аборты у крыс
Angelica polymorpha (дудник разнообразный, китайская ангелика, горный сельдерей)	—	Антикоагулянтное действие, фотодерматозы
Cajanus cajan (каянус, голубиный горох) — свежие листья	Бразилия	Действует на преимплантационном этапе

Таблица 28.4 (окончание). Вещества, применяемые для прерывания беременности

Источник, вещество	Страна происхождения или использования	Токсичность и другие особенности
Caulophyllum thalictroides (стеблелист василистниковидный) — метилцитозин	—	Токсичность как у никотина
Claviceps purpurea (спорынья пурпурная) — алкалоиды	—	Повышает сократительную активность матки
Harpagophytum procumbens (мартиния душистая, дьявольский коготь)	Южная Африка	Действует как пулегон
Hedeoma pulegioides (гедеома пулегоидная, гедеома блошиная, мята болотная североамериканская) — пулегон (эфирное масло)	—	Гепатотоксичен; возможно применение ацетилцистеина как антидота
Lagenaria breviflora Robert (лагенария коротколистная)	Нигерия	Препятствует имплантации, повышает сократительную активность матки
Mentha pulegium (мята болотная) — пулегон	—	Гепатотоксичен; возможно применение ацетилцистеина как антидота
Momordica charantia (горькая дыня, момордика харантская) — α-моморхарин	Китай	Действует как трихосантин
Moringa oleifera (моринга масличная, хренное дерево)	Индия	В 100% вызывает аборты у крыс
Ruta graveolens (рута душистая)	Мексика	Действует на преимплантационном этапе и повышает сократительную активность матки у животных
Trichosanthes kirilowii (трихозант Кириллова, змеиный огурец) — трихосантин	Китай	Замедляет синтез белков, ↓ ХГ, ↓ прогестерона

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ ПОЛОВОЕ ВЛЕЧЕНИЕ

Эти средства могут быть растительного, животного или искусственного происхождения. В некоторых странах Азии подобные препараты содержат свинец и потому могут вызывать свинцовое отравление. В странах полуострова Индостан в них добавляют серебро или золото, хотя иногда их также заменяют свинцом. Показания к лечению комплексообразующими соединениями те же, что и при других видах свинцового отравления (гл. 91).

Средства для местного применения

Кантаридин

Кантаридин получают из жуков нарывников (Lytta vesicatoria). Из-за выраженного нарывного действия через 2—6 ч после применения возникают многочисленные побочные эффекты со стороны кожи и слизистых, ЖКТ, крови, мочевыделительной, дыхательной, нервной и сердечно-сосудистой систем. Появляются боль во рту, дисфагия, тошнота, рвота с примесью крови, болезненное мочеиспускание и гематурия. Часто развивается геморрагическое воспаление слизистых рта, пищевода и желудка, вплоть до массивных желудочно-кишечных кровотечений со смертельным исходом (смертельная доза для взрослых составляет 10—80 мг). К другим тяжелым побочным эффектам относятся аритмии, подъем сегмента ST или изменения зубца Т на ЭКГ, синдром острого повреждения легких и легочное кровотечение.

Яды жаб

«Камень»,«камень любви», «черный камень» и «ямайский камень» — жаргонные названия препаратов, изготовленных из высушенной крови некоторых жаб. Эти препараты содержат буфалин, цинобуфалин, цинобуфагин и другие буфадиенолиды, близкие по строению к сердечным гликозидам. С помощью иммунохимических проб на дигоксин можно установить присутствие подобных веществ в крови, однако их концентрация не всегда соответствует тяжести состояния. Описан случай успешного лечения антидигоксином при отравлении препаратом из яда жаб (гл. 62 и А19).

Ингаляционные средства

Алкилнитриты

Это алифатические эфиры азотистой кислоты, в частности с амиловым, бутиловым и изобутиловым спиртами (соответственно, амил-, бутил- и изобутилнитрит). Представляют собой желтые высоколетучие жидкости со сладковатым запахом, применяемые путем вдыхания. Особенно распространены среди гомосексуалистов, которые вдыхают пары либо во время ласки перед половым актом для получения «кайфа» и расслабления сфинктера заднего прохода, либо непосредственно во время полового акта для усиления оргазма. Расслабление гладких мышц приводит к расширению сосудов и артериальной гипотонии. Значительное снижение АД и рефлекторная тахикардия могут возникнуть уже через 30 с после вдыхания паров всего 5 капель нитритов. Часто бывают головная боль, тошнота и обмороки. Кроме того, нитриты вызывают метгемоглобинемию (гл. 122).

МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Мочевыделительная система состоит из почек, мочеточников, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала. Многие химические вещества выделяются с мочой и потому накапливаются в ней в высокой концентрации. В этой главе рассматриваются поражения мочевого пузыря и изменения в анализах мочи при отравлениях (токсические поражения почек см. в гл. 27).

Мочевой пузырь

Мочевой пузырь — полый мышечный орган, служащий для накопления и эвакуации мочи. В норме у взрослого мочевой пузырь вмещает 350—450 мл мочи. Основу тела органа составляет детрузор, при сокращении которого происходит опорожнение мочевого пузыря. Моча поступает в мочевой пузырь по мочеточникам, прободающим его дно, и покидает по мочеиспускательному каналу, начинающемуся в области шейки пузыря. Устья мочеточников и внутреннее отверстие мочеиспускательного канала являются вершинами треугольника мочевого пузыря. В области шейки мочевого пузыря и начальной части мочеиспускательного канала расположен гладкомышечный сфинктер мочевого пузыря, тонус которого поддерживается благодаря симпатической иннервации от нижнего подчревного сплетения. Дистальнее находится поперечнополосатый сфинктер мочеиспускательного канала.

Стимуляция α- и β-адренорецепторов приводит к сокращению гладкомышечного сфинктера мочевого пузыря и, таким образом, к повышению сопротивления оттоку мочи, переполнению и растяжению мочевого пузыря. Парасимпатические пре- и постганглионарные волокна высвобождают ацетилхолин, к которому чувствительны M_2- и M_3-холинорецепторы детрузора. Стимуляция M_3-холинорецепторов приводит к сокращению детрузора и опорожнению мочевого пузыря. М-холиноблокаторы снижают сократимость детрузора, вызывают переполнение и растяжение мочевого пузыря. В табл. 28.5 представлены вещества, вызывающие нарушения мочеиспускания.

Изменения в анализах мочи

Уточнить природу отравления нередко позволяют изменения цвета мочи или появление в ней кристаллов. При отравлении этиленгликолем в 50% случаев обнаруживают кристаллы оксалата или гиппурата кальция. Кристаллурия может развиться при приеме обычных доз салицилатов, фенацетина, сульфаниламидов, а также хинолонов и фторхинолонов. Кроме того, кристаллурия возникает при передозировке метотрексата, индинавира, цефалексина, ампициллина и амоксициллина. Цвет мочи зависит от pH, удельного веса, концентрации пигментов, в норме в ней присутствующих, а также времени контакта с воздухом. Причины изменения цвета мочи указаны в табл. 28.6.

Таблица 28.5. Средства, вызывающие нарушения мочеиспускания (недержание или задержку мочи)

Вещества	Механизм действия
Альфа-адреностимуляторы	Повышают тонус сфинктера мочевого пузыря (задержка мочи)
Антагонисты кальция	Нарушают сокращение детрузора
Бета-адреноблокаторы	Снижают тонус сфинктера мочевого пузыря
Диуретики	Переполнение мочевого пузыря (увеличение образования мочи)
Наркотические анальгетики	Нарушают сокращение детрузора
Транквилизаторы и снотворные	Угнетают сознание (задержка мочи)
М-холиноблокаторы	Нарушают сокращение детрузора (задержка мочи)

Chutka DS, Fleming KC, Evans MP, et al: Urinary incontinence in the elderly population. Mayo Clin Proc 1996; 71:93–101.

Таблица 28.6. Вещества, изменяющие цвет мочи

Молочная

Гной
Лимфа
Липиды

Красновато-коричневая

Антрахиноны
Билирубин
Ибупрофен
Леводофа
Метилдофа
Пикриновая кислота
Порфирин
Феназопиридин
Фенацетин
Фенитоин
Фенотиазины
Хлорохин

Оранжево-красная

Аминофеназон
Анилиновые красители
Доксорубицин
Ибупрофен
Манноза
Рифампицин
Сульфасалазин
Феназон
Феназопиридин
Фенацетин
Фенитоин
Фенотиазины
Хлорзоксазон

Красная

Антрахиноны
Гемоглобин
Ежевика
Миоглобин
Порфирины
Ревень
Свекла
Эозин
Эритроциты

Таблица 28.6 (окончание). Вещества, изменяющие цвет мочи

Желто-коричневая
Алоэ
Антрахиноны
Конские бобы
Нитрофурантоин
Примахин
Ревень
Сульфаметоксазол
Хлорохин
Желтая
Мепакрин
Рибофлавин
Сантонин
Фенацетин
Флюоресцеин
Оранжево-желтая
Аминофеназон
Анизиндион
Варфарин
Витамин А
Морковь
Сульфасалазин
Черная
Алкаптонурия
Гомогентизиновая кислота
Меланин
п-Гидроксифенилпируват
Черно-коричневая
Железо
Крушина
Метилдофа
Сенна
Фенилгидразин
Сине-зеленая
Амитриптилин
Антрахиноны
Биливердин
Индигокармин
Индикан
Магния салицилат
Метиленовый синий
Производные витамина B_2
Синие и зеленые пищевые красители
Тимол
Фенол

Глава 29
Поражения кожи

Площадь кожи у взрослого человека составляет около 2 м^2. Вопреки кажущейся простоте структуры и функции, она исключительно сложно устроена. Поэтому разные ксенобиотики могут вызывать одинаковые кожные симптомы, и напротив, одни и те вещества могут приводить к разным кожным реакциям.

СТРОЕНИЕ И ФИЗИОЛОГИЯ КОЖИ

Кожа представлена тремя слоями: эпидермисом, дермой и подкожной клетчаткой. Основная функция эпидермиса, наружного слоя кожи, заключается в поддержании водного баланса и иммунитета. Внешний роговой слой отвечает в основном за защитную функцию кожи. Он покрыт поверхностной пленкой из кожного сала, смешанного с потом и со слущивающимися чешуйками рогового слоя. Моющие средства и углеводородные растворители, например бензин или метанол, часто обезжиривают кожу и вызывают дерматит за счет кератолиза или растворения поверхностных липидов.

В токсической реакции большую роль играет артериовенозная сеть, представленная поверхностным и глубоким сплетением. По этим сосудам ксенобиотики могут попасть с поверхности кожи внутрь организма. В коже расположены нервные окончания, апокриновые, сальные и мерокриновые (потовые) железы. Почти по всей поверхности тела расположены так называемые пилосебацейные комплексы. Они состоят из волосяного фолликула, корня волоса, сальной железы, чувствительного нервного окончания и мышцы, поднимающей волос. Определенные ароматические галогензамещенные вещества, например полихлордифенилы, диоксин и 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота, вызывают хлорные угри из-за ороговения стенок волосяного фолликула.

МЕСТНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

Многие ксенобиотики промышленного и природного происхождения могут вызывать «ожоги» кожи. В большинстве случаев такие поражения обусловлены химическим, а не температурным повреждением, хотя последствия этих двух видов воздействий бывают похожи друг на друга.

Кислоты проникают до подкожной клетчатки и образуют толстый плотный струп, который ограничивает их дальнейшее распространение. При гистологическом исследовании поврежденных тканей выяв-

ляется коагуляционный некроз. Щелочи вызывают колликвационный некроз, при этом препятствий для их распространения не возникает. Поэтому щелочи приводят к более тяжелым поражениям, чем кислоты в эквивалентных количествах.

ВСАСЫВАНИЕ

Растворимость в жирах — главный фактор, который влияет на всасывание веществ через кожу. Большое значение имеют также особенности кожи в месте контакта, концентрация вещества, его молекулярный вес и время экспозиции. Так, проницаемость кожи для ионов металлов, таких как одновалентная ртуть Hg^+, ограничена. Однако при добавлении к ртути метильной группы образуется метилртуть, соединение приобретает липофильность и его всасывание увеличивается. Диметилртуть, образованная добавлением еще одной метильной группы, может вызвать опасные для жизни системные эффекты при попадании на кожу всего одной капли (гл. 92). Слабая, а следовательно, преимущественно неионизированная плавиковая кислота может проникать глубоко под кожу и даже достигать костей.

На всасывание может влиять основа, в которой находится ксенобиотик. Так, при использовании пластырей с лекарственными средствами важное значение имеет коэффициент распределения между основой и кожей. Создавая местную герметичность, пластырь увлажняет кожу и увеличивает ее температуру, в результате чего увеличивается проницаемость. Несмотря на все это, в пластырях с лекарственными средствами необходимо создавать высокую концентрацию препарата для увеличения чрескожного концентрационного градиента.

Всасывание через кожу может приводить к системному отравлению, иногда даже опасному для жизни. Известны случаи отравлений и летальных исходов при наружном нанесении подофиллина, камфоры, фенола, фосфорорганических инсектицидов, этанола, хлорорганических соединений, нитратов и салициловой кислоты. Слизистые, тонкая кожа на веках и в складках (паховые складки, подмышечные впадины, складки под молочными железами и межъягодичная складка) обладают повышенной проницаемостью. У детей кожа более проницаема, а некоторые области, например лицо, занимают больший процент поверхности тела, поэтому отравления при всасывании токсинов через кожу у них развиваются чаще, чем у взрослых.

УДАЛЕНИЕ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ

Попавшие на кожу токсины нужно тщательно удалить для предотвращения местного и системного воздействия. Кожу, как правило, промывают большим количеством воды. Для удаления приставших к коже веществ используют мыло. В случае отравления воздушным путем рот,

полость носа, глаза и наружный слуховой проход промывают подходящими растворами, например водой или 0,9% раствором NaCl. Для обработки обездвиженных пострадавших могут понадобиться специальные носилки.

Существуют редкие случаи, когда для очищения кожи нельзя применять воду. К ним относятся загрязнения металлическими формами щелочных металлов: натрия, калия, лития, цезия и рубидия, которые реагируют с водой и образуют сильные основания. Чистые магний, сера, стронций, титан, уран, иттрий, цинк и цирконий, особенно в распыленном виде, при контакте с водой воспламеняются или взрываются. В связи с этим остатки таких металлов механически удаляют с помощью пинцетов, марли или полотенец и хранят в минеральном масле. Фенол при контакте с водой загустевает, и его становится сложно удалить. От фенола кожу можно очистить сильной струей воды или раствором полиэтиленгликоля. Негашеная известь CaO при соединении с водой образует малорастворимый гидроксид $Ca(OH)_2$, который также трудно смыть.

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИСТЕМНЫХ НАРУШЕНИЙ

Цианоз

Нормальная окраска кожи и слизистых определяется несколькими факторами, в частности просвечиванием капилляров через дерму и эпидермис. При цианозе кожа и слизистые приобретают синий или фиолетовый цвет. Это происходит из-за изменения светопоглощающих свойств гемоглобина при гипоксии или при образовании метгемоглобина в результате окисления железа до трехвалентной формы (гл. 122). Цианоз наиболее заметен в местах с тонким покровом, например в области ногтевых пластин и слизистых.

Желтуха

Желтуха обычно является признаком печеночной недостаточности или гемолиза. Она возникает из-за гипербилирубинемии — состояния, при котором в крови повышается концентрация желтого пигмента билирубина. Каротинемия, развивающаяся при повышенном потреблении моркови или каротина (предшественника витамина А), также может вызвать желтое окрашивание кожи. При гипербилирубинемии, в отличие от каротинемии, возникает желтушность склер. Кроме того, при каротинемии желтизну можно стереть с кожи тампоном со спиртом. Ликопенемия, сходное состояние с каротинемией, вызывается повышенным потреблением помидоров. Попадание на кожу динитрофенола и пикриновой кислоты, а также курение приводят к местному окрашиванию кожи.

Лекарственная крапивница

Лекарственная крапивница проявляется преходящими, зудящими, отечными розовыми папулами или волдырями, которые возвышаются над поверхностью кожи и бледнеют при надавливании. Эти элементы часто располагаются в форме кольца. Лекарственная крапивница служит проявлением аллергической реакции немедленного типа (опосредованной IgE — иммуноглобулинами класса Е) и нередко является частью анафилактической реакции. Генерализованная крапивница может возникнуть после всасывания аллергена или после минимального местного контакта с ним у высокосенсибилизированных лиц. При местном контакте крапивница также может быть местной. Независимо от клинических особенностей крапивница возникает при реагировании антигена с IgE, сопровождающимся мгновенной дегрануляцией тучных клеток, которые расположены вокруг сосудов, нервов и придатков кожи. Под действием высвобождающихся гистамина, компонентов комплемента C3a и C5a и других вазоактивных веществ сокращаются эндотелиальные клетки капилляров и повышается выход жидкости из последних. Это приводит к образованию волдырей. Раздражение близлежащих чувствительных нервных окончаний вызывает зуд. Контакт с некоторыми ксенобиотиками, включая яды медуз и бензойную кислоту, может спровоцировать дегрануляцию тучных клеток и развитие простой контактной (неаллергической) крапивницы.

Зуд — частое проявление крапивницы, но может быть и неаллергическим. При поражениях печени он возникает из-за высвобождения желчных кислот. Кроме того, у больных с хроническим гепатитом или циррозом печени и механической желтухой он может быть обусловлен и центральными механизмами, о чем свидетельствует повышенный уровень опиоидных пептидов в ЦНС. Зуд может возникнуть после контакта со стрекательными волосками тарантула, крапивой или некоторыми ксенобиотиками, например капсаицином.

Ксенобиотики могут привести к развитию иммунокомплексной аллергической реакции, при которой происходит дегрануляция тучных клеток. В ответ на высвобождение факторов хемотаксиса развивается клеточный воспалительный ответ, что ведет к увеличению проницаемости сосудистой стенки.

Приливы

К приливам приводит расширение артериол кожи. Это расширение может быть вызвано вегетативными влияниями (при стрессе, гневе и перегревании) или действием ксенобиотиков. В последнем случае чаще всего происходит высвобождение гистамина посредством аллергической реакции немедленного типа. Возможно отравление самим гистамином, чаще всего возникающее после употребления несвежей рыбы семейства скумбриевых, корифеновых и луфаревых (например, тунца). Приливы, рвота и головная боль развиваются при нарушенном

метаболизме ацетальдегида (первого метаболита этанола) или его избыточном образовании, примером может быть антабусная реакция или непереносимость этанола у азиатов (гл. 77). Приливы, вызванные приемом никотиновой кислоты, обусловлены производными арахидоновой кислоты и могут быть устранены аспирином. На фоне быстрого введения ванкомицина возникает синдром краснокожего — приливы с ярким преходящим покраснением кожи, вызванные высвобождением гистамина.

Повышенное или сниженное потоотделение

Некоторые ксенобиотики вызывают повышенное потоотделение вследствие усиленной теплопродукции или возбуждения симпатоадреналовой системы. Потовые железы иннервируются симпатическими холинергическими нейронами, и пот выделяется при стимуляции расположенных на этих железах М-холинорецепторов. В связи с этим большинство холиномиметиков вызывают усиленное потоотделение. Чаще всего оно возникает при отравлении фосфорорганическими инсектицидами — ингибиторами АХЭ, но может вызываться М-холиностимуляторами, например пилокарпином. Напротив, М-холиноблокаторы, например атропин и дифенгидрамин, уменьшают потоотделение и вызывают сухость кожи.

ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ КОЖНЫЕ СИНДРОМЫ

Чтобы подобрать правильное лечение для больного с сыпью, врач должен уметь точно описать патологические кожные элементы и выявить специфические признаки. Некоторые кожные реакции свойственны большинству вызванных ксенобиотиками дерматозов (табл. 29.1).

Синдром Лайелла

Это редкое смертельно опасное состояние, в 80—95% случаев связанное с приемом лекарственных средств, проявляется болезненностью и эритемой кожи и слизистых с их последующей массивной отслойкой. Как правило, в течение нескольких дней после приема препарата появляется пятнистая эритема. Ей предшествуют недомогание, головная боль, жар, миалгия, артралгия, тошнота и рвота, понос, боль в груди или кашель. Обычно сначала поражаются лицо, шея и средняя часть туловища. Затем область поражения распространяется на конечности и оставшуюся часть туловища. Отдельные элементы напоминают мишени из-за более темного центра. Вся толща эпидермиса, включая ногти и слизистые, некротизируется и может отслаиваться. Может появиться симптом Никольского — отслойка эпидермиса при легком надавливании на кожу вблизи пораженных участков. При подозрении на синдром Лайелла нужно провести биопсию и немедленно начать лечение. Прежде всего прекращают контакт с лекарственным средством.

Таблица 29.1. Вещества, часто вызывающие поражения кожи

Алопеция

Антикоагулянты
Гормональные препараты
НПВС
Противоопухолевые средства
Ретиноиды
Селен
Таллий
Фенитоин

Васкулиты кожи

Аллопуринол
Гидралазин
Левамизол
НПВС
Пенициллин
Препараты золота
Пропилтиоурацил
Фенитоин
Хинидин
Циметидин

Везикулярная и буллезная сыпь

Амоксапин
Барбитураты
Гризеофульвин
Дипиридамол
Каптоприл
Окись углерода
Пеницилламин
Пенициллин
Противоопухолевые средства
Рифампицин
Сульфаниламиды
Фуросемид

Контактный дерматит

Бацитрацин
Бензокаин
Диазолидинмочевина
Имидазолидинилмочевина
Канифоль
Карбаматы и гуанидины (ускорители вулканизации, применяются при производстве резины и латекса)
Кватерний-15
Кобальт
Ланолин
Метилхлоризотиазолинон/метилизотиазолинон
Неомицин
Никель
Отдушки
Парафенилендиамин
Перуанский бальзам
Пирокатехин
Паратретичный бутилфенол
Сесквитерпеновые лактоны
Тиомерсал
Формальдегид
Этилендиамина дигидрохлорид

Контактный фотодерматит

Инжир
Краситель дисперсный синий 35
Лайм
Парфюмерные изделия
Пастернак
Сельдерей
Смолы
Эозин

Лекарственная фотосенсибилизация

Амиодарон
Беноксапрофен
Винбластин
Гематопорфирин
Гидрохлортиазид
Гризеофульвин
Дакарбазин
Левофлоксацин
Налидиксовая кислота
Напроксен

Таблица 29.1 (продолжение). Вещества, часто вызывающие поражения кожи

Пироксикам
Псоралены
Сульфаниламиды
Тетрациклины
Толбутамид
Фторурацил
Фуросемид
Хлорпромазин
Ципрофлоксацин

Полиморфная экссудативная эритема

Аллопуринол
Антибиотики
Барбитураты
Глутетимид
Карбамазепин
Кетоконазол
Кодеин
Метаквалон
НПВС
Препараты золота
Сульфаниламиды
Тиазидные диуретики
Фенитоин
Фенолфталеин
Фенотиазины
Фуросемид
Хлорметин
Циметидин
Этинилэстрадиол

Пятнисто-папулезные высыпания

Антибиотики
Гипотензивные препараты
НПВС
Противосудорожные средства

Синдром Лайелла

Аллопуринол
Амоксапин
Аспарагиназа
Нитрофурантоин
НПВС
Пенициллин
Сульфадоксин/пириметамин
Пликамицин
Празозин
Стрептомицин
Сульфаниламиды, в частности сульфасалазин
Триметоприм/сульфаметоксазол
Фенитоин

Угревидная сыпь

Азатиоприн
Амоксапин
Андрогены
Галогензамещенные углеводороды
Глюкокортикоиды
Даназол
Дантролен
Изониазид
Кортикотропин
Литий
Пероральные контрацептивы
Препараты брома
Препараты йода
Фенитоин

Фиксированная токсидермия

Аллопуринол
Барбитураты
Гризеофульвин
Каптоприл
Карбамазепин
Литий
Метаквалон
Метронидазол
Миноциклин
Напроксен
НПВС
Парацетамол

Таблица 29.1 (окончание). Вещества, часто вызывающие поражения кожи

Пеницилламин	Фенолфталеин
Пероральные контрацептивы	Фиоринал
Препараты золота	Хлоралгидрат
Салицилаты	Хлордиазепоксид
Сулиндак	Хлорпромазин
Фенацетин	Эритромицин

Как правило, больного переводят в ожоговое отделение для лечения кожных поражений в стерильных условиях. Применение глюкокортикоидов в качестве рутинного метода не рекомендуется. Появляются данные об эффективности иных видов иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии, например нормального иммуноглобулина для в/в введения, циклоспорина и циклофосфамида. Летальность достигает 30%, особенно среди больных с поражением слизистой ЖКТ и дыхательных путей.

Буллезная сыпь

Буллезная сыпь, вызванная ксенобиотиками, может быть неотличимой от пузырного дерматоза, например обыкновенной пузырчатки или буллезного пемфигоида. Ряд препаратов, многие из которых содержат сульфгидрильную группу (например, пеницилламин и каптоприл), могут вызвать поражение кожи, напоминающее листовидную пузырчатку (пузырный дерматоз, при котором пузыри образуются в зернистом слое) или обыкновенную пузырчатку (пузыри образуются непосредственно над базальным слоем) (рис. 29.1).

Буллезная лекарственная сыпь может проявляться множественными крупными синюшно-багровыми участками с нечеткими границами и, иногда, большими вялыми пузырями. Типичная локализация: кожа пальцев, половых органов, кожные кладки. При наличии обширных сливающихся очагов это состояние можно спутать с синдромом Лайелла, однако при буллезной лекарственной сыпи слизистые не поражаются. Как правило, это состояние не опасно для жизни. Его частой причиной бывает прием ингибиторов АПФ и различных антибиотиков.

Лекарственная болезнь

Лекарственная болезнь, как правило, сопровождается лихорадкой, повышением активности печеночных аминотрансфераз, увеличением лимфоузлов, эозинофилией, эритродермией и отеком лица (особенно периорбитальной области). Она начинается через 2—7 нед после начала приема противосудорожных средств (гл. 47) или сульфаниламидов. После устранения провоцирующего фактора проводится симптоматическое лечение.

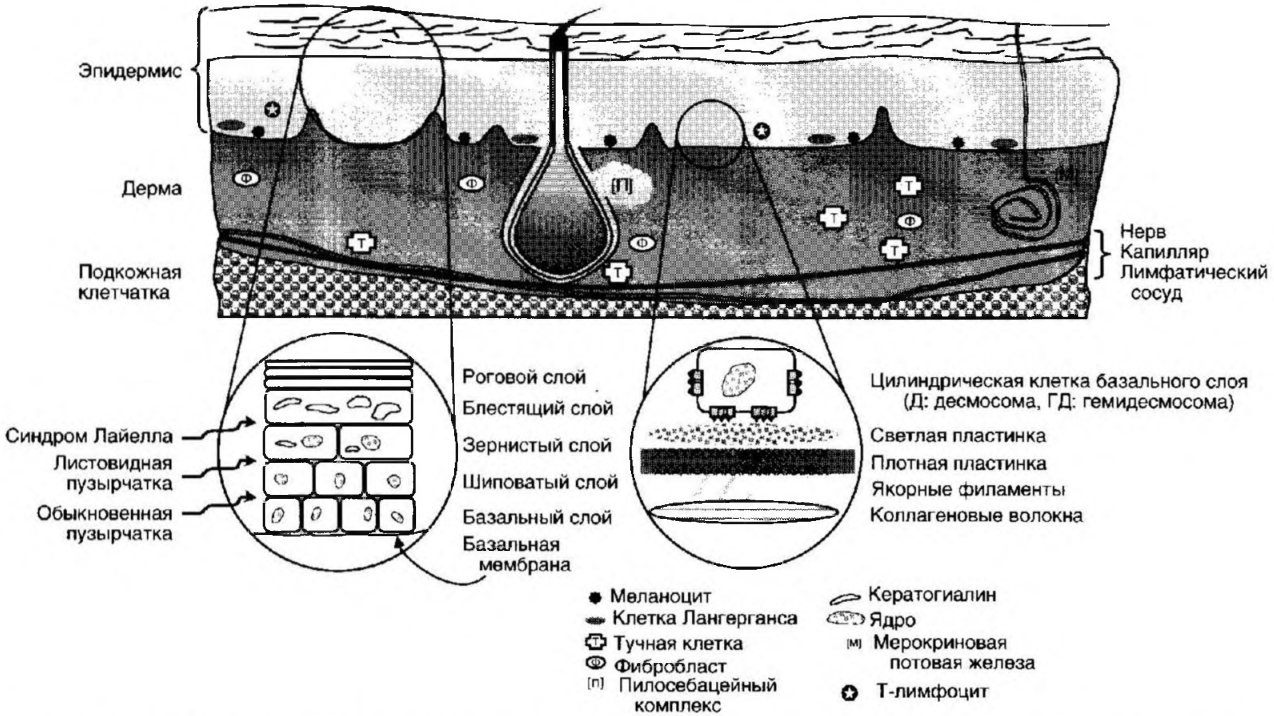


Рисунок 29.1. Строение кожи и области расслоения эпидермиса при лекарственных пузырных реакциях. При листовидной пузырчатке расслоение идет под зернистым слоем или внутри него, при обыкновенной пузырчатке — над базальным слоем. Это приводит к образованию различных типов пузырей при указанных заболеваниях.

Контактный дерматит

При действии на кожу ксенобиотиков возможно развитие аллергического контактного дерматита или простого контактного дерматита. Аллергический контактный дерматит — это классическая аллергическая реакция замедленного типа. Для развития этой реакции необходима предшествующая сенсибилизация к аллергену, который чаще всего действует как гаптен, то есть связывается с эндогенными молекулами и затем представляется Т-лимфоцитам. Контактный дерматит могут вызывать многие аллергены. К самым частым из них относятся хроматы, урушиол (млечный сок растений семейства сумаховые), никель и неомицин.

Простой контактный дерматит, который практически не отличается от аллергического контактного дерматита, возникает из-за непосредственного повреждения кожи без сенсибилизации антигеном. Раздражающими веществами служат кислоты, щелочи, растворители и моющие средства, многие из них в высоких концентрациях или при длительном контакте с кожей оказывают прямое повреждающее действие.

Особые группы населения

Глава 30

Репродуктивная и перинатальная токсикология

Одно из самых тяжелых последствий воздействия ксенобиотиков на плод — врожденные пороки. Важно отметить, что лишь в 4—6% случаев развитие таких пороков удается связать с действием какого-либо вещества, производственной вредности или фактора окружающей среды (табл. 30.1).

Образование яйцеклеток происходит в период внутриутробного развития, поэтому теоретически ксенобиотики могут влиять на репродуктивную функцию женщины от момента закладки гамет до конца детородного периода. Факторам риска со стороны отца уделяют меньше внимания. Сперматогенез начинается в период полового созревания, а значит, и повреждающее действие ксенобиотиков на сперматозоиды возможно только с этого времени.

Последствия воздействия на женский организм ксенобиотиков (в том числе при преднамеренной передозировке), будь то до беременности, во время нее или в период грудного вскармливания, могут сказаться как на развитии плода, так и на здоровье грудного ребенка.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ У БЕРЕМЕННЫХ

У беременных замедляется эвакуация желудочного содержимого, снижается моторика ЖКТ и увеличивается время пассажа по ЖКТ. В силу этих особенностей всасывание ксенобиотиков в ЖКТ происходит мед-

Таблица 30.1. Вещества и физические факторы с доказанным и вероятным тератогенным действием

Алкилирующие средства (например, хлорметин)	Мизопростол
Амиодарон	Полихлордифенилы
Андрогены (например, метилтестостерон, даназол)	Окись углерода
Антагонисты фолиевой кислоты (аминоптерин, метотрексат)	Пеницилламин
Бензодиазепины (диазепам и др.)	Прогестагены (например, этистерон, норэтистерон)
Вальпроевая кислота	Ионизирующее излучение
Варфарин	Ретиноиды (изотретиноин, этретинат, высокие дозы витамина А)
Витамин D	Свинец
Глюкокортикоиды	Стрептомицин
Диэтилстильбэстрол	Табачный дым
Ингибиторы АПФ (эналаприл и др.)	Талидомид
Индометацин	Тетрациклин
Йод и йодсодержащие препараты	Тиамазол
Карбамазепин	Триметадион, параметадион
Кокаин	Триметоприм
Литий	Фенитоин
Метиленовый синий (при введении в околоплодные воды)	Флуконазол
Метилртуть, сульфид ртути	Хинин
	Этанол

Brent RL: Environmental causes of human congenital malformations: The pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. Pediatrics 2004; 113:957—968; Nulman I, Atanackovic G, Koren G: Teratogenic drugs and chemicals in humans. In: Koren G, ed: Maternal—Fetal Toxicology: A Clinician's Guide, 3rd ed. New York, Marcel Dekker, 2001; Polifka JE, Friedman JM: Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. CMAJ 2002; 167:265—273.

леннее (хотя и более полно), поэтому максимальные сывороточные концентрации ксенобиотиков у беременных ниже. Напротив, свободная фракция ксенобиотика у них выше, что может быть обусловлено такими факторами, как уменьшение содержания альбумина, повышение конкуренции за связывание с белками и замедление печеночного метаболизма на поздних сроках беременности. В первый триместр беременности усиливается отложение жира, а на более поздних сроках происходит его мобилизация с высвобождением накопленных в жировой ткани ксенобиотиков. Избыток свободных жирных кислот может конкурировать с ксенобиотиком за участки связывания с альбумином.

Отложение жира и увеличение объема плазмы и межклеточной жидкости на ранних сроках беременности приводят к повышению объема распределения. Увеличение почечного кровотока и СКФ может ускорять выведение ксенобиотиков почками.

Сердечный выброс на протяжении беременности увеличивается, при этом через плаценту протекает все больший объем крови. В связи с этим с увеличением срока беременности поступление ксенобиотика через плаценту может усиливаться.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВОЗДЕЙСТВИЯ КСЕНОБИОТИКОВ НА БЕРЕМЕННЫХ

От 30 до 80% женщин на том или ином сроке беременности контактируют с ксенобиотиками — чаще всего это болеутоляющие, жаропонижающие, антимикробные и противорвотные средства, а также витамины, кофеин, этанол и табачный дым. Некоторые беременные принимают лекарственные средства для лечения хронических заболеваний, другие — пока не узнают о наступлении беременности. В соответствии с действующим законодательством аннотации ко всем лекарственным средствам должны содержать информацию о риске их применения при беременности согласно классификации ФДА (табл. 30.2).

Оценки того, насколько распространен прием психоактивных веществ среди беременных, сильно различаются и зависят от региона, особенностей медицинских учреждений, обследуемого контингента и избранного метода обследования. Крупное эпидемиологическое исследование, проведенное в США, показало, что 20% женщин во время беременности курили, 20% употребляли этиловый спирт, 3% — марихуану, 0,5% — кокаин, 0,1% — метадон и менее 0,1% — героин.

ПРОНИКНОВЕНИЕ КСЕНОБИОТИКОВ ЧЕРЕЗ ПЛАЦЕНТУ

Большинство ксенобиотиков поступают в кровь плода путем простой диффузии по концентрационному градиенту через плаценту. Факторами, способствующими диффузии, служат низкая молекулярная масса вещества, его жирорастворимость, низкая степень ионизации и низкая степень связывания с белком. Полярные молекулы и ионы могут проникать через ионные каналы и межклеточные промежутки. Ксенобиотики с молекулярной массой более 1000 (например, гепарин) не могут проникать через плаценту путем простой диффузии.

На протяжении беременности меняется pH крови плода. Внутриклеточный pH у эмбриона выше, чем у беременной, поэтому в эмбриональный период слабые кислоты (например, вальпроевая) пассивно проникают через плаценту и задерживаются в тканях эмбриона вследствие эффекта ионной ловушки. Этот эффект не объясняет механизм тератогенеза, но позволяет понять, почему ксенобиотики накапливаются в тканях эмбриона. На поздних сроках беременности pH крови плода на 0,10—0,15 ниже, чем у матери, что создает предпосылки для накопления в организме плода слабых оснований.

Таблица 30.2. Классификация лекарственных средств по степени риска для плода ФДА[a]

Категория	Степень риска для плода	Примеры	Обоснование
A	Риска для плода не выявлено	Витамины	В контролируемых испытаниях у беременных и в исследованиях на животных риск для плода не выявлен
B	Риск маловероятен	Парацетамол, пенициллины	Риск для человека не доказан. Либо у животных обнаружен риск для плода, но у человека он не выявлен, либо у животных риск отсутствует, но у людей достоверные исследования не проводились
C	Риск неизвестен	Сальбутамол	Риск нельзя исключить. У животных риск для плода либо выявлен, либо нет, но у человека исследования не проводились. Несмотря на это, ожидаемый терапевтический эффект препарата может оправдывать его назначение
D	Риск доказан, но ожидаемая польза от применения препарата может оправдывать его назначение	Тетрациклин	Риск доказан в исследованиях у человека. Тем не менее ожидаемая польза от применения препарата может превышать вероятный риск; например, в ситуациях, угрожающих жизни беременной, или при тяжелых заболеваниях, когда более безопасные лекарственные средства не могут быть использованы или неэффективны
X	Риск доказан и превышает ожидаемую пользу от применения препарата	Изотретиноин	Препарат противопоказан при беременности. В экспериментах на животных, в исследованиях у человека либо в постмаркетинговых наблюдениях выявлен риск для плода, однозначно превышающий вероятную пользу от применения препарата у беременных

[a] US Food and Drug Administration. Specific requirements on content and format of labeling for human prescription drugs. 21 CFR Ch. I (4–1–04 ed.) § 201.57.

В плаценте содержатся ферменты, катализирующие реакции I и II фаз метаболизма ксенобиотиков (гл. 9 и 26). Однако концентрация таких ферментов в плаценте существенно ниже, чем в печени, и они не могут обеспечить полноценную защиту для плода. Кроме того, не исключается воздействие на плод активных метаболитов, образующихся в ходе данных процессов.

ВЛИЯНИЕ КСЕНОБИОТИКОВ НА ЭМБРИОН И ПЛОД

Действие тератогенов обычно подчиняется зависимости доза—эффект. Существует пороговая доза, ниже которой эффект отсутствует, а по мере роста дозы по сравнению с пороговой выраженность эффекта нарастает. Критерием эффекта в данном случае может быть суммарная частота случаев мертворождения и рождения детей с врожденными пороками или степень тяжести таких пороков. В узком смысле тератогенные эффекты — это те, что возникают при дозах, не токсичных для матери, поскольку нарушения у беременной сами по себе могут быть ответственными за побочные эффекты, наблюдаемые у эмбриона и плода.

Органогенез происходит в эмбриональный период развития, между 15-ми и 60-ми сутками беременности. Большинство грубых пороков развития формируются до 36-х суток, хотя мочеполовые и черепно-лицевые аномалии возникают позже. Период чувствительности к действию тератогенов для каждой системы органов свой. Например, для неба он очень короткий и составляет около 3 нед, тогда как ЦНС остается восприимчивой к действию тератогенов на всем протяжении беременности.

Другая опасность действия ксенобиотиков во внутриутробном периоде — канцерогенез. Интенсивные процессы репликации и пролиферации клеток приводят к стремительному увеличению организма в размерах. Поскольку системы биотрансформации плода находятся в развитии, метаболизм ксенобиотиков в данный период сопряжен с опасностью образования активных метаболитов, обладающих канцерогенными свойствами. Тот факт, что некоторые опухоли (например, нейробластома) выявляются в раннем детском возрасте, позволяет предположить их внутриутробное формирование.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ

Беременные редко совершают самоубийство или предпринимают суицидальные попытки. Ежегодно некоторое количество женщин умирают во время беременности и в послеродовой период; вероятно, в 1—5% случаев смерть беременных и родильниц наступает в результате самоубийства. Отравление лекарственными средствами — распространенный способ самоубийства в период беременности. Из зарегистрированных случаев отравления у беременных 50—79% приходится на анальгетики, витамины, препараты железа, антибиотики и психотропные средства.

При ведении беременной с острым отравлением возникает ряд вопросов. Отличается ли общая тактика ведения? Существует ли опасность отравления плода? Есть ли риск врожденных пороков при данном отравлении? Противопоказан ли прием антидота и подлежит ли

его доза коррекции? В каких случаях следует рекомендовать прерывание беременности?

Теоретически однократное воздействие ксенобиотика в период органогенеза сходно с экспериментальной моделью индукции тератогенеза, однако практически такое воздействие, как правило, не приводит к формированию врожденных пороков. При постоянном злоупотреблении алкоголем возможно тератогенное действие, но однократная передозировка в большинстве случаев обходится без последствий. Небольшая вероятность развития врожденных пороков при однократном воздействии ксенобиотика почти никогда не является достаточным основанием для прерывания беременности.

Любое состояние, приводящее к выраженному нарушению обмена веществ у беременной, способно оказать нежелательное влияние на плод. Беременных с острым отравлением следует вести в соответствии с принципами, изложенными в гл. 4, включая обеспечение проходимости дыхательных путей, поддержание дыхания и кровообращения.

Лечение острого отравления вне беременности, как правило, начинается с удаления отравляющего вещества из ЖКТ. Беременность не является противопоказанием для промывания желудка; при выполнении процедуры, как обычно, принимают меры по предотвращению попадания желудочного содержимого в дыхательные пути. Сироп ипекакуаны ранее считался относительно противопоказанным при беременности, поскольку при рвоте повышается как внутригрудное, так и внутрибрюшное давление. В настоящее время его назначение уже не является рутинной процедурой при отравлениях.

Активированный уголь беременным не противопоказан. Особую роль может играть промывание кишечника, в частности при передозировке препаратов железа (см. ниже). Применение полиэтиленгликоля при беременности считается безопасным.

При решении вопроса о назначении антидота прежде всего следует руководствоваться интересами здоровья беременной. Практически все антидоты относятся к категории C по классификации ФДА — то есть информация об их безопасности ограничена. Этанол относится к категории D (доказанный риск), хотя это в большей степени касается его систематического употребления на фоне беременности, чем применения в качестве антидота. Новый препарат выбора при отравлении токсичными спиртами метилпиразол относится к категории C, ацетилцистеин, глюкагон и налоксон — к категории B.

ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ

Многие кормящие женщины принимают рецептурные и безрецептурные лекарственные средства и опасаются вредных последствий для ребенка, связанных с проникновением этих средств в молоко. Опасение вызывает также возможность поступления в молоко ксенобиотиков,

присутствующих в окружающей среде, в том числе на производстве. В каждом случае необходимо ответить на вопрос о том, превышает ли риск воздействия ксенобиотика на ребенка пользу грудного вскармливания.

Количество ксенобиотика, поступающее в молоко из плазмы, определяется фармакокинетическими факторами. Только свободный (не связанный с белком) ксенобиотик может проникать через эпителий альвеол молочной железы. Перенос большинства ксенобиотиков осуществляется путем простой диффузии. Эффективность такого переноса, как и в плаценте, определяется факторами, общими для всех биологических мембран, — молекулярной массой, жирорастворимостью и степенью ионизации вещества.

Суммарный эффект всех физиологических и физико-химических процессов, влияющих на переход ксенобиотика в молоко, выражается с помощью коэффициента распределения молоко/плазма. Чем больше этот коэффициент, тем выше концентрация ксенобиотика в молоке. Однако данный коэффициент не учитывает различия в концентрациях ксенобиотика, обусловленные: 1) повторным или систематическим приемом; 2) разницей между временем кормления грудью и временем приема матерью лекарственного препарата; 3) различной интенсивностью выработки молока в течение суток или даже в течение одного кормления; 4) различиями в сроке (дни, недели или месяцы после родов), на котором измеряют коэффициент распределения; 5) наличием у матери тех или иных заболеваний.

В молоке обнаруживают многие ксенобиотики, в том числе лекарственные средства, компоненты пищи и вещества, содержащиеся в окружающей среде. Некоторые их влияния приведены в табл. 30.3.

ОТРАВЛЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

По приблизительным оценкам, в 8% случаев новорожденным в отделениях интенсивной терапии вводят лекарственные средства в дозах, отличающихся от предписанных — иногда в 10 раз в ту или иную сторону. У 30% новорожденных в отделениях интенсивной терапии могут развиться побочные эффекты, некоторые из которых представляют угрозу для жизни.

Всасывание ксенобиотиков в ЖКТ у новорожденных обычно происходит медленнее, чем у взрослых. Эта задержка может быть связана с пониженной кислотностью желудочного содержимого, замедленной эвакуацией из желудка и коротким временем пассажа по ЖКТ, а также со сниженной активностью ферментов поджелудочной железы. Поскольку общее содержание воды и жира в организме новорожденных отличается от их содержания у взрослых, то и распределение ксенобиотиков может иметь особенности. У доношенного ребенка на долю воды приходится 80% массы тела, тогда как у взрослого — 60%. Жир состав-

Таблица 30.3. Некоторые вещества с возможным неблагоприятным действием при естественном вскармливании

Ксенобиотик	Возможное неблагоприятное действие (применять с осторожностью)
Аминосалициловая кислота	Понос
Амиодарон	Гипотиреоз
Аспирин	Метаболический ацидоз, нарушение агрегации тромбоцитов, сыпь
Ацебутолол, атенолол, надолол, соталол, тимолол	Артериальная гипотония, брадикардия, тахипноэ, цианоз
Бромокриптин	Подавление лактации у матери
Галоперидол	Снижение темпов развития
Клемастин	Сонливость, повышенная возбудимость, отказ от кормления, пронзительный крик, менингизм
Клофазимин	Гиперпигментация кожи
Ламотригин	Возможно достижение терапевтической сывороточной концентрации у ребенка
Литий	Возможно достижение субтерапевтической сывороточной концентрации у ребенка
Метилтиоурацил и пропилтиоурацил, тиамазол	Подавление функции щитовидной железы и образование зоба
Метронидазол, тинидазол	Мутагенные свойства in vitro
Примидон	Седативный эффект, нарушение питания
Сульфапиридин, сульфафуразол	Особая опасность у детей с желтухой или дефицитом Г-6-ФД, а также у больных, недоношенных или испытывающих те или иные стрессовые воздействия детей
Сульфасалазин	Кровавый понос
Тетрациклин	Окрашивание зубов ребенка при длительном приеме препарата матерью
Фениндион	Опасность кровотечений
Фенобарбитал	Седативный эффект, барбитуратный абстинентный синдром после отлучения от груди; метгемоглобинемия
Флуоксетин	Спастические боли в животе, повышенная возбудимость, нарушения питания и сна, замедленная прибавка в весе
Хлорамфеникол	Апластическая анемия, серый синдром
Хлорпромазин	Галакторея у матери; сонливость и заторможенность, снижение темпов развития у ребенка
Циклофосфамид, циклоспорин, доксорубицин, метотрексат	Нейтропения, тромбоцитопения, подавление иммунитета, неизвестное влияние на рост, возможность канцерогенного действия
Циметидин	Антиандрогенный эффект
Эрготамин	Рвота, понос, судороги; подавление секреции пролактина и лактации у матери

American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001; 108:776—789.

ляет около 20% массы тела у доношенного новорожденного и только 3% — у недоношенного. Больший объем жидкости в организме обусловливает повышенный объем распределения некоторых водорастворимых ксенобиотиков, таких как теофиллин и фенобарбитал.

У новорожденных снижено связывание ксенобиотиков с белком: у них более низкое содержание сывороточных белков, меньшее количество рецепторных участков (поэтому они насыщаются при более низких концентрациях ксенобиотика) и сродство этих участков к ксенобиотикам меньше. Печеночный метаболизм у новорожденных медленнее и отличается определенными особенностями, что может обусловливать усиление токсичности некоторых ксенобиотиков. Из-за незрелости системы цитохрома Р450 увеличен $T_{1/2}$ фенитоина, фенобарбитала, теофиллина и ряда других веществ.

В литературе описаны два синдрома, связанные с незрелостью метаболической функции печени. Гаспинг-синдром, который характеризуется конвульсивным дыханием, метаболическим ацидозом, артериальной гипотонией и угнетением ЦНС и иногда приводит к смерти, связывают с бензиловым спиртом — бактериостатическим веществом, добавляемым к растворам для в/в введения. Назначение новорожденным хлорамфеникола в высоких дозах сопряжено с риском серого синдрома. Это обусловлено нарушением конъюгации с глюкуроновой кислотой вследствие незрелости глюкуронилтрансферазы печени (гл. 45 и 31).

Глава 31

Педиатрическая токсикология

Приведенный в гл. 4 общий подход к лечению отравлений применим как к взрослым, так и к детям, однако некоторые проблемы педиатрической токсикологии особенно важны — например, намеренное отравление. Здесь мы рассмотрим основные особенности отравлений у детей.

Американская ассоциация центров отравлений сообщает, что в США у детей и подростков до 19 лет ежегодно происходит около 1,5 миллиона отравлений и на эти возрастные группы приходится 67% от всего числа отравлений. При этом на возраст до 6 лет приходится 53% от всех отравлений у детей и взрослых. Из общего количества отравлений в педиатрической практике на детей младше 6 лет приходится 79% случаев, на детей от 6 до 12 лет — 10% и на подростков от 13 до 19 лет — 11%. Около 11 000 случаев отравлений в год приходится на побочные эффекты лекарственных средств. Они составляют 0,3% общего числа отравлений у детей младшего возраста и 2% — у детей старшего возраста и подростков. Около 56% отравлений у детей обусловлены контактом с повсеместно присутствующими в квартирах ксенобиотиками: моющими средствами, косметикой, растениями, углеводородами и инсектицидами; около 44% вызваны приемом лекарственных средств.

Проглатывание детьми 1—2 лет ксенобиотиков имеет ряд особенностей: 1) оно происходит без суицидальных намерений; 2) обычно внутрь попадает лишь одно вещество; 3) обычно проглоченные вещества не являются токсичными; 4) количество поступившего внутрь вещества обычно невелико; 5) обращение к врачу происходит менее чем через час после события или вскоре после обнаружения факта проглатывания.

Чаще всего отравления происходят в возрасте от 1 года до 3 лет. У детей старше 5 лет случайное отравление — редкость. В возрасте от 5 до 9 лет отравление может быть намеренным, в результате конфликта в семье или попытки самоубийства. У детей старше 9 лет отравление может быть обусловлено попыткой самоубийства или передозировкой психоактивного средства.

Обычно дети проглатывают нетоксичные вещества или безопасное количество токсичных веществ, поэтому нет ничего удивительного в том, что лишь малая доля отравлений сопровождается выраженной клинической картиной.

На долю отравлений приходится около 2,5% в структуре годовой смертности детей и подростков от несчастных случаев. С 1983 по 2003 г. Американская ассоциация центров отравлений сообщила о 508 случаях смерти от отравлений детей младше 6 лет, что составило в среднем около 24 случаев в год.

ФАКТОРЫ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ К СЛУЧАЙНЫМ ОТРАВЛЕНИЯМ

Детство и подростковый возраст — периоды интенсивного роста и развития. Некоторые физические и социальные изменения сопровождаются повышением риска отравления. К 7 мес ребенок в положении сидя может наклониться и дотянуться до предмета, к 9—10 мес большинство детей умеют ползать, к 15 мес — уверенно ходить, активно исследуя окружающий мир. Между 9 и 12 мес у ребенка формируется уверенный захват большим и указательным пальцами, позволяющий подбирать мелкие предметы. В этом возрасте одним из основных способов исследования мира является сосание или жевание предметов, помещенных в рот. Сочетание всех этих трех навыков — способности перемещаться по дому и удаляться из поля зрения взрослых, способности подбирать и удерживать мелкие предметы, а также склонности тянуть эти предметы в рот — создает опасность как аспирации инородных тел, так и отравлений.

По мере развития социальных навыков дети начинают пытаться походить на родителей и могут копировать их поведение — например, прием лекарств, использование жидкости для полоскания рта. Дети узнают от взрослых, что лекарства полезны, когда они болеют. Многие детские препараты подслащены и ароматизированы для улучшения вкуса. Часто сами родители совершают ошибку, поощряя детей пить лекарства словами: «Это совсем как конфеты». Детей время от времени застают за тем, как они «делают чай» из растений или «пиццу» из грибов со двора.

Можно снизить риск отравления ксенобиотиком, сделав его невкусным. Так, непереносимо горькое вещество денатония бензоат добавляется в некоторые жидкие средства бытовой химии, например в стеклоомывающие жидкости или антифризы, чтобы дети не смогли случайно выпить их. Однако в некоторых исследованиях показано, что, хотя эти добавки предотвращают отравление детей старшего возраста, более младшие могут успеть проглотить 1—2 чайные ложки, прежде чем отреагируют на горький вкус. Между тем многие вещества, например метанол, токсичны даже в столь малых количествах. Пока что реальная эффективность денатония бензоата для профилактики отравлений исследована мало.

Проблема случайных отравлений усугубляется наличием на рынке препаратов и токсичных средств, похожих на конфеты или пищевые

продукты. Например, таблетки сульфата железа могут выглядеть как конфеты «M&Ms», витамины для беременных — как конфеты «Good and Plenty»; горючее может продаваться в емкостях, похожих на банки с безалкогольными напитками.

Событием, возможно, наиболее резко сократившим опасность подобных средств для детей, стало принятие в 1970 г. Закона об упаковках для токсичных веществ. Этот закон обязывал упаковывать лекарства и некоторые другие средства в емкости, исключающие доступ детей к содержимому. Именно действию этого закона приписывается значительное снижение заболеваемости и смертности от отравления аспирином и другими контролируемыми ФДА веществами, хотя такая точка зрения оспаривается. Емкости, исключающие доступ детей к содержимому, резко снижают риск случайного отравления, но не обеспечивают полной безопасности — и некоторым детям все же удается их открывать.

Около 80% случайных отравлений детей лекарственными средствами происходит дома, в остальных случаях — у дедушек, бабушек, других родственников, друзей. Препарат обычно принадлежит ребенку или его матери, но зачастую — дедушке или бабушке. Родственники и друзья, не имеющие в доме детей, часто держат лекарства не в недоступных для детей упаковках и могут не соблюдать правил их безопасного хранения.

Нелекарственные вещества, особенно жидкие, такие как пестициды, углеводороды или гидроксид натрия, ни в коем случае не должны храниться в банках для продуктов, бутылках от вина или газированных напитков либо других неспециализированных домашних контейнерах. Не только у детей, но и у взрослых описаны случаи, когда они случайно выпивали из бутылок, хранящихся в холодильнике, гидроксид натрия, цианистый калий или другой яд.

УДАЛЕНИЕ ОТРАВЛЯЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА ИЗ ЖКТ

Этот вопрос подробно обсуждается в гл. 8. Здесь мы лишь подчеркнем несколько важных для лечения отравлений у детей моментов.

При тяжелых отравлениях предпочтительным способом опорожнения желудка часто является его промывание. Дети младшего возраста обычно переносят промывание желудка через толстый зонд диаметром 34F или 28F, однако зонды 28F (а тем более еще меньшего диаметра) могут не позволить удалить крупные таблетки или их фрагменты. Введение орогастрального зонда — неприятная и пугающая процедура для маленького ребенка. Она зачастую сопровождается локальной травмой слизистой, в редких случаях более тяжелыми повреждениями — например, перфорацией пищевода. У многих детей, кроме того, в ответ на введение орогастрального зонда возникает рвота. Промывание желудка должно быть ограничено случаями, в которых риск тяжелого отравления высок, вероятность пользы от вмешательства ощутима, а

риск осложнений при введении зонда невелик. Эта процедура ни в коем случае не может проводиться в виде наказания. У детей со сниженными защитными рефлексами или угнетением сознания промывание желудка проводится на фоне интубации трахеи для защиты дыхательных путей.

Активированный уголь — один из основных элементов лечения отравлений, однако детей редко можно заставить выпить его добровольно. В ряде случаев детей можно перехитрить, поместив активированный уголь в детскую бутылочку или банку от напитка, а также подсластив его соком или сорбитолом. В иных случаях для его введения может потребоваться назогастральный или орогастральный зонд. Зонд может быть тонким, поскольку предназначен не для промывания желудка, однако чем он тоньше, тем труднее ввести в него густую взвесь активированного угля. И введение зонда, и наличие в желудке активированного угля, и действие ксенобиотика, и предшествующий прием рвотных средств могут вызвать у ребенка рвоту, создавая опасность аспирации активированного угля и желудочного содержимого. Чтобы применение активированного угля было безопасным у детей в коме или со сниженными защитными рефлексами, показана предварительная интубация трахеи. Если проглоченное вещество нетоксично, активированный уголь не обязателен.

МЕТОДЫ УСКОРЕНИЯ ЭЛИМИНАЦИИ

Ускорить элиминацию при тяжелом отравлении метанолом, этиленгликолем, салицилатами, литием и теофиллином можно с помощью гемодиализа или гемосорбции на активированном угле, в зависимости от конкретного вещества. Эти процедуры у новорожденных и детей младшего возраста проводятся в специализированных центрах, располагающих обученным персоналом. Наибольшую сложность при этом представляет обеспечение надежного сосудистого доступа.

В отдельных случаях для ускорения элиминации проводится обменное переливание крови, особенно при невозможности многократного введения активированного угля, плохой адсорбции ксенобиотика активированным углем или недоступности специализированных педиатрических отделений гемодиализа и гемосорбции.

ОСОБЕННОСТИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ КСЕНОБИОТИКОВ У ДЕТЕЙ

Вещества, токсичные или смертельные в небольших количествах

Даже проглотив небольшое количество такого вещества, дети могут получить большую дозу токсина в расчете на массу тела. Существует

ряд веществ, способных при приеме всего лишь одной таблетки или чайной ложки вызвать тяжелое отравление или даже смерть. Некоторые из них перечислены в табл. 31.1.

Таблица 31.1. Ксенобиотики, способные в небольших дозах вызвать тяжелое отравление у детей

Антагонисты кальция (длительного действия)	Метилсалицилат
Бензокаин	Опиоиды (метадон, кодеин, оксикодон)
Бета-адреноблокаторы (длительного действия)	Сахаропонижающие средства (производные сульфанилмочевины)
Дифеноксилат/атропин	Теофиллин
Ингибиторы МАО	Трициклические антидепрессанты
Камфора	Фенотиазины
Клонидин	Хинин и хлорохин
Метанол	Этиленгликоль
	H_1-блокаторы

Вещества с отсроченным токсическим действием

Некоторые вещества требуют особого внимания, так как их эффекты могут проявиться лишь через значительное время. Наиболее известные примеры таких веществ — дифеноксилат/атропин, производные сульфанилмочевины (например, глипизид), формы длительного действия многих препаратов (например, антагонистов кальция).

Вещества, вызывающие необычные реакции

Производные имидазолина

Производные имидазолина тетризолин, оксиметазолин, ксилометазолин и нафазолин — безрецептурные симпатомиметики, использующиеся как сосудосуживающие средства, уменьшающие отек слизистой носа и конъюнктивы (гл. 50). Клонидин — производное имидазолина, применяющееся при артериальной гипертонии и при опиоидном абстинентном синдроме (гл. 60). У детей младшего возраста эти препараты могут вызвать угнетение ЦНС, дыхания, брадикардию, миоз и артериальную гипотонию. Предполагается, что в основе этих эффектов лежит стимуляция центральных α_2-адренорецепторов и имидазолиновых рецепторов. По некоторым данным, налоксон предотвращает ряд центральных эффектов клонидина, однако сообщений об эффективности налоксона при отравлении другими производными имидазолина не найдено (гл. 60).

Этанол

Этанол — основная составляющая алкогольных напитков и важный компонент многих жидких домашних средств: жидкостей для полоска-

ния рта, ванильных ароматизаторов, парфюмерии. У детей отравление этанолом помимо всем известного седативного и снотворного эффекта сопровождается гипогликемией в результате угнетения глюконеогенеза. Порогового уровня этанола в крови, ниже которого гипогликемия не развивается, не найдено (гл. 48 и 75).

ОШИБКИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Со времени публикации в 1999 г. сообщения Института медицины Национальной академии наук внимание к ошибкам медикаментозного лечения неуклонно растет. Исследования в этой области в основном касаются взрослых (гл. 134), но эта проблема существует и у детей.

Согласно отчету Американской ассоциации центров отравлений от 2003 г., за этот год было зарегистрировано около 115 000 обращений в центры отравлений, касающихся ошибок медикаментозного лечения детей и подростков, что составило около 7% всех обращений; 1139 из этих ошибок были расценены как ятрогенные. В недавнем отчете Американской ассоциации центров отравлений приведены данные о 34 ошибках медикаментозного лечения с летальными исходами, что составило 7% всех смертей детей и подростков, зарегистрированных Ассоциацией. Лишь 5% обращений, касающихся детей младшего возраста, были связаны с ошибками медикаментозного лечения, но эти ошибки явились причиной около 19% смертей. При этом у подростков ошибками медикаментозного лечения были обусловлены 9% обращений, но лишь 2% смертей.

НАМЕРЕННОЕ ОТРАВЛЕНИЕ

Намеренное отравление — редкая, но опасная форма жестокого обращения с детьми. Выделено несколько типов намеренного отравления детей в зависимости от мотивов действия взрослых: 1) недифференцированное жестокое обращение с ребенком, пренебрежение нуждами ребенка, импульсивные действия в состоянии аффекта; 2) симуляция заболевания родителями (делегированный синдром Мюнхгаузена); 3) психоз у одного из родителей; 4) благие побуждения или необычные методы воспитания; 5) комплекс Медеи, или отравление ребенка с целью отомстить супругу.

Мысль о намеренном отравлении обычно возникает лишь в тех редких случаях, когда ребенок умирает и производится аутопсия, сделано развернутое токсикологическое обследование или анамнез заболевания явно подозрителен. Зачастую у детей с обнаруженным позднее отравлением первоначальным диагнозом был сепсис, менингит, эпилепсия, внутричерепное кровоизлияние, гастроэнтерит, апноэ, критическое состояние неясной этиологии или какое-либо метаболическое расстройство. Описаны случаи отравления детей не только лекарст-

венными средствами, но и другими веществами: солью, перцем, водой, кофеином, этиленгликолем, растениями, средствами народной медицины. При намеренном отравлении детей смертность может достигать 20—30% (при случайном отравлении — гораздо меньше 1%). Отравление может сочетаться с другими формами жестокого обращения, внешние признаки которого можно обнаружить приблизительно у 20% отравленных детей.

При симуляции заболевания у ребенка, или делегированном синдроме Мюнхгаузена, один из родителей (обычно мать) выдумывает анамнез несуществующей болезни или вызывает у ребенка ее симптомы. Причиной обычно является психическое заболевание родителя, которое может включать и собственно синдром Мюнхгаузена. Не всегда легко провести четкую границу между делегированным синдромом Мюнхгаузена и намеренным отравлением ребенка с целью причинить ему вред или убить, и данное состояние считается формой жестокого обращения с ребенком вне зависимости от мотивов. Существуст ряд признаков, позволяющих заподозрить делегированный синдром Мюнхгаузена (табл. 31.2).

При любом случае отравления ребенка необходимо исключать жестокое обращение с ним. Признаки возможного намеренного отравления следующие: 1) возраст ребенка менее года; 2) запутанный анамнез заболевания или странная клиническая картина; 3) наличие отравлений в анамнезе у самого ребенка или у его братьев и сестер; 4) наличие

Таблица 31.2. Признаки, указывающие на симуляцию заболевания у ребенка родителями (делегированный синдром Мюнхгаузена)

1. Постоянное или рецидивирующее заболевание, не поддающееся объяснению.
2. Анамнез заболевания и результаты обследования не соответствуют состоянию ребенка.
3. Клиническая картина заставляет врача отметить, что он «не видел прежде ничего подобного».
4. Симптомы заболевания исчезают после отлучения ребенка от родителей.
5. Родители уделяют ребенку чрезвычайное внимание, отказываясь покинуть его палату даже на несколько минут.
6. Родители завязывают тесное знакомство с персоналом больницы.
7. Родители менее обеспокоены состоянием ребенка, чем врач.
8. Лечение сопровождается проблемами — венозные катетеры часто выпадают, назначенные препараты вызывают рвоту.
9. Предположительный диагноз является редким заболеванием.
10. «Судороги» происходят в отсутствие медперсонала, и, со слов, любое лечение оказывается неэффективным.
11. У родителей отягощен анамнез жизни, особенно со стороны психических заболеваний.
12. Родители работают или работали в системе здравоохранения.

Meadow R: Munchhausen syndrome by proxy. Arch Dis Child 1982; 57:92—98.

редкого или неуточненного расстройства в анамнезе; 5) апноэ, судороги неясного происхождения, критическое состояние; 6) прием маленьким ребенком большого количества ксенобиотика; 7) прием маленьким ребенком нескольких веществ; 8) наличие в организме алкоголя или наркотиков; 9) отравление веществом, к которому ребенок не должен был получить доступ самостоятельно; 10) «случайный прием» отравляющего вещества ребенком школьного возраста; 11) наличие в анамнезе травм и жестокого обращения; 12) синдром внезапной детской смерти или смерть от неясной причины. Однако существует и риск принять за отравление какое-либо редкое заболевание. Так, редкое наследственное нарушение обмена аминокислот — метилмалоновая ацидемия — однажды было принято за отравление этиленгликолем из-за сходности хроматографического изображения пропионовой кислоты, накапливающейся в крови при этом заболевании, и этиленгликоля.

Глава 32

Гериатрическая токсикология

Население развитых стран неуклонно стареет. В США наряду с увеличением доли лиц старше 65 лет среди населения в целом (12%) нарастает и их доля среди больных, обращающихся за медицинской помощью. На больных старше 65 лет приходится 43% всех обращений в приемные отделения и 48% всех случаев перевода из приемных отделений в БИТ. Хотя на долю пожилых приходится лишь небольшая часть от общего числа отравлений, летальность отравлений в данной группе самая высокая. По данным центров отравлений за 2003 год, коэффициент смертности (отношение числа смертей к числу отравлений) нарастал пропорционально возрасту больных и оказался наибольшим в возрастной группе от 80 лет и старше. В табл. 32.1 перечислены лекарственные средства, чаще всего вызывающие отравления у пожилых.

Клинические проявления отравлений у пожилых могут быть отсрочены и носить нетипичный характер (например, падения).

Таблица 32.1. Лекарственные средства, чаще всего вызывающие отравления у пожилых[a]

Антикоагулянты	Сердечно-сосудистые средства
Антидепрессанты	Антагонисты кальция
Магнийсодержащие антациды	Бета-адреноблокаторы
Магнийсодержащие и фосфатсодержащие слабительные	Дигоксин
Нейролептики	Опиоиды
Салицилаты и другие НПВС	Транквилизаторы и снотворные
	Холинолитики

[a] Одновременное применение многих лекарственных средств повышает риск отравления вследствие разнообразных лекарственных взаимодействий.

ПРЕДНАМЕРЕННЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ С ЦЕЛЬЮ САМОУБИЙСТВА

Вероятность самоубийства с возрастом постепенно увеличивается, особенно среди мужчин белой расы. Молодые женщины предпринимают попытки самоубийства чаще, чем мужчины, однако с возрастом это соотношение становится все меньше, и в старших возрастных группах мужчины пытаются покончить с собой несколько чаще (гл. 18).

В США лекарственные отравления являются причиной лишь 3% самоубийств, совершенных пожилыми мужчинами. Среди женщин на долю лекарственных отравлений, как и на долю огнестрельных ранений, приходится по 25% от всех реализованных попыток самоубийства. Если же принимать в расчет вдыхание ядовитых веществ, то окажется, что у пожилых женщин на долю отравлений приходится больший процент реализованных попыток самоубийства, чем на долю огнестрельных ранений.

НЕПРЕДНАМЕРЕННЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Побочное явление при медикаментозном лечении — это «вред, нанесенный организму в связи с приемом лекарственного препарата». Это определение включает реакции, возникшие как вследствие ненадлежащего применения препарата, например при ошибке в назначениях, так и в результате надлежащего применения. Риск непреднамеренных отравлений и других побочных явлений у пожилых выше, чем у молодых: отравления у пожилых регистрируются существенно реже, но частота побочных явлений, напротив, с возрастом неуклонно растет. Кроме того, у пожилых они часто бывают более серьезными. Тяжелые побочные явления, к которым относят те, что приводят к смерти, госпитализации, удлинению сроков пребывания в стационаре, а также стойкой или тяжелой инвалидности, наиболее распространены среди лиц от 85 лет и старше.

Вероятность побочных явлений тем выше, чем большее количество лекарственных средств прописывают больному. Пожилые принимают больше рецептурных и безрецептурных препаратов, чем больные любых других возрастов. Усложнение схемы медикаментозного лечения снижает вероятность ее соблюдения, увеличивает частоту ошибок при приеме препаратов и риск клинически значимых лекарственных взаимодействий. Эти взаимодействия также могут приводить к побочным явлениям, хотя иногда такую причинную связь выявить трудно. Заболевания органов-мишеней или других органов могут изменять чувствительность к лекарственным средствам, приводя к развитию побочных явлений даже тогда, когда больной принимает стандартную или привычную дозу препарата.

Еще один фактор — недостаточная осведомленность врача об особенностях лечения пожилых. Усугубляется это тем, что применение новых лекарственных средств у пожилых зачастую недостаточно изучено (гл. 133).

Заболеваемость и смертность, обусловленные побочными явлениями у пожилых, можно было бы снизить, если бы лекарственные средства изучались в условиях повышенного риска, приближенных к тем, что обычно имеют место в пожилом возрасте. Если бы в фармакокинетиче-

ских исследованиях были выявлены группы риска, то можно было бы выработать рекомендации по назначению больным из таких групп максимальные безопасные дозы лекарственных средств, что теоретически должно было бы снизить риск для данных больных. Из-за побочных явлений ФДА стало требовать от производителей новых лекарственных средств данные об эффективности и безопасности применения этих средств в особых группах населения, в том числе у пожилых.

Бесконтрольное использование безрецептурных, гомеопатических и фитопрепаратов может привести к тяжелым побочным явлениям. Применение лекарственных средств с истекшим сроком годности и снятых с пройзводства — еще одна проблема, актуальная для пожилых людей, которые часто десятилетиями хранят препараты у себя дома. Случается, что больные не хотят переходить на прием другого препарата или же сменяющиеся лечащие врачи продолжают назначать один и тот же препарат без должной персоценки состояния больного.

ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ ПСИХОАКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Злоупотребление психоактивными веществами у пожилых отмечается относительно редко, однако в определенных клинических ситуациях пренебрегать его возможностью нельзя. Среди лиц старше 65 лет наибольшее число случаев злоупотребления приходится на алкоголь. Злоупотребление алкоголем или другими психоактивными веществами может быть давней привычкой, однако некоторые впервые начинают принимать такие вещества в 60—70 лет.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

У пожилых отмечаются некоторые возрастные особенности фармакокинетики (табл. 32.2). Наиболее значимая и постоянная такая особенность — ухудшение функции почек. Между 30 и 80 годами жизни СКФ снижается в среднем на 50%, хотя, по данным многолетних исследований, примерно у трети пожилых таких возрастных изменений нет. СКФ невозможно с точностью оценить по сывороточной концентрации креатинина, поскольку мышечная масса, основной источник последнего, с возрастом уменьшается; следовательно, в пожилом возрасте сывороточная концентрация креатинина может не повышаться даже при значительном нарушении СКФ. Напротив, клиренс креатинина, рассчитанный с помощью обычно используемых формул, хорошо отражает СКФ.

У пожилых снижаются масса печени и печеночный кровоток, что приводит к уменьшению захвата печенью ксенобиотиков. Процессы конъюгации в печени не претерпевают существенных возрастных на-

Таблица 32.2. Особенности фармакокинетики у лиц пожилого возраста

	Молодые	Пожилые	Особенности
Жир, % массы тела	15	30 (↑)	↑ Vp жирорастворимых лекарственных средств (амитриптилин, диазепам)
Внутриклеточная жидкость, % массы тела	42	30 (↓)	↓ Vp водорастворимых лекарственных средств
Мышечная ткань, % массы тела	17	12 (↓)	↓ Vp лекарственных средств, распределяющихся в безжировых тканях (парацетамол, кофеин, дигоксин, этанол)
Альбумин, г%	4	↓ При острых или хронических заболеваниях	↑ Свободной фракции лекарственного средства, если его степень связывания с альбумином > 90%, особенно при передозировке; необходимы поправки при трактовке сывороточной концентрации препарата
Печень	Норма	↓ Размеров ↓ Печеночного кровотока	Печеночные ферменты не обладают прогностической ценностью; возможно накопление лекарственных средств, преимущественно выводимых печенью (пропранолол, триазолам)
Почки	Норма	↓ Почечного кровотока ↓ СКФ ↓ Канальцевой секреции	Накопление лития, аминогликозидов, N-ацетилпрокаинамида, ингибиторов АПФ, циметидина, дигоксина

Vp — объем распределения.

Mayersohn M: Special pharmacokinetic considerations in the elderly. In: Evans WE, Schentag JJ, Justo WJ, eds: Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring, 3rd ed. Vancouver, WA, Applied Therapeutics, 1992, pp. 1—43; and Fox FJ, Auestad A: Geriatric emergency clinical pharmacology. Emerg Med Clin North Am 1990; 8:221—239.

рушений. Ксенобиотики, подвергающиеся в печени окислению, у пожилых элиминируются медленнее, но основную роль в этом может играть замедление выведения метаболитов почками. При этом продукты окислительного метаболизма значительно чаще бывают биологически активны, чем продукты конъюгации.

С возрастом происходит снижение мышечной массы и общего объема воды в организме, а также увеличивается отношение жира к мышечной массе. Это приводит к повышению объема распределения жирорастворимых лекарственных средств. В результате достижение стационарного состояния может быть отсрочено, а максимальный эффект и

токсические проявления могут наблюдаться позже ожидаемого. Объем распределения водорастворимых лекарственных веществ, таких как этанол, напротив, снижен. Запасы белка с возрастом сокращаются за счет уменьшения мышечной массы и замедления белкового синтеза. Уменьшение содержания белка в сыворотке приводит к увеличению свободной или активной фракции лекарственных средств, характеризующихся высокой степенью связывания с белками.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФАРМАКОДИНАМИКИ

Возрастные изменения реакций на лекарственные средства могут быть обусловлены и фармакодинамическими факторами. В основном возрастные физиологические изменения в органах-мишенях или в других органах вызывают повышение чувствительности к лекарственным средствам, хотя к некоторым препаратам возможно и снижение чувствительности. Например, есть данные о том, что с возрастом снижается чувствительность β-адренорецепторов, что должно приводить к уменьшению реакции как на β-адреностимуляторы, так и на β-адреноблокаторы (хотя клинический опыт показывает, что у пожилых как терапевтические, так и побочные и токсические эффекты этих препаратов не изменены). Под действием лекарственных средств могут выявляться или усугубляться многие существующие у пожилых нарушения (табл. 32.3).

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Решения о тактике ведения пожилых больных должны выноситься с учетом вышеупомянутых принципов. Методы удаления отравляющего вещества из ЖКТ те же, что и у молодых. Поскольку пожилые чаще страдают запорами, при многократном введении активированного угля следует обращать особое внимание на моторику ЖКТ. Наличие у больных сердечной или почечной недостаточности в клинически выраженной или бессимптомной стадии может повысить вероятность отека легких при введении бикарбоната натрия. При отравлении литием или теофиллином у пожилых чаще приходится прибегать к гемодиализу или гемосорбции, так как при снижении СКФ элиминация этих препаратов замедляется.

Способы предупреждения непреднамеренных отравлений у больных с интеллектуальными или сенсорными нарушениями такие же, как у детей младшего возраста. Опасные вещества и посторонние лекарственные средства надлежит надежно спрятать. Больному или его опекуну следует предложить отдать лечащему врачу все препараты в оригинальной упаковке, с тем чтобы он выдавал их в небольшом количестве. Такие препараты, как антидепрессанты, иногда приходится от-

Таблица 32.3. Патофизиологические нарушения у пожилых, усугубляемые приемом лекарственных средств

Нарушение	Лекарственное средство	Вероятный исход
Аденома предстательной железы	Холинолитики, трициклические антидепрессанты, дизопирамид	Задержка мочи
Атрофический гастрит	Салицилаты и другие НПВС	Желудочное кровотечение
Болезнь Паркинсона	Нейролептики, метоклопрамид	Паркинсонизм
Венозная недостаточность	Антагонисты кальция, другие лекарственные средства	Отеки
Деменция	Транквилизаторы, холинолитики и многие другие лекарственные средства	Спутанность сознания
Заболевания сердца	Тиазолидиндионы	Острая сердечная недостаточность
Нарушение функции барорецепторов, венозная недостаточность	Нейролептики, диуретики, трициклические антидепрессанты	Ортостатическая гипотония
Нарушение функции мочевого пузыря	Диуретики	Недержание мочи
Нарушения терморегуляции	Нейролептики	Гипо- или гипертермия
Нарушения функции синусового или АВ-узла	Бета-адреноблокаторы, дигоксин, дилтиазем, верапамил	Брадикардия
Неподвижность, стерильность кишечника	Холинолитики, опиоиды	Запор
Повышение секреции АДГ	Нейролептики, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Гипонатриемия
Снижение секреции андрогенов у мужчин	Дигоксин, спиронолактон	Гинекомастия

пускать в количестве не больше недельной дозы или заменять на более безопасные аналоги. Иногда бывает необходимо, чтобы каждую дозу препарата выдавал опекун.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

При обследовании пожилых больных в приемном покое на предмет отравлений или тяжелых нежелательных лекарственных реакций следует тщательно сопоставить необходимость в госпитализации, продикто-

ванную интересами нуждающегося в уходе больного, с известными факторами риска пребывания пожилых лиц в стационаре. Врач должен активно выявлять определенные ситуации, при которых госпитализация обязательна: жестокое обращение со стариком (последнее можно заподозрить, например, по частым необъяснимым падениям), наличие у больного психических отклонений, передозировка препаратов длительного действия.

Имеющиеся у больного психические отклонения могут потребовать тщательного наблюдения в условиях стационара. Пожилым со спутанностью сознания или ограниченной подвижностью иногда ошибочно приписывают стойкую инвалидность. В то же время старение не обязательно сопровождается функциональными нарушениями. Многие больные глубоко преклонного возраста психически адекватны, физически крепки и не нуждаются в постороннем уходе.

При передозировке препаратов длительного действия необходимо установить постоянное наблюдение. Важно помнить, что у пожилых действие некоторых лекарственных средств может быть существенно растянуто по времени.

Глава 33

Судебно-медицинская токсикология

Задача судебно-медицинской токсикологии — посмертное выявление, количественное определение и исследование распределения в тканях отравляющего вещества. Судебно-медицинский эксперт должен ответить на вопрос, оказывал ли обнаруженный посмертно ксенобиотик токсическое воздействие на организм и имел ли он отношение к смерти человека. При этом следует иметь в виду, что за время, прошедшее от момента смерти до проведения аутопсии, концентрация ксенобиотика по ряду причин может измениться.

РОЛЬ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОГО ЭКСПЕРТА

Действие яда как причина смерти — проблема, имеющая многовековую историю. Сегодня в США юридическое заключение о смерти является сферой ответственности коронеров или судебно-медицинских экспертов, в зависимости от штата или округа. В 19 штатах юридическое заключение о смерти выносят почти исключительно судебно-медицинские эксперты.

При аутопсии прежде всего определяют причину смерти, то есть вызвавшее смерть воздействие или заболевание. Например, обнаружение цианида дает достаточно оснований утверждать, что причиной смерти является остановка дыхания и кровообращения в результате отравления. Далее на основании всех имеющихся данных устанавливают категорию смерти, то есть относят ее к насильственной или ненасильственной. Так, цианид — это внешний повреждающий фактор, поэтому смерть при отравлении им является насильственной. Насильственная смерть, в свою очередь, подразделяется на три рода: несчастный случай (смерть в результате неумышленного воздействия), самоубийство (умышленное лишение себя жизни) и убийство (умышленное лишение жизни другого лица).

Определение категории и рода смерти имеет важные юридические и иные последствия. В случае убийства дальнейшее следствие уже проводят представители правоохранительных органов. Установление факта самоубийства не только наносит психическую травму родственникам самоубийцы, но и отменяет обязательства выплат по договору страхования жизни. Если же смерть вызвана несчастным случаем, то выплаты, напротив, могут быть увеличены. Обнаружение в посмертной пробе наркотиков может сильно повлиять на иск к администрации при расследовании несчастного случая на производстве.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Как правило, образцы для токсикологического исследования получают во время аутопсии. Судебно-медицинский эксперт принимает решение о необходимости аутопсии, в том числе и без согласия родственников погибшего. В некоторых случаях, когда аутопсия не требуется или у родственников есть законные основания для отказа от нее, берут только образцы биологических жидкостей. Перечень ксенобиотиков, подлежащих выявлению в посмертном материале, существенно различается в зависимости от местных законов.

РАЗРУШЕНИЕ ТКАНЕЙ И ПОСМЕРТНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Во время первого этапа разрушения тканей — аутолиза — происходит высвобождение клеточных ферментов и нарушается целость клеток. Химические вещества проходят через ставшую проницаемой клеточную мембрану в соответствии с их концентрационными градиентами. В эритроцитах продолжается гликолиз с образованием молочной кислоты до тех пор, пока не истощатся внутриклеточные запасы глюкозы. Аутолиз завершается выходом внутриклеточных ионов и белков в кровь и развитием ацидоза крови и тканей.

Следующим этапом является гниение. Оно происходит под воздействием бактерий, как правило, происходящих из кишечника или дыхательных путей. Если человек умер в сухом и жарком месте (например, в пустыне), тело может высохнуть так быстро, что гниение не происходит (мумификация). При низких температуре и содержании кислорода, например, глубоко под водой, гниение замедляется. Разрушение жировой ткани в отсутствие кислорода приводит к образованию белого воскообразного вещества, называемого жировоском. Если незащищенные останки поедают насекомые и другие животные, говорят об антропофагии.

Естественное разрушение тканей можно предотвратить с помощью химической обработки — бальзамирования. Существует несколько способов его проведения. Обычно из кровяного русла откачивают кровь и заменяют ее бальзамирующей жидкостью, предотвращающей разложение тканей лица и (или) других органов. В полости тела также вводят бальзамирующую жидкость. Внутренние органы могут либо сохраняться, либо удаляться.

ОБРАЗЦЫ ДЛЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Обычно, если нет особых оснований подозревать определенную причину смерти, токсикологическому исследованию подлежит стандартный набор: образцы крови, желудочного содержимого, желчи, мочи, иногда таких внутренних органов, как печень или головной мозг, реже

стекловидное тело. Если больной умер в больнице, образцы, полученные до смерти, могут быть также доступны для анализа.

Кровь

Из-за посмертного лизиса клеток говорят о концентрации вещества в крови (но не в плазме). Кровь обычно берут из подключичных или бедренных сосудов.

Стекловидное тело

Из-за малого числа сосудов и клеток разложение ткани стекловидного тела происходит значительно медленнее, чем крови.

Моча

Образец мочи берут при аутопсии; в нем выявляют вещества, выводимые через почки, и их метаболиты. Поскольку в мочевом пузыре не протекают метаболические процессы, концентрации ксенобиотиков в таком образце соответствуют прижизненным.

Желудочное содержимое

Оценивают цвет и запах желудочного содержимого, наличие или отсутствие в нем остатков таблеток, частиц пищи, активированного угля и других чужеродных материалов.

Внутренние органы и другие источники

Для определения концентрации антибиотиков могут быть использованы такие органы, как печень или головной мозг, а также другие источники: волосы, ногти, мышечная ткань, плевральная жидкость, кровь из внутричерепных сосудов.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ОСТАНКОВ НАСЕКОМЫМИ

Разлагающиеся или подвергшиеся воздействию насекомых останки исследуют на наличие частей тела насекомых и продуктов их жизнедеятельности. Приняв во внимание стадию жизненного цикла насекомого, внешние условия и время года, судебно-медицинский эксперт может предположительно установить время наступления смерти. Уже через несколько часов от останков начинает исходить очень слабый запах, привлекающий трупных мух вида Calliphoridae. Личинки, питающиеся разлагающимися тканями, могут быть исследованы на наличие токсинов.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОСМЕРТНЫХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Перед судебно-медицинским экспертом стоит сложная задача — оценить, какие клинические эффекты вызвал ксенобиотик к моменту

смерти. Для этого используют данные истории болезни, результаты аутопсии и токсикологических анализов. За время от смерти до исследования концентрации ксенобиотиков в тканях и жидкостях могут меняться. Этот процесс зависит от многих факторов, которые можно подразделить на три основные группы (табл. 33.1): связанные с ксенобиотиком, связанные с умершим и связанные с проведением аутопсии.

Факторы, связанные с ксенобиотиком

Посмертное перераспределение

Концентрация ксенобиотика в крови, полученная после аутопсии, может быть выше, чем в момент смерти, если происходит его посмертное перераспределение. Чаще всего это происходит с веществами, проникающими во многие ткани организма: при разложении тканей молекулы ксенобиотика, находившиеся внутри клеток, выходят во внеклеточную среду.

Посмертный метаболизм

Реже случается, что концентрация ксенобиотика снижается из-за его посмертного метаболизма.

Стадия всасывания и распределения

В момент смерти попавший в организм ксенобиотик может находиться на различных стадиях всасывания и распределения, что наряду с други-

Таблица 33.1. Факторы, влияющие на интерпретацию посмертной концентрации ксенобиотика

Факторы, связанные с ксенобиотиком
Фармакокинетические факторы
Стадия всасывания и распределения в момент смерти
Посмертное перераспределение
Посмертный метаболизм
Фармакодинамические факторы
Предполагаемая клиническая картина
Взаимодействия ксенобиотиков
Стабильность ксенобиотика
Во время разложения тела
В процессе сохранения тела
Факторы, связанные с умершим
Сопутствующие заболевания
Толерантность
Генетический полиморфизм
Факторы, связанные с проведением аутопсии
Время после смерти: состояние разложения или сохранения тела
Выявленные при аутопсии сопутствующие состояния
Характер материала
Место взятия материала
Работа с материалом и его хранение
Прочие факторы
Применяемые лабораторные методы
Свидетельства с места происшествия
Литературные данные о концентрациях в тканях

ми принципами фармакокинетики следует учитывать при интерпретации данных о его концентрации в образце. Если посмертные метаболизм и перераспределение вещества незначительны, то стадию всасывания и распределения можно определить, сравнивая содержание ксенобиотика в разных жидкостях и внутренних органах.

Стабильность ксенобиотика

Под стабильностью ксенобиотика понимают его способность сохранять целость молекулы несмотря на разрушение тканей, условия хранения или присутствие консервантов.

Взаимодействия между ксенобиотиками

Химическая реакция между выявляемым ксенобиотиком и введенным посмертно веществом, например, входящим в состав бальзамирующей жидкости, может привести к искажению результатов исследования.

Предполагаемая клиническая картина воздействия ксенобиотика

Для того чтобы ксенобиотик был признан причиной смерти, нужно, чтобы данные аутопсии соответствовали клинической картине, вызываемой его воздействием. При этом необходимо учитывать фармакокинетические и фармакодинамические последствия возможного взаимодействия разных ксенобиотиков, например этанола и бензодиазепина.

Факторы, связанные с умершим

Сопутствующие заболевания

Изучение истории болезни и учет сопутствующих заболеваний может помочь объяснить те или иные клинические эффекты, вызванные ксенобиотиком. При некоторых клинических состояниях в организме могут образовываться вещества, способные повлиять на результаты посмертных исследований.

Толерантность

Толерантность — это приобретенное состояние, при котором для достижения эффекта необходимы все большие концентрации ксенобиотика. Возможность этого важно учитывать при посмертном обнаружении опиоидов, этанола, транквилизаторов и снотворных препаратов.

Фармакогенетические факторы

Полиморфизм экспрессии генов некоторых метаболических ферментов может влиять на индивидуальную реакцию на ксенобиотик.

Факторы, связанные с проведением аутопсии

Степень разложения

На определенной степени разложения останков ксенобиотики могут выходить из органов, где они скапливаются (желудок, мочевой пузырь), в прилежащие ткани и кровеносные сосуды, тем самым изменяя концентрации в них.

Работа с останками

Неправильное обращение с останками может привести к артефактам. Так, предохраняющие от разложения вещества, содержащие ионы металлов, в настоящее время запрещены, так как их использование приводит к ошибке при установлении отравления этими металлами.

Данные аутопсии

Анатомические данные, полученные во время аутопсии, при отравлениях ксенобиотиками часто бывают неспецифичны. В некоторых случаях может быть получена дополнительная или подтверждающая информация, например о большом количестве непереваренных таблеток в желудке.

Артефакты, связанные со взятием образца

При интерпретации результатов токсикологического исследования необходимо знать, откуда именно взят образец: часто концентрации ксенобиотиков в образцах крови, взятых из разных мест, различаются. Так, кровь из бедренных сосудов содержит глюкозу в меньшей концентрации, что является результатом посмертного гликолиза; в крови, взятой из правых камер сердца, концентрация глюкозы, напротив, выше из-за распада гликогена печени. Если есть возможность, нужно исследовать несколько взятых из разных мест образцов и сопоставить результаты.

Прочие факторы

Следует иметь в виду, что формулы расчета концентраций и доз, рассчитанные для живых людей, не обязательно подходят для данных посмертных анализов. Хотя в судебной медицине существуют общие стандарты, методики забора образцов и лабораторных исследований могут отличаться.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОРГАНОВ БОЛЬНЫХ, УМЕРШИХ ОТ ОТРАВЛЕНИЯ, ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Некоторые ксенобиотики, способные проникнуть в ЦНС, могут вызвать смерть мозга. Однако органы умершего, при поддержании тела в физиологических условиях, могут быть использованы для трансплан-

Таблица 33.2. Состояния, клинически сходные со смертью мозга

Синдром Гийена—Барре	Отравления
Гипогликемия	Амитриптилин
Гипотермия	Ингаляционные анестетики
Кровоизлияние в варолиев мост	Соли висмута
Бешенство	Тетродотоксин
	Транквилизаторы и снотворные
	Барбитураты
	Бензодиазепины
	Мепробамат
	Хлоралгидрат
	Трихлорэтилен

Таблица 33.3. Критерии смерти мозга

Отсутствие других причин данного клинического состояния (например, гипотермии)

Действие токсичного вещества как непосредственная причина данного клинического состояния отвергнуто

Кома: отсутствие двигательной реакции на болевые стимулы

Отсутствие стволовых рефлексов:

— зрачковых реакций на свет; зрачки в среднем положении (4—6 мм);

— роговичных рефлексов;

— отрицательные холодовая проба и проба кукольных глаз;

— рвотного рефлекса;

— кашля при отсасывании содержимого трахеи;

— сосательного и поискового рефлексов

Отрицательная проба на остановку дыхания

Отсутствие дыхательных движений при p_aCO_2, равном 60 мм рт. ст. (превышающем нормальный уровень на 20 мм рт. ст.)

Период времени между двумя обследованиями, в зависимости от возраста

До 2 мес — 48 ч	От 1 до 18 лет — 12 ч
От 2 мес до 1 года — 24 ч	18 лет и старше — не регламентирован

Подтверждающие исследования

До 2 мес — 2 исследования	От 1 до 18 лет — не регламентировано
От 2 мес до 1 года — 1 исследование	18 лет и старше — не регламентировано

В число подтверждающих исследований входят:

Церебральная ангиография

ЭЭГ

Сцинтиграфия головного мозга

Транскраниальное доплеровское исследование мозгового кровотока

Wijdicks EF: The diagnosis of brain death. N Engl J Med 2001; 344:1215—1221.

тации. Чрезвычайно важно установить возможность посмертного донорства как можно быстрее: после гибели мозга жизнеспособность тканей, используемых для трансплантации, быстро падает. В случае если действие ксенобиотика вызывает клиническую картину, похожую на смерть мозга (табл. 33.2), возникают дополнительные сложности.

Как только смерть мозга зафиксирована (табл. 33.3), трансплантолог, получив согласие родственников умершего, определяет, какие органы наиболее пригодны для трансплантации, и принимает меры для поддержания их в условиях, максимально близких к физиологическим. Описаны многочисленные успешные случаи трансплантации органов больных, умерших от отравления многими ксенобиотиками (табл. 33.4).

В одном из исследований годичная выживаемость трансплантированных органов, полученных от умерших в результате отравления больных, составляла 75%. При использовании органов от доноров, не подвергшихся отравлению, выживаемость примерно такая же. Причиной неудачной трансплантации обычно бывают отторжение трансплантата, сепсис, технические ошибки, но не влияние ксенобиотика.

Таблица 33.4. Успешная трансплантация органов, взятых после отравления

Орган	Отравляющее вещество
Роговица[a]	Бродифакум, цианид
Сердце	Бензодиазепины, β–адреноблокаторы, бродифакум, глибенкламид, декстропропоксифен, инсулин, карбамазепин, клометиазол, мепробамат, метанол, окись углерода, парацетамол, сердечные гликозиды, тиоцианат, флуразепам, фосфорорганические соединения, цианиды, этанол
Почка[a]	Бродифакум, метанол, окись углерода, парацетамол, трициклические антидепрессанты, цианиды, этиленгликоль
Печень	Бродифакум, метанол, окись углерода, трициклические антидепрессанты, цианиды, этиленгликоль
Легкое	Бродифакум, метанол, окись углерода
Поджелудочная железа	Бродифакум, метанол, окись углерода, парацетамол, трициклические антидепрессанты, цианиды, этиленгликоль
Кожа	Цианиды

[a] Возможно использование трупного органа.

B

Клиническая токсикология

Частная токсикология

А. Противовоспалительные и обезболивающие средства

Глава 34

Парацетамол

Историческая справка. Эпидемиология

Парацетамол (ацетаминофен, N-ацетил-*п*-аминофенол) был впервые применен в США в 1950 г. С тех пор он успел зарекомендовать себя как исключительно безопасный (при применении в надлежащих дозах) обезболивающий и жаропонижающий препарат, что обусловило первоочередность его выбора во многих ситуациях. Парацетамол применяется в виде многочисленных лекарственных форм для монотерапии, а также в составе разнообразных комбинированных препаратов с наркотическими и ненаркотическими анальгетиками, H_1-блокаторами, седативными средствами, средствами от насморка и отхаркивающими средствами.

Учитывая разнообразие и широкую доступность препаратов парацетамола, возможность отравления им следует допускать не только при наличии прямых указаний на употребление парацетамола, но и во всех случаях ошибочной или преднамеренной передозировки неизвестных или нескольких препаратов. По данным Системы надзора за острыми отравлениями Американской ассоциации центров отравлений, ежегодно в США регистрируется более 100 000 обращений по поводу вероятного отравления парацетамолом, а госпитализация в результате передозировки парацетамола происходит чаще, чем при передозировке любого другого общедоступного лекарственного препарата (гл. 130).

Несмотря на огромный накопленный опыт, в вопросе лечения отравлений парацетамолом еще сохраняются противоречия. В связи с

этим важно прежде всего знать некоторые основополагающие принципы современной тактики лечения таких отравлений, что позволит свободно применять эти принципы в типичных и нетипичных ситуациях.

Фармакодинамика

Парацетамол — обезболивающий и жаропонижающий препарат со слабым противовоспалительным действием. Обезболивающий эффект парацетамола проявляется при сывороточной концентрации 10 мкг/мл, а жаропонижающий — при концентрации 4—18 мкг/мл. Последний объясняется угнетением синтеза простагландина E_2 в ЦНС за счет прямого подавления активности циклооксигеназы-2 или мембранной простагландинсинтетазы. Механизм обезболивающего действия парацетамола обусловлен как подавлением этих ферментов, так и непрямым влиянием на серотонинергическую передачу.

Фармакокинетика

Терапевтические дозы

После приема внутрь парацетамол быстро всасывается, максимальная сывороточная концентрация достигается в течение 45 мин (для жидких форм — 30 мин). Всасывание парацетамола длительного действия почти полностью завершается в течение 4 ч, а максимальная сывороточная концентрация достигается через 1—2 ч. Время достижения максимальной сывороточной концентрации увеличивается при приеме пищи, наркотических анальгетиков или М-холиноблокаторов. Биодоступность парацетамола при приеме внутрь составляет 60—98%, максимальная сывороточная концентрация при приеме терапевтических доз — от 8 до 32 мкг/мл. Препарат на 10—30% связывается с белками плазмы, причем при передозировке этот показатель не изменяется. Парацетамол проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьер.

При первом прохождении через печень элиминируется 25% терапевтической дозы. Около 90% парацетамола, поступившего в кровоток, в печени подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой (40—67%) и сульфатом (20—46%) с образованием неактивных метаболитов, которые затем выводятся с мочой. Незначительная доля парацетамола выводится в неизмененном виде (< 5%) и в виде других неактивных метаболитов. Оставшаяся фракция, обычно составляющая 5—15%, окисляется изоферментами цитохрома P450 (IIE1 и, в меньшей степени, IIA6, IA2 и IIIA4) с образованием N-ацетил-*п*-бензохинонимина. Этот метаболит быстро связывается восстановленным глутатионом и выводится с мочой в виде нетоксичных соединений с цистеином или меркаптопуриновой кислотой (рис. 34.1). $T_{1/2}$ парацетамола при приеме терапевтических доз составляет около 2—3 ч, но у больных с поражением печени может быть больше.

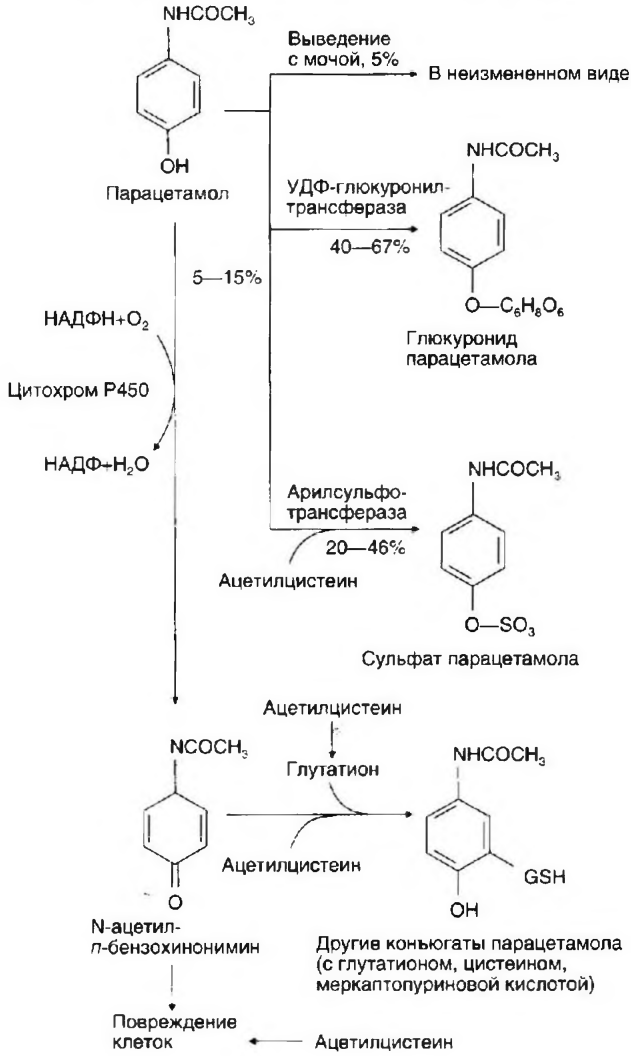


Рисунок 34.1. Основные пути метаболизма парацетамола и механизмы действия ацетилцистеина. К этим механизмам относится образование нетоксичного сульфата парацетамола, образование из ацетилцистеина глутатиона, непосредственное связывание ацетилцистеина с N-ацетил-*п*-бензохинонимином и неспецифическое цитопротекторное действие. УДФ — уридиндифосфат.

Токсические дозы

При передозировке всасывание большей части парацетамола происходит в течение 2 ч, а максимальная сывороточная концентрация обычно

достигается в течение 4 ч (в редких случаях — позже). Большую роль в развитии отравления играет насыщение путей метаболизма, в процессе которых образуются нетоксичные соединения. При передозировке образование N-ацетил-*п*-бензохинонимина под действием микросомальных ферментов печени увеличивается непропорционально дозе парацетамола вследствие превышения максимальной скорости конъюгации с сульфатом и глюкуроновой кислотой (рис. 34.1).

Патофизиология

При приеме терапевтических доз парацетамола весь образующийся N-ацетил-*п*-бензохинонимин обезвреживается глутатионом и не оказывает токсического эффекта. В случае передозировки накопление N-ацетил-*п*-бензохинонимина происходит быстрее, чем восстановление запасов глутатиона, и этот метаболит начинает ковалентно связываться с белками гепатоцитов, вызывая их арилирование. Это запускает ряд процессов, приводящих к гибели клеток. Ковалентное связывание и арилирование происходит сразу после истощения запасов глутатиона и в течение нескольких часов с момента приема парацетамола.

К токсическому поражению печени предрасполагают частый прием парацетамола, превышение доз в течение длительного времени, активация микросомальных ферментов печени, уменьшение запасов глутатиона и угнетение процессов конъюгации. Теоретически, важны не столько концентрация глутатиона или активность ферментов цитохрома P450, сколько соотношение этих двух факторов. Несмотря на ряд экспериментальных данных, клиническая оценка перечисленных факторов неоднозначна.

Токсическое поражение органов при передозировке парацетамола в большинстве случаев обусловлено местным образованием его метаболитов. Вероятная причина острого некроза проксимальных почечных канальцев при остром отравлении парацетамолом — образование N-ацетил-*п*-бензохинонимина в почках. Патогенез поражения других органов (сердца, поджелудочной железы, ЦНС) аналогичен. На ранних стадиях тяжелой передозировки парацетамола может развиться метаболический ацидоз с повышенным анионным интервалом (иногда, но не всегда сопровождающийся гиперлактатемией), обычно с угнетением сознания.

Клиническая картина

Для уменьшения риска осложнений и смерти при отравлении парацетамолом крайне важны своевременная диагностика и лечение. Эта задача усложняется недостатком прогностических признаков на ранней стадии отравления. Отсутствие симптоматики через некоторое время после передозировки не должно обнадеживать врача. Первыми признаками отравления могут стать симптомы поражения печени, разви-

вающиеся через несколько часов после отравления, когда введение антидота уже гораздо менее эффективно.

В развитии клинической картины острого отравления парацетамолом выделяют четыре стадии.

Стадия I. Поражение печени еще не развилось, клинические проявления отсутствуют или неспецифичны (тошнота, рвота, недомогание). Лабораторные показатели функции печени в пределах нормы.

Стадия II. Развитие гепатотоксичности, обычно в течение 24 ч от момента приема препарата и практически всегда — к 36 ч. Клиническая картина зависит от тяжести поражения печени. Определение активности АсАТ в сыворотке — наиболее чувствительный и при этом общедоступный метод ранней диагностики поражения печени. О гепатотоксическом действии парацетамола принято говорить в тех случаях, когда активность АсАТ превышает 1000 МЕ/л. Хотя некоторое повреждение печеночной ткани отмечается и при более низкой активности АсАТ, оно редко имеет клиническое значение.

Стадия III. Пик гепатотоксичности, в частности острый некроз печени (энцефалопатия, кома или тяжелые кровотечения), обычно через 72—96 ч от момента приема препарата. Данные лабораторных исследований различны: активность АсАТ и АлАТ зачастую превышает 10 000 МЕ/л, даже когда у больного нет других проявлений печеночной недостаточности. Отклонения таких показателей, как ПВ, уровень билирубина, глюкозы, лактата, фосфатов и pH крови, более точно, чем степень повышения активности аминотрансфераз, указывают на степень печеночной недостаточности и позволяют определить прогноз и тактику лечения. Смерть от острого некроза печени обычно наступает на 3—5-е сутки после острой передозировки в результате полиорганной недостаточности, кровотечений, РДСВ, сепсиса или отека мозга.

Стадия IV. Восстановление. У выживших происходит полная регенерация печеночной ткани, которая обычно занимает от нескольких суток до нескольких недель.

У 25% больных с выраженным поражением печени и более чем у 50% больных с печеночной недостаточностью отмечается также нарушение функции почек. Другие тяжелые клинические проявления, помимо поражения печени и почек, для отравления парацетамолом не характерны.

Диагностика

Смертельные исходы при отравлении парацетамолом нередки, но своевременная установка диагноза и лечение ацетилцистеином может их предупредить. В то же время в подавляющем большинстве случаев передозировки парацетамола клиническая картина отравления вообще не развивается. Следовательно, в каждом случае необходимо, с одной стороны, исключить риск осложнений, с другой — избежать ненужных затрат на лечение. Для этого врач должен хорошо знать методы

оценки риска при отравлении парацетамолом, их сущность и чувствительность.

Оценка риска при острой передозировке

Об острой передозировке парацетамола обычно говорят в случаях, если вся доза была принята в один прием или в несколько приемов, но за период не более 4 ч. Считается, что минимальные токсические дозы парацетамола составляют 7,5 г для взрослых и 150 мг/кг для детей. При оценке риска на информацию о принятой дозе следует опираться только при наличии бесспорных доказательств ее достоверности. Если анамнестические данные ненадежны (например, при умышленном самоотравлении) или недостоверны, оценка риска должна основываться на определении сывороточной концентрации парацетамола.

Для оценки риска поражения печени по сывороточной концентрации парацетамола используют номограмму Рамэка—Мэтью (рис. 34.2). Прямая линия на этой номограмме соответствует критическим значениям сывороточной концентрации парацетамола, при которых риск поражения печени высок и необходимо лечение ацетилцистеином. Вид-

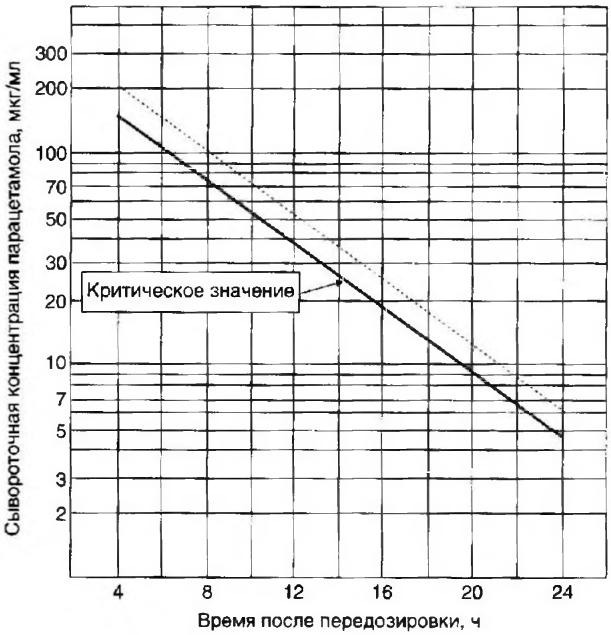


Рисунок 34.2. Номограмма Рамэка—Мэтью для определения риска поражения печени при острой передозировке парацетамола. Если сывороточная концентрация парацетамола достигает критического значения, показано назначение ацетилцистеина.

но, что эта прямая начинается от 150 мкг/мл (через 4 ч после передозировки), проходит через 37,5 мкг/мл (через 12 ч) и заканчивается в точке 4,7 мкг/мл (через 24 ч). При построении этой номограммы $T_{1/2}$ парацетамола принимался равным 4 ч, хотя при отравлениях парацетамолом с поражением печени он обычно выше. В то же время судить о гепатотоксическом действии на основании величины $T_{1/2}$ не следует. Критерием критического значения сывороточной концентрации парацетамола при построении номограммы Рамэка—Мэтью служило повышение уровня аминотрансфераз, а не тяжесть печеночной недостаточности или риск смерти, поэтому данная номограмма весьма чувствительна, но малоспецифична. Так, без введения антидота поражение печени (активность аминотрансфераз выше 1000 МЕ/л) развивается только у 60% больных с сывороточной концентрацией парацетамола выше критического уровня. В то же время в США частота ошибок при использовании номограммы составляет лишь 1—3% (в зависимости от того, как рано начато лечение), и эти ошибки, вероятнее всего, связаны с неточным определением времени передозировки. Следовательно, важно определить возможный диапазон времени передозировки, и если точное время неизвестно, следует принимать в расчет наиболее раннее время.

Сывороточную концентрацию парацетамола следует определить как можно быстрее, но не раньше чем через 4 ч после приема. Хотя в идеале ацетилцистеин следует назначать сразу после подтверждения риска, в большинстве случаев лечение, начатое в первые 8 ч от момента передозировки, приводит к полному выздоровлению. Это не является основанием для отсрочки введения ацетилцистеина на срок до 8 ч, но дает врачу определенный запас времени, чтобы в сомнительных случаях дождаться лабораторного диагноза и только затем начать лечение.

Оценка риска при невозможности применить номограмму

Отсутствие точных данных о времени приема препарата

Практически всегда можно, по крайней мере, установить временной диапазон, в течение которого должна была произойти передозировка, и условно принять самый ранний срок за время передозировки. Если же временной диапазон не удается установить или он слишком широк (более 24 ч), помимо сывороточной концентрации парацетамола рекомендуется определять активность АсАТ. При повышенной активности АсАТ, независимо от сывороточной концентрации парацетамола, показано введение ацетилцистеина. Если парацетамол в крови не определяется и активность АсАТ в норме, нет оснований предполагать развитие гепатотоксичности и, следовательно, нет необходимости во введении антидота. Во всех остальных случаях, когда время приема парацетамола совершенно неизвестно, но его сывороточная концентрация определяется, целесообразно предположить, что больной угрожаем по развитию гепатотоксичности, и начать лечение ацетилцистеином.

Отравление парацетамолом длительного действия

Обычно для определения по номограмме Рамэка—Мэтью необходимости во введении ацетилцистеина достаточно однократного определения сывороточной концентрации парацетамола, даже когда речь идет о передозировке препарата длительного действия. Тем не менее в связи с появлением все новых форм парацетамола всегда может потребоваться соответствующая корректировка.

Признаки поражения печени

Больным с признаками поражения печени при острой передозировке парацетамола следует незамедлительно ввести ацетилцистеин и выполнить исследование активности АсАТ и сывороточной концентрации парацетамола. Если активность АсАТ повышена, а сывороточная концентрация парацетамола ниже критического уровня, следует еще раз собрать анамнез, уточнив время, кратность приема и дозы. Введение ацетилцистеина необходимо продолжать, одновременно проводя тщательное обследование на предмет иных причин печеночной недостаточности и повышения активности АсАТ.

Оценка риска при хронической передозировке

Несмотря на отсутствие четких критериев риска поражения печени при длительном приеме парацетамола, при внимательном изучении данных лабораторных исследований этот риск все же можно ориентировочно оценить. Можно предположить, что риск поражения печени повышен у истощенных больных, злоупотребляющих алкоголем или принимающих средства, индуцирующие микросомальные ферменты, однако это предположение не доказано. Тяжелые отравления парацетамолом в результате повторного приема крайне редки и возникают только в случае острой передозировки или длительного превышения доз. Длительный прием парацетамола в максимальных терапевтических дозах (4 г/сут) относительно безопасен для взрослых, даже злоупотребляющих алкоголем. Максимальные дозы, безопасные при повторном приеме, до настоящего времени не установлены.

При подозрении на отравление парацетамолом в результате регулярного превышения доз целесообразно оценить сывороточную концентрацию парацетамола и активность АсАТ. По показаниям, в зависимости от полученных результатов и клинической картины, проводят другие исследования. Главная задача обследования — выявить два основных показания для введения ацетилцистеина: наличие в крови свободного парацетамола и риск тяжелого поражения печени.

Анамнез и осмотр

При осмотре больного, систематически получавшего парацетамол в повышенных дозах, следует прежде всего обращать внимание на признаки поражения печени. При обнаружении последних, независимо от

наличия факторов риска или доз, следует незамедлительно назначить ацетилцистеин и провести необходимые лабораторные исследования. Подобные меры обоснованы тем, что большинство зарегистрированных случаев тяжелых отравлений в результате систематической передозировки проявлялись клинически за 24 ч до постановки диагноза или ранее, поэтому более активная тактика могла бы улучшить исход. Если у больного нет клинических признаков отравления, следует установить наличие или отсутствие в анамнезе факторов, предрасполагающих к развитию отравления. В отсутствие таких факторов (поражение печени, прием средств, индуцирующих микросомальные ферменты, алкоголизм) лабораторные исследования взрослым проводят только при употреблении не менее 7,5 г парацетамола в течение 24 ч. Лицам из группы риска, но без клинических проявлений лабораторные исследования целесообразно проводить в тех случаях, когда принятая суточная доза составила > 4 г для взрослых или > 90 мг/кг для детей.

Лабораторные исследования

Больных с повышенной активностью АсАТ принято относить к группе риска независимо от сывороточной концентрации парацетамола. Последний показатель более информативен для больных с нормальной активностью АсАТ, поскольку позволяет судить, достаточно ли в крови парацетамола для образования N-ацетил-*п*-бензохинонимина и отстроченного поражения печени. Если активность АсАТ в норме, а сывороточная концентрация парацетамола меньше 10 мкг/мл, то ацетилцистеин можно не вводить. Если же при нормальной активности АсАТ сывороточная концентрация парацетамола выше ожидаемой, имеется риск поражения печени. Дополнительные лабораторные исследования включают ряд показателей, позволяющих оценить как степень поражения печени, так и прогноз (ПВ, уровень креатинина, лактата, фосфатов и pH крови).

Группы риска

Мы полагаем, что критерии высокого риска следующие: 1) активность АсАТ превышает норму более чем в два раза, даже в отсутствие клинических проявлений; 2) активность АсАТ повышена при наличии клинических проявлений или сывороточной концентрации парацетамола > 10 мкг/мл; 3) сывороточная концентрация парацетамола выше ожидаемой. Во всех перечисленных случаях показан ацетилцистеин. Напротив, больные без клинических проявлений, с сывороточной концентрацией парацетамола ниже ожидаемой и нормальной активностью АсАТ, а также больные с сывороточной концентрацией парацетамола < 10 мкг/мл и активностью АсАТ, превышающей норму менее чем в два раза, составляют группу низкого риска. Таким больным необходимо назначить контрольную явку или перезвонить по телефону через 24 ч, а также дать указания о незамедлительном обращении за меди-

цинской помощью в случае появления тошноты, рвоты, боли в животе или при нарушении общего состояния, поскольку эти признаки могут свидетельствовать о начавшемся поражения печени. У больных с нормальной активностью АсАТ и сывороточной концентрацией парацетамола < 10 мкг/мл риск поражения печени минимален, и ацетилцистеин им не показан. Таким больным достаточно дать указания о незамедлительной явке в случае появления признаков поражения печени. Грамотные рекомендации и катамнестическое наблюдение позволяют своевременно выявлять больных с отсроченным развитием отравления несмотря на отсутствие симптоматики при первичном осмотре.

Оценка риска у детей

Тяжелые поражения печени и смертельные исходы в результате острой передозировки парацетамола у детей встречаются крайне редко. Пока неизвестно, объясняется ли это различие относительной устойчивостью печеночной ткани к токсическому действию парацетамола или лишь возрастными особенностями клинической картины. На основании недавних исследований, не безупречных с методической точки зрения, было предложено повысить пороговые значения доз парацетамола, при которых требуется измерение сывороточной концентрации этого препарата, при острой передозировке у детей. Мы считаем, что таким пороговым значением лучше традиционно считать дозу парацетамола 150 мг/кг — по крайней мере, пока не будут получены убедительные данные об относительной устойчивости детей к токсическому действию парацетамола (на настоящий момент таких данных нет) или о возможности применения более высоких пороговых значений.

Оценка риска у беременных

За редкими исключениями, риск поражения печени при беременности такой же, как у небеременных, и оснований для пересмотра критического значения сывороточной концентрации парацетамола у них нет. Судя по всему, лечение беременных ацетилцистеином безопасно, эффективно и обычно достаточно для предотвращения неблагоприятных последствий у плода, хотя достоверные данные о терапевтическом влиянии ацетилцистеина у плода отсутствуют.

Оценка риска у злоупотребляющих алкоголем

Хроническое употребление алкоголя, по-видимому, не является достаточным основанием для изменения тактики при острой передозировке парацетамола. Поскольку применение стандартной номограммы при оценке риска у лиц, злоупотребляющих алкоголем или длительно принимающих индукторы микросомальных ферментов, может привести к недостоверным результатам, некоторые авторы предлагают существенно снижать критические значения сывороточной концентрации парацетамола для данных категорий больных. Тем не менее при острой

передозировке парацетамола использование таких критических значений позволяет достоверно оценить риск поражения печени, независимо от характера употребления алкоголя. При длительном одновременном приеме алкоголь и парацетамол вступают в сложные взаимодействия. Тактика ведения этих больных такая же, как при хронической передозировке.

Оценка состояния больного

Первичное обследование

Как говорилось выше, если у больных с острой передозировкой нет признаков поражения печени, при первичном обследовании достаточно определить сывороточную концентрацию парацетамола. Дополнительное определение активности АсАТ показано при отнесении больных к группе риска или при подозрении на уже начавшееся поражение печени на основании данных анамнеза, объективного осмотра и сывороточной концентрации парацетамола.

Дальнейшее наблюдение и обследование

Если при первичном исследовании активность АсАТ не повышена, то необходимости в других лабораторных исследованиях нет, а для исключения развития поражения печени достаточно определять активность АсАТ каждые 24 ч до конца лечения. Если активность АсАТ оказывается повышенной, следует дополнительно определить ПВ и сывороточную концентрацию креатинина и затем повторно исследовать эти показатели с интервалом 24 ч или, по показаниям, чаще. При выявлении признаков печеночной недостаточности пристально следят за уровнями глюкозы, креатинина, фосфатов, лактата и показателей КЩР. Это необходимо для оценки степени поражения других органов, функции печени и показаний к трансплантации (см. ниже, «Оценка прогноза»).

Лечение

Ограничение всасывания в ЖКТ

Промывать желудок больным с изолированным отравлением парацетамолом обычно нецелесообразно в силу высокой скорости всасывания препарата и наличия эффективного антидота. Раннее назначение активированного угля, по-видимому, сокращает число больных с сывороточной концентрацией парацетамола выше критического уровня.

Применение ацетилцистеина

Механизм действия

Ацетилцистеин препятствует развитию поражения печени за счет ограничения образования N-ацетил-*п*-бензохинонимина, повышает инак-

тивацию уже образовавшегося N-ацетил-*п*-бензохинонимина и оказывает неспецифическое гепатопротекторное действие. Будучи предшественником глутатиона, ацетилцистеин восстанавливает его запасы в организме. Помимо этого ацетилцистеин непосредственно связывается с N-ацетил-*п*-бензохинонимином с последующим превращением, подобно глутатиону, в соединения с цистеином и меркаптопуриновой кислотой (рис. 34.1). Крупные клинические испытания показали, что применение ацетилцистеина в первые 8 ч после острой передозировки парацетамола почти всегда препятствует развитию поражения печени.

Пути введения

Как и многие другие вопросы, касающиеся отравления парацетамолом, вопрос о выборе способа введения ацетилцистеина (внутрь или в/в) достаточно сложен. По имеющимся данным, каждый из способов имеет преимущества и недостатки, и в разных ситуациях может быть предпочтительней либо тот, либо другой. Контролируемых сравнительных испытаний этих двух путей введения не проводилось, поэтому заключения об их относительных преимуществах носят в основном спекулятивный характер.

Считается, что прием внутрь и в/в введение ацетилцистеина одинаково эффективны во всех случаях отравления парацетамолом, за исключением случаев с уже развившейся печеночной недостаточностью, при которых изучен только в/в способ введения.

Лучше всего изучено соотношение между побочными эффектами при обоих путях введения. При приеме ацетилцистеина внутрь таких эффектов меньше. В/в введение ацетилцистеина в 17% случаев сопровождается развитием анафилактоидных реакций. В 99% случаев эти реакции протекают легко, проявляясь сыпью, приливами, рвотой и бронхоспазмом, но в редких случаях могут привести к артериальной гипотонии и даже к смерти. Крапивница, отек Квинке и дыхательные расстройства обычно легко купируются, и введение ацетилцистеина впоследствии удается возобновить при очень низкой вероятности их повторения. Хотя в/в введение ацетилцистеина в надлежащих дозах достаточно безопасно, вероятность неправильного дозирования при этом способе все же выше, чем при приеме внутрь. У детей в/в введение ацетилцистеина может привести к одновременному введению чрезмерного объема гипотонического раствора, что чревато развитием гипонатриемии и эпилептических припадков.

Длительность лечения

Результаты испытаний в США стандартных схем в/в введения ацетилцистеина (в течение 20, 48 и 36 ч), 20-часовой схемы для приема внутрь и других схем «коротким курсом» показывают, что все варианты лечения, начатого в первые 8 ч после острой передозировки, эффективны и безопасны. Независимо от выбранной схемы по завершении курса сле-

дует провести контрольное измерение сывороточной концентрации парацетамола и активности АсАТ. Если полученные данные свидетельствуют о поражении печени (активность АсАТ выше нормы) или о незавершенной элиминации парацетамола (сывороточная концентрация > 10 мкг/мл), лечение необходимо продолжить.

Опыт показывает, что при развившемся поражении печени курс лечения ацетилцистеином приходится удлинять. В таких случаях эффективным оказалось введение в таких же дозах, как при 20-часовой схеме (гл. А5), с последующим продолжением инфузии, до полного восстановления функции печени. Таким образом, стандартные схемы введения ацетилцистеина необходимо корректировать с учетом клинической ситуации.

Оценка прогноза

В связи с эффективностью трансплантации печени при ее необратимом поражении, вызванном парацетамолом, очень важно раннее выявление больных с неблагоприятным прогнозом. Оценить прогноз можно по критериям Лондонского королевского колледжа, основанным на клинико-лабораторных проявлениях острого некроза печени. В соответствии с этими критериями, смертельный исход вероятен при: 1) pH крови < 7,3 после восполнения ОЦК и стабилизации гемодинамики; 2) сочетании ПВ > 100 с, креатинина сыворотки > 3,3 мг% и энцефалопатии III или IV степени. В таких случаях больного необходимо перевести в специализированный центр для решения вопроса о трансплантации печени.

Чувствительным и специфичным показателем риска смертельного исхода является также сывороточная концентрация лактата > 3,5 ммоль/л через 55 ч после передозировки или > 3,0 ммоль/л после восполнения ОЦК, оценка по шкале APACHE II > 15 баллов (столь же специфична, но несколько более чувствительна), а также концентрация фосфата > 1,2 ммоль/л (3,75 мг%) через 48—72 ч после передозировки.

Глава А5
Ацетилцистеин



Ацетилцистеин — основной препарат при лечении отравлений парацетамолом. Способность ацетилцистеина восполнять запасы глутатиона и связывать избыток свободных радикалов используется также для уменьшения токсического действия таких веществ, как четыреххлористый углерод, хлороформ, эфирное масло мяты пулегиевой и, возможно, вальпроевая кислота.

Ацетилцистеин нашел также применение в лечении острого некроза печени различной этиологии. Изучается возможность использования препарата при критических состояниях, сопровождающихся свободнорадикальным повреждением, для предупреждения дополнительного повреждения почек при применении рентгеноконтрастных веществ на фоне ХПН (в последнее время возможность использования ацетилцистеина с этой целью подвергается сомнению), при гепаторенальном синдроме. Возможно, ацетилцистеин может оказаться полезным при отравлении некоторыми металлами, в частности кобальтом и хромом.

Историческая справка

В ранних экспериментальных работах было показано, что ацетилцистеин способен предотвращать вызванное парацетамолом поражение печени у мышей при введении в течение 4,5 ч после передозировки. Эффективность ацетилцистеина при введении в течение 1 ч после приема парацетамола не зависела от пути введения (в/в или внутрь). Ацетилцистеин для приема внутрь и для в/в введения одобрен ФДА в 1985 и 2004 гг. соответственно.

Фармакодинамика

При введении непосредственно после приема парацетамола ацетилцистеин препятствует развитию отравления преимущественно за счет пополнения запасов глутатиона. На более поздних сроках препарат изменяет течение воспалительной реакции, развивающейся при связывании N-ацетил-*п*-бензохинонимина со структурными белками печени.

Ацетилцистеин обладает прямым антиоксидантным действием, служит источником сульфгидрильных групп, повышает активность NO-синтазы, соединяется с NO с образованием мощного вазодилататора s-нитрозотиола, повышая тем самым кровоток, и способствует образованию важнейших эндогенных антиоксидантов, в том числе глутатиона. Таким образом, ацетилцистеин способен тормозить свободнорадикальное окисление и каскад воспалительных реакций, улучшая при

этом доставку кислорода к жизненно важным органам и его экстракцию из крови.

Применение при отравлении парацетамолом

Ацетилцистеин следует незамедлительно назначить, если доза парацетамола превышает 150 мг/кг у детей или 7,5 г у взрослых, а результаты лабораторных исследований могут быть получены не раньше чем через 8 ч от момента приема или если сывороточная концентрация парацетамола превышает критический уровень по номограмме Рамэка—Мэтью. Введение ацетилцистеина показано в большинстве случаев хронической передозировки до получения результатов исследования активности АсАТ и сывороточной концентрации парацетамола, а также всем больным с клинико-лабораторными признаками поражения печени (гл. 34).

Фармакокинетика

После введения в организм ацетилцистеин находится в плазме в восстановленной или окисленной форме в связанном с другими тиолами или свободном виде. Препарат метаболизируется до различных серосодержащих веществ (цистеин, глутатион, метионин, цистин, дисульфиды и конъюгаты).

По разным данным, одновременное назначение активированного угля либо снижает, либо не изменяет биодоступность ацетилцистеина. С появлением в/в формы ацетилцистеина этот вопрос стал значительно менее актуальным. При приеме внутрь ацетилцистеин быстро всасывается в ЖКТ, максимальная сывороточная концентрация достигается в среднем через 1,4 ± 0,7 ч. Биодоступность препарата, однако, низкая (10—30%), поскольку значительная его часть метаболизируется при первом прохождении через печень. Объем распределения ацетилцистеина относительно мал (0,5 л/кг), а степень связывания с белками плазмы составляет 83%. При в/в введении насыщающей дозы (150 мг/кг в течение 15 мин) сывороточная концентрация ацетилцистеина достигает 500 мг/л. При использовании стандартной схемы в/в введения стационарная сывороточная концентрация, равная в среднем 35 мг/л (10—90 мг/л), достигается в течение 12 ч. $T_{1/2}$ составляет 5,7 ч и не претерпевает выраженных изменений даже при тяжелом поражении печени.

Пути введения

Хотя прямых сравнительных испытаний путей введения ацетилцистеина (внутрь и в/в) нет, при начале лечения в первые 8 ч с момента передозировки их эффективность, видимо, одинакова. При в/в введении по 21-часовой схеме (см. ниже, «Дополнительная информация») насыщающую дозу ацетилцистеина (150 мг/кг) вводят в течение первых 60 мин, после чего переходят на введение поддерживающих доз — 50 мг/кг в течение 4 ч, затем 100 мг/кг в течение 16 ч — до получения суммарной дозы

300 мг/кг. Внутрь ацетилцистеин принимают по 72-часовой схеме: насыщающая доза (140 мг/кг) и 17 поддерживающих доз (70 мг/кг) до получения суммарной дозы 1330 мг/кг. Назначение препарата по любой из схем в первые 8 ч после приема парацетамола позволяет предотвратить поражение печени. Если лечение начато через 16—24 ч после передозировки, более эффективным оказывается прием ацетилцистеина внутрь по 72-часовой схеме, чем в/в введение в течение 20 ч, что, видимо, обусловлено большей длительностью лечения.

В настоящее время мы рекомендуем вводить ацетилцистеин в/в всем больным в отсутствие бронхиальной астмы, склонности к бронхоспазму, тяжелых анафилактоидных реакций на ацетилцистеин в анамнезе или противопоказаний к в/в введению препарата. Легкие анафилактоидные реакции мы не считаем абсолютным противопоказанием к ацетилцистеину. Прием ацетилцистеина внутрь показан тогда, когда больному может не потребоваться полный курс лечения.

Приготовление растворов для в/в введения ацетилцистеина детям сопряжено с некоторыми трудностями. Поскольку применение гиперосмолярных растворов сопряжено с возникновением местных побочных реакций, рекомендуется применять 2% раствор ацетилцистеина на 5% глюкозе. Из-за опасности гипонатриемии необходимо постоянно контролировать содержание натрия в плазме и состояние гидратации. По этим причинам детям младшего возраста ацетилцистеин предпочтительнее назначать внутрь.

Употребление при беременности и у новорожденных

По классификации лекарственных средств, применяемых во время беременности (ФДА), ацетилцистеин относится к категории В. Токсическое действие парацетамола в отсутствие лечения представляет собой гораздо большую опасность для плода, чем назначение ацетилцистеина. Установлено, что ацетилцистеин проникает через плаценту и его концентрация в пуповинной крови близка к таковой в крови матери. При введении ацетилцистеина в/в недоношенным новорожденным побочных реакций не отмечалось.

Применение при отравлении другими веществами

Есть данные о применении ацетилцистеина при отравлениях различными веществами, токсическое действие которых обусловлено образованием свободных радикалов или реактивных метаболитов. К таким веществам относятся хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорпропан, акрилонитрил, доксорубицин, циклофосфамид и эфирное масло мяты пулегиевой.

Побочные эффекты

Прием ацетилцистеина внутрь может вызвать тошноту, рвоту, метеоризм, понос, желудочно-пищеводный рефлюкс и расстройство вкуса; в

редких случаях возникает крапивница. Анафилактоидные реакции, описанные при в/в введении ацетилцистеина, при приеме внутрь не отмечаются.

В/в введение обеспечивает быстрое поступление препарата в системный кровоток, однако при этом есть риск анафилактоидных реакций, выраженность которых может быть пропорциональна скорости инфузии, концентрации ацетилцистеина в инфузионном растворе или его сывороточной концентрации. Сначала насыщающую дозу рекомендовалось вводить в течение 15 мин, но впоследствии было решено увеличить это время до 1 ч для снижения вероятности тяжелых анафилактоидных реакций. По данным производителя, при введении насыщающей дозы ацетилцистеина в/в в течение 15 мин у 6% больных из 109 отмечались анафилактоидные реакции легкой степени, у 10% — средней и у 1% — тяжелой степени.

При развитии отека Квинке или анафилактоидной реакции в виде артериальной гипотонии, приливов, одышки или удушья следует прекратить введение препарата и провести обычное симптоматическое лечение. Через час после купирования реакции можно попробовать возобновить введение ацетилцистеина. При сохранении или усугублении реакции следует отказаться от в/в введения и перейти на прием препарата внутрь. Побочные реакции, ограниченные приливами, обычно носят кратковременный характер, при этом введение ацетилцистеина можно продолжать под постоянным наблюдением. При крапивнице также продолжают инфузию ацетилцистеина под постоянным наблюдением и вводят дифенгидрамин. У детей младшего возраста описаны случаи смертельной передозировки ацетилцистеина.

Способ применения и дозы

Производитель препарата рекомендует сначала вводить насыщающую дозу (150 мг/кг в 200 мл 5% глюкозы) в/в в течение 60 мин, после чего переходить на инфузию поддерживающих доз: 50 мг/кг в 500 мл 5% глюкозы в течение 4 ч, затем 100 мг/кг в 1000 мл 5% глюкозы в течение 16 ч (схема для взрослых). Детям раннего возраста в/в введение ацетилцистеина в рекомендованных производителем концентрациях можно осуществлять только при постоянном контроле водно-электролитного баланса.

При приеме внутрь насыщающая доза составляет 140 мг/кг, затем 17 раз каждые 4 ч вводят поддерживающую дозу — 70 мг/кг. Все дозы принимаются больным самостоятельно или вводятся через зонд. Для улучшения вкусовых качеств препарат можно развести в безалкогольном напитке до получения 5% раствора. При необходимости назначают противорвотные средства (метоклопрамид или ондансетрон). Стандартная схема приема ацетилцистеина внутрь рассчитана на 72 ч, но в некоторых случаях допускается лечение более коротким курсом.

При печеночной недостаточности ацетилцистеин вводят в/в в дозе 150 мг/кг в 5% глюкозе в течение 24 ч и продолжают инфузию до восстановления ясного сознания (исчезновения печеночной энцефалопатии), снижения МНО менее 2,0 или до трансплантации печени. До того как специальная форма ацетилцистеина для в/в введения была одобрена ФДА, по показаниям в/в вводили ацетилцистеин для приема внутрь (в целях безопасности его часто пропускали через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм). Теперь данная методика оправдана лишь в исключительных случаях.

Лекарственные формы

Ацетилцистеин для в/в введения выпускают в виде 20% раствора во флаконах по 30 мл. Перед введением содержимое флакона следует развести. Ацетилцистеин для приема внутрь выпускают в виде 10% или 20% раствора во флаконах по 10 мл.

Дополнительная информация

В США в настоящее время рекомендуемая насыщающая доза ацетилцистеина для в/в введения — 150 мг/кг в течение 60 мин. Ранее, как в большинстве стран мира, насыщающую дозу вводили в течение 15 мин. Соответственно, существуют 21-часовая и 20-часовая схемы. Хотя с фармакологических позиций данные режимы считаются равнозначными, для точности описания мы приводим оба определения.

Глава 35
Салицилаты

Эпидемиология

С 2000 г. анальгетики устойчиво занимают первое место среди причин обращений в центры отравлений США и среди причин смертельных отравлений. В свою очередь, причиной 12,6% случаев смертей, связанных с приемом анальгетиков, являются аспирин и содержащие его комбинированные препараты.

Фармакодинамика

Аспирин и другие салицилаты обладают обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Эти эффекты обусловлены главным образом ингибированием циклооксигеназы — фермента синтеза простагландинов, опосредующих воспалительную и температурную реакцию. Кроме того, противовоспалительное действие салицилатов обусловлено прямым ингибирующим влиянием на нейтрофилы. Предположительно, салицилаты оказывают наибольший обезболивающий эффект при воспалительных и травматических повреждениях тканей. В таких случаях в развитии боли играют важную роль простагландины, которые высвобождаются под влиянием брадикинина и цитокинов. Лихорадка также опосредуется цитокинами, увеличивающими синтез простагландина E_2.

Фармакокинетика

Существует две группы сложных эфиров салициловой кислоты: по фенольной (ацетилсалициловая кислота, или аспирин) и карбоксильной (включая метилсалицилат и фенилсалицилат) группе. Большинство исследований метаболизма салицилатов касаются аспирина.

Терапевтические дозы

Поскольку pK_a салицилатов составляет около 3, приблизительно 50% молекул в желудочном содержимом остаются в неионизированном виде, и поэтому салицилаты в желудке всасываются быстро. В тонкой кишке, где pH выше, меньшая интенсивность всасывания компенсируется большой площадью всасывающей поверхности. Таким образом, при приеме салицилатов внутрь их максимальная сывороточная концентрация достигается менее чем за 1 ч. Всасывание салицилатов может быть замедлено в случае приема таблеток в кислотоустойчивой оболочке, при вызванном салицилатами спазме привратника, при стенозе привратника, обструкции пилорического отдела желудка или при

образовании безоаров. Объем распределения салицилатов — 0,2 л/кг, степень связывания с белками плазмы — 80—90%. Салицилаты конъюгируются с глицином и глюкуронидом в печени и затем выводятся почками. Приблизительно 10% салицилатов выводятся с мочой в виде свободной салициловой кислоты, 75% — в виде салицилуровой кислоты (продукт конъюгации с глицином), 10% — фенилглюкуронида, 5% — ацилглюкуронида и 1% — гентизиновой кислоты. Свободная салициловая кислота фильтруется в клубочках, реабсорбируется и секретируется в проксимальных канальцах.

Токсические дозы

При передозировке максимальная сывороточная концентрация достигается более чем за 4—6 ч. Если при терапевтических концентрациях 90% вещества связывается с белком (альбумином), то при токсических концентрациях этот показатель снижается менее чем до 75%, поскольку происходит насыщение связывающей способности белков. Объем распределения увеличивается при этом более чем до 0,3 л/кг (возможно, до 0,5 л/кг). По мере того как концентрация салицилатов увеличивается, ферменты двух из пяти путей их элиминации — образования салицилуровой кислоты и фенилглюкуронида — насыщаются. В результате как эти пути метаболизма, так и общая элиминация салицилатов начинают подчиняться кинстике не первого, а нулевого порядка.

Местное применение салицилатов только изредка приводит к отравлению, поскольку всасывание через неповрежденную кожу происходит очень медленно. Метилсалицилат быстро абсорбируется из ЖКТ, и большая часть его (хотя и не весь) гидролизуется до свободной салициловой кислоты. При приеме внутрь 1 мл 98% метилсалицилата эквивалентен 1,4 г аспирина.

Клиническая картина

Острое отравление

Салицилаты стимулируют дыхательный центр, что ведет к гипервентиляции и дыхательному алкалозу. К тому же, будучи слабыми кислотами, они нарушают работу почек, вследствие чего накапливаются неорганические кислоты. Салицилаты вмешиваются также в цикл Кребса и разобщают окислительное фосфорилирование, что приводит к метаболическому лактацидозу и потере энергии в виде тепла. Кроме того, салицилаты повышают распад жирных кислот и, следовательно, образование кетоновых тел. В результате всех этих процессов развивается метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом.

Хотя метаболический ацидоз развивается уже с самых ранних стадий интоксикации, первоначально преобладает респираторный алкалоз. Важно понимать, что респираторный алкалоз при отравлении салицилатами — не просто компенсаторная реакция на метаболический ацид-

доз. У взрослых при остром отравлении развиваются оба типа нарушений КЩР, респираторные и метаболические. У детей из-за ограниченности резервов дыхательной системы ацидоз развивается быстрее. В конечном счете и у взрослых, и у детей может развиться респираторный ацидоз.

При отравлении салицилатами отмечается несоответствие между концентрацией глюкозы в плазме и в спинномозговой жидкости: при нормальном содержании глюкозы в плазме ее концентрация в спинномозговой жидкости может быть низкой. Запас гликогена в печени уменьшается, а уровень лактата в плазме увеличивается, что указывает на частичную компенсацию гликолизом разобщения окислительного фосфорилирования. Повышение метаболических потребностей стимулирует липолиз и приводит к кетоацидозу.

В токсических дозах салицилаты сначала стимулируют, а потом угнетают ЦНС, что может привести к дурноте, спутанности сознания, психозу и, в конце концов, сопору или коме. При сывороточной концентрации салицилатов 20—45 мг% часто возникает шум в ушах, сопровождаемый легкой или умеренной обратимой потерей слуха.

Наиболее тяжелым осложнением со стороны дыхательной системы является синдром острого повреждения легких. Тошнота и рвота, возможно, являются результатом местного раздражающего действия при отравлениях низкими дозами или раздражения хеморецепторной триггерной зоны в продолговатом мозге при отравлениях высокими дозами. Геморрагический гастрит, снижение моторики желудка и спазм привратника также являются результатом прямого раздражающего действия салицилатов на желудок. Салицилаты и их метаболиты выводятся почками, поэтому острое отравление аспирином в дозе выше 300 мг/кг или хроническое отравление аспирином могут привести к обратимой или необратимой ОПН. Чаще всего из-за обезвоживания возникает преренальная ОПН, при которой нарушается экскреция неорганических и органических кислот. Гематологические последствия включают гипопротромбинемию и тромбоцитопатию. Гипертермия, возможно, является результатом усиления теплообразования в организме вследствие разобщения окислительного фосфорилирования. Резко выраженная мышечная ригидность, видимо, бывает обусловлена истощением запасов АТФ и, как следствие, утратой мышечными волокнами способности к расслаблению.

Хроническое отравление

Хроническое отравление салицилатами часто встречается у пожилых в результате непреднамеренной передозировки при лечении таких хронических состояний, как ревматоидный артрит или деформирующий остеоартроз. Клиническая картина хронического отравления включает снижение слуха, шум в ушах, тошноту, рвоту, одышку и гипервентиляцию, тахикардию, гипертермию и такие неврологические проявления,

как оглушенность, спутанность сознания, возбуждение, гиперактивность, невнятность речи, галлюцинации, эпилептические припадки и кома. Хотя симптомы хронического и острого отравления салицилатами во многом сходны, медленное начало и менее тяжелая клиническая картина при хронических отравлениях салицилатами у взрослых являются причинами поздней диагностики. Часто в таких случаях ошибочно диагностируют делирий, деменцию, энцефалопатию неясной этиологии, сепсис, алкогольный кетоацидоз, дыхательную недостаточность, различные заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем (например, сердечную недостаточность, острый отек легких и даже нестабильную стенокардию). Запоздалая диагностика служит одной из причин тяжелых осложнений и повышенной смертности при хроническом отравлении салицилатами у пожилых.

Диагностика

Определение сывороточной концентрации салицилатов обычно проводят в любой клинической лаборатории. Следует обратить внимание на единицы измерения (мг% или мкг/мл). Для того чтобы определить степень интоксикации, достаточно оценить pH артериальной или венозной крови и анионный интервал, а также pH мочи и содержание в ней кетоновых тел.

В большинстве случаев токсичность салицилатов мало зависит от их сывороточной концентрации, поскольку их распределение зависит от pH. Так, концентрация салицилатов, вызывающая у больного с ацидозом угрожающую жизни интоксикацию, на фоне алкалоза может вызвать лишь минимальную симптоматику. В опытах на животных показано, что выраженность интоксикации коррелирует с концентрацией салицилатов в ЦНС, однако у человека эту концентрацию обычно не определяют. До стабилизации состояния больного необходимо частое одновременное измерение pH, анионного интервала и сывороточной концентрации салицилатов. Если pH неизвестен, то снижение этой концентрации может быть обусловлено как выходом салицилатов в ткани, сопровождающимся нарастанием интоксикации, так и повышением их элиминации, приводящим к улучшению состояния.

Лечение

In vitro 1 г активированного угля может адсорбировать примерно 550 мг салициловой кислоты. У человека активированный уголь уменьшает всасывание аспирина на 50—80%. К сожалению, даже многократного введения активированного угля может быть недостаточно, поскольку при попытках самоубийства доза аспирина может достигать 20—30 г. Если есть основания предполагать, что передозировка значительная и после приема препарата прошло не слишком много времени, следует промыть желудок и назначить однократное или многократное введение активированного угля. Промывание кишечника показано, когда

предполагается прием препаратов в кислотоустойчивой оболочке или с замедленным высвобождением.

Для отравления салицилатами характерно выраженное обезвоживание, обусловленное гипервентиляцией, рвотой, гипертермией с усиленным потоотделением и повышенным диурезом. Необходимо оценить и при необходимости нормализовать ОЦК, содержание электролитов и глюкозы в плазме. У пожилых, больных с синдромом острого повреждения легких и с сердечной недостаточностью необходим мониторинг ЦВД. Восполнение жидкости свыше необходимого с целью форсировать диурез не оправдано.

Будучи слабой кислотой (pK_a 3,0), салициловая кислота диссоциирует в щелочной среде и остается в ней по механизму ионной ловушки. Ощелачивание крови с помощью бикарбоната натрия может препятствовать переходу салицилатов в головной мозг, а ощелачивание мочи (до pH ≥ 7,5) увеличивает их экскрецию (рис. 35.1). Между pH мочи (в диапазоне от 5 до 8) и клиренсом салицилатов имеется логарифмическая зависимость. Ацетазоламид не показан, поскольку при его применении наряду с ощелачиванием мочи развивается ацидоз, благоприятствующий попаданию салицилатов в головной мозг.

Для ощелачивания крови струйно вводят 1—2 ммоль/кг гипертонического раствора бикарбоната натрия, затем 3 ампулы бикарбоната натрия (132 ммоль) добавляют к 1 л 5% глюкозы и проводят инфузию полученного раствора со скоростью, в 1,5—2 раза большей, чем для поддерживающей инфузионной терапии. При этом следует стремиться достигнуть pH мочи 7,5—8,0 и устранить гипокалиемию, поскольку при гипокалиемии pH мочи снижается. Ощелачивание обычно показа-

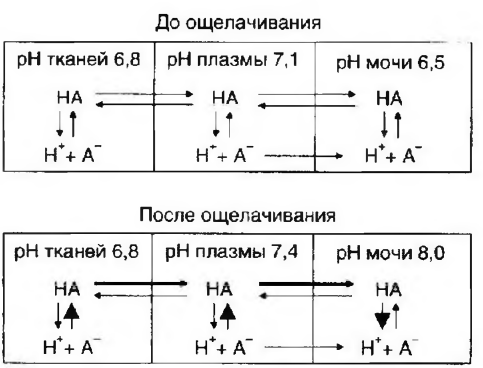


Рисунок 35.1 Механизм положительного эффекта ощелачивания. Увеличение pH плазмы выше pH тканей и pH мочи выше pH плазмы приводит к сдвигу равновесия между ионизированными и неионизированными формами слабых кислот. Этот сдвиг по механизму ионной ловушки вызывает выход слабых кислот из тканей (в том числе головного мозга) в кровь, а из крови — в мочу. Temple AR: Acute and chronic effects of aspirin toxicity and their treatment. Arch Intern Med 1981; 141:367.

но при наличии неврологических симптомов (в том числе звона в ушах) и сывороточной концентрации салицилатов выше 30—40 мг%. Раннее начало гемодиализа может быть необходимым в случаях, когда инфузия раствора бикарбоната и сопутствующая ей повышенная осмотическая нагрузка противопоказаны — при сердечной недостаточности, почечной недостаточности и отеке головного мозга. Однако даже при использовании гемодиализа одновременное проведение ощелачивания крови помогает быстрее нормализовать КЩР и водно-электролитный баланс.

Интубация трахеи и ИВЛ при отравлении салицилатами сопряжены с особым риском и, возможно, вносят определенный вклад в общую смертность. Это связано с тем, что в ходе этих процедур не всегда удается поддерживать характерный для таких больных чрезвычайно высокий минутный объем дыхания, в результате pH крови снижается и салицилаты быстро попадают в головной мозг. Известны случаи, когда смерть наступала на фоне премедикации при подготовке к интубации — полагают, что ее причиной был именно этот механизм.

Экстракорпоральные методы детоксикации показаны при крайне тяжелом состоянии, выраженных водно-электролитных нарушениях, высокой сывороточной концентрации салицилатов (более 100 мг%) и значительном снижении их элиминации. В большинстве случаев тяжелых отравлений гемодиализ является методом выбора не только для выведения салицилатов, но и для быстрой коррекции нарушений водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия, которой нельзя достигнуть гемосорбцией. При тяжелых и смешанных отравлениях теоретически может быть полезным последовательное проведение гемодиализа и гемосорбции, но такой способ используется редко. Перитонеальный диализ распространения не получил. Непрерывная веновенозная гемодиафильтрация может быть применена у больных, состояние которых недостаточно стабильно для проведения гемодиализа или в ситуациях, когда гемодиализ недоступен. У детей младшего возраста в случаях, когда проведение гемодиализа технически сложно или невозможно, допустимо проведение обменного переливания крови.

Глава А6

Бикарбонат натрия



Бикарбонат натрия ($NaHCO_3$) является неспецифическим антидотом, эффективным при многих отравлениях благодаря целому ряду различных механизмов. Чаще всего он используется для устранения кардиотоксического действия ксенобиотиков, блокирующих быстрые натриевые каналы, для повышения выведения слабых кислот с мочой и для устранения угрожающего жизни ацидоза, вызванного токсичными спиртами. Применение бикарбоната натрия при рабдомиолизе, лактацидозе, остановке кровообращения и диабетическом кетоацидозе здесь не рассматривается.

Изменение распределения токсичного вещества путем изменения его ионизации

Трициклические антидепрессанты

Бикарбонат натрия препятствует кардиотоксическому действию трициклических антидепрессантов и других веществ с хинидиноподобным действием. Сходство электрокардиографических признаков гиперкалиемии и хинидиновой интоксикации (например, расширение комплекса QRS) привело к использованию при такой интоксикации лактата натрия, который метаболизируется до бикарбоната натрия. У собак лактат натрия в большом проценте случаев устранял вызванные хинидином электрокардиографические изменения и артериальную гипотонию. После того как лактат натрия начали применять при передозировке трициклических антидепрессантов, смертность снизилась с 15 менее чем до 3%.

Экспериментально было показано что, с одной стороны, при передозировке трициклических антидепрессантов эффективны любые методы ощелачивания крови, например гипервентиляция и инфузия трометамола (буферного раствора, не содержащего натрий), с другой стороны, бикарбонат натрия оказывает благоприятное действие при любых значениях pH, даже при алкалозе. Таким образом, действие бикарбоната натрия обусловлено как ощелачиванием крови, так и другими механизмами, и поэтому по эффективности он превосходит гипервентиляцию, введение гипертонического раствора хлорида натрия и лидокаина.

Ранее считали, что эффект бикарбоната натрия обусловлен только изменением степени связывания трициклических антидепрессантов с белками плазмы. Однако в настоящее время показано, что бикарбонат натрия еще и противодействует блокирующему влиянию этих препара-

тов на быстрые натриевые каналы. Это приводит к уменьшению расширения комплекса QRS и предотвращению таких опасных для жизни осложнений, как желудочковые аритмии и артериальная гипотония. Данный эффект бикарбоната натрия опосредован pH-зависимым и натрийзависимым механизмами. Первый механизм заключается в том, что бикарбонат натрия, изменяя pH, увеличивает долю неионизированных молекул, а блокада натриевых каналов на 90% осуществляется ионизированными молекулами. Второй механизм сводится к увеличению концентрации ионов натрия и, как следствие, натриевого тока через открытые каналы.

Точных показаний к применению бикарбоната натрия при передозировке трициклических антидепрессантов пока нет. Общепринятыми показаниями являются артериальная гипотония и электрокардиографические признаки замедления внутрижелудочковой проводимости: QRS > 0,1 с, зубец R в отведении aVR ≥ 3 мм, блокада правой ножки пучка Гиса, тахиаритмии с широкими комплексами QRS. Поскольку при комплексе QRS ≥ 0,16 с резко повышается вероятность желудочковых аритмий, сужение комплекса QRS теоретически может предотвратить развитие таких аритмий. Хотя эффективность бикарбоната натрия в лечении или профилактике эпилептических припадков, вызванных трициклическими антидепрессантами, не доказана, он может снизить риск нарушений проводимости и желудочковых аритмий на фоне вызванного припадками ацидоза.

Если ширина комплекса QRS превышает 0,1 с, то введение бикарбоната натрия может предупредить внезапное развитие осложнений, будучи при этом относительно безопасным. Если же ширина комплекса QRS меньше 0,1 с, то риск эпилептических припадков и аритмий мал и профилактическое использование бикарбоната натрия не показано.

Чаще всего используют 8,4% раствор, содержащий по 1 ммоль натрия и бикарбоната в 1 мл (осмолярность 2000 мосм/л) и 7,5% раствор, содержащий по 0,892 мэкв натрия и бикарбоната в 1 мл (осмолярность 1786 мосм/л). Ампулы по 50 мл 8,4% и 7,5% раствора содержат соответственно 50 ммоль и 44,6 ммоль $NaHCO_3$. Вводят 1—2 ммоль/кг бикарбоната натрия в/в струйно в течение 1—2 мин. Для лечения гемодинамически значимых желудочковых аритмий применяют бóльшие дозы. При необходимости бикарбонат натрия вводят повторно, пока pH крови не достигнет 7,50—7,55. Конечной целью является нормализация ширины комплекса QRS. Следует избегать развития чрезмерного алкалоза (pH > 7,55) и гипернатриемии. Поскольку бикарбонат натрия действует недолго, после струйного введения обычно переходят на постоянную инфузию раствора, содержащего 150 мл бикарбоната натрия в 1 л 5% глюкозы, со скоростью, в два раза большей, чем для поддерживающей инфузионной терапии, под контролем ширины комплекса QRS, pH, ОЦК и АД. В частности, мониторинг ОЦК необходим для предупреждения отека легких. Оптимальная длительность инфузии не

определена. Обычно ее прекращают после улучшения гемодинамики и внутрижелудочковой проводимости и восстановления сознания, хотя объективных данных, подтверждающих справедливость таких критериев, нет.

Другие препараты, блокирующие натриевые каналы

Бикарбонат натрия устраняет кардиотоксическое действие и других препаратов, блокирующих быстрые натриевые каналы и вызывающих расширение комплекса QRS, аритмии и артериальную гипотонию. Подтверждена целесообразность его применения при передозировке антиаритмических средств классов Ia и Ic, дифенгидрамина, декстропропоксифена, амантадина, кокаина, фенотиазинов, тиоридазина, мезоридазина, карбамазепина и хинина.

Изменение экскреции токсичного вещества путем изменения его ионизации

Салицилаты

Введение бикарбоната натрия играет важнейшую роль при отравлении салицилатами. Изменяя соотношение между ионизированной и неионизированной фракциями салицилатов, бикарбонат натрия позволяет снизить концентрацию салицилатов в тканях (в частности, в головном мозге) и повысить экскрецию этих веществ с мочой.

При повышении pH увеличивается количество салициловой кислоты (слабой кислоты с pK_a 3,0) в ионизированной форме. Ионы проходят через липидный бислой мембран гораздо хуже, чем неионизированные молекулы, поэтому салициловая кислота задерживается в щелочной среде, например в моче.

При тяжелых отравлениях салицилатами ощелачивание крови играет первостепенную роль в предупреждении угрожающего жизни поражения ЦНС. Экспериментально подтверждено, что уменьшение pH крови способствует поступлению салицилатов из крови в ткани, а увеличение pH — наоборот. Кроме того, ощелачивание мочи приводит к повышению экскреции салицилатов. Механизм этого спорен. Первоначально такое повышение экскреции объясняли эффектом ионной ловушки, при котором отфильтровываются и ионизированные, и неионизированные салицилаты, но реабсорбируются только неионизированные, доля которых при ощелачивании мочи снижается. Однако было подсчитано, что разница между долей ионизированных салицилатов при pH 5,0 (99%) и pH 8,0 (99,999%) незначительна, поэтому снижением реабсорбции нельзя объяснить выраженное повышение экскреции салицилатов при pH выше 7,0. По закону Фика, диффузионный поток вещества пропорционален его концентрационному градиенту. При щелочном pH мочи устанавливается большой градиент между концентрацией неионизированных салицилатов в интерстициальной

жидкости (и крови) и в канальцевой жидкости. Следовательно, причиной повышения экскреции салицилатов при ощелачивании мочи может быть не уменьшение канальцевой реабсорбции, а увеличение канальцевой секреции путем диффузии.

Бикарбонат натрия показан в большинстве случаев отравлений салицилатами с выраженной симптоматикой. Некоторые авторы предлагают применять его и при бессимптомных передозировках, если сывороточная концентрация салицилатов превышает 30 мг%, однако доказательств в пользу такого подхода пока недостаточно. При хронической передозировке сывороточная концентрация салицилатов еще менее информативна, а попытка ориентироваться на нее может привести к неверной тактике лечения. Таким образом, при выборе терапии следует ориентироваться на клиническую картину. При противопоказаниях к бикарбонату натрия (например, почечной недостаточности или синдроме острого повреждения легких) показан гемодиализ.

Выбор дозы и скорости инфузии зависит от состояния КЩР. При ацидозе проводят быструю коррекцию путем введения бикарбоната натрия в дозе 1—2 ммоль/кг, а затем (либо если ацидоза при поступлении не было) переходят на постоянную инфузию, подбирая ее скорость до достижения pH мочи 7,5—8,0. Ощелачивание можно поддерживать постоянной инфузией раствора, содержащего 100—150 мл бикарбоната натрия в 1 л 5% глюкозы, со скоростью 150—200 мл/ч (или вдвое большей, чем для поддерживающей инфузионной терапии, у детей). Гипокалиемия затрудняет ощелачивание мочи, так как при ней усиливается реабсорбция калия, происходящая в обмен на секрецию в канальцевую жидкость ионов водорода. В таких случаях необходимо устранить гипокалиемию путем введения калия.

Фенобарбитал

Хотя при тяжелом отравлении фенобарбиталом необходимы прежде всего меры по поддержанию дыхания и кровообращения, бикарбонат натрия может быть полезным дополнительным средством. Фенобарбитал является слабой кислотой (pK_a 7,24) и в значительной степени выводится почками. Как и в случае с салицилатами, ощелачивание крови и мочи может снизить тяжесть и длительность интоксикации. Из-за относительно высокого pK_a фенобарбитала его содержание в моче существенно увеличивается лишь при pH мочи больше 7,5. При pH мочи 8,0 экскреция фенобарбитала повышается в 3 раза. В исследованиях на добровольцах при ощелачивании мочи с помощью бикарбоната натрия $T_{1/2}$ фенобарбитала укорачивался со 148 до 47 ч. В то же время при многократном введении активированного угля $T_{1/2}$ фенобарбитала уменьшался до 19 ч.

Лечение бикарбонатом натрия не оправдано при передозировках других барбитуратов — например, пентобарбитала и секобарбитала,

pK_a которых превышает 8,0, а элиминация осуществляется преимущественно путем печеночного метаболизма.

Хлорпропамид

Хлорпропамид — слабая кислота (pK_a 4,8) с длительным $T_{1/2}$ (30—50 ч). В исследовании на добровольцах с использованием терапевтических доз хлорпропамида ощелачивание мочи бикарбонатом натрия значительно повышало почечный клиренс препарата, при этом $T_{1/2}$ снижался с 50 до 13 ч.

Хлорфенольные гербициды

Ощелачивающая терапия показана при отравлениях хлорфенольными гербицидами, такими как 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота или 2,4-хлор-2-метилфеноксипропионовая кислота. Эти соединения являются слабыми кислотами (pK_a 2,6 и 3,8 соответственно), которые в основном выводятся в неизмененном виде с мочой. В неконтролируемом испытании, в котором 19 из 41 больных с отравлениями такими гербицидами получали бикарбонат натрия, увеличение диуреза и ощелачивание мочи значительно повышало почечную экскрецию и снижало $T_{1/2}$ этих соединений.

Коррекция метаболического ацидоза

Токсичные спирты

Бикарбонат натрия оказывает два важных терапевтических эффекта при отравлениях токсичными спиртами. Во-первых, его введение является экстренной мерой, позволяющей быстро устранить угрожающий жизни ацидоз при отравлении метанолом или этиленгликолем. Во-вторых, при ощелачивании крови повышается доля ионизированных молекул муравьиной кислоты, что препятствует ее поступлению в ткани (в частности, в сетчатку) и повышает выведение с мочой.

Раннее введение бикарбоната натрия очень важно при ацидозе, вызванном метанолом или этиленгликолем. Бикарбонат натрия назначают при pH артериальной крови ниже 7,3. Важно помнить, однако, что это лишь экстренная мера, позволяющая выиграть время, но не заменяющая применение метилпиразола либо этанола или гемодиализ.

Повышение растворимости лекарственных средств

Метотрексат

Ощелачивание мочи бикарбонатом натрия — стандартное дополнение к высокодозной химиотерапии с использованием метотрексата. Этот препарат преимущественно выводится с мочой в неизмененном виде. В кислой моче метотрексат плохо растворим и может выпадать в осадок

в канальцах, что приводит к повреждению почек и замедлению элиминации метотрексата. Введение бикарбоната натрия (так же как интенсивное введение жидкостей) повышает растворимость метотрексата и его экскрецию.

Нейтрализация кислот

Хлор

Ингаляции бикарбоната натрия могут быть важной вспомогательной мерой предупреждения повреждений легких, вызванных вдыханием хлора. Бикарбонат натрия нейтрализует соляную кислоту, образующуюся при взаимодействии хлора с водой в дыхательных путях. У овец при отравлении хлором ингаляция 4% бикарбоната натрия приводила к повышению p_aO_2 и снижению p_aCO_2 по сравнению с животными, получавшими физиологический раствор. Отдельные сообщения свидетельствуют о том, что ингаляции бикарбоната натрия при отравлении хлором оказывают благоприятный эффект и у человека.

Уменьшение образования свободных радикалов

Рентгеноконтрастные средства

Недавно проведенное рандомизированное исследование 119 больных показало, что бикарбонат натрия может быть использован для предотвращения рентгеноконтрастной нефропатии. Больным вводили по 154 ммоль/л бикарбоната натрия или хлорида натрия до (3 мл/кг в течение 1 ч) и после (1 мл/кг/ч в течение 6 ч) введения йопамидола. Нефропатия развилась у 8 больных из второй группы и у 1 больного из первой группы.

Глава 36

Нестероидные противовоспалительные средства

Историческая справка. Эпидемиология

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — это группа различных по строению химических веществ с общими фармакологическими эффектами. НПВС оказывают обезболивающее, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Ибупрофен впервые появился в США в 1974 г. и был допущен к применению как безрецептурный препарат в 1984 г. Ибупрофен и другие НПВС первого поколения представляют собой неизбирательные ингибиторы циклооксигеназы. Впоследствии было обнаружено, что существуют два изофермента циклооксигеназы и большинство побочных эффектов со стороны ЖКТ опосредованы ингибированием циклооксигеназы-1. Это привело к созданию избирательных ингибиторов циклооксигеназы-2, обладающих меньшим побочным действием на ЖКТ. Осенью 2004 г. производители добровольно изъяли с рынка ингибитор циклооксигеназы-2 рофекоксиб из-за роста числа смертей от сердечно-сосудистых заболеваний при его применении. В апреле 2005 г. в связи с полученными ФДА данными было прекращена и продажа вальдекоксиба, и в настоящее время в США производится единственный ингибитор циклооксигеназы-2 — целекоксиб.

Отравления НПВС встречаются все чаще (до 3% всех случаев, данные о которых поступают в центры отравлений США). В то же время смертельные исходы наблюдаются крайне редко.

Фармакодинамика

Все терапевтические и побочные эффекты НПВС обусловлены конкурентным ингибированием циклооксигеназы. Циклооксигеназа-1 имеется в почках и ЖКТ. Она участвует в гемостазе, обеспечении целости слизистой ЖКТ и обмене веществ в почках. При ингибировании циклооксигеназы-1 уменьшается образование тромбоксана A_2 в тромбоцитах и нарушается их агрегация. Циклооксигеназа-2 активируется медиаторами воспаления и отвечает за синтез простагландинов, вызывающих расширение сосудов, повышение проницаемости сосудистой стенки и увеличение чувствительности болевых рецепторов в месте воспаления. При ингибировании циклооксигеназы-2 достигается обез-

боливающий и противовоспалительный эффект без нарушения функции тромбоцитов.

Фармакокинетика

НПВС быстро всасываются в ЖКТ, максимальная сывороточная концентрация достигается через 2 ч (при приеме больших доз — через 3—4 ч). НПВС представляют собой слабые кислоты и в значительной степени связываются с белками плазмы (> 90%). Объем распределения составляет 0,1—0,2 л/кг. НПВС в основном метаболизируются в печени; почками в неизмененном виде выводится менее 10% препарата (индометацин — 10—20%). У большинства НПВС $T_{1/2}$ не превышает 8 ч, однако у дифлунизала, набуметона, напроксена и сулиндака $T_{1/2}$ составляет 8—30 ч, а у фенилбутазона и пироксикама — 30 ч.

Патофизиология

Побочные эффекты НПВС приведены в табл. 36.1. Большинство из этих побочных эффектов и, вероятно, все проявления острого отравления обусловлены ингибированием циклооксигеназы-1. Исключение составляет, видимо, изредка развивающийся при передозировке НПВС ацидоз с высоким анионным интервалом. Полагают, что он обусловлен образованием метаболитов (слабых кислот), развитием артериальной гипотонии и гипоксии. Связь метаболического ацидоза непосредственно с ингибированием циклооксигеназы не доказана. Для НПВС характерны разнообразные лекарственные взаимодействия (табл. 36.1).

Клиническая картина

В целом при остром отравлении неизбирательными НПВС клиническая картина сходна, хотя для разных препаратов симптомы могут различаться по частоте и тяжести. Признаки передозировки развиваются в течение 4 ч после приема. В высоких дозах ингибиторы циклооксигеназы-2 утрачивают избирательность действия, поэтому симптомы отравления, видимо, такие же, как при передозировке неизбирательных НПВС.

При острой передозировке чаще всего наблюдаются желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, боль в эпигастрии, желудочно-кишечные кровотечения) и угнетение ЦНС. Другие центральные побочные эффекты (нарушение когнитивных функций, галлюцинации, судороги, эпилептические припадки) чаще всего развиваются при отравлении мефенамовой кислотой. Судороги могут быть местными или генерализованными и через 2—7 ч после приема препарата часто переходят в большие эпилептические припадки. Последние могут возникнуть при приеме 2 г мефенамовой кислоты у ребенка и 6 г — у взрослого.

Тяжелее всего протекали отравления фенилбутазоном (до его изъятия с рынка США). Они проявлялись ранним развитием желудоч-

Таблица 36.1. Некоторые побочные эффекты НПВС

Желудочно-кишечные	Гематологические
Диспепсия	Увеличение времени кровотечения (неизбирательные ингибиторы циклооксигеназы)
Изъязвление	Агранулоцитоз
Перфорация	Апластическая анемия
Кровотечение (у пожилых людей обычно не сопровождается болью)	Тромбоцитопения
Преходящее повышение активности аминотрансфераз	Нейтропения
Острый токсический гепатит (редко)	Гемолитическая анемия
Почечные	**Лекарственные взаимодействия**
ОПН	Антикоагулянты: НПВС повышают риск желудочно-кишечного кровотечения
Задержка жидкости и электролитов	Гипотензивные средства (особенно диуретики, β-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ): НПВС ослабляют гипотензивное действие
Интерстициальный нефрит	Производные сульфанилмочевины: НПВС усиливают гипогликемическое действие
Нефротический синдром	Литий: НПВС повышают риск токсического действия
Некроз почечных сосочков	Дигоксин: НПВС повышают риск токсического действия
Аллергические и легочные	Аминогликозиды: НПВС повышают риск токсического действия
Обострение бронхиальной астмы	
Анафилактоидные реакции	
Пневмонит	
ЦНС	
Головная боль	
Серозный менингит	
Делирий	
Когнитивные нарушения, особенно у пожилых	
Галлюцинации	

но-кишечных нарушений, сдвигами кислотно-щелочного и электролитного равновесия, дурнотой, артериальной гипотонией, синдромом острого повреждения легких, эпилептическими припадками, комой, остановкой дыхания и кровообращения. Через 2—7 сут развивались почечная и печеночная недостаточность, угнетение кроветворения. К сожалению, фенилбутазон продолжает использоваться в ветеринарии, а в других странах — и в медицине.

Диагностика

Измерение сывороточной концентрации НПВС не имеет значения для определения тяжести состояния и тактики лечения. Для ибупрофена разработана номограмма, но прогноз мало зависит от концентрации

препарата в сыворотке. При умышленном отравлении всем больным выполняют общий анализ крови, определяют ПВ, уровень электролитов, креатинина и АМК. У женщин детородного возраста исследуют уровень хорионического гонадотропина в сыворотке для исключения беременности. При значительном угнетении дыхания или ЦНС определяют параметры КЩР. Для исключения смешанного отравления (особенно при болях или лихорадке в анамнезе) измеряют сывороточную концентрацию парацетамола.

Лечение

НПВС быстро всасываются, поэтому первые симптомы появляются через 4—6 ч после приема. В отсутствие сопутствующих заболеваний передозировка НПВС обычно требует только коррекции водно-электролитных нарушений и симптоматического лечения. Активированный уголь показан только при приеме больших доз или подозрении на смешанное отравление. Вероятность развития осложнений возрастает при угнетении ЦНС, сердечно-сосудистых расстройствах, нарушениях КЩР или при наличии факторов риска поражения внутренних органов препаратами данной группы.

НПВС в значительной степени связываются с белками плазмы, поэтому при передозировке гемодиализ неэффективен. Данных о целесообразности гемосорбции недостаточно. Антидотов НПВС не существует. Поиск возможных методов предотвращения повреждений ЖКТ, вызванных нарушением защитного действия простагландинов, показал, что ингибиторы H^+, K^--АТФазы могут оказать хорошее действие, тогда как H_2-блокаторы обычно не дают результата. Вероятно, благоприятный эффект может дать назначение аналога простагландина E_1 мизопростола. Данные подходы к профилактике желудочно-кишечных нарушений пока не используются при передозировке НПВС.

Глава 37

Колхицин и подофиллин

КОЛХИЦИН

Колхицин получают из двух растений семейства лилейных: безвременника осеннего (Colchicum autumnale) и королевской лилии (Gloriosa superba). Безвременник осенний часто ошибочно принимают за черемшу (Allium ursinum) из-за сходной формы листьев. Клубни королевской лилии похожи на ямс (Ipomoea batatas).

Фармакодинамика

Колхицин — мощный ингибитор сборки микротрубочек, вызывающий нарушения митоза, внутриклеточного транспорта и поддержания структуры и формы клеток. Микротрубочки присутствуют практически во всех клетках, поэтому при отравлении колхицином поражаются различные органы и ткани. Колхицин накапливается в лейкоцитах и угнетает их участие в воспалении.

Фармакокинетика

Колхицин быстро всасывается при приеме внутрь с биодоступностью 25—50%. Препарат интенсивно метаболизируется при первом прохождении через печень. Объем распределения составляет 2,2—12 л/кг, но при передозировке может достигать 21 л/кг. Колхицин проникает через плаценту и выделяется с молоком, но не выводится при гемодиализе. Аутопсия больных, погибших от отравления колхицином, показала, что препарат в больших количествах накапливается в костном мозге, яичках, селезенке, почках, легких, головном мозге и сердце.

Колхицин захватывается эритроцитами и лейкоцитами. При острой передозировке в первые несколько часов концентрация препарата в клетках крови в 5—10 раз выше, чем в плазме. Максимальная сывороточная концентрация достигается через 1—3 ч после приема внутрь. Токсическое действие обычно развивается при уровне колхицина 3 нг/мл и более.

Колхицин в основном метаболизируется в печени изоферментом IIIA4 цитохрома P450 путем деметилирования. Около 20% выводится почками в неизмененном виде. Вторая фаза элиминации достигает 1,7—30 ч. При тяжелой ХПН и циррозе печени $T_{1/2}$ может увеличиваться в 10 раз.

Патофизиология

Микротрубочки играют ключевую роль в митозе и при этом крайне неустойчивы. Некоторые ксенобиотики связываются с определенными

участками тубулина (основного элемента микротрубочек), вызывая нарушения структуры и функции микротрубочек, жизнедеятельности и деления клеток и, в конечном итоге, гибель последних. Колхицин ингибирует также внутриклеточный транспорт гранул, протекающий с участием микротрубочек.

Токсическая доза

Токсическая доза при остром отравлении до конца не определена. Ранее проведенные исследования дают основания полагать, что употребление более 0,8 мг/кг колхицина всегда приводит к смерти, тогда как при приеме 0,5—0,8 мг/кг симптоматическое лечение может спасти жизнь. Последние данные свидетельствуют о том, что иногда смертельный исход вызывают меньшие дозы и, напротив, в некоторых случаях больные выживают даже после приема более 0,8 мг/кг колхицина.

Клиническая картина

При отравлении колхицином обычно выделяют 3 фазы развития симптомов (табл. 37.1).

Нарушение кроветворения при передозировке колхицина характеризуется первоначальным лейкоцитозом, который сменяется выраженной лейкопенией, часто в сочетании с панцитопенией (обычно через 48—72 ч). Через 24—36 ч после приема колхицина может развиться внезапный шок вследствие гиповолемии и прямого токсического действия на миокард.

Нейропатия и миопатия развиваются как при длительном приеме колхицина, так и при острой передозировке. Симптомы: слабость про-

Таблица 37.1. Проявления отравления колхицином

Фаза	Время[a]	Проявления
I	0—24 ч	Тошнота, рвота, понос
		Обезвоживание
		Лейкоцитоз
II	1—7 сут	Повышенный риск внезапной сердечной смерти (24—36 ч)
		Панцитопения
		Почечная недостаточность
		Сепсис
		РДСВ
		Электролитные нарушения
		Рабдомиолиз
III	> 7 сут	Алопеция
		Миопатия, нейропатия, нервно-мышечные нарушения

[a] Указаны приблизительные интервалы времени, возможно одновременное наличие разных проявлений.

ксимальных мышц рук и ног, дистальная сенсорная полинейропатия, дистальная арефлексия, нарушение проведения возбуждения по нервам по типу аксонопатии.

Другие непрямые токсические эффекты колхицина включают нарушение функции легких и почек. Теоретически могут поражаться любые органы, включая кожу.

Диагностика

Определение концентрации колхицина в биологических жидкостях возможно только в некоторых лабораториях. Связь между тяжестью состояния и сывороточной концентрацией колхицина изучена плохо. Терапевтическая средняя сывороточная концентрация препарата, по имеющимся данным, составляет 0,5—3 нг/мл. При более высоких концентрациях возрастает риск токсического действия. При подозрении на отравление колхицином проводят обычные лабораторные исследования, по показаниям — исследования функции тех или иных органов. Общий анализ крови проводят каждые 12 ч или чаще для своевременной диагностики угнетения кроветворения. Выполняют ЭКГ и рентгенографию грудной клетки.

Лечение

Лечение при отравлении колхицином в основном симптоматическое: инфузионная терапия, сосудосуживающие средства, гемодиализ (при почечной недостаточности), антибиотики при подозрении на присоединение вторичной инфекции; при наличии показаний — поддержка дыхания (интубация трахеи, ИВЛ с ПДКВ). Могут потребоваться консультации различных специалистов.

Удаление отравляющего вещества из ЖКТ

Большинство больных с острой передозировкой колхицина поступают в стационар через несколько часов, когда рвота уже началась, поэтому вопрос о целесообразности удаления отравляющего вещества из ЖКТ остается спорным. Однако в течение первых двух часов после отравления в отсутствие рвоты, вероятно, необходимо промывание желудка из-за высокого риска осложнений и смертельного исхода. После промывания желудка (или вместо него) дают активированный уголь. Поскольку колхицин подвергается кишечно-печеночному кругообороту, оправдано многократное введение активированного угля.

Вспомогательное лечение

При лейкопении и тромбоцитопении, вызванных колхицином, может оказать некоторый положительный эффект филграстим (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор). Дозу подбирает гематолог в соответствии с инструкцией изготовителя.

Экстракорпоральные методы детоксикации

Гемодиализ и гемосорбция неэффективны из-за большого объема распределения колхицина и значительного связывания с белками крови.

Госпитализация

При отравлении колхицином высок риск осложнений и смерти, поэтому при появлении симптомов все больные должны быть госпитализированы. В первые 2 сут может развиться внезапный шок, поэтому в течение по меньшей мере этого периода больные должны находиться в БИТ. В отсутствие симптомов больных наблюдают не менее 8—12 ч. Если в течение первых часов после приема колхицина желудочно-кишечные нарушения не развиваются, вероятность отравления низка.

ПОДОФИЛЛИН

Подофиллином называют экстракт из корневищ и корней некоторых растений рода Podophyllum. Подофиллин содержит около 16 биологически активных веществ, в том числе подофиллотоксин — сильный яд, как и колхицин, разрушающий микротрубочки. Токсическое действие подофиллотоксина сходно с таковым колхицина.

В настоящее время подофиллин применяется для местного лечения простых бородавок и остроконечных кондилом. Отравление происходит в результате системного действия препарата при всасывании через кожу, приема внутрь, а также употребления смолы или частей растения. Описаны случаи отравления после ошибочной продажи или приема растительных препаратов, содержащих подофиллин.

Фармакокинетика

Фармакокинетика подофиллина практически не изучена. Есть не подтвержденные сообщения о том, что подофиллотоксин выводится с желчью с $T_{1/2} = 48$ ч.

Патофизиология

Подофиллотоксин, как и колхицин, связывается с определенными участками тубулина, что приводит к нарушению структуры и функции микротрубочек и угнетению быстрого аксонного транспорта. Сходным образом подавляют сборку микротрубочек некоторые другие вещества (алкалоиды розового барвинка, криптофицины, галихондрины).

Клиническая картина

Описаны случаи отравления после приема подофиллина внутрь, в/в введения и всасывания через кожу. Через несколько часов после приема внутрь появляются тошнота, рвота, боль в животе, понос. При местном применении подофиллина симптомы отравления могут развиться через 12 ч и более. Системное действие часто бывает обусловлено не-

правильным использованием препарата (большая доза, нарушение целости кожи, длительное время воздействия). Первые признаки отравления могут не зависеть от способа введения препарата.

Передозировка подофиллина приводит в основном к нарушению функций ЦНС и периферической нервной системы. Быстро развиваются оглушенность, сопор и кома. Возможны делирий, зрительные и слуховые галлюцинации, парестезия, поражение черепных нервов, отсутствие сухожильных рефлексов. В дальнейшем высока вероятность периферической сенсорно-моторной полинейропатии, при которой период восстановления может продолжаться несколько месяцев.

Угнетение кровотворения, вероятнее всего, обусловлено нарушением митоза (как при отравлении колхицином), но симптомы, тяжесть и частота развития могут различаться.

Диагностика

Стандартных методов определения сывороточных концентраций подофиллина и подофиллотоксина нет. При подозрении на отравление подофиллином выполняют обычные лабораторные исследования, по показаниям — исследования функции тех или иных органов. Регулярно проводят общий анализ крови для своевременной диагностики панцитопении. Выполняют ЭКГ и рентгенографию грудной клетки.

Лечение

Лечение в основном симптоматическое. В течение первого часа после приема колхицина внутрь проводят промывание желудка. В первые 1—2 ч назначают активированный уголь. Местные препараты подофиллина тщательно удаляют. При необходимости начинают симптоматическое лечение. Описано использование гемосорбции на активированном угле, но польза этого метода не доказана.

Госпитализация

Прием внутрь большой дозы подофиллина приводит к развитию желудочно-кишечных нарушений в течение нескольких часов. В ряде случаев первыми появляются неврологические расстройства (оглушенность или сопор). При подозрении на попадание внутрь подофиллина больные должны оставаться под наблюдением в течение 12 ч, а при нанесении большой дозы на кожу — еще дольше.

Глава 38

Опиоиды

Историческая справка. Эпидемиология

Опиоиды широко применяются в медицине для лечения острой и хронической боли. Созданы различные лекарственные формы для любого пути введения. В этой главе описаны разнообразные препараты, обладающие свойствами опия. Опиатами называют природные алкалоиды, полученные из опийного мака: морфин, кодеин и, в некоторой степени, тебаин и носкапин. Термин «опиоиды» используется для обозначения широкого спектра веществ, связывающихся с опиатными рецепторами и обладающих сходным действием с опиатами. Полусинтетические опиоиды (героин, оксикодон) были созданы путем химической модификации опиатов. Синтетические опиоиды — это химические вещества, не имеющие отношения к опиатам, но способные связываться с опиатными рецепторами и оказывать сходное действие. Термин «наркотики» первоначально относился к веществам, обладающим снотворным действием, и в основном к опиоидам. В настоящее время наркотиками часто называют любые запрещенные к свободному применению психоактивные вещества.

Фармакодинамика

Типы опиатных рецепторов

Существует несколько типов опиатных рецепторов, каждый из которых включает несколько подтипов. Активация разных рецепторов приводит к разным эффектам (табл. 38.1).

Мю-рецепторы (MOP-рецепторы, OP_3-рецепторы)

Почти все известные эндогенные опиоиды связываются с μ-рецепторами, но при этом действуют и на другие рецепторы. Известны два подтипа μ-рецепторов (μ_1 и μ_2), однако этот факт не имеет клинического значения в связи с отсутствием достаточно избирательных в отношении того или иного подтипа препаратов.

Каппа-рецепторы (KOP-рецепторы, OP_2-рецепторы)

Каппа-рецепторы находятся главным образом в спинном мозге высших позвоночных, а также в антиноцицептивных центрах головного мозга и черной субстанции. При их стимуляции развиваются обезболивание на уровне спинного мозга, миоз и полиурия (за счет угнетения выработки АДГ). В отличие от эффектов стимуляции μ-рецепторов, угнетение дыхания и запор нехарактерны.

Таблица 38.1. Эффекты активации разных опиатных рецепторов

Традиционное обозначение (1996 г.)	Принятое обозначение Комитета по номенклатуре Международного союза фармакологов (2000 г.)	Предлагаемое обозначение Комитета по номенклатуре Международного союза фармакологов	Эффекты
μ_1	MOP	OP_{3a}	Обезболивающее действие на уровне ствола мозга. Периферическое обезболивающее действие. Седативный эффект. Эйфория. Высвобождение пролактина
μ_2		OP_{3b}	Обезболивающее действие на уровне спинного мозга. Угнетение дыхания. Физическая зависимость. Нарушение моторики ЖКТ. Зуд. Брадикардия. Высвобождение СТГ
κ_1	KOP	OP_{2a}	Обезболивающее действие на уровне спинного мозга. Миоз. Увеличение диуреза
κ_2		OP_{2b}	Психотомиметическое действие. Дисфория
κ_3		OP_{2b}	Обезболивающее действие на уровне ствола мозга
δ	DOP	OP_1	Обезболивающее действие на уровне ствола мозга и спинного мозга. Модуляция активности μ-рецепторов. Уменьшение выброса дофамина
ORL_1	NOP	OP_4	Анксиолитическое действие. Обезболивающее действие

Дельта-рецепторы (DOP-рецепторы, OP_1-рецепторы)

Об этих рецепторах известно мало. Их эндогенными лигандами являются энкефалины.

NOP-рецепторы (ORL1-рецепторы, OP_4-рецепторы)

Данные рецепторы были открыты в 1994 г. путем выявления нуклеотидных последовательностей, гомологичных последовательностям генов опиатных рецепторов из библиотек комплементарной ДНК. Показано, что они участвуют в формировании анксиолитического и обезболивающего действия, но клиническая значимость этих рецепторов пока не определена.

Сигма-рецепторы

Первоначально полагали, что σ-рецепторы представляют собой один из подтипов опиатных рецепторов, но впоследствии эта теория была опровергнута и данные рецепторы не получили обозначения Комитета по номенклатуре Международного союза фармакологов.

Механизмы передачи сигнала от опиатных рецепторов

Результаты исследований этих механизмов (рис. 38.1) противоречивы. Первоначально считали, что каждый рецептор сопряжен с определенной системой внутриклеточной передачи сигнала, но впоследствии оказалось, что одни и те же рецепторы могут быть сопряжены с разными системами в зависимости от многих факторов, в том числе от локализации рецептора (например, пре- и постсинаптической).

Клиническая картина

Терапевтическое действие

Обезболивание

Традиционно считается, что обезболивающее действие опиоидов обусловлено исключительно влиянием на головной мозг, но в действительности они, по-видимому, оказывают антиноцицептивный эффект на уровне ствола мозга, спинного мозга и нервных волокон. За этот эффект отвечают μ-рецепторы, находящиеся в головном и спинном мозге, а также в других органах и тканях (например, в суставах).

Дельта- и κ-рецепторы также опосредуют обезболивающее действие опиоидов, но в основном на уровне спинного мозга. Они влияют на передачу импульсов от болевых рецепторов по спиноталамическому пути к таламусу и ослабляют восприятие боли в ЦНС. Агонисты-антагонисты опиатных рецепторов, стимулирующие κ-рецепторы и блокирующие μ-рецепторы, обладают обезболивающим действием.

Нежелание использовать опиоиды для обезболивания часто бывает обусловлено страхом формирования зависимости или злоупотребления. Однако, несмотря на многочисленные исследования, такое мнение не было подтверждено. Кроме того, опиоиды обычно легче переносятся, безопаснее и дешевле, чем другие анальгетики (например, НПВС).

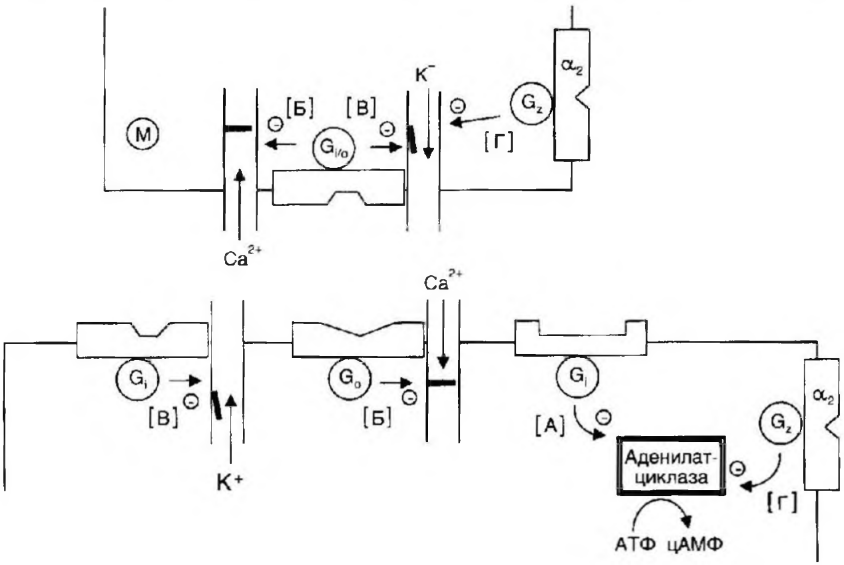


Рисунок 38.1. Механизмы внутриклеточной передачи сигнала от опиатных рецепторов. При связывании стимулятора с рецептором активируется соответствующий G-белок. Активируемые опиоидами G-белки могут вызвать следующие эффекты: А) ингибирование аденилатциклазы — фермента, синтезирующего цАМФ; Б) закрывание кальциевых каналов и, как следствие, снижение высвобождения медиаторов; В) открывание калиевых каналов и, как следствие, гиперполяризацию и снижение возбудимости. Каждый подтип опиатных рецепторов может быть сопряжен с любым из этих механизмов внутриклеточной передачи сигнала, в зависимости от расположения в нейроне (пре- или постсинаптические рецепторы) и локализации самого нейрона. Примечательно, что активация α_2-адренорецепторов (Г) вызывает сходные эффекты, но с помощью других G-белков (G_z). М — медиатор.

Эйфория

Многие препараты вызывают ощущение удовольствия за счет высвобождения дофамина в мезолимбической системе. Подобным действием обладают все опиоиды, стимулирующие μ- и δ-рецепторы.

Экзогенные опиоиды по-разному влияют на настроение. Некоторые вещества, особенно высоко жирорастворимые (героин), вызывают эйфорию, тогда как морфин практически лишен подобных свойств, но обладает обезболивающим, анксиолитическим и седативным действием. Героин имеет низкое сродство к опиатным рецепторам, и его действие обусловлено 6-моноацетилморфином и морфином, образующимися в результате деацетилирования. Видимо, существенные различия в действии героина и морфина обусловлены разной способностью этих препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер. Действие фентанила, по субъективным ощущениям наркоманов, сходно с таковым героина.

Противокашлевое действие

Этим действием обладают кодеин и декстрометорфан. Противокашлевое действие не обусловлено активацией μ_1-рецепторов, так как у других опиоидов не выявлено корреляции между выраженностью этого действия и обезболивания. Полагают, что противокашлевое действие обусловлено стимуляцией μ_2- или к-рецепторов и блокадой δ-рецепторов.

Токсическое действие

При правильном использовании в медицинских целях опиоиды в высокой степени безопасны и эффективны, однако их передозировка может привести к развитию тяжелых осложнений. Большинство побочных эффектов можно предсказать исходя из общих механизмов действия опиоидов (например, угнетение дыхания), но ряд препаратов обладает особым токсическим действием. Несмотря на некоторые отличия, отравление всеми опиоидами характеризуется совокупностью симптомов, известной как опиоидный синдром (гл. 3). Самые характерные из этих симптомов — угнетение сознания, гиповентиляция, миоз и нарушение моторики кишечника (табл. 38.2).

Угнетение дыхания

В опытах с исследованием стимуляторов и блокаторов опиатных рецепторов было показано, что морфин угнетает дыхание за счет действия на μ_2-рецепторы. Стимуляторы этих рецепторов уменьшают вентиляцию легких, снижая чувствительность хеморецепторов продолговатого мозга к гиперкапнии. Кроме того, опиоиды снижают и вентиляторную реакцию на гипоксию. В итоге устраняется стимуляция дыхательного центра и развивается апноэ. Эквивалентные с точки зрения обезболивания дозы большинства имеющихся опиоидов в равной степени вызывают и угнетение дыхания. При длительном приеме формируется частичная толерантность к данному действию опиоидов. Снижение вентиляции может быть обусловлено уменьшением как частоты дыхания, так и дыхательного объема, поэтому при диагностике гиповентиляции необходимо учитывать оба эти показателя.

Синдром острого повреждения легких

Описано развитие этого синдрома после назначения практически всех опиоидов и в разных клинических ситуациях. В типичном случае после глубокого угнетения дыхания восстанавливается нормальная вентиляция (самостоятельно или после введения блокаторов опиатных рецепторов), но через несколько минут или часов развивается гипоксемия, появляются влажные хрипы в легких и розовая пенистая мокрота. Развитие синдрома острого повреждения легких невозможно объяснить каким-то одним механизмом, но общепринятыми считаются гипоксическое повреждение альвеол и баротравма вследствие отрицательного альвеолярного давления (попытки вдоха при замкнутой голосовой ще-

Таблица 38.2. Клинические эффекты опиоидов

Сердечно-сосудистые	Расширение сосудов. Ортостатическая гипотония. Брадикардия
Кожные	Приливы (выброс гистамина). Зуд
Эндокринные	Снижение выработки АДГ. Снижение выработки гонадотропных гормонов
Желудочно-кишечные	Нарушение моторики. Снижение секреции желудочного сока. Повышение давления в желчных протоках. Повышение тонуса внутреннего сфинктера заднего прохода
Неврологические	Заторможенность, кома. Обезболивание. Эйфория. Эпилептические припадки (петидин, декстропропоксифен). Противокашлевое действие
Офтальмологические	Миоз
Легочные	Угнетение дыхания. Бронхоспазм (выброс гистамина). Синдром острого повреждения легких

ли). Синдром острого повреждения легких после применения налоксона, вероятно, сходен по патогенезу с нейрогенным отеком легких, при котором вследствие резкого повышения активности симпатоадреналовой системы и повреждающего действия катехоламинов на миокард развивается острая левожелудочковая недостаточность.

Сердечно-сосудистые осложнения

Опиоиды вызывают расширение артериол и вен, что приводит к небольшому снижению АД. По-видимому, этот эффект опосредован гистамином. Декстропропоксифен оказывает выраженное токсическое действие на сердечно-сосудистую систему, вызывая аритмии с широкими комплексами QRS и снижение сократимости вследствие блокады быстрых натриевых каналов. Некоторые опиоиды в обычных дозах (особенно метадон) нарушают реполяризацию миокарда, что приводит к удлинению интервала QTc и увеличивает риск пируэтной тахикардии.

Эпилептические припадки

Эпилептические припадки редко возникают при назначении обычных доз опиоидов. При острой передозировке припадки, вероятнее всего,

развиваются вследствие гипоксии. Риск припадков выше при передозировке петидина, декстропропоксифена и трамадола.

Диагностика

Дифференциальная диагностика

К часто встречающимся состояниям, по клинической картине сходным с передозировкой опиоидов, относятся гипогликемия, гипоксия и гипотермия. Эти состояния несложно диагностировать, но их наличие не исключает передозировку опиоидов. Похожая картина наблюдается и при отравлении клонидином, фенциклидином, фенотиазинами, транквилизаторами и снотворными (особенно бензодиазепинами). Особенно трудно отличить от передозировки опиоидов отравление клонидином и другими гипотензивными средствами центрального действия (гл. 60). Наконец, аналогичные симптомы наблюдаются при разнообразных травмах, метаболических нарушениях и инфекционных заболеваниях. Более того, все эти состояния могут наблюдаться одновременно с передозировкой опиоидов.

Лабораторные исследования

Опиоиды можно обнаружить в биологических жидкостях в течение длительного времени после прекращения их действия, поэтому результаты лабораторных исследований имеют значение только в сочетании с клинической картиной. Для установления диагноза обычно достаточно данных анамнеза и осмотра, иногда помогает реакция на налоксон. В острых случаях лабораторные исследования почти всегда бесполезны из-за слишком долгого ожидания результатов.

Перекрестные реакции

Стандартные лабораторные методы основаны на определении структуры вещества, поэтому препараты, сходные по строению с опиоидами, могут давать перекрестные реакции. Точность результатов зависит от чувствительности и специфичности метода, а также от сывороточной концентрации опиоида. Основные методы разработаны для определения морфина, поэтому его производные и аналогичные по структуре препараты часто дают перекрестные реакции. С другой стороны, эти методы не выявляют большинство полусинтетических и синтетических аналогов. Например, фентанил (мощный опиоид, нередко вызывающий смертельные осложнения) не дает перекрестных реакций с морфином, поэтому без дополнительных исследований его передозировку можно не выявить.

Лечение

Острое отравление опиоидами приводит к угнетению ЦНС и дыхания. Раннего начала ИВЛ (с помощью дыхательного мешка или интубации

трахеи) и поддержания оксигенации обычно достаточно для предотвращения летального исхода, но длительность ИВЛ можно существенно сократить, назначив блокаторы опиатных рецепторов. Эти препараты, наиболее распространенным из которых является налоксон, конкурентно подавляют связывание опиоидов с опиатными рецепторами, позволяя восстановить самостоятельное дыхание. Более подробно они рассмотрены в гл. А7.

Цель назначения налоксона — восстановить самостоятельное дыхание, а не сознание. Чтобы уменьшить риск трудно предсказуемого опиоидного абстинентного синдрома, способного усугубить состояние больного, начинают с минимальной дозы налоксона, а затем повышают ее исходя из клинической картины. В большинстве случаев положительный эффект наблюдается при в/в введении 0,05 мг налоксона, хотя при этом действие препарата иногда начинается позже, чем при использовании бóльших доз, и может потребоваться продолжение ИВЛ в течение некоторого времени. Этот способ позволяет избежать интубации трахеи и подтвердить или исключить отравление опиоидами, одновременно сводя к минимуму риск абстинентного синдрома. При п/к введении налоксона состояние больного восстанавливается более плавно, чем при в/в назначении больших доз, но при этом труднее контролировать начало действия препарата. Время действия налоксона при п/к введении также увеличивается, что может привести к развитию абстинентного синдрома.

В отсутствие анамнеза и клинических данных, подтверждающих отравление опиоидами, осторожное введение налоксона является одновременно диагностическим и лечебным мероприятием. В то же время при опиоидной зависимости налоксон способен вызвать побочные эффекты, особенно опиоидный абстинентный синдром. Одним из проявлений этого синдрома является рвота, которая может быть особенно опасной при неполном восстановлении сознания после введения налоксона (например, при одновременном приеме алкоголя, транквилизаторов или снотворных), так как в отсутствие интубации трахеи высок риск аспирации желудочного содержимого.

Для снижения неоправданного риска абстинентного синдрома при опиоидной зависимости необходимо определить вероятность положительного эффекта налоксона. Показано, что лучший результат дает введение налоксона больным, доставленным в отделение реанимации в бессознательном состоянии, при частоте дыхания 12 мин$^{-1}$ и менее. Однако определять показания к назначению налоксона или ИВЛ, основываясь только на частоте дыхания, нельзя, так как гиповентиляция может быть обусловлена гипопноэ, а брадипноэ развивается лишь спустя некоторое время.

Важно определить показания к выписке после восстановления сознания в результате введения налоксона. Больного можно выписать при наличии лишь легких признаков интоксикации, стабильном состоя-

Таблица 38.3. Характеристики отдельных опиоидов

Препарат	Тип[а]	Обезболивающая доза, эквивалентная 10 мг морфина п/к[б]	Примечания[а, в]
Бупренорфин	ЧА	0,4 мг в/м	Оказывает обезболивающее действие только у больных, ранее не принимавших опиоиды; при опиоидной зависимости может вызвать абстинентный синдром. При заместительной терапии доза составляет 6—16 мг/сут. Комбинированный препарат субоксон наряду с бупренорфином содержит налоксон для предотвращения злоупотребления
Героин (диацетилморфин, диаморфин)	А	5 мг п/к	В США относится к списку I. Под действием карбоксилэстеразы превращается в морфин. Высокоочищенный героин можно вводить интраназально или вдыхать в виде паров. Наркокурьеры часто перевозят героин, заглатывая пакетики с этим наркотиком
Гидрокодон	А	10 мг внутрь	Злоупотребление широко распространено
Гидроморфон	А	1,5 мг в/м	
Декстрометорфан	НК	Нет обезболивающего действия (10—30 мг внутрь)	Противокашлевое средство. Молодые люди часто злоупотребляют этим препаратом из-за психотомиметического действия, сходного с таковым кетамина (опосредовано σ- или глутаматными NMDA-рецепторами). Может вызвать серотониновый синдром
Декстропропоксифен	А	65 мг внутрь	Эпилептические припадки, аритмии. Часто сочетают с парацетамолом.
Кодеин	А	120 мг внутрь	Обезболивающее (после деметилирования и превращения в морфин изоферментом IID6 цитохрома P450) и противокашлевое действие. Часто выпускают комбинированные препараты с парацетамолом
Метадон	А	10 мг в/м	Длительное действие (24 ч). Часто необходимы продолжительное наблюдение или инфузия налоксона. Возможно удлинение QTc, даже в обычных дозах
Морфин	А	10 мг п/к или в/м	Эталонный опиоид
Налмефен	Б	Нет обезболивающего действия (0,1 мг в/м)	Блокатор опиатных рецепторов длительного действия (4—6 ч)

Таблица 38.3 (окончание). Характеристики отдельных опиоидов

Препарат	Тип[а]	Обезболивающая доза, эквивалентная 10 мг морфина п/к[б]	Примечания[а, в]
Налоксон	Б	Нет обезболивающего действия (0,1—0,4 мг в/в или в/м)	Блокатор опиатных рецепторов короткого действия (0,5 ч)
Налтрексон	Б	Нет обезболивающего действия (50 мг внутрь)	Блокатор опиатных рецепторов очень длительного действия (24 ч)
Оксикодон	А	10 мг внутрь	Часто сочетают с парацетамолом. Оксикодон длительного действия содержит большое количество препарата, что является причиной злоупотребления, особенно путем дробления таблеток
Пентазоцин	АА	50 мг п/к	Психотомиметическое действие, обусловленное стимуляцией σ-рецепторов
Петидин	А	75 мг п/к или в/м	Чаще других опиоидов вызывает эйфорию. Накопление метаболита нормеперидина приводит к эпилептическим припадкам. Обычно не применяется при острой боли. Иногда назначают для уменьшения дрожи в послеоперационном периоде и на фоне химиотерапии. Может вызывать серотониновый синдром
Трамадол	А	50—100 мг внутрь	Эпилептические припадки возможны как при передозировке, так и в обычных дозах. Возможно выраженное серотонинергическое действие
Фентанил	А	0,125 мг в/м	Препарат с очень коротким действием (< 1 ч); выпускается в формах для всасывания со слизистой рта (леденцы) или через кожу (пластырь). Низкая биодоступность при приеме внутрь. Фентанил и его производные (метилфентанил) часто обнаруживают в качестве примесей при массовых отравлениях героином

А — стимулятор (μ_1, μ_2, к); АА — агонист-антагонист (стимулятор к-рецепторов, блокатор μ-рецепторов); Б — блокатор (μ_1, μ_2, к); ЧА — частичный агонист μ-рецепторов; НК — не классифицирован.

[а] У лиц с толерантностью агонисты-антагонисты, частичные агонисты и блокаторы опиатных рецепторов могут вызвать абстинентный синдром.

[б] Обычные дозы для препаратов, не обладающих обезболивающим действием, приведены в скобках.

[в] Если нет особых указаний, продолжительность действия составляет 3—6 ч, при передозировке увеличивается.

нии в течение нескольких часов после введения налоксона и отсутствии состояний, требующих особого внимания (например, риска самоубийства).

В большинстве случаев при отравлении опиоидами клиническую картину можно предсказать, основываясь на знаниях о фармакологических свойствах опиатных рецепторов. Однако некоторые опиоиды при передозировке вызывают нетипичные симптомы, поэтому всегда необходимо тщательное обследование и, по показаниям, индивидуальное эмпирическое лечение (табл. 38.3).

Глава А7



Блокаторы опиатных рецепторов

Налоксон, налтрексон и налмефен являются чистыми блокаторами опиатных μ-, κ- и δ-рецепторов. Налоксон применяют для восстановления самостоятельного дыхания при передозировке опиоидов. Его вводят парентерально, подбирая дозу таким образом, чтобы обеспечить сохранность защитных дыхательных рефлексов и нормальную вентиляцию. Налтрексон принимают внутрь. Его назначают при отмене опиоидов во время детоксикации и на стадии воздержания, а также как дополнительное средство при отмене алкоголя. Налмефен — препарат для парентерального введения. Продолжительность его действия меньше, чем у налтрексона, но больше, чем у налоксона.

Фармакодинамика

Налоксон, налтрексон и налмефен блокируют все виды опиатных рецепторов, не обладая при этом стимулирующими свойствами. Они препятствуют связыванию стимуляторов, частичных агонистов и агонистов-антагонистов с рецепторами, не оказывая собственного действия. Эти препараты обладают максимальным сродством к μ-рецепторам; для блокады κ- и δ-рецепторов могут потребоваться более высокие дозы. Налоксон, налтрексон и налмефен имеют сходные блокирующие свойства, но различаются по фармакокинетике ($T_{1/2}$ налмефена и налтрексона больше, чем у налоксона). Налтрексон можно назначать внутрь.

В обычных терапевтических дозах блокаторы опиатных рецепторов подавляют действие всех эндогенных и экзогенных опиоидов, кроме бупренорфина, обладающего крайне высоким сродством к μ-рецепторам и медленно отсоединяющегося от них. При этом сохраняются все эффекты, не опосредованные опиатными рецепторами (высвобождение гистамина из тучных клеток, блокада натриевых каналов под влиянием лекстропропоксифена). В опытах на животных показано, что блокаторы опиатных рецепторов препятствуют развитию эпилептических припадков, вызванных опиоидами (кроме петидина и трамадола).

В очень низких дозах (например, налоксон в дозе 0,25 мкг/кг/ч) блокаторы опиатных рецепторов усиливают обезболивающее действие опиоидов и препятствуют развитию привыкания и зависимости. Считается, что это обусловлено уменьшением активации возбуждающих путей и увеличением активации тормозных путей внутриклеточной передачи сигнала под действием опиоидов.

Фармакокинетика

Налоксон обладает низкой биодоступностью при приеме внутрь из-за разрушения при первом прохождении через печень, но хорошо всасывается при любых других путях введения. $T_{1/2}$ у взрослых достигает 60—90 мин, у новорожденных — в 2—3 раза больше. Продолжительность действия налоксона составляет 20—90 мин в зависимости от дозы и способа введения, дозы вызвавшего отравление опиоида и скорости элиминации обоих препаратов. Начало действия налоксона зависит от способа введения: при в/в введении — 1—2 мин, п/к — в среднем 5,5 мин, интралингвальном — 30 с, интраназальном — 3,4 мин, через распылитель (2 мг налоксона растворяют в 3 мл 0,9% NaCl) — 5 мин, эндотрахеальном — 60 с. В отношении в/м введения точных данных нет.

Налтрексон быстро всасывается при приеме внутрь (биодоступность 5—60%), максимальная сывороточная концентрация достигается через 1 ч. $T_{1/2}$ составляет 10 ч, продолжительность действия — 8—24 ч.

Налмефен представляет собой производное налтрексона. При приеме внутрь биодоступность составляет 40%, максимальная сывороточная концентрация достигается через 1—2 ч. $T_{1/2}$ — 8—9 ч.

Побочные эффекты

Блокаторы опиатных рецепторов предотвращают действие опиоидов при заблаговременном назначении, уменьшают симптомы опиоидной интоксикации и помогают выявить абстинентный синдром у больных с опиоидной зависимостью. Побочные эффекты редки (кроме абстинентного синдрома и возобновления действия опиоидов). Назначение блокаторов опиатных рецепторов и агонистов-антагонистов (пентазоцина) при опиоидной зависимости вызывает абстинентный синдром (зевота, слезотечение, потливость, насморк, гусиная кожа, мидриаз, рвота, понос, миалгия, небольшое увеличение ЧСС и АД, бессонница). Иногда наблюдается рикошетный синдром: устранение эффекта опиоидов на фоне блокаторов опиатных рецепторов вызывает временное резкое повышение активности симпатоадреналовой системы, что приводит к усугублению гипервентиляции, тахикардии и артериальной гипертонии и, как следствие, возрастанию риска ишемии миокарда и синдрома острого повреждения легких.

При незащищенных дыхательных путях рвота в результате прекращения действия опиоидов может привести к аспирационной пневмонии. Возобновление действия опиоидов наблюдается, если продолжительность их действия больше, чем продолжительность действия блокаторов опиатных рецепторов. Иногда после введения налоксона развиваются синдром острого повреждения легких, артериальная гипертония или аритмии. Вопрос о том, является ли налоксон непосредственной причиной этих осложнений, остается спорным, тем более что в некоторых случаях синдром острого повреждения легких развивается

под действием опиоидов, но остается нераспознанным до введения налоксона вследствие угнетения дыхания. Иногда возникает делирий, особенно при назначении налоксона больным с высокой толерантностью к опиоидам, а также при быстрой детоксикации.

С учетом широкого применения налоксона можно утверждать, что он на удивление безопасен, особенно при назначении в низких дозах с последующим их повышением.

Применение при отмене опиоидов и этанола

При опиоидной зависимости сначала проводят детоксикацию, а затем стараются добиться длительного полного воздержания или назначают заместительную терапию метадоном или бупренорфином. На стадии воздержания можно также использовать любой блокатор опиатных рецепторов, но предпочтение отдают налтрексону, так как он всасывается при приеме внутрь и обладает более продолжительным действием, чем налоксон и налмефен.

Налтрексон применяют также как дополнительное средство при воздержании от алкоголя. В основе этого лежит предположение о том, что в стремлении к алкоголю играет определенную роль эндогенная опиоидная система. Налтрексон уменьшает тягу к алкоголю, частоту и длительность рецидивов.

Способ применения и дозы

При передозировке опиоида доза блокатора опиатных рецепторов зависит от дозы этого опиоида и относительного сродства обоих препаратов к рецепторам. Опиоиды, обладающие высоким сродством к κ- и δ-рецепторам (пентазоцин, буторфанол), требуют введения более высоких доз блокаторов. Продолжительность действия блокаторов опиатных рецепторов зависит от многих свойств препарата и состояния больного, в том числе дозы и скорости выведения как самого блокатора, так и опиоида.

У больных без опиоидной зависимости лечение налоксоном следует начинать с дозы 0,4 мг в/в. При этом в большинстве случаев удается восстановить самостоятельное дыхание. Однако при наличии толерантности указанная доза обычно вызывает абстинентный синдром, а цель лечения заключается в восстановлении дыхания без развития этого синдрома. Соответственно, у большинства больных вначале назначают налоксон в дозе 0,05 мг, которую затем повышают до 0,4 мг, далее до 2 мг и, наконец, до 10 мг (при необходимости). Если налоксон в дозе 10 мг не вызывает положительного эффекта, отравление опиоидами как причина угнетения дыхания маловероятно.

Необходимо тщательное наблюдение, так как возможно возобновление действия опиоидов и повторное угнетение дыхания. В этих случаях назначают повторные дозы блокаторов опиатных рецепторов либо в/в струйное введение с последующей постоянной инфузией.

Продолжительность действия налтрексона в дозе 150 мг при приеме внутрь обычно составляет 72 ч. В большинстве случаев этого достаточно для прекращения действия опиоидов. Налтрексон противопоказан при толерантности к опиоидам.

При подозрении на опиоидную зависимость лечение налмефеном начинают с дозы 0,1 мг в/в (для больного весом 70 кг). Если не развивается абстинентный синдром, можно назначить 0,5 мг, а при необходимости — еще 1 мг через 2—5 мин. При невозможности в/в инъекций налмефен вводят в/м или п/к, но в этом случае действие препарата в дозе 1 мг начинается через 5—15 мин. Для устранения угнетающих эффектов наркотических анальгетиков (в частности, на дыхательный центр) в послеоперационном периоде начинают с дозы 0,25 мкг/кг, которую постепенно повышают на 0,25 мкг/кг каждые 2—5 мин до получения эффекта или до общей дозы 1 мкг/кг. Данных о применении налмефена при передозировке опиоидов недостаточно, чтобы определить время последующего наблюдения. По-видимому, достаточно 24 ч.

Б. Пищевые добавки и пищевые отравления

Глава 39

Средства для снижения веса

Одни препараты для снижения веса (сибутрамин, фентермин) требуют рецепта от врача, другие (померанец, хитозан, гарциния камбоджийская) относятся к пищевым добавкам и продаются свободно. С тех пор как Закон о пищевых добавках от 1994 г. ввел новую категорию веществ (отличную от пищевых продуктов и лекарственных средств), которая включает витамины, микроэлементы, фитопрепараты, аминокислоты и в очень малой степени регулируется ФДА, интерес к препаратам природного происхождения возрос. В результате сегодня для снижения веса предлагается множество средств растительного (и не только) происхождения; эффективность их зачастую не доказана, а некоторые могут причинить здоровью серьезный вред.

Несмотря на большое разнообразие средств для снижения веса, все они, как правило, действуют по одному из следующих механизмов: 1) подавление аппетита (анорексанты); 2) снижение всасывания компонентов пищи или удаление из ЖКТ неусвоенной пищи; 3) повышение основного обмена (табл. 39.1). Средства первой группы снижают аппетит и уменьшают количество потребляемых калорий. Сюда относятся симпатомиметики и серотонинергические средства; они обладают психостимулирующим действием и могут вызвать зависимость. Кроме того, для снижения аппетита применяют таблетки, содержащие пищевую клетчатку: в желудке и кишечнике они поглощают большое количество воды, разбухают и вызывают ощущение сытости, как после плотного приема пищи. Такие таблетки могут вызвать кишечную непроходимость. Некоторые средства подавляют всасывание в ЖКТ отдельных компонентов пищи (например, орлистат и хитозан подавляют переваривание и всасывание липидов). Низкокалорийные диеты, жидкие белковые диеты и «чаи для похудания», в состав которых входят слабительные, способны вызвать обезвоживание, тяжелые электролитные нарушения и внезапную смерть. Для повышения основного

Таблица 39.1. Препараты и пищевые добавки для снижения веса, одобренные ФДА

Препарат, пищевая добавка[а]	Механизм действия	Статус согласно ФДА	Побочные эффекты и противопоказания[б]
Симпатомиметики			
Амфепрамон, мазиндол, фентермин	Увеличивают высвобождение норадреналина и дофамина	Рецептурный препарат, список IV	Сухость во рту, тремор, бессонница, головная боль, возбуждение, сердцебиение, артериальная гипертония, инсульт, аритмии. Противопоказания: прием ингибиторов МАО в течение последних 14 сут, глаукома, тиреотоксикоз
Экстракт померанца (Citrus aurantium)	Содержит синефрины, усиливающие термогенез и, возможно, липолиз	Пищевая добавка	Артериальная гипертония, ишемия головного мозга, ишемия миокарда, удлинение интервала QTc
Гуарана	Содержит кофеин, который может усиливать термогенез	Пищевая добавка	Тошнота, рвота, бессонница, увеличение диуреза, тревожность, сердцебиение
Серотонинергические средства			
Сибутрамин	Ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина	Рецептурный препарат, список IV	Тревожность, сухость в рту, бессонница, головная боль, артериальная гипертония, сердцебиение, нарушения менструального цикла. Противопоказания: те же, что для симпатомиметиков
Средства, препятствующие всасыванию липидов			
Орлистат	Ингибирует желудочную и панкреатическую липазу	Рецептурный препарат	Боль в животе, жирный стул, императивные позывы на дефекацию, недержание кала, дефицит жирорастворимых витаминов. Противопоказания: холестаз, хронические нарушения всасывания

Таблица 39.1 (окончание). Препараты и пищевые добавки для снижения веса, одобренные ФДА

Препарат, пищевая добавка[а]	Механизм действия	Статус согласно ФДА	Побочные эффекты и противопоказания[б]
Средства, препятствующие всасыванию липидов			
Хитозан	Нерастворимое волокно, добывается из морских ракообразных, связывает содержащиеся в пище жиры	Пищевая добавка	Снижение всасывания жирорастворимых витаминов. Противопоказания: аллергия к ракообразным
Клетчатка и прочие пищевые добавки			
Глюкоманнан	В желудке увеличивается в объеме, вызывая ощущение сытости	Пищевая добавка	При употреблении в виде таблеток — обструкция ЖКТ. Противопоказания: пороки развития ЖКТ
Гарциния камбоджийская	Повышает окисление жиров (не доказано)	Пищевая добавка	Неизвестны
Пиколинат хрома	Снижает уровень глюкозы и липидов в крови; снижает количество жировой ткани (не доказано)	Пищевая добавка	Дерматит, гепатит, в высоких дозах может быть мутагеном

[а] В скобках приведены латинские названия.

[б] Все препараты противопоказаны при беременности и лактации.

обмена применяют динитрофенол и тиреоидные гормоны, вызывающие тяжелые побочные эффекты.

Ряд средств для снижения веса изъят из продажи или запрещен ФДА из-за серьезных побочных эффектов (табл. 39.2).

СИМПАТОМИМЕТИКИ

Препараты этой группы вызывают снижение веса, но имеют множество побочных эффектов, ограничивающих их применение. Первый из них — амфетамин — стал применяться в 1930-х гг. как средство для устранения заложенности носа, и вскоре было обнаружено, что он приводит к снижению веса. В основе этого эффекта лежит психостимулирующее действие, обусловленное повышенным высвобождением норадреналина и дофамина. Это приводит к прямому подавлению центра

Таблица 39.2. Препараты и пищевые добавки для снижения веса, не одобренные ФДА

Препарат, пищевая добавка	Механизм действия	Побочные эффекты	Статус
Амфетамин	Увеличивает высвобождение норадреналина и дофамина	Те же, что у симпатомиметиков; психоз, развитие зависимости	Список II Федерального управления по борьбе с наркотиками
Бензфетамин	Увеличивает высвобождение норадреналина и дофамина	Те же, что у симпатомиметиков; психоз, развитие зависимости	Список III Федерального управления по борьбе с наркотиками
Кленбутерол	Бета$_2$- и β_3-адреностимулирующая активность	Тахикардия, головная боль, тошнота, рвота; могут быть длительными	Не одобрен
Дексфенфлурамин	Увеличивает высвобождение и ингибирует обратный захват серотонина	Пороки сердца, первичная легочная гипертензия	Изъят из продажи в сентябре 1997 г.
Чаи для похудания (сенна, крушина, алоэ, жостер)	Травы со слабительным действием, стимулирующие опорожнение толстой кишки	Понос, рвота, тошнота, схваткообразные боли в животе, электролитные нарушения, развитие зависимости	В июне 1995 г. ФДА потребовало нанесения предупредительной маркировки
Динитрофенол	Влияет на метаболизм, разобщая окисление и фосфорилирование	Гипертермия, катаракта, гепатотоксичность, возможен смертельный исход	Не одобрен
Ма-хуан (эфедра китайская)	Увеличивает высвобождение норадреналина и дофамина	Те же, что для симпатомиметиков; психоз	В апреле 2004 г. запрещена ФДА
Фенфлурамин	Увеличивает высвобождение и ингибирует обратный захват серотонина	Пороки сердца, первичная легочная гипертензия	Изъят из продажи в сентябре 1997 г.
Гуаровая камедь	Гигроскопичный полисахарид, разбухающий в желудке, вызывает чувство сытости	Обструкция пищевода, тонкокишечная непроходимость, возможен смертельный исход	В июле 1992 г. запрещена ФДА

Таблица 39.2 (окончание). Препараты и пищевые добавки для снижения веса, не одобренные ФДА

Препарат, пищевая добавка	Механизм действия	Побочные эффекты	Статус
Препарат «Липокинетикс» (натриевая соль усниновой кислоты, норадреналин, 3,5-дийодтиронин, йохимбин, кофеин)	Неизвестен	Острый гепатит	ФДА выпустило предостережение в ноябре 2001 г.
Фендиметразин	Увеличивает высвобождение норадреналина и дофамина	Те же, что для симпатомиметиков; психоз	Список III Федерального управления по борьбе с наркотиками
Фенилпропаноламин	Альфа$_1$-адреностимулятор	Головная боль, артериальная гипертония, инфаркт миокарда, внутричерепные кровоизлияния	Изъят из продажи в ноябре 2000 г.

голода в гипоталамусе и повышению основного обмена. Отсутствие в молекуле симпатомиметика полярных гидроксильных групп повышает его жирорастворимость, поэтому у незамещенных соединений или соединений, содержащих в основном алкильные группы (амфетамина, эфедрина, фенилпропаноламина), психостимулирующее действие выражено сильнее.

Применение симпатомиметиков существенно ограничено из-за выраженных побочных эффектов и опасности привыкания. В умеренных дозах эти препараты вызывают головную боль, тремор, потливость, тахикардию, сердцебиение, бессонницу. При передозировке могут присоединиться более серьезные осложнения — резкое повышение АД, тревожность, возбуждение, маниакальное или психотическое состояние, эпилептические припадки, боль в груди, обмороки. Возможны ишемия миокарда, обусловленная спазмом коронарных артерий, аритмии и инсульт. При одновременном приеме ингибиторов МАО развиваются опасные для жизни взаимодействия.

Повышение АД — частое и тяжелое проявление передозировки симпатомиметиков (изредка это наблюдается и при использовании терапевтических доз этих средств). Возможны оглушенность и нарушения сознания, вызванные гипертонической энцефалопатией. Препараты, обладающие преимущественно α-адреностимулирующим действием, могут наряду с повышением АД вызвать рефлекторную брадикардию, что помогает поставить диагноз. У детей при отравлении симпатоми-

метиками опасность резкого подъема АД особенно высока, поскольку в этом случае больше доза вещества, приходящаяся на килограмм веса.

Выраженная артериальная гипертония требует активного лечения фентоламином (α-адреноблокатором быстрого действия) либо нитропруссидом натрия. Как и при отравлении кокаином, β-адреноблокаторы противопоказаны, так как преобладание активации α-адренорецепторов может вызвать еще большее сужение сосудов и повышение АД. При возбуждении, тахикардии и эпилептических припадках назначают бензодиазепины.

Фенилпропаноламин

Этот препарат применялся для снижения веса и отпускался без рецепта вплоть до 2000 г., когда выяснилось, что он повышает риск геморрагического инсульта у женщин. Он обладает как прямым (α-адреностимулирующим), так и непрямым (через повышение высвобождения норадреналина) симпатомиметическим действием. И то, и другое способствуют повышению АД при использовании высоких доз данного препарата.

Эфедрин

Эфедра китайская (Ephedra sinica, в китайской народной медицине называется ма-хуан) содержит шесть симпатомиметиков, известных под общим названием «алкалоиды эфедры». В апреле 2004 г. ФДА запретила препараты эфедры из-за многочисленных случаев сердечно-сосудистых осложнений. В 2005 г. запрет был частично снят судом, но в конечном счете остался в силе. Тем не менее траву эфедры по-прежнему можно купить у специалистов по альтернативной медицине: это народное китайское средство против одышки и заложенности носа при бронхиальной астме, аллергии, простуде и гриппе. После запрета эфедры состав фитопрепаратов для снижения веса изменился. Многие из них теперь содержат экстракт померанца (Citrus aurantium), который является природным источником симпатомиметика фенилэфрина (*м*-синефрина); часто в их состав входят также кофеин, ивовая кора (содержит салицилаты), диуретики и другие компоненты. Померанцевая цедра, в китайской народной медицине носящая название жи ши, содержит изомер фенилэфрина *п*-синефрин.

СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Препараты, влияющие на высвобождение серотонина и его обратный захват, применяются для лечения депрессии, тревожности, никотиновой зависимости, при предменструальной дисфории. Хотя все они в той или иной степени снижают потребление пищи, для лечения ожирения ФДА одобрила лишь сибутрамин. Он блокирует обратный захват серотонина и норадреналина, но не усиливает высвобождение серотонина.

Среди побочных эффектов сибутрамина — повышение АД, ишемия миокарда и внезапная смерть. Поскольку сибутрамин повышает ЧСС и АД, он противопоказан при нелеченной артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, глаукоме и инсульте в анамнезе. Одновременный прием ингибиторов МАО, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, а также любых препаратов, влияющих на захват или высвобождение серотонина, может вызвать серотониновый синдром, для которого характерны возбуждение, гипертермия, вегетативные расстройства и миоклония.

В прошлом для лечения ожирения применяли дексфенфлурамин и фенфлурамин; однако случаи опасных осложнений со стороны сердца, выявленные уже после выпуска препаратов на рынок, привели к отказу от них. В 1990-е гг. была популярна комбинация препаратов для снижения веса, в обиходе носившая название «фен-фен», поскольку содержала фенфлурамин и фентермин: предполагалось, что она дает меньше осложнений и более эффективна при меньших дозах каждого из препаратов. Для лечения ожирения эта комбинация препаратов не была одобрена ФДА, а в 1997 г. фенфлурамин сняли с производства после того, как у 24 женщин, принимавших фен-фен, было выявлено редко встречающееся поражение сердечных клапанов. Описаны также случаи первичной легочной гипертензии у принимавших фенфлурамин и дексфенфлурамин.

СРЕДСТВА, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ВСАСЫВАНИЮ ЛИПИДОВ

Орлистат — мощный ингибитор желудочной и панкреатической липазы, угнетающий гидролиз триглицеридов и тем самым снижающий всасывание продуктов этого гидролиза — моноглицеридов и жирных кислот. Орлистат не всасывается в ЖКТ. Его побочные эффекты зависят от количества жира в рационе. Возможны боль в животе, жирный стул, недержание кала, императивные позывы на дефекацию, учащение дефекации и метеоризм. Поскольку орлистат снижает всасывание жирорастворимых компонентов пищи, рекомендуется прием поливитаминных комплексов, содержащих витамины A, D, K и β-каротин, для профилактики возможного их дефицита.

Хитозан — пищевая добавка для снижения веса, которую получают из панцирей морских ракообразных. Полагают, что он связывается с липидами пищи и тем самым снижает их переваривание и всасывание.

ПРЕПАРАТЫ КЛЕТЧАТКИ

Гуаровую камедь получают из бобов гуара (Cyamopsis psoralioides). До 1992 г. она выпускалась в виде таблеток под названием «Cal-Ban 3000», но затем была запрещена ФДА в связи с тем, что может вызвать об-

струкцию пищевода и тонкокишечную непроходимость. Это гигроскопичный полисахарид, который в желудке в 10—20 раз увеличивается в объеме, образуя студенистую массу, вызывающую ощущение сытости.

Глюкоманнан — еще одна разновидность клетчатки, состоящая из глюкозы и маннозы; его получают из корня конняку (Amorphophallus conjak), который в Японии употребляют в пищу. Соприкасаясь с водой, глюкоманнан примерно в 200 раз увеличивается в объеме, превращаясь в вязкую жидкость. Он может вызвать обструкцию пищевода. Глюкоманнан в капсулах серьезных побочных эффектов не вызывает — вероятно, потому, что капсула медленнее растворяется и глюкоманнан до разбухания успевает пройти в желудок.

ДИНИТРОФЕНОЛ

Динитрофенол повышает основной обмен путем разобщения окисления и фосфорилирования в митохондриях, действуя как ионофор. При этом нарушается протонный градиент, необходимый для создания макроэргических фосфатных связей и синтеза АТФ (гл. 13). В результате высвобождающаяся при окислении субстратов энергия рассеивается в виде тепла, что может вызвать повышение температуры, в некоторых случаях — опасное для жизни. Для отравлений динитрофенолом характерны недомогание, сыпь, головная боль, повышенное потоотделение, жажда, одышка; в более тяжелых случаях — гипертермия, гепатотоксичность, агранулоцитоз, дыхательная недостаточность, кома и смерть. Частым и серьезным осложнением является поздняя катаракта.

СЛАБИТЕЛЬНЫЕ И РВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Чаи для похудания, в состав которых входят растительные слабительные (сенна, крушина), могут вызвать профузный понос, гиповолемию и гипокалиемию; описаны случаи внезапной смерти, вероятно, вследствие аритмий. При постоянном употреблении слабительных могут развиться атония толстой кишки и толерантность — для достижения эффекта дозу слабительного приходится увеличивать.

Постоянное употребление сиропа ипекакуаны с целью вызвать рвоту при расстройствах пищевого поведения, в частности нервной анорексии с булимическим компонентом, вызывает кардиомиопатию, возможны аритмии и смерть. Описана также тяжелая миопатия, вызываемая содержащимся в сиропе ипекакуаны алкалоидом эметином. В связи со злоупотреблением сиропом ипекакуаны больными нервной булимией консультативный совет ФДА в 2003 г. рекомендовал исключить это средство из списка безрецептурных препаратов.

Глава 40

Железо

Историческая справка. Эпидемиология

Хотя препараты железа применяются уже давно, первые сообщения об отравлениях ими появились лишь в середине XX века. К 1990-м гг. железо стало основной причиной смертельных отравлений у детей до 6 лет. В 1997 г. ФДА потребовало, чтобы на упаковках со всеми средствами, содержащими соли железа, содержалось предостережение о возможности отравлений у детей. Дополнительными профилактическими мерами стали утвержденные ФДА предупреждения в инструкциях, расфасовка препаратов, содержащих более 30 мг элементного железа, в прозрачные упаковки и ограничение числа выдаваемых таблеток 30-дневным курсом лечения. Эти меры резко снизили частоту и тяжесть случайных отравлений железом. К сожалению, в 2003 г. ФДА отменила требование о расфасовке препаратов железа в прозрачные упаковки. Препараты неионизированного железа (полифероза и карбонильное железо) менее токсичны, чем его соли.

Фармакодинамика и фармакокинетика

Значение железа для организма вытекает из его способности легко принимать и отдавать электрон, переходя из трехвалентной (Fe^{3-}) в двухвалентную форму (Fe^{2+}) и обратно. Благодаря своим окислительно-восстановительным свойствам железо входит в состав многих белковых и ферментных комплексов (цитохромов, миоглобина, гемоглобина). Нехватка железа вызывает анемию, а избыток — гемохроматоз и гемосидероз.

Запасы железа в организме регулируются через его всасывание в ЖКТ. При дефиците железа всасывание возрастает с обычных 10—35% до 80—95%. Всосавшееся в кишечнике железо либо откладывается там в виде ферритина и теряется при слущивании клеток, либо соединяется с железосвязывающим белком трансферрином и поступает в кровоток. Некоторые из этих процессов насыщаются уже при терапевтических дозах препаратов железа, что ограничивает его всасывание. Однако при передозировке повреждающее действие железа на слизистую ЖКТ нарушает эту регуляцию, резко повышая пассивное всасывание.

Для восполнения запасов железа используются его соли (глюконат, сульфат и фумарат железа) и неионные соединения (карбонильное железо, полифероза) (табл. 40.1). Существенным источником железа являются поливитамины, особенно препараты для беременных. Токсичность препаратов зависит от содержания в них элементного желе-

Таблица 40.1. Содержание элементного железа в наиболее часто используемых соединениях

Соединения	Содержание железа
Ионные	
Железа хлорид	28%
Железа фумарат	33%
Железа глюконат	12%
Железа лактат	19%
Железа сульфат	20%
Неионные[a]	
Карбонильное железо	98%
Полифероза	46%

[a] Хотя неионные соединения содержат больше железа, у них шире терапевтический диапазон.

за, однако карбонильное железо и полифероза, несмотря на большее содержание железа, менее опасны. Карбонильное железо обладает высокой биодоступностью. Его передозировка сопровождается меньшей токсичностью, так как для всасывания железо должно перейти в растворимую форму. Медленное превращение карбонильного железа в ионизированную форму (Fe^{2+}) в кислой среде желудка ограничивает скорость всасывания. У крыс LD_{50} для карбонильного железа равна 50 г/кг, в то время как для сульфата железа — лишь 1,1 г/кг. В полиферозе массовая доля элементного железа составляет примерно 46%, а LD_{50} для крыс превышает 5 г/кг.

Патофизиология

Идущие с участием железа окислительно-восстановительные реакции (например, реакция Хабера—Вайса) вызывают свободнорадикальное окисление. Образующиеся активные формы кислорода повреждают ткани за счет окисления липидов клеточных мембран. Повреждение эпителия ЖКТ еще более усиливает поступление железа в кровоток. Ионы железа быстро связываются с железосвязывающими белками плазмы, прежде всего — с трансферрином. После того как трансферрин полностью насытится железом, свободное (то есть не связанное с белками) железо откладывается во внутренних органах и повреждает их. Ионы железа нарушают окислительное фосфорилирование в митохондриях, вызывая метаболический ацидоз. Этому способствует и переход двухвалентного железа в трехвалентное при всасывании из ЖКТ. Если связывающая способность белков в отношении трехвалентного железа превышается, оно переходит в гидроксид железа с высвобождением трех ионов водорода ($Fe^{3+} + 3H_2O > Fe[OH]_3 + 3H^+$).

В опытах на животных при отравлении железом возникали падение

сердечного выброса и шок. Помимо выраженной гиповолемии (обусловленной поражением ЖКТ), к развитию шока приводило прямое отрицательное инотропное действие железа на миокард. Свободное железо ингибирует тромбин, в том числе его действие на фибриноген. В результате, независимо от повреждения печени, возникает коагулопатия.

Клиническая картина

Признаки поражения ЖКТ при отравлении железом появляются уже при приеме 10—20 мг/кг элементного железа (см. табл. 40.1). Дозы свыше 50 мг/кг вызывают метаболический ацидоз и нестабильность гемодинамики, а более 100 мг/кг — опасны для жизни.

Хотя в отравлении железом можно выделить 5 стадий, их диагностика не должна основываться на времени с момента отравления, так как скорость появления симптоматики у разных больных может не совпадать.

Для первой стадии характерны тошнота, рвота, боль в животе и понос. Преобладают местные проявления токсичности, к которым затем присоединяются водно-электролитные нарушения. Появляются изъязвление, отек и воспаление всех слоев кишечной стенки; в тяжелых случаях возможен некроз тонкой кишки. Желудочно-кишечное кровотечение (кровавая рвота, мелена, стул с кровью) может вызвать нестабильность гемодинамики. Желудочно-кишечные нарушения всегда говорят о значительной передозировке препаратов железа; отсутствие рвоты в первые 6 ч после приема исключает возможность тяжелого отравления.

Второй, латентной стадией отравления железом называют промежуток от исчезновения желудочно-кишечных нарушений до появления признаков системной токсичности (обычно 6—24 ч после отравления). Несмотря на кажущееся улучшение, повреждение клеток продолжает нарастать. В латентной стадии желудочно-кишечные нарушения сменяются сонливостью, тахикардией и метаболическим ацидозом.

Третья, шоковая стадия при тяжелом отравлении развивается уже в первые часы; в более легких случаях шок возникает спустя 12—24 ч. Его причинами являются гиповолемия, поражение сердца и расширение сосудов. Коагулопатия дополнительно усиливает кровоточивость и гиповолемию. Системная токсичность сопровождается поражением ЦНС в виде сонливости, гипервентиляции, эпилептических припадков и комы.

Четвертая стадия характеризуется развитием острой печеночной недостаточности спустя 2—3 сут после отравления. Ее причина — свободнорадикальное окисление в результате усиленного захвата железа макрофагами печени.

Пятая стадия отравления железом редка. Ей свойственно развитие рубцового стеноза привратника через 2—8 нед после отравления.

Диагностика

Рентгенологическое исследование

Благодаря рентгеноконтрастности солей железа оценивать эффективность их удаления из ЖКТ лучше всего по обзорной рентгенографии живота (рис. 6.1). Однако отсутствие таблеток на снимке еще не исключает возможности тяжелого отравления, поскольку жидкие препараты железа и жевательные таблетки обычно не задерживают рентгеновские лучи. Так как средства, предназначенные для взрослых, содержат больше элементного железа и растворяются медленно, обнаружить их на рентгенограмме проще.

Лабораторные исследования

Метаболический ацидоз с повышенным анионным интервалом (в основном за счет лактата) говорит о тяжести отравления железом. Желудочно-кишечное кровотечение проявляется анемией, но ее может замаскировать гемоконцентрация вследствие снижения объема плазмы. Прогностическое значение лейкоцитоза и концентрации глюкозы, вопреки распространенному мнению, невелико.

Хотя отравление железом диагностируют клинически, сывороточная концентрация железа (она достигает максимума через 4—6 ч после приема) служит хорошим показателем тяжести отравления и эффективности терапии. Ее повышение более 300 мкг% обычно сопровождается желудочно-кишечными нарушениями. При сывороточной концентрации железа 300—500 мкг% появляется тяжелая местная и умеренная системная токсичность. Концентрации от 500 до 1000 мкг% сопровождаются тяжелой системной токсичностью и шоком, а выше 1000 мкг% — высокой летальностью. Так как кровь может быть взята на анализ не на максимуме концентрации, более низкие цифры еще не исключают возможности тяжелого отравления. Измерение общей железосвязывающей способности сыворотки не представляет большой ценности, так как при отравлении железом этот показатель может быть завышен.

Лечение

Тактика

Тактика при отравлении железом приведена на рис. 40.1. Как при любых тяжелых отравлениях, могут потребоваться ингаляция кислорода, обеспечение проходимости дыхательных путей и венозного доступа. Восполнение жидкости проводится параллельно с решением вопроса о необходимости промывания желудка и кишечника. У больных с нарушенным сознанием или нестабильной гемодинамикой для проведения этой процедуры желательна предварительная интубация трахеи. Обзорная рентгенография живота (см. выше) позволяет оценить количе-

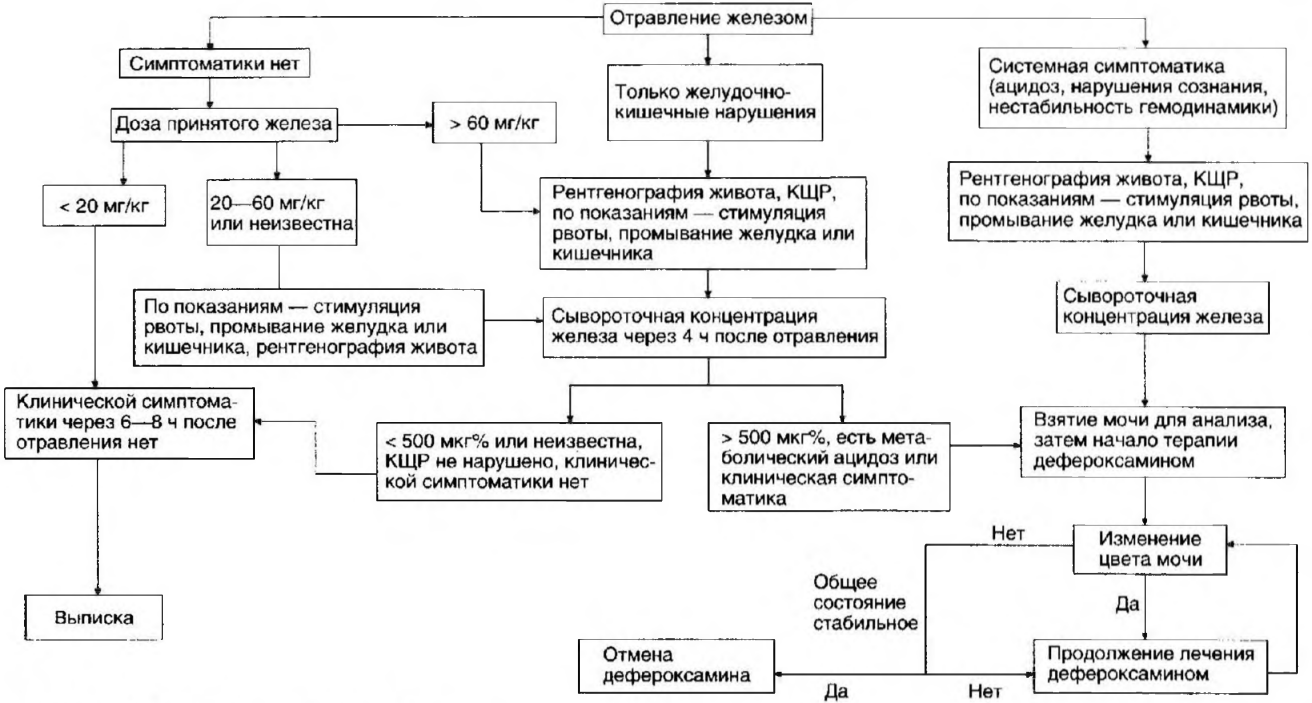


Рисунок 40.1. Тактика при отравлении железом.

ство попавшего в ЖКТ железа и эффективность очистки ЖКТ. Наиболее тяжелым больным показаны лабораторные исследования (уровень гемоглобина, биохимический анализ крови, включая показатели функции печени, сывороточная концентрация железа, коагулограмма). Исследование электролитов и газов артериальной или венозной крови позволяет быстро выявить метаболический ацидоз. Больных с минимальными жалобами или одним-двумя эпизодами рвоты можно просто оставить под наблюдением или отложить принятие решения до получения сывороточной концентрации железа.

Снижение всасывания

Железо плохо адсорбируется активированным углем. Так как при тяжелом отравлении быстро возникает многократная рвота, вызывать ее искусственно не имеет смысла. Промывание желудка приносит больше пользы, но его результативность снижается большим размером и малой растворимостью таблеток, их попаданием в кишечник и склонностью к слипанию друг с другом. Польза от назначения внутрь дефероксамина, бикарбонатов, фосфатов и сульфата магния для уменьшения всасывания железа сомнительна. Промывание желудка показано, если в желудке при рентгенографии видны множественные рентгеноконтрастные таблетки. Если они уже миновали привратник, предпочтение отдают промыванию кишечника (гл. А4). При угрожающем жизни отравлении и остающемся в ЖКТ, несмотря на промывание желудка и кишечника, железе показано оперативное (в том числе эндоскопическое) удаление таблеток.

Дефероксамин

Введение дефероксамина в/в при отравлении железом показано при метаболическом ацидозе, многократной рвоте, признаках интоксикации, сонливости, артериальной гипотонии и шоке, а также сывороточной концентрации железа более 500 мкг%. Дефероксамин вводят в/в медленно, постепенно повышая скорость введения до 15 мг/кг/ч. Популярное в прошлом (в том числе при проведении дефероксаминовой пробы) введение препарата в/м ныне не рекомендуется.

Поскольку дефероксамин токсичен, неоднократно предпринимались попытки определить показания к его отмене. Большинство авторов считают таковыми нормализацию общего состояния, разрешение метаболического ацидоза и нормализацию цвета мочи. Если на фоне в/в введения дефероксамина в течение 24 ч сохраняются признаки тяжелого отравления, следует подумать о снижении дозы или об отмене препарата из-за риска синдрома острого повреждения легких (гл. А8).

Особенности тактики у беременных

Из-за частого развития железодефицитной анемии беременные нередко держат дома препараты железа, что создает риск тяжелых, порой

смертельных отравлений. Ни железо, ни дефероксамин не проходят в ощутимых количествах через плаценту. Случаи внутриутробной гибели плода, по-видимому, вызываются отравлением у матери, а не прямым действием железа на плод. Поэтому при тяжелом отравлении у беременных никогда не следует воздерживаться от назначения дефероксамина из-за беспочвенных опасений за ребенка.

Другие виды лечения

В качестве экспериментального метода применяют непрерывную артериовенозную гемофильтрацию. У животных введение дефероксамина в артериальный конец системы повышало выведение ферриоксамина с ультрафильтратом. У людей подобная методика не применялась. У детей младше 2 лет при тяжелом отравлении возможно обменное переливание крови, но так как подобным больным свойственна нестабильность гемодинамики, они могут плохо переносить эту процедуру. Поэтому использовать альтернативные методы детоксикации стоит, лишь ясно понимая их преимущества и недостатки.

Глава А8

Дефероксамин



Химические свойства

Ферриоксамин представляет собой коричнево-красное соединение трехвалентного железа (Fe^{3+}), выделяемое из Streptomyces pilosus. При удалении из ферриоксамина железа получается бесцветное вещество — дефероксамин. Один моль этого вещества связывает 1 моль Fe^{3+}; таким образом, 100 мг дефероксамина мезилата связывают 8,5 мг Fe^{3+}. Поскольку при физиологических значениях pH константа ассоциации для железа (10^{31}) гораздо выше, чем для цинка, меди, никеля, магния и кальция (10^{2}—10^{14}), дефероксамин практически не связывает эти ионы.

Фармакодинамика

Дефероксамин связывает Fe^{3+} через три остатка N—OH, образуя комплекс в форме октаэдра. Получающийся ферриоксамин очень стабилен. Дефероксамин связывает железо, переходящее от трансферрина к ферритину, а также свободное железо (остающееся в плазме после полного насыщения трансферрина), не затрагивая напрямую железо гемоглобина, гемосидерина и ферритина. Кроме того, дефероксамин связывает и инактивирует железо, содержащееся в цитоплазме и митохондриях, предотвращая повреждение последних.

Фармакокинетика

У здоровых людей объем распределения дефероксамина колеблется от 0,6 до 1,33 л/кг, начальный $T_{1/2}$ составляет 5—10 мин, а конечный — около 6 ч. Препарат выводится в неизмененном виде посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Ферриоксамин обладает меньшим объемом распределения, что говорит о лучшем проникновении дефероксамина в ткани. Ферриоксамин полностью выводится почками в течение 5 ч посредством клубочковой фильтрации с частичной реабсорбцией.

Исследования на животных

Дефероксамин значительно повышает выживаемость животных при экспериментальном отравлении железом. Летальность напрямую зависит от задержки до начала введения препарата. В то же время скармливание собакам комплекса железа с дефероксамином сопровождается летальностью от 40 до 100%, что позволяет предполагать возможное усиление токсичности при приеме дефероксамина внутрь.

Клинические испытания

В одном из ранних клинических испытаний дефероксамин вводился в/в капельно в дозе 1 г 2—6 раз/сут с максимальной скоростью 15 мг/кг/ч. Из 28 больных с шоком, комой и их сочетанием погибло лишь трое (одному из них лечение было начато с запозданием).

Изменение цвета мочи

Об эффективности дефероксамина пытались судить по цвету мочи. Красное или оранжево-коричневое окрашивание мочи указывает на выведение за сутки 10—30 мг железа. Отсутствие изменения цвета мочи при введении дефероксамина говорит о малой экскреции железа, однако сравнение корректно лишь с цветом мочи до назначения препарата. Экскреция железа с мочой никак не связана с клинической симптоматикой и эффективностью дефероксамина.

Длительность лечения

Оптимальная длительность лечения дефероксамином неизвестна. В опытах на собаках сывороточная концентрация железа достигала максимума через 3—5 ч, после чего быстро падала из-за быстрого перехода железа в ткани. В одном клиническом исследовании сывороточная концентрация железа падала в первые 12 ч с исходных 500 мкг% примерно до 100 мкг%. По другим данным, бóльшая часть железа покидает кровь к 24 ч. Поскольку длительное лечение дефероксамином сопряжено с токсичностью, вводить препарат более 24 ч обычно не рекомендуется.

Побочные эффекты

При остром отравлении железом дефероксамин может вызвать артериальную гипотонию (ее тяжесть зависит от скорости инфузии) и синдром острого повреждения легких. У больных с гемосидерозом помимо поражения легких описаны нарушения зрения, слуха и инфекционные осложнения. Патогенез артериальной гипотонии недостаточно изучен, предполагается ее связь с высвобождением гистамина. Играет роль также характерная для отравления железом гиповолемия. Безопасная скорость введения дефероксамина не установлена. Сегодня считается, что при в/в инфузии она не должна превышать 15 мг/кг/ч.

Синдром острого повреждения легких развивается у больных с острым отравлением железом, которым в/в введение дефероксамина со скоростью 15 мг/кг/ч проводилось более суток. Сывороточная концентрация железа у этих больных к 24 ч уже была нормальной, и причина столь длительной терапии неизвестна.

Лечение дефероксамином предрасполагает к развитию инфекций, вызванных рядом необычных возбудителей (Yersinia enterocolitica, грибы класса Zygomycetes, Aeromonas hydrophila). Вирулентность этих микроорганизмов возрастает при использовании ферриоксамина в ка-

честве необходимого для их роста источника белка — переносчика железа.

Поражение глаз со снижением остроты зрения, гемералопией, цветовой слепотой и пигментной дегенерацией сетчатки наблюдалось при непрерывной в/в инфузии дефероксамина по поводу талассемий и других состояний с хронической перегрузкой железом или алюминием. Описана также ототоксичность с типичными для частичной или полной глухоты изменениями на аудиограммах. Кратковременная терапия дефероксамином при остром отравлении железом не вызывает нарушений зрения и слуха.

Употребление при беременности

Тяжелое отравление железом с поражением внутренних органов может вызвать самопроизвольный аборт, преждевременные роды или гибель матери. Тератогенностью дефероксамин не обладает. Ни железо, ни дефероксамин не проникают через плаценту. Наблюдение за 40 беременными, получавшими интенсивное лечение дефероксамином в связи с талассемиями, не выявило у препарата тератогенных свойств. Поэтому показания к назначению дефероксамина при остром отравлении железом у беременных те же, что и у других женщин.

Применение при отравлении алюминием

Риск отравления алюминием высок у больных, получающих гемодиализ. Другие причины отравления алюминием — промывания мочевого пузыря раствором квасцов и частое использование алюминийсодержащих антацидов. При связывании алюминия с дефероксамином образуется алюминоксамин, который выводится почками. У больных с ХПН алюминоксамин хорошо выводится при гемодиализе, особенно через высокопроницаемую мембрану. Доза дефероксамина определяется сывороточной концентрацией алюминия, клинической симптоматикой и эффективностью лечения. Для максимальной эффективности дефероксамин вводят в дозе 15 мг/кг/сут в течение 1 ч за 6—8 ч до гемодиализа.

Показания, способ применения и дозы

До 1976 г. дефероксамин предпочитали вводить в/м, а в/в инфузии проводили лишь при шоке. Однако исследования показали, что при в/в введении препарата экскреция железа с мочой значительно выше. Сегодня этот путь введения рекомендуется во всех случаях.

Показания к применению дефероксамина и режимы его введения определяются в основном эмпирически; по-видимому, для максимальной эффективности и минимального риска токсичности лечение должно длиться 24 ч. При хорошей переносимости скорость инфузии обычно постепенно повышают до 15 мг/кг/ч, однако правильность этого подхода не доказана. При нетяжелых отравлениях дефероксамин

можно вводить в/м в дозе 90 мг/кг (до 1 г детям и до 2 г взрослым), но эти инъекции болезненны, и у детей их приходится делать дробно. Поэтому большинство врачей предпочитают в/в введение. У детей суточная доза (согласно рекомендации производителя) ограничивается скоростью инфузии. У взрослых принято не превышать 6—8 г/сут, хотя на практике без последствий вводились и вдвое большие дозы.

Лекарственные формы

Дефероксамин выпускается в виде стерильного лиофилизированного порошка во флаконах по 0,5 и 2 г. Для в/в введения содержимое флаконов растворяют соответственно в 5 и 20 мл стерильной воды для инъекций. Полученный раствор с концентрацией 100 мг/мл можно дополнительно разводить физиологическим раствором, глюкозой или раствором Рингера с лактатом. Для в/м применения предпочтителен меньший объем вводимого раствора (то есть содержимое флаконов по 0,5 и 2 г растворяют соответственно в 2 и 8 мл воды для инъекций).

Глава 41
Витамины

Витамины — вещества, в малых количествах присутствующие в пищевых продуктах и необходимые для нормального метаболизма. Их недостаток в рационе вызывает заболевания. В США миллионы людей постоянно принимают витамины в значительном избытке по сравнению с нормами суточной потребности (табл. 41.1). Некоторые из витаминов в очень высоких дозах вызывают серьезные побочные эффекты.

Витамины можно разделить на два класса. Большинство водорастворимых витаминов почти не токсичны, поскольку мало накапливаются в организме. Тиамин, рибофлавин, цианокобаламин (витамин B_{12}), пантотенат кальция, фолиевая кислота и биотин не вызывают побочных эффектов при избыточном приеме, но избыток аскорбиновой кислоты (витамина С), никотиновой кислоты и пиридоксина (витамина B_6) к таким эффектам приводит. Жирорастворимые витамины способны в значительных количествах накапливаться в организме и поэтому могут вызывать гораздо более тяжелые отравления. Витамины А, D и Е в высоких дозах токсичны.

ВИТАМИН А

Ранее «витамином А» называли только ретинол, но теперь это название относят и к его природным производным. Дефицит витамина А вызывает ухудшение сумеречного зрения (гемералопию). Активность витамина А выражают в эквивалентах ретинола. Один эквивалент ретинола соответствует 1 мкг ретинола или 3,3 международной единицы (МЕ) витамина А в форме ретинола. Витамин А в виде 11-цис-ретинола необходим для работы сетчатки.

Ежедневное поступление с пищей больших доз витамина А может привести к гипервитаминозу А. Для взрослых допустимый верхний предел поступления с пищей составляет 3000 мкг/сут (9900 МЕ/сут).

К отравлению витамином А может приводить употребление в пищу некоторых продуктов, таких как печень белого медведя, но чаще всего отравление вызвано приемом витаминных комплексов.

Фармакокинетика

Витамин А практически полностью всасывается в тонкой кишке. Примерно 90% этого витамина запасается в печени в виде эфиров ретинола. По мере необходимости витамин А поступает в кровь для доставки в другие ткани. В норме сывороточная концентрация ретинола составляет 30—70 мкг%. При избыточном приеме эта концентрация вначале не ме-

Таблица 41.1. Суточная потребность в витаминах

Возраст, годы	Витамин A, мкг в ЭР/МЕ	Витамин D, мкг/МЕ	Витамин E, мг в ЭТ/МЕ	Витамин C, мг	Витамин B_6, мг	Никотиновая кислота, мг в ЭН
Грудные дети						
0,0—0,5	400/1300	5/200	4/4	40	0,1	2
0,5—1,0	500/1700	5/200	5/5	50	0,3	4
Дети						
1—3	300/990	5/200	6/6	15	0,5	6
4—8	400/1300	5/200	7/7	25	0,6	8
Мужчины						
9—13	600/2000	5/200	11/11	45	1,0	12
14—18	900/3000	5/200	15/15	75	1,3	16
19—49	900/3000	5/200	15/15	90	1,3	16
50—70	900/3000	10/400	15/15	90	1,7	16
> 70	900/3000	15/600	15/15	90	1,7	16
Женщины						
9—13	600/2000	5/200	11/11	45	1,0	12
14—18	700/2300	5/200	15/15	65	1,2	14
19—49	700/2300	5/200	15/15	75	1,3	14
50—70	700/2300	10/400	15/15	75	1,5	14
> 70	700/2300	15/600	15/15	75	1,5	14
Беременные						
≤ 18	750/2500	5/200	15/15	80	1,9	18
19—50	770/2500	5/200	15/15	85	1,9	18
Кормящие						
≤ 18	1200/4000	5/200	19/19	115	2,0	17
19—50	1300/4300	5/200	19/19	120	2,0	17

ЭН — эквиваленты никотиновой кислоты; ЭР — эквиваленты ретинола; ЭТ — эквиваленты α-токоферола.

Источник: Food and Nutrition Information Center homepage. http://www.nal.usda.gov/fnic/etext/000105.html. По состоянию на 27 апреля 2005 г.

няется: поскольку витамин А жирорастворим, но не водорастворим, он накапливается не в крови, а в печени, вследствие чего возможно кумулятивное токсическое действие. Хотя прямой связи между запасами витамина А в печени и его сывороточной концентрацией нет, при хроническом гипервитаминозе А сывороточная концентрация витамина А обычно превышает 95 мкг%. $T_{1/2}$ витамина А составляет 236 сут.

Тяжесть отравления коррелирует с общим содержанием витамина А в организме, которое, в свою очередь, зависит от дозы и длительности приема. Минимальная доза, приводящая к отравлению у человека, не установлена. При однократном приеме большой дозы витамина А (свыше 600 000 МЕ) возможна гепатотоксичность. Гипервитаминоз А чаще развивается при длительном приеме. Гепатотоксическое действие при этом, как правило, проявляется лишь в случае приема по крайней мере 50 000—100 000 МЕ/сут витамина А в течение нескольких месяцев или лет.

Патофизиология

В печени 90% витамина А приходится на липоциты (клетки Ито). Накопление больших количеств витамина А ведет к их гипертрофии и гиперплазии. В результате они трансформируются в клетки, напоминающие миофибробласты, которые секретируют различные компоненты внеклеточного матрикса. Это ведет к обструкции синусоидов и портальной гипертензии. Длительный прием витамина А может вызвать цирроз печени.

При передозировке витамина А возможна идиопатическая внутричерепная гипертензия. Хотя роль витамина А в ее развитии до конца не ясна, сывороточные концентрации витамина А при этом состоянии выше, чем у здоровых людей.

Клиническая картина

При гипервитаминозе А поражаются кожа, волосы, кости, печень и головной мозг. Характерны сухость кожи, сопровождаемая зудом и покраснением, ее повышенная ранимость и шелушение. Могут выпадать волосы; ногти становятся блестящими, ломкими либо мягкими; сухость слизистых приводит к образованию трещин на губах и носовым кровотечениям. По данным эпидемиологических исследований, характерны остеопороз (возрастает риск переломов), а также гиперостозы, обызвествление связок и сухожилий, оссификация мягких тканей, утолщение кортикального слоя диафизов трубчатых костей, утолщение надкостницы и деминерализация костной ткани.

Тяжесть гепатотоксичности коррелирует с дозой и длительностью приема витамина А и проявляется повышением уровня билирубина, активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы.

Для лечения угревой сыпи с успехом применяют одну из форм витамина А изотретиноин (13-цис-ретиноевую кислоту), однако это вещество обладает тератогенным эффектом. Полагают, что он действует на клетки нервного гребня, участвующие в развитии уха и артериального

ствола; изотретиноин может привести к деформации либо отсутствию у ребенка ушных раковин или слуховых каналов, а также к дефектам межжелудочковой перегородки.

Третиноин (полностью – транс-ретиноевая кислота) в сочетании с последующим назначением антрациклинов и цитарабина повышает частоту полных ремиссий и снижает частоту рецидивов при остром промиелоцитарном лейкозе. В отсутствие профилактических мер третиноин у 25% больных вызывает ретиноидный синдром, который характеризуется одышкой, затемнениями в легких, плевральным и перикардиальным выпотом, лихорадкой, потерей веса, почечной недостаточностью, артериальной гипотонией. Прогностическим фактором развития ретиноидного синдрома является лейкоцитоз в момент постановки диагноза или быстрый рост числа лейкоцитов в ходе лечения третиноином. Дексаметазон снижает частоту ретиноидного синдрома примерно до 15%, а смертность от него до 1%.

Диагностика

Существуют методы определения сывороточной концентрации витамина А, однако следует помнить, что гепатотоксичность может развиться еще до ее повышения. Диагноз подтверждают гистологически — при биопсии печени выявляются гиперплазированные клетки Ито с флюоресцирующими вакуолями.

Лечение

При острой передозировке назначают активированный уголь. Большинство симптомов гипервитаминоза А после прекращения приема витамина и симптоматического лечения проходят в течение недели, однако отек дисков зрительных нервов и костные аномалии могут сохраняться несколько месяцев. Снижение зрения вследствие атрофии зрительного нерва может быть необратимым. При гиперкальциемии проводят инфузионную терапию, назначают петлевые диуретики и преднизолон в дозе 20 мг/сут. В тяжелых случаях могут помочь дифосфонаты.

Идиопатическая внутричерепная гипертензия требует более активного лечения — такого же, как и при повышении внутричерепного давления, вызванном другими причинами. В зависимости от ее тяжести назначают дексаметазон, ацетазоламид, фуросемид или маннитол. При очень высоком внутричерепном давлении бывает эффективным также ежедневное удаление порции спинномозговой жидкости посредством люмбальной пункции.

ВИТАМИН D

Историческая справка. Эпидемиология

Название «витамин D» объединяет эргокальциферол (витамин D_2) и холекальциферол (витамин D_3). У человека обе формы обладают оди-

наковой биологической активностью. Витамин D применяют для профилактики и лечения рахита, остеомаляции, остеопороза, гипопаратиреоза и псориаза.

Фармакодинамика

Сам по себе витамин D биологически неактивен и должен сначала подвергнуться ряду метаболических превращений. Холекальциферол образуется в коже из 7-дегидрохолестерина (провитамина D_3) под действием ультрафиолетового излучения. Затем он связывается с витамин-D-связывающим белком и поступает в кровоток. В эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов холекальциферол под действием 25-гидроксилазы превращается в кальцидиол $25(OH)D_3$. Последний вновь связывается с витамин-D-связывающим белком и переносится в проксимальные извитые канальцы почек, где под действием 1α-гидроксилазы превращается в кальцитриол $1,25(OH)_2D_3$. Кальцитриол выходит в кровь, соединяется с витамин-D-связывающим белком и доставляется в клетки-мишени, где связывается с рецепторами.

Основная роль витамина D заключается в регуляции обмена кальция. Основными его мишенями являются кишечник и костная ткань. В кишечнике кальцитриол стимулирует образование кальцийсвязывающего белка и мембранной Ca^{2+}-АТФазы, повышая тем самым всасывание кальция в двенадцатиперстной кишке. В костной ткани он стимулирует дифференцировку предшественников остеокластов. Зрелые остеокласты вместе с ПТГ вызывают высвобождение кальция из костной ткани, повышая его сывороточную концентрацию.

Патофизиология

Характерный признак гипервитаминоза D — гиперкальциемия. Токсические дозы витамина, приводимые в литературе, сильно различаются, причем убедительных данных в пользу какой-либо из точек зрения мало. Сейчас выбрано достаточно низкое значение «дозы, не вызывающей побочных эффектов» — 50 мкг/сут (2000 МЕ/сут). При этом не учитывались данные о том, что доза 110 мкг/сут (4400 МЕ/сут), а также доза 2500 мкг (100 000 МЕ), введенная на протяжении 4 сут, не вызывали побочных эффектов. В описанных в литературе случаях к гипервитаминозу приводил ежедневный прием внутрь 50 000—150 000 МЕ витамина D в течение длительного времени.

Клиническая картина

Первые проявления гиперкальциемии — слабость, утомляемость, сонливость, раздражительность, головная боль, дурнота, боли в мышцах и костях, тошнота, рвота, схваткообразная боль в животе, понос либо запор. С ростом концентрации кальция в крови развиваются полиурия и полидипсия. Повышенный диурез ведет к потере солей и жидкости, что еще сильнее нарушает экскрецию кальция. При тяжелой гипер-

кальциемии возможны атаксия, спутанность сознания, психоз, эпилептические припадки, кома, почечная недостаточность. Вследствие укорочения рефрактерного периода кардиомиоцитов и замедления проводимости возможны аритмии. На ЭКГ наблюдаются удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS, укорочение интервала QTc и уплощение зубцов T.

Диагностика

Гипервитаминоз D всегда следует исключать при симптомах гиперкальциемии. При лабораторных исследованиях помимо гиперкальциемии может быть выявлена гиперфосфатемия.

Лечение

Прежде всего отменяют витамин D и проводят инфузионную терапию, затем для усиления экскреции кальция назначают петлевые диуретики. При тяжелой гиперкальциемии эффективны глюкокортикоиды (гидрокортизон, 100 мг/сут, или преднизон, 20 мг/сут) и дифосфонаты (например, памидронат или клодронат натрия). Для снижения уровня кальция в крови применяют также препараты кальцитонина — гормона, угнетающего активность остеокластов и тем самым подавляющего резорбцию кости.

ВИТАМИН E

Название «витамин E» объединяет 8 природных соединений, различных по биологической активности и относящихся к двум классам — токоферолам и токотриенолам. Наиболее активной формой является D-α-токоферол (RRR-α-токоферол), чаще всего встречающийся в пищевых продуктах. Дефицит витамина E встречается при нарушениях всасывания. Клинически он проявляется в первую очередь нейропатией и симптомами, напоминающими спиноцеребеллярную дегенерацию. Характерны офтальмоплегия, снижение сухожильных рефлексов, нарушения походки, сниженная вибрационная и проприоцептивная чувствительность.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Всасывание витамина E зависит от количества жиров в рационе, их всасывания, а также от присутствия желчи. Он всасывается в ЖКТ пассивно и поступает в лимфу, причем этот процесс является ненасыщаемым.

Основная роль витамина E в организме — антиоксидант. Он предохраняет клеточные мембраны от повреждения, защищая от окисления полиненасыщенные жирные кислоты мембранных фосфолипидов. Витамин E избирательно связывается с пероксидными радикалами, образуя органическую гидроперекись и токофероксильный радикал;

последний, в свою очередь, реагирует с другими антиоксидантами, например аскорбиновой кислотой, превращаясь обратно в токоферол.

Патофизиология

В высоких дозах витамин Е может стимулировать свободнорадикальное окисление, в частности, ЛПНП. Это действие обусловлено образованием токофероксильных радикалов, которые в норме реагируют с другими антиоксидантами, например витамином С. При высоких дозах витамина Е баланс антиоксидантных систем смещается в сторону токофероксильных радикалов, что и приводит к усилению свободнорадикального окисления.

Клиническая картина

В ряде работ прием витамина Е в дозах 400—800 МЕ/сут на протяжении нескольких месяцев или лет не приводил к каким-либо нежелательным последствиям. Более того, даже в дозе 3200 мг/сут он не оказывал серьезных побочных эффектов. Однако, по данным недавнего метаанализа, при дозах 400 МЕ/сут и выше может возрастать общая смертность.

Сообщалось о симптомах поражения ЖКТ (тошнота, понос, неприятные ощущения в животе) в случае избыточного приема витамина Е. Наиболее существенные осложнения (при дозах, превышающих 1000 МЕ/сут) обусловлены тем, что витамин Е может выступать в роли антагониста витамина К. В норме, при достаточных запасах витамина К в организме, избыточный прием внутрь витамина Е обычно не вызывает нарушений свертывания, однако они возможны при дефиците витамина К и на фоне приема варфарина.

ВИТАМИН С

Витамин С (аскорбиновую кислоту) в составе витаминных комплексов принимает 35% населения США. Давно известно, что дефицит витамина С вызывает цингу. Среди ее симптомов — гингивит, плохое заживление ран, кровоточивость, петехии и экхимозы. В 80% случаев поражается опорно-двигательный аппарат — наблюдаются артралгия, миалгия, гемартрозы и кровоизлияния в мышцы.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Витамин С всасывается в ЖКТ путем насыщаемого активного транспорта. Насыщение достигается, если внутрь поступает примерно 3 г/сут вещества. Витамин С метаболизируется до оксалата — на него приходится 30—40% суточной экскреции оксалатов. Этот процесс также является насыщаемым, поэтому прием внутрь больших количеств витамина С незначительно повышает образование оксалата.

Витамин С играет важную роль в синтезе коллагена, карнитина, фолиновой кислоты и норадреналина, а также в процессинге некоторых

гормонов (окситоцина, АДГ и холецистокинина). Кроме того, он восстанавливает в желудке трехвалентное железо до двухвалентного, таким образом увеличивая всасывание железа в ЖКТ.

Клиническая картина

Суточная потребность в витамине С у взрослых составляет 60 мг/сут, но часто его принимают в дозе 500 мг/сут. Высокие дозы хорошо переносятся, так как избыток витамина С почти не всасывается и не метаболизируется до оксалата. Таким образом, можно не опасаться образования оксалатных мочевых камней. Описаны отдельные случаи их образования на фоне передозировки витамина С при в/в введении либо на фоне ХПН. Высокие дозы витамина С могут вызвать локальный эзофагит (в случае длительного контакта аскорбиновой кислоты со слизистой пищевода) и осмотический понос.

ВИТАМИН B_6

Пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин — родственные соединения со сходными физиологическими свойствами. Все они являются формами витамина B_6, хотя сам витамин обычно называют пиридоксином. При дефиците витамина B_6 наблюдаются себорейный дерматит вокруг глаз, носа и рта, заеды, стоматит, глоссит, блефарит. Важнее, однако, то, что дефицит пиридоксина может вызвать эпилептические припадки.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Все формы витамина B_6 хорошо всасываются в ЖКТ. Пиридоксин быстро метаболизируется до пиридоксаля, пиридоксальфосфата и 4-пиридоксовой кислоты. На пиридоксальфосфат приходится около 60% витамина B_6 в организме. В основном витамин B_6 экскретируется почками в виде 4-пиридоксовой кислоты, и лишь 7% выводится почками в неизмененном виде.

Активной формой является пиридоксальфосфат. Он участвует в качестве кофермента в синтезе ГАМК, основного тормозного медиатора ЦНС. Снижение синтеза ГАМК при дефиците пиридоксина может быть причиной эпилептических припадков. Изониазид и другие гидразины ингибируют фермент, превращающий пиридоксин в пиридоксальфосфат.

Патофизиология

Для передозировки пиридоксина характерна неврологическая симптоматика. Что лежит в ее основе, до конца не ясно. Особенно уязвимы чувствительные нервы вследствие того, что их сосуды высоко проницаемы и защитного механизма, подобного гематоэнцефалическому барьеру, нет. Центральные нейроны сравнительно защищены от ток-

сического действия пиридоксина, так как в ЦНС пиридоксин поступает посредством насыщаемого механизма.

Клиническая картина

Хроническая передозировка пиридоксина (2—6 г/сут на протяжении 2—40 мес) приводит к прогрессирующей сенсорной атаксии и тяжелым нарушениям вибрационной и проприоцептивной чувствительности в дистальных отделах конечностей. Тактильная, болевая и температурная чувствительность могут быть почти не нарушены, но сухожильные рефлексы могут быть снижены или отсутствовать совсем. Такая нейропатия описана даже при столь низких дозах пиридоксина, как 200 мг/сут. Как правило, после отмены пиридоксина симптомы через несколько месяцев исчезают, однако в первые 2—3 нед возможно дальнейшее ухудшение.

При большой дозе пиридоксина, принятой однократно или на протяжении нескольких дней, возможно острое поражение нервов. Описаны два случая, когда в/в введение 2 г/кг пиридоксина привело к необратимым изменениям в спинномозговых ганглиях.

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА

Дефицит никотиновой кислоты (ниацина) вызывает пеллагру, для которой характерна триада симптомов — дерматит, диарея и деменция (три «Д»). С 1955 г. никотиновую кислоту применяют для лечения гиперлипопротеидемии. Она подавляет синтез триглицеридов, что приводит к снижению уровня ЛПОНП и ЛПНП и повышению уровня ЛПВП. Обычно начинают с дозы 100—250 мг в один прием. Количество приемов и общую суточную дозу постепенно увеличивают, пока не дойдут до 1,5—2 г/сут. Если уровень холестерина ЛПНП снизился недостаточно, дозу еще повышают до 3 г/сут. Это в 100 раз больше, чем в норме требуется взрослому человеку. Высокие дозы никотиновой кислоты используются также как маскирующее средство при наркологических исследованиях мочи.

Фармакокинетика

Никотиновая кислота хорошо всасывается в ЖКТ и распределяется по всем тканям. При терапевтических дозах в неизмененном виде с мочой выводится очень небольшая ее часть, но при большом избытке никотиновая кислота выводится в основном в неизмененном виде.

Клиническая картина

Наиболее частый побочный эффект никотиновой кислоты — расширение сосудов, что вызывает покраснение кожи и зуд. Эффект опосредуется простагландинами и может наблюдаться при дозах никотино-

вой кислоты, равных 0,5—1 г/сут. Прием внутрь аспирина за 30 мин до приема никотиновой кислоты уменьшает покраснение.

Покраснение кожи, вероятно, обусловлено быстрым всасыванием никотиновой кислоты, поэтому разработаны ее препараты с замедленным высвобождением. К сожалению, они чаще вызывают побочные явления со стороны ЖКТ — неприятные ощущения в эпигастрии, тошноту и понос. Кроме того, в этих случаях чаще развивается гепатотоксичность, причем проявляется более тяжело.

Глава 42
Эфирные масла

Эфирные масла — пахучие органические вещества, которые получают путем перегонки с паром или холодного отжима из листьев, цветов, коры, древесины, плодов или кожуры растений. Это сложные смеси соединений; они придают маслам их запах, являются источником их лечебных, а иногда и токсических свойств. Известно более 500 эфирных масел. В их состав входят соединения разных классов: терпены, хиноны, замещенные бензолы, ароматические и алифатические эфиры, фенолы, ароматические и алифатические спирты.

С развитием науки многие эфирные масла перестали употребляться в медицине. В последние годы глобализация и интерес к природным лечебным средствам вызвали в развитых странах новую волну интереса к эфирным маслам. Сегодня они применяются для ароматерапии и в некоторых видах альтернативной медицины.

ГАУЛЬТЕРИЯ

Гаультерия лежачая (Gaultheria procumbens) — душистое стелющееся растение, из которого перегонкой получают эфирное масло; его применяют наружно как обезболивающее при ревматизме. Действующее вещество эфирного масла — метилсалицилат, обладающий приятным запахом и вкусом, что делает его особенно опасным для детей. Пять миллилитров масла гаультерии по содержанию салицилата равны 7 г аспирина.

Химические и фармакологические свойства

Метилсалицилат быстро всасывается в ЖКТ и через кожу. Он гидролизуется в печени до салициловой кислоты, которая затем подвергается конъюгации с глицином и глюкуроновой кислотой, образуя салицилуровую кислоту (в первом случае) либо простой и сложный эфиры салициловой и глюкуроновой кислот (во втором).

Патофизиология

Патофизиология отравления салицилатами подробно рассмотрена в гл. 35.

Клиническая картина

При передозировке масла гаультерии наблюдаются те же симптомы, что и при отравлении салицилатами: тошнота, рвота, шум в ушах, гипервентиляция и тахипноэ. Часто отмечаются усиленное потоотделе-

ние и угнетение сознания. При тяжелых отравлениях возможны эпилептические припадки, отек головного мозга, синдром острого повреждения легких, кома и смерть. Обязательно нужно определить сывороточную концентрацию салицилата. В гл. 35 более подробно излагаются необходимые лабораторные исследования и тактика лечения при отравлении салицилатами.

ГВОЗДИКА

Химические и фармакологические свойства

Основной компонент гвоздичного масла — эвгенол, относящийся к фенолам.

Патофизиология

О механизмах токсического действия эвгенола известно очень мало. В/в или внутритрахеальное введение его крысам вызывает геморрагический отек легких — предполагают, что это следствие свободнорадикального окисления.

В низких дозах эвгенол снижает скорость проведения по чувствительным нервам, при более высоких приводит к поражению ЦНС.

Клиническая картина

При попадании на кожу возможны стойкая утрата чувствительности и ангидроз пораженного места. Подавление глоточного рефлекса при курении сигарет с гвоздикой может вызвать аспирационную пневмонию. Случайное попадание внутрь гвоздичного масла может привести к выраженному угнетению ЦНС, метаболическому ацидозу и повышению активности аминотрансфераз.

КАМФОРНЫЙ ЛАВР

Историческая справка

Камфора относится к терпеноидам. Она оказывает токсическое действие на ЦНС. Эфирное масло, содержащее камфору, добывают из камфорного лавра (Cinnamomum camphora), растущего в восточном Китае, в Японии и на Тайване. В настоящее время камфору используют главным образом в мазях, применяемых для облегчения дыхания при простуде, хотя не так давно она была распространенным средством от моли (гл. 99).

Химические и фармакологические свойства

Камфора — монотерпеновый кетон. Она быстро всасывается в ЖКТ и в значительной степени метаболизируется при первом прохождении че-

рез печень, подвергаясь гидроксилированию и конъюгации с глюкуроновой кислотой, после чего неактивные метаболиты выводятся с мочой.

Патофизиология

Камфора быстро всасывается в ЖКТ и через другие слизистые. Она хорошо растворима в жирах и легко проникает через гематоэнцефалический барьер и через плаценту. Механизм нейротоксичности до конца не выяснен. У детей часто развивается также гепатотоксичность, вплоть до проявлений, напоминающих синдром Рейе. Полагают, что таков же и механизм токсического действия камфоры на плод.

Клиническая картина

Попадание камфоры в ЖКТ почти сразу же вызывает тошноту и рвоту, затем развиваются головная боль, возбуждение, возможны эпилептические припадки. Обычно симптомы появляются уже через несколько минут. Эпилептические припадки возможны и без предшествующих симптомов поражения ЖКТ. При вдыхании камфоры и ее попадании на кожу обычно наблюдается лишь местное раздражение.

МУСКАТНЫЙ ОРЕХ

Историческая справка

Мускатный орех применялся для прерывания беременности и как галлюциноген.

Химические и фармакологические свойства

Масло мускатного ореха получают из плодов вечнозеленого дерева мускатника душистого (Myristica fragrans). Главным действующим веществом масла считается миристицин, хотя при экстракции выделяются и другие предположительно токсичные вещества, например эвгенол и иные терпеновые производные. Токсическое действие проявляется после приема внутрь 1—3 орехов целиком или 1—2 столовых ложек свеженатертого ореха.

Патофизиология

Эксперименты на животных говорят о том, что токсическое действие миристицина на ЦНС может быть вызвано возрастанием концентрации серотонина в головном мозге. Кроме того, миристицин ингибирует МАО, что теоретически может приводить к нежелательным последствиям при сочетании с другими ингибиторами МАО.

Клиническая картина

При отравлении преобладают симптомы поражения ЦНС. Отравление мускатным орехом может напоминать отравление М-холиноблокато-

рами — наблюдаются покраснение и сухость кожи, тахикардия, повышение АД, возбуждение, спутанность сознания. Отличить их друг от друга можно по величине зрачков пострадавшего — при отравлении мускатным орехом зрачки обычно не расширены.

При повышении дозы нарастает сонливость, возможно развитие комы. Часты жалобы на боль в животе, хотя тошнота и рвота наблюдаются редко. Симптомы отравления обычно появляются через 3—6 ч после приема мускатного ореха внутрь и проходят через 24 ч, хотя в некоторых случаях — позднее.

МЯТА БОЛОТНАЯ

Латинское название этого растения, Mentha pulegium, происходит от латинского слова pulex — «блоха». Раньше свежую зелень и дым от горящих листьев болотной мяты применяли для отпугивания насекомых, а полученное из нее эфирное масло — для прерывания беременности и для нормализации менструального цикла.

Химические и фармакологические свойства

Действующее вещество эфирного масла болотной мяты — монотерпен пулегон, который встречается и в эфирных маслах из других видов мяты. Отравления обычно происходят, когда масло принимают внутрь в попытке вызвать аборт. Сообщалось о смертельном исходе после приема примерно 500 мг/кг. Пулегон метаболизируется в печени изоферментами цитохрома P450 до ментофурана и других токсичных метаболитов.

Патофизиология

Метаболиты пулегона связываются с клеточными белками и нарушают нормальную деятельность клеток, что ведет к повреждению последних. Токсическое действие болотной мяты на легочную ткань (некроз бронхиол), по-видимому, тоже обусловлено ментофураном. Истощение глутатиона в печени под действием электрофильных метаболитов пулегона может вызвать центролобулярный некроз.

Клиническая картина

Сначала появляются симптомы поражения ЖКТ и ЦНС, а затем нарушается функция печени и почек. При попадании внутрь 5—10 мл масла развиваются кома и эпилептические припадки, а 15 мл могут вызвать смертельный исход. При смертельных отравлениях развиваются ДВС-синдром и печеночная недостаточность: отмечаются геморрагическая сыпь, носовые и маточные кровотечения, кровоточивость в местах в/в инъекций.

ПОЛЫНЬ

Историческая справка

Экстракт горькой полыни (Artemisia absinthium) добавляют в абсент — крепкую настойку изумрудно-зеленого цвета. Некоторые исследователи творчества Винсента Ван Гога считают, что пристрастие к абсенту могло быть одной из причин его странного поведения, эпилептических припадков и приступов безумия.

Химические и фармакологические свойства

Токсичным компонентом масла полыни является туйон, монотерпеновый кетон, имеющий два диастереомера — α-туйон и β-туйон. После попадания в ЖКТ оба изомера подвергаются видоспецифическому гидроксилированию изоферментами цитохрома P450, а затем конъюгируются в гепатоцитах с глюкуроновой кислотой. В результате образуются нетоксичные метаболиты, выводимые почками.

Патофизиология

Альфа-туйон блокирует сопряженные с $ГАМК_А$-рецепторами хлорные каналы, связываясь с тем же участком, что и пикротоксин. Это ведет к возбуждению ЦНС. Кроме того, туйоны могут вызвать синдром, напоминающий порфирию, индуцируя синтез аминолевулинатсинтазы и тем самым — выработку порфирина.

Клиническая картина

При остром отравлении клиническая картина напоминает алкогольное опьянение: наблюдаются эйфория, спутанность сознания, затем беспокойство, зрительные галлюцинации и делирий. При хроническом злоупотреблении возможны эпилептические припадки, галлюцинации и непредсказуемое поведение.

СОСНОВОЕ МАСЛО И СКИПИДАР

Историческая справка

Сосновое масло и скипидар получают перегонкой сосновой древесины. Скипидар издавна используется как растворитель и разбавитель для красок, а сосновое масло — как дезинфицирующее средство.

Химические и фармакологические свойства

Основное действующее вещество соснового масла — монотерпен α-пинен, который всасывается в ЖКТ и в легких. Он хорошо растворим в жирах, в силу чего накапливается в жировой ткани и медленно метаболизируется.

Патофизиология

Сосновое масло и скипидар — смеси летучих углеводородов, обладающих малой вязкостью. Попадание в ЖКТ или вдыхание таких углеводородов часто приводит к поражению дыхательных путей вследствие подавления выработки сурфактанта в альвеолах.

Клиническая картина

При попадании в ЖКТ соснового масла наблюдается характерный хвойный запах изо рта; есть сообщения, что при отравлении скипидаром моча приобретает запах фиалок. Если сосновое масло или скипидар попали внутрь в большом количестве, возможны центральные симптомы: головная боль, дурнота, нечеткость зрения, а в более тяжелых случаях — сонливость и кома. При аспирации возможен пневмонит и синдром острого повреждения легких вплоть до РДСВ (гл. 102).

ЭВКАЛИПТ

Химические и фармакологические свойства

Эвкалиптовое масло содержит до 70% эвкалиптола (1,8-цинеола), моноциклического терпенового соединения с эфирным мостиком между атомами С-1 и С-8. Он быстро всасывается в ЖКТ, окисляется в печени до 2-экзо-гидрокси-1,8-цинеола, затем подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой и выводится из организма. Прием внутрь менее чайной ложки (5 мл) эвкалиптового масла может привести к тяжелому отравлению.

Патофизиология

Механизмы токсического действия неясны.

Клиническая картина

Симптомы развиваются быстро; появляются головная боль и головокружение, позднее — признаки угнетения ЦНС. Для тяжелых отравлений характерны угнетение дыхания и рвота, что повышает риск аспирации желудочного содержимого.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные исследования при отравлениях эфирными маслами малоинформативны. Измерить концентрации действующих веществ в крови или моче в нужные сроки чаще всего невозможно. Выбор необходимых исследований определяется прежде всего состоянием пострадавшего. При нарушениях сознания или эпилептических припадках, чтобы исключить другие заболевания, показано полное обследование, в том числе КТ головы и люмбальная пункция.

При дыхательных нарушениях показаны рентгенография грудной клетки и постоянная пульс-оксиметрия.

При отравлении эфирным маслом болотной мяты проводят общий анализ крови, определяют биохимические показатели функции печени (активность аминотрансфераз и уровень билирубина) и ПВ либо АЧТВ. При отравлении маслом гаультерии нужно определить концентрацию салицилатов.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение обычно симптоматическое. Проводят инфузионную терапию, назначают кислород. Если пострадавший в сознании, а проходимость дыхательных путей не нарушена, может быть показан активированный уголь. При возбуждении или эпилептических припадках назначают бензодиазепины. Важно вовремя выявить рабдомиолиз и гепатотоксичность и назначить соответствующее лечение. Для профилактики и лечения гепатотоксичности, вызванной эвгенолом, эфирным маслом болотной мяты и другими токсичными для печени эфирными маслами, применяют ацетилцистеин в тех же дозах, что и при отравлениях парацетамолом.

Глава 43

Фитопрепараты

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

В ботанике травами называют лишь лиственные растения, лишенные деревянистого стебля. Однако в понятие «фитопрепараты» или «лекарственные травы» часто включают растительные продукты, которые не относятся к травам, а иногда и продукты животного и минерального происхождения. Таким образом, в широком смысле этого слова фитопрепараты включают любые «природные» или «народные» средства, но и эти термины не определены четко. Многие фитопрепараты применяются из-за якобы присущих им неспецифических «адаптогенных» свойств (помогают поддерживать нормальное состояние организма, повышая устойчивость к стрессу) и не обладают никаким лекарственным действием. Поскольку многие из тех, кто лечит и лечится посредством фитопрепаратов, не относятся к ним как к лекарствам, термин «фитотерапия» в устах врача может нести для больного совсем иной, зачастую и не предполагавшийся врачом смысл.

Фитотерапия — раздел альтернативной медицины, в свою очередь, представляющей совокупность методов, которым не обучают в медицинских институтах и которые не используют в больницах США. В соответствии с принятым в 1994 г. Законом о пищевых добавках, ФДА относит фитопрепараты к пищевым добавкам, то есть поступающим в организм веществам, не имеющим статуса лекарственных средств; при этом производители должны избегать утверждений об эффективности фитопрепаратов в отношении конкретных заболеваний. Учитывая наличие фармакологически активных компонентов, нет ничего удивительного в том, что лекарственные растения помогают при некоторых заболеваниях. Однако из этого же следует, что при употреблении фитопрепаратов можно столкнуться с побочными эффектами.

До 20% населения еженедельно употребляет хотя бы один фитопрепарат или пищевую добавку, хотя эти показатели в разных группах населения очень сильно различаются. Растущей популярности фитопрепаратов способствуют их сравнительная дешевизна и легкость приобретения по сравнению с рецептурными средствами, возросшая самостоятельность потребителей, неудовлетворенность традиционными методами лечения и убеждение, что лекарственные травы лучше и безопаснее.

Хотя ФДА не относит фитопрепараты к лекарственным средствам, они часто применяются для профилактики или лечения конкретных заболеваний. Несмотря на сообщения о токсичности некоторых фитопре-

паратов, систематическая оценка их эффективности или безопасности в настоящее время не требуется. Поскольку больные зачастую не считают фитопрепараты лекарственными средствами, во многих случаях они не говорят, что употребляют их, если не спросить об этом прямо.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

По своим фармакологическим свойствам активные компоненты фитопрепаратов (содержащих растительные продукты) можно разделить на пять классов: эфирные масла, смолы, алкалоиды, гликозиды и нелетучие масла.

- Эфирные масла содержатся в ароматических растениях. Многие из них раздражают слизистые и действуют на ЦНС. В качестве примеров можно привести болотную мяту (Mentha pulegium, гл. 42) и котовник кошачий (Nepeta cataria).
- Смолы — сложные химические смеси смоляных кислот, смоляных спиртов (резинолов), таннолов (одноатомных фенолов), сложных эфиров и резенов. Часто они оказывают сильное раздражающее действие на ЖКТ. Примером может служить корень цимицифуги кистевидной (Cimicifuga racemosa).
- Алкалоиды представляют собой гетерогенную группу азотсодержащих органических оснований. Как правило, алкалоид содержат все части растения. Как пример можно привести аконит (Aconitum napellus) и дурман вонючий (Datura stramonium).
- Гликозиды — сложные эфиры, содержащие сахар (углеводную часть) и агликон (неуглеводную); при гидролизе дают один или несколько сахаров. Среди примеров — цианогенные гликозиды, содержащиеся в абрикосовых, вишневых и персиковых косточках, и сердечные гликозиды (гл. 62) наперстянки (Digitalis spp.).
- Нелетучие масла — эфиры жирных кислот с длинной цепью и спиртов. Содержащие их лекарственные растения обычно используют как средства, смягчающие и снимающие раздражение, а также в качестве основы для приготовления других препаратов. Чаще всего они нетоксичны. Примером может служить оливковое масло (Olea europaea).

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТОКСИЧНОСТЬ ФИТОПРЕПАРАТОВ

Токсичность растения может колебаться в широких пределах и зависит от многих условий: времени года, стадии роста, на которой растение собрано, условий роста, местности, условий хранения и того, какая часть растения используется. Причиной отравлений чаще всего становятся злоупотребление фитопрепаратами, ошибочное принятие одного растения за другое, намеренное введение потребителя в заблужде-

ние, примеси в растительном сырье. Возможны отравления тяжелыми металлами (свинцом, кадмием, ртутью, медью, цинком) и мышьяком. Они могут содержаться в самом растении либо умышленно добавляются к смеси как компонент, якобы усиливающий ее действие. Патентованные фитопрепараты могут также содержать традиционные лекарственные средства (например, парацетамол), причем на упаковке это обычно не указывается.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ТОКСИЧЕСКИМ СВОЙСТВАМ

Токсические свойства лекарственных растений крайне разнообразны (табл. 43.1). Кроме того, многие растения могут оказывать токсическое действие сразу нескольких типов. Чтобы лучше разобраться в этом, полезно разбить токсические свойства фитопрепаратов на несколько основных категорий.

Косвенная угроза здоровью

Употребление фитопрепаратов может нанести вред здоровью, если повлияет на лечение обычными лекарственными средствами. Это может быть вызвано тем, что больной перестает принимать назначенные ему препараты, либо изменениями в их фармакокинетике и фармакодинамике.

Непосредственная угроза здоровью

Прямую угрозу здоровью представляют предсказуемые и зависящие от дозы побочные реакции, а также случаи идиосинкразии, которые предвидеть невозможно. Отдаленные последствия токсического действия лекарственных растений включают в себя поражение внутренних органов и развитие злокачественных новообразований.

ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ФИТОПРЕПАРАТОВ

Токсическое действие на сердечно-сосудистую систему

Аконит

В народной, в том числе китайской, медицине применяются высушенные корневища нескольких видов аконита. Алкалоид аконитин повышает вход ионов натрия через натриевые каналы кардиомиоцитов, тем самым повышая сократимость сердца, удлиняя фазу плато потенциала действия и способствуя экстрасистолии. Возможны синусовая брадикардия и желудочковые аритмии. Специфических антидотов нет, хотя

Таблица 43.1. Некоторые фитопрепараты, их применение в народной медицине и возможные побочные эффекты

Фитопрепарат	Научное название источника	Другие названия	Применение	Токсичные компоненты	Побочные эффекты
Аконит	Aconitum napellus, Aconitum kusnezoffii, Aconitum carmichaelii	Борец, прострел-трава	Местное обезболивающее; при невралгии, бронхиальной астме и заболеваниях сердца	Аконитин и другие дитерпеновые C_{19}-алкалоиды	Желудочно-кишечные нарушения, аритмии
Абрикосовые косточки	Prunus armeniaca	Желтослив-ник, жердела, морела	Лаетрил (противоопухолевое средство)	Амигдалин	Отравление цианидами
Акулий хрящ	Squalus acanthias Sphyrna leewini	Катран, колючая акула Бронзовая акула-молот	Для лечения злокачественных новообразований: подавляет опухолевый ангиогенез	—	Нет
Алоэ	Aloe vera и другие виды рода Aloe	Столетник	Ранозаживляющее, смягчающее, слабительное, для прерывания беременности	Антрахиноны барбалоин и изобарбалоин	Желудочно-кишечные нарушения, дерматит
Астрагал перепончатый	Astragalus membranaceus	—	Для укрепления иммунитета, при СПИДе, злокачественных новообразованиях, в качестве антиоксиданта, для повышения выносливости	—	Может влиять на эффективность иммунодепрессантов (например, глюкокортикоидов, циклоспорина)
Атрактилис	Atractylis gummifera	—	Жевательная резинка, жаропонижающее, диуретик, при желудочно-кишечных нарушениях	Атрактилат калия и гуммиферин: митохондриальные яды	Гепатит, нарушения сознания, эпилептические припадки, рвота, гипогликемия

Таблица 43.1 (продолжение). Некоторые фитопрепараты, их применение в народной медицине и возможные побочные эффекты

Фитопрепарат	Научное название источника	Другие названия	Применение	Токсичные компоненты	Побочные эффекты
Атрактилис	Atractylis macrocephala	Атрактилис большеголовый	Для стимуляции аппетита, диуретик, при желудочно-кишечных нарушениях	—	Нет
Барвинок розовый	Catharanthus roseus	—	Декоративное растение, при воспалении глаз, сахарном диабете, кровотечениях, укусах насекомых, противоопухолевое средство	Винкристин, винбластин	Побочные эффекты винкристина и винбластина
Безвременник осенний	Colchicum autumnale	Осенний цвет, безвременный цвет, зимовник	При подагре, ревматизме, заболеваниях предстательной железы и печени, злокачественных новообразованиях, гонорее	Колхицин	Желудочно-кишечные нарушения, поражение почек, агранулоцитоз
Бетель	Areca catechu	Арековая пальма, бетелевая пальма	Стимулирующее средство	Ареколин	Бронхоспазм, при хроническом употреблении — лейкоплакия и плоскоклеточный рак слизистой рта
Бузина	Sambucus spp.	Самбук	Диуретик, слабительное, вяжущее средство, противоопухолевое средство	В листьях содержится цианогенный гликозид самбунигрин	При употреблении внутрь не подвергшихся тепловой обработке листьев — желудочно-кишечные нарушения, слабость

Таблица 43.1 (продолжение). Некоторые фитопрепараты, их применение в народной медицине и возможные побочные эффекты

Фитопрепарат	Научное название источника	Другие названия	Применение	Токсичные компоненты	Побочные эффекты
Бурачник лекарственный	Borago officinalis	Огуречная трава, огуречник	Диуретик, антидепрессант, противовоспалительное средство	Пирролизидиновые алкалоиды, в частности амабилин	Гепатотоксичность
Валериана	Valeriana officinalis	Кошачья трава	При тревожности, бессонице, спазмолитик	—	Гепатотоксичность
Вяз ржавый	Ulmus rubra, Ulmus fulva	—	При угрях и нарывах, при диспепсии, для прерывания беременности	Внутренняя кора	Контактный дерматит
Галега лекарственная	Galega officinalis	Козлятник	При сахарном диабете	Галегин	Гипогликемия
Гвоздика	Syzygium aromaticum	Гвоздичное дерево	Отхаркивающее, противорвотное, против раздражения кожи, антисептик, ветрогонное	Эвгенол (4-аллил-2-метоксифенол)	Токсическое действие на легкие (сигареты)
Гидрастис канадский	Hydrastis canadensis	Желтокорень, золотая печать	Вяжущее, при заболеваниях ЖКТ, меноррагии	—	Желудочно-кишечные нарушения, параличи, дыхательная недостаточность
Гинкго	Ginkgo biloba	—	При бронхиальной астме, озноблении, для улучшения пищеварения, при нарушениях мозгового кровообращения	Гинкголиды	Экстракт: желудочно-кишечные нарушения, головная боль, сыпь. Свежее растение: аллергические реакции

Таблица 43.1 (продолжение). Некоторые фитопрепараты, их применение в народной медицине и возможные побочные эффекты

Фитопрепарат	Научное название источника	Другие названия	Применение	Токсичные компоненты	Побочные эффекты
Глюкозамин	2-амино-2-дезоксиглюкоза	—	Для заживления ран, при артрите	—	Нет
Диптерикс	Dipteryx odorata, Dipteryx oppositifolia	Бобы тонка	В пищевых продуктах и косметике	Кумарин	Снижает свертываемость крови
Дубровник	Teucrium chamaedrys	—	Жаропонижающее, при желудочно-кишечных нарушениях, кровоостанавливающее, диуретик, желчегонное	—	Гепатит, цирроз
Дудник китайский	Angelica polymorpha	Донг квай	«Очищающее кровь», при нарушениях менструального цикла, для улучшения кровообращения	Кумарин, псоралены, в масле дягиля — сафрол	Снижает свертываемость крови, вызывает фотодерматоз; эфирное масло, возможно, обладает канцерогенным действием
Дурман вонючий	Datura stramonium	Бодяк, одурь-трава	При бронхиальной астме	Атропин, скополамин, гиосциамин	М-холиноблокирующее действие
Женьшень	Panax ginseng, Panax quinquefolius, Panax pseudoginseng	Корень жизни, человек-корень, стосил	При заболеваниях дыхательных путей и ЖКТ, импотенции, переутомлении, как антистрессовое и адаптогенное средство, наружно как успокаивающее	—	Злоупотребление

Таблица 43.1 (продолжение). Некоторые фитопрепараты, их применение в народной медицине и возможные побочные эффекты

Фитопрепарат	Научное название источника	Другие названия	Применение	Токсичные компоненты	Побочные эффекты
Зверобой	Hypericum perforatum	Воронец, хворобой, заячья кровь	При тревожности, депрессии, гастрите, бессоннице, ускоряет заживление ран, при СПИДе	Гиперфорин	Может вызвать фотосенсибилизацию; индуктор изофермента IIIA4 цитохрома P450
Изофлавоны сои	Glycine max	—	При симптомах менопаузы, при заболеваниях сердца	Фитоэстрогены: генистеин, даидзеин, глицитеин	Канцерогенное действие
Имбирь	Zingiber officinale	—	Ветрогонное, диуретик, противорвотное, против укачивания	Эфирное масло, фенолы	В случае одновременного приема с антикоагулянтами предположительно повышает риск кровотечения
Импила	Callilepis laureola	—	Зулусское народное средство	Соединение, сходное с атрактилатом калия	Рвота, гипогликемия, центролобулярный некроз печени
Йохимбе	Pausinystalia yohimbe	—	Применяется культуристами для наращивания мышечной массы; для повышения половой активности; как галлюциноген	В коре содержится алкалоид йохимбин	Артериальная гипотония, боль в животе, слабость, парезы
Кантаридин (шпанская мушка)	Lytta vesicatoria	Шпанка, жук-нарывник	Для усиления полового влечения, для прерывания беременности, как «очищающее кровь»	Терпеноид кантаридин	Желудочно-кишечные нарушения, раздражение мочевых путей и кожи, нефротоксичность

Таблица 43.1 (продолжение). Некоторые фитопрепараты, их применение в народной медицине и возможные побочные эффекты

Фитопрепарат	Научное название источника	Другие названия	Применение	Токсичные компоненты	Побочные эффекты
Каштан конский	Aesculus spp.	—	При артрите, ревматизме, варикозном расширении вен, геморрое	Эскулин, никотин, кверцетин, рутин, сапонины, шикимовая кислота	Фасцикуляции, слабость, нарушения координации, желудочно-кишечные нарушения, параличи, угнетение сознания
Кирказон	Aristolochia clematis, Aristolochia reticulata	Финовник	Стимулирует сокращения матки	Аристолохиевая кислота	Нефротоксичность
Кора ивы	Salix alba	Ива белая, ветла, тальник	Жаропонижающее, обезболивающее, вяжущее средство	Салицин	Отравление салицилатами
Корень лопуха	Arctium lappa, Arctium minus	Лопушник, репейник, дедовник	Диуретик, желчегонное, потогонное, при заболеваниях кожи и при ожогах	Атропин (вероятно, примесь)	М-холиноблокирующее действие
Котовник кошачий	Nepeta cataria	Кошачья мята	При диспепсии, коликах, головной боли, успокаивающее, для нормализации менструального цикла	Непсталактоны	Седативное действие
Крестовник	Senecio longiloba, Senecio aureus, Senecio vulgaris, Senecio spartoides	—	Для полоскания горла, при кашле, для нормализации менструального цикла	Пирролизидиновые алкалоиды	Вено-окклюзивная болезнь печени

Таблица 43.1 (продолжение). Некоторые фитопрепараты, их применение в народной медицине и возможные побочные эффекты

Фитопрепарат	Научное название источника	Другие названия	Применение	Токсичные компоненты	Побочные эффекты
Крушина американская	Cascara sagrada	Крушина Пурша, жостер Пурша	Слабительное	Антрахиноны	Понос, слабость
Крушина ломкая	Rhamnus frangula	—	Слабительное	Антрахиноны	Понос, слабость
Ларрея трехзубчатая	Larrea tridentata	Креозотовый куст	При бронхите, обезболивающее, против старения, противоопухолевое средство	Нордигидрогваяретовая кислота	Гепатотоксичность (при длительном употреблении)
Латук ядовитый	Lactuca virosa	—	Успокаивающее, противокашлевое, заменитель опия	—	Нет
Лобелия вздутая	Lobelia inflata	Индийский табак	Спазмолитик, для возбуждения дыхательного центра, миорелаксант	Алкалоиды, производные пиридина (лобелин)	Как при отравлении никотином
Матэ	Ilex paraguayensis	—	Стимулирующее средство (содержит кофеин)	—	Психостимулирующее действие
Морской лук	Urginea maritima, Urginea indica	—	Диуретик, рвотное, кардиотоническое средство, отхаркивающее	Сцилларен А (сердечный гликозид)	Рвота
Мускатник душистый	Myristica fragrans	Мацис, мускатный орех	При поносе, стоматите, бессоннице, ревматизме	Миристицин (5-метоксисафрол)	Галлюцинации

Таблица 43.1 (продолжение). Некоторые фитопрепараты, их применение в народной медицине и возможные побочные эффекты

Фитопрепарат	Научное название источника	Другие названия	Применение	Токсичные компоненты	Побочные эффекты
Окопник	Symphytum officinale и др. виды, в том числе S. xuplandicum	Виз-трава, жирный корень, костолом	При язвах, геморрое, бронхите, ожогах, растяжениях, отеках, синяках	Пирролизидиновые алкалоиды: симфитин, эхимидин, лазиокарпин	Вено-окклюзивная болезнь печени, у крыс — аденома печени
Орехи кола	Cola acuminata	—	Для улучшения пищеварения, усиления полового влечения, тонизирующее, при головной боли, диуретик	—	Психостимулирующее действие
Пальма сереноа	Serenoa repens	Ползучая пальма, карликовая пальма, капустная пальма	При заболеваниях мочеполовой системы, для стимуляции сперматогенеза и повышения половой активности	—	Понос
Перец опьяняющий	Piper methysticum	Перец кава, кава-кава	В составе успокаивающих чаев, для расслабления матки, при головной боли, простуде, как ранозаживляющее, для усиления полового влечения	Флавокавины А и В. Кава-лактоны	Пожелтение кожи, печеночная недостаточность. Эйфория, мышечная слабость
Пиретрум девичий	Tanacetum parthenium	Девичья ромашка	При мигрени, альгоменорее, бронхиальной астме, дерматите, артрите, жаропонижающее, для прерывания беременности	—	Язвы слизистой рта; возобновление симптомов мигрени, тревожность и бессонница после прекращения приема пиретрума

Таблица 43.1 (продолжение). Некоторые фитопрепараты, их применение в народной медицине и возможные побочные эффекты

Фитопрепарат	Научное название источника	Другие названия	Применение	Токсичные компоненты	Побочные эффекты
По д'Арко	Tabebuia spp.	Табебуйя, муравьиное дерево	Тонизирующее средство, для стимуляции кроветворения, противоопухолевое средство, при СПИДе	Производные нафтохинона (лапахол)	Желудочно-кишечные нарушения, анемия, кровотечения
Подофилл	Podophyllum peltatum, Podophyllum hexandrum, Podophyllum emodi	—	Слабительное	Подофиллин	Побочные эффекты подофиллина
Полынь горькая	Artemisia absinthium	—	Успокаивающее, обезболивающее, антигельминтное	Туйоны	Психоз, галлюцинации, эпилептические припадки
Ракитник метельчатый	Cytisus scoparius	Железняк, чиревник	Слабительное, диуретик, применяется для родовозбуждения; употребляется как наркотик	Спартеин	Как при отравлении никотином
Расторопша пятнистая	Silybum marianum, Carduus marianus	Молочный чертополох, остропестро	При заболеваниях печени, антидепрессант, при СПИДе	—	Нет
Ромашка аптечная	Chamomilla recutita, Chamomilla nobile	Маточная трава, романова трава	При расстройствах пищеварения, кожных заболеваниях, спазмах	Аллергены	Контактный дерматит, аллергические реакции, в очень редких случаях — анафилактический шок

Таблица 43.1 (продолжение). Некоторые фитопрепараты, их применение в народной медицине и возможные побочные эффекты

Фитопрепарат	Научное название источника	Другие названия	Применение	Токсичные компоненты	Побочные эффекты
Сенна	Cassia acutifolia, Cassia angustifolia	Кассия остролистная, александрийский лист	Стимулирующее средство, слабительное, в составе чаев для похудания	Производные антрахинона, гликозиды (сеннозиды)	Понос, психостимулирующее действие, меланоз толстой кишки
Солодка	Glycyrrhiza spp.	Лакрица, лакричник	При раздражении слизистой ЖКТ	Глициризиновая кислота	Вялый парез, гипокалиемия, сонливость
Стеблелист василистниковидный	Caulophyllum thalictroides	—	Для прерывания беременности, при расстройствах менструального цикла, спазмолитик	N-метилцитизин (активность в 40 раз ниже, чем у никотина)	Как при отравлении никотином
Стевия	Stevia rebaudiana	Медовая трава	Сахарозаменитель, при сахарном диабете, артериальной гипертонии, для снижения веса	Стевиозид	Нет
Стефания четырехтычинковая	Stephania tetrandra	—	Жаропонижающее, болеутоляющее, противовоспалительное, противоотечное	—	Нет (ошибочное принятие этого растения за кирказон, китайское название которого схоже с китайским названием стефании, приводило к случаям нефропатии при лечении китайскими лекарственными травами)

Таблица 43.1 (продолжение). Некоторые фитопрепараты, их применение в народной медицине и возможные побочные эффекты

Фитопрепарат	Научное название источника	Другие названия	Применение	Токсичные компоненты	Побочные эффекты
Супероксиддисмутаза	Супероксиддисмутаза	Орготеин	Для укрепления здоровья, увеличения продолжительности жизни, при хронических заболеваниях мочевого пузыря, отравлениях паракватом	—	Нет
Тис европейский	Taxus baccata	Тис ягодный, негной-дерево	Спазмолитик, противоопухолевое средство	Таксин (блокатор натриевых каналов)	Головокружение, сухость во рту, брадикардия, остановка кровообращения
Трихозант Кирилова	Trichosanthes kirilowii	Змеиный огурец	При лихорадке, отечности, отхаркивающее, для прерывания беременности, для лечения сахарного диабета и СПИДа	Трихосантин	Отек легких, отек головного мозга, кровоизлияние в головной мозг, эпилептические припадки, лихорадка
Тунговое семя	Aleurities moluccana	Тунг молукский, свечное дерево	Консервант для древесины (масло), слабительное (масло), при бронхиальной астме (семя)	—	Желудочно-кишечные нарушения, гипорефлексия, внезапная смерть; аллергические реакции на латекс — контактный дерматит
Цимицифуга кистевидная	Cimicifuga racemosa	Клопогон кистевидный	Для прерывания беременности, стабилизирует менструальный цикл, вяжущее средство, при диспепсии	—	Дурнота, тошнота, рвота, головная боль

Таблица 43.1 (продолжение). Некоторые фитопрепараты, их применение в народной медицине и возможные побочные эффекты

Фитопрепарат	Научное название источника	Другие названия	Применение	Токсичные компоненты	Побочные эффекты
Чайный гриб	Смесь бактерий и дрожжевых грибов	Комбуча	Для улучшения памяти, при предменструальном синдроме, как противоопухолевое средство	—	Нет
Чан су	Bufo gargarizans, Bufo melanostictus	—	Местное обезболивающее, для усиления полового влечения, при заболеваниях сердца	Буфадиенолиды, буфотенин	Аритмии, галлюцинации
Чеснок	Allium sativum	—	При инфекционных заболеваниях, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии	Аджоен	Контактный дерматит, гастроэнтерит, антиагрегантное действие
Шалфей предсказателей	Salvia divinorum	Сальвия	Галлюциноген	Сальвинорин	Галлюцинации
Элеутерококк колючий	Acanthopanax senticosus	Сибирский женьшень, дикий перец, чертов куст	Адаптогенное, при артериальной гипертонии, иммуностимулирующее	—	Нет
Эфедра	Ephedra spp.	Ма-хуан, хвойник, кузьмичева трава	Психостимулирующее средство, при бронхиальной астме	Эфедрин, псевдоэфедрин	Головная боль, бессонница, дурнота, сердцебиение, эпилептические припадки, инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть

Таблица 43.1 (окончание). Некоторые фитопрепараты, их применение в народной медицине и возможные побочные эффекты

Фитопрепарат	Научное название источника	Другие названия	Применение	Токсичные компоненты	Побочные эффекты
Эфирное масло мяты болотной	Mentha pulegium; Hedeoma pulegioides	Мята болотная; гедеома пулегоидная, гедеома блошиная, мята болотная североамериканская	Для прерывания беременности, регуляции менструального цикла, стимулирует пищеварение	Пулегон, ментофуран	Гепатотоксичность
Эхинацея	Echinacea angustifolia, Echinacea purpurea	Рудбекия пурпурная	При инфекционных заболеваниях, в качестве иммуностимулирующего средства	—	Нет
Ясменник душистый	Galium odoratum	Марена	Ранозаживляющее, тонизирующее, при варикозном расширении вен, спазмолитик	Кумарин	Нет

имеются сообщения о применении в случае желудочковой тахикардии амиодарона, флекаинида, бретилия тозилата, лидокаина и прокаинамида.

Чан су

Чан су — народное китайское средство, применяемое при сердечной недостаточности; его получают из секрета, выделяемого околоушными и кожными железами жаб видов Bufo gargarizans (дальневосточная жаба) и Bufo melanostictus (малайская жаба). Чан су содержит сердечные гликозиды, по структуре близкие к дигоксину, а также галлюциноген буфотенин. Симптомы отравления близки к таковым при гликозидной интоксикации и включают признаки поражения ЖКТ и аритмии. Чан су продается как наружное средство для усиления полового влечения, и его применение вызвало ряд смертельных случаев. Иммунологические тест-системы для определения дигоксина в сыворотке могут давать с чан су перекрестную реакцию, и при отравлении им успешно применялся антидигоксин.

Токсическое действие на ЦНС

Полынь

Экстракт горькой полыни (Artemisia absinthium) — один из основных компонентов абсента, крепкого спиртного напитка, в США запрещенного с 1912 г. Эфирное масло полыни содержит α- и β-туйоны. Хроническое употребление абсента ведет к абсентизму, для которого характерны психоз, галлюцинации, снижение интеллекта, эпилептические припадки. Лечение только симптоматическое.

М-холиноблокаторы: белена, дурман, мандрагора

Многие растения содержат алкалоиды белладонны — атропин (d,l-гиосциамин), гиосциамин и скополамин (l-гиосцин). Симптомы отравления М-холиноблокаторами включают мидриаз, ослабление кишечных шумов, задержку мочи, сухость во рту, покраснение кожи, тахикардию, возбуждение. При легких отравлениях можно ограничиться поддерживающей терапией и в/в введением бензодиазепинов. При тяжелых отравлениях в/в вводят физостигмин.

Эфедра

Различные виды эфедры содержат алкалоиды — эфедрин, а некоторые также псевдоэфедрин. В больших дозах эфедрин вызывает тревожность, бессонницу, сердцебиение, беспокойство, манию и психоз. Наиболее опасный побочный эффект — артериальная гипертония с соответствующими осложнениями, в том числе нарушениями мозгового кровообращения. Лечение такое же, как и при отравлении другими психостимулирующими средствами. В 2002 г. ФДА запретило про-

дажу пищевых добавок, содержащих эфедру, хотя в результате последующих судебных разбирательств ограниченная продажа алкалоидов эфедры стала возможной.

N-холиностимуляторы: арековая пальма, стеблелист, ракитник, каштан, лобелия, табак

Бетель (плод арековой пальмы Areca catechu), вызывающий эйфорию, в мире употребляют путем жевания примерно 200 млн чел. Действующее вещество бетеля — ареколин, N-холиностимулятор прямого действия, обладающий значительным сходством с никотином табачного дыма. У больных бронхиальной астмой ареколин может усиливать бронхоспазм. Лечение симптоматическое. Есть много других лекарственных растений с N-холиностимулирующим действием, вызывающих сходные симптомы.

Гепатотоксическое действие

Болотная мята

Из листьев болотной мяты получают эфирное масло (масло со сходным составом и свойствами получают также из гедеомы пулегоидной Hedeoma pulegioides). Специалисты по траволечению применяют его для прерывания беременности и для регуляции менструального цикла. Однако пулегон, его основное действующее вещество, оказывает прямое токсическое действие на печень, обусловленное истощением глутатиона после превращения пулегона в ментофуран. Поскольку механизм токсичности пулегона сходен с механизмом токсичности парацетамола, показано назначение ацетилцистеина.

Пирролизидиновые алкалоиды

Это гепатотоксичные вещества, которые в ходе своего метаболизма превращаются в пирролы, природные алкилирующие агенты. Пирролы вызывают разрастание клеток синусоидов печени и окклюзию центральных вен, что приводит к вено-окклюзивной болезни печени, гепатомегалии, циррозу, а может быть, и раку печени. Возможно также токсическое действие на легкие, приводящее к легочной гипертензии и гипертрофии правого желудочка.

Тяжелые металлы

При употреблении некоторых фитопрепаратов возможно отравление тяжелыми металлами (кадмием, свинцом, ртутью) и мышьяком. Лечение заключается в отмене фитопрепарата и назначении при необходимости соответствующего комплексобразующего средства. Красно-оранжевый порошок «пейлоа», применявшийся в Юго-Восточной Азии народностью хмонг (мяо) для лечения лихорадки и сыпи, содержал свинец. В средства, используемые аюрведой (древней системой

индийской медицины), зачастую намеренно добавляют металлы: золото, серебро, медь, цинк, железо, свинец, олово, ртуть. Азаркон (свинцовый сурик Pb_3O_4) и грета (оксид свинца PbO) широко применяются в Мексике при «несварении желудка».

Нефротоксическое действие

Кирказон

Аристолохиевая кислота, содержащаяся в кирказоне (Aristolochia fangchi), при длительном употреблении вызывает интерстициальный фиброз почек. При вызванном кирказоном поражении почек возрастает также риск рака мочевого пузыря.

Средства китайской медицины

В народной китайской медицине традиционно применяют определенные лекарственные растения. Для удобства употребления из них изготавливают таблетки, капсулы, сиропы, порошки, мази и пластыри. Их выпускают слабо контролируемые государством китайские фармацевтические компании. Эти средства часто подделываются или содержат примеси. Зачастую они продаются не у специалистов по траволечению, а в небольших магазинах самообслуживания, на упаковке не приводится полный состав, а надписи, как правило, лишь на китайском языке. Во многих случаях в китайские травяные средства добавляют представляющие опасность лекарственные вещества, например фенилбутазон.

ЛЕЧЕНИЕ

Перед началом лечения обязательно надо выяснить, какие именно фитопрепараты употреблял пострадавший, какие еще средства он принимал и какими заболеваниями страдает. Токсичность фитопрепаратов сильно зависит от их состава, поэтому сведения о нем могут оказаться полезными при обследовании. Чаще всего достаточно прекращения приема препарата и поддерживающей терапии. При некоторых отравлениях могут потребоваться дополнительные лабораторные исследования и особое лечение.

Обо всех осложнениях, связанных с лекарственными растениями, следует сообщать в местный центр отравлений или в программу Медуотч при ФДА по телефону 1-800-FDA-1088 или через интернет на сайте http://www.fda.gov/medwatch

Глава 44
Средства допинга

Стремление улучшить спортивные результаты с помощью допинга — фармакологических препаратов или некоторых иных методов — появилось не так давно. Общественный интерес к выдающимся достижениям атлетов стимулирует появление все новых средств допинга. Само слово «допинг» произошло от голландского «doop», обозначающего тягучий опийный сок, применявшийся еще древними греками.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Интриги, связанные с систематическим применением стимулирующих препаратов, омрачили множество спортивных мероприятий. На Олимпийских играх в 1968 г. Международный олимпийский комитет начал проводить допинговый контроль. При обнаружении запрещенных веществ известные спортсмены подвергались штрафным санкциям или даже лишались олимпийских медалей. Тем не менее с точки зрения общественного здоровья гораздо большее беспокойство вызывает использование таких препаратов спортсменами разных возрастов и способностей, а не получившие широкую огласку случаи, касающиеся небольшого числа спортсменов высочайшего класса. В основном речь идет о применении андрогенов, способных увеличивать мышечную массу и усиливать развитие мужских половых признаков. По имеющимся данным, 6,6% юношей, учеников старших классов, используют андрогены, причем 35% из них не занимаются в спортивных секциях.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Единой классификации средств допинга нет. Некоторые склонны разделять их в зависимости от оказываемого на организм действия. Так, одни препараты способствуют повышению мышечной массы, другие повышают работоспособность или ускоряют ее восстановление, третьи скрывают присутствие других препаратов и т. д. Однако один и тот же препарат может оказывать сразу несколько действий. Согласно кодексу Всемирного антидопингового агентства, вещество или метод считается допингом и вносится в перечень запрещенных, если оно удовлетворяет двум из следующих трех критериев: улучшает спортивные результаты, его использование представляет риск для здоровья спортсмена и его природа противоречит духу спортивного соперничества (табл. 44.1).

Таблица 44.1. Содержание списка запрещенных препаратов Всемирного антидопингового агентства за 2005 г.

Вещества (S) и методы (M), запрещенные постоянно
S1. Вещества с анаболическим действием
S2. Гормоны и основанные на гормонах препараты
S3. Бета-адреноблокаторы
S4. Вещества с антиэстрогенной активностью
S5. Диуретики и прочие маскирующие препараты
M1. Методы улучшения транспорта кислорода
M2. Химические и физические манипуляции с допинг-пробами
M3. Методы генной инженерии
Вещества и методы, запрещенные к употреблению во время соревнований
Кроме приведенных выше веществ и методов во время соревнований запрещены:
S6. Психостимуляторы
S7. Наркотические анальгетики
S8. Каннабиноиды
S9. Глюкокортикоиды
Вещества, запрещенные к употреблению в отдельных видах спорта (P)
P1. Алкоголь
P2. Бета-адреноблокаторы
Вещества, при употреблении которых могут рассматриваться смягчающие обстоятельства[a]
Эфедрин
Каннабиноиды
Любые ингаляционные β-адреностимуляторы, кроме кленбутерола
Пробенецид
Любые глюкокортикоиды
Любые β-адреноблокаторы
Алкоголь

[a] При определенных обстоятельствах употребление этих веществ может повлечь за собой более мягкое наказание, но для этого спортсмен должен доказать, что в его цели не входило улучшение спортивного результата.

ПРЕПАРАТЫ, УСИЛИВАЮЩИЕ СИНТЕЗ БЕЛКА

Андрогены

Андрогены (андрогенные анаболические стероиды) способствуют росту мышечной массы и безжировой массы тела, вызывают задержку азота. Основным естественным андрогеном является тестостерон, и боль-

шинство препаратов являются его искусственными производными. Андрогены отвечают за формирование мужского облика и развитие вторичных половых признаков, например повышенного оволоссния тела и низкого голоса.

Физиология и фармакология

Эндогенный тестостерон на 95% синтезируется в клетках Лейдига яичек, остальная часть — в надпочечниках. В норме за сутки у мужчин вырабатывается 4—10 мг тестостерона и 1—3 мг андростендиона. У женщин яичники и надпочечники вырабатывают за сутки 0,04—0,12 мг тестостерона и 2—4 мг андростендиона.

Тестостерон быстро разлагается в печени, его $T_{1/2}$ составляет менее 30 мин. Поэтому в клинике используют тестостерон, этерифицированный по гидроксильной группе в положении 17. При этом образуется гидрофобное соединение, постепенно высвобождаемое из смеси с маслом. Многие из таких препаратов следует вводить в/м, так как при приеме внутрь они подвергаются существенной элиминации при первом прохождении через печень. Помимо этерифицированных можно использовать алкилированные по тому же положению андрогены. Они не столь активно метаболизируются в печени и поэтому могут применяться внутрь.

Антиэстрогены и антиандрогены

В спорте андрогены применяются в основном для усиления синтеза белка и для того, чтобы скрыть нежелательные эффекты феминизации, такие как гинекомастия, а также для усиления вторичных мужских половых признаков, таких как рост волос на лице и низкий голос. Поскольку полностью избежать побочных эффектов андрогенов невозможно, спортсмены пытаются одновременно принимать вещества с антиандрогенным или антиэстрогенным действием. К таким веществам относятся ингибиторы ароматаз (например, анастрозол и аминоглутетимид), модуляторы эстрогеновых рецепторов (например, тамоксифен и ралоксифен) и другие антиэстрогенные соединения (например, кломифен).

Побочные эффекты

При совмещении с силовыми тренировками прием андрогенов в дозах, превышающих физиологические, способствует увеличению мышечной силы и массы. Наиболее частыми осложнениями со стороны опорно-двигательного аппарата являются разрывы связок и сухожилий.

Возможно развитие подкапсульной гематомы печени и кровотечение из нее. Пелиоз печени — состояние, при котором в печени образуются большие полости, заполненные кровью, и которое может привести к смертельному кровоизлиянию в печень, чаще встречается при приеме алкилированных андрогенов. При отмене таких препаратов пелиоз печени не всегда подвергается обратному развитию.

Известны местные осложнения от инъекций, включающие инфици-

рование суставов, кожные абсцессы, а также вызванный Candida albicans эндофтальмит. Инъекции андрогенов нестерильными иглами приводят к заражению ВИЧ, гепатитами В и С.

Часто встречаются и кожные осложнения, такие как келоидные рубцы, волосяные кисты, комедоны, себорея, фурункулез, фолликулит, стрии. Использование андрогенов вызывает также появление так называемых стероидных угрей. Типичная триада — сочетание угрей, стрий и гинекомастии.

Превращение андрогенов в эстрадиол в периферических тканях приводит к феминизации мужчин-спортсменов. Гинекомастия часто бывает необратимой. Применение андрогенов приводит также к атрофии яичек и снижению сперматогенеза, которые могут быть обратимы. У женщин наблюдаются нарушения менструального цикла, атрофия молочных желез и вирилизация.

Возможны кардиологические осложнения вплоть до инфаркта миокарда и внезапной остановки кровообращения. При аутопсии можно выявить гипертрофию обоих желудочков, обширный кардиосклероз и контрактурное повреждение миофибрилл. Кроме прямого повреждения кардиомиоцитов возможны спазм или тромбоз сосудов. Алкилированные андрогены снижают количество холестерина ЛПВП и могут усиливать агрегацию тромбоцитов. Описаны случаи тромбоэмболии легочной артерии, инсульта, окклюзии коронарной артерии и тромбоза синусов твердой мозговой оболочки.

Андрогены могут вызывать отвлекаемость, депрессию или манию, спутанность сознания, раздражительность, бессонницу, дисфорию, тревожность, эмоциональную лабильность и агрессивность («стероидную ярость»). Эти психические и неврологические расстройства могут возникать независимо от сывороточной концентрации андрогенов. Стероидная абстиненция сопровождается снижением полового влечения, усталостью и миалгией.

Кленбутерол

Стимулятор β_2- и β_3-адренорецепторов кленбутерол в исследованиях на животных снижал отложение жира и предотвращал распад белков. Это мощное средство, позволяющее увеличить количество мяса по сравнению с жиром у крупного рогатого скота или других животных. Кленбутерол увеличивает гликолитическую способность мышц и вызывает их гипертрофию, особенно за счет быстрых мышечных волокон. Признаки передозировки кленбутерола такие же, как при передозировке других адренергических средств.

КРЕАТИН

Креатин — это аминокислота, образующаяся в печени, почках и поджелудочной железе из метионина, аргинина и глицина. В фосфорили-

рованной форме он участвует в ресинтезе АТФ из АДФ. Поскольку АТФ является непосредственным источником энергии для мышечного сокращения, спортсмены используют креатин при кратковременной высокоинтенсивной нагрузке. Многочисленные исследования показывают улучшение выполнения упражнений, особенно требующих коротких интенсивных нагрузок.

Одним из побочных эффектов креатина является увеличение веса — видимо, главным образом из-за задержки воды. Тем не менее есть данные о том, что набор веса при длительном использовании креатина частично связан с увеличением общего количества белка. Прием креатина способствует увеличению выведения креатина и креатинина с мочой и может привести к повышению сывороточной концентрации креатинина на 20%. Тем не менее даже длительное применение креатина, по-видимому, не оказывает отрицательного действия на функцию почек.

ПЕПТИДНЫЕ И ГЛИКОПРОТЕИДНЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

СТГ

Этот анаболический пептидный гормон секретируется аденогипофизом. Он стимулирует синтез белка и поэтому у детей вызывает увеличение роста и мышечной массы. Рекомбинантный СТГ стал доступным в 1984 г. и широко использовался при лечении детей с дефицитом СТГ в дозах 5—26 мкг/кг/сут. Эффект увеличения мышечной массы при дефиците СТГ доказан, однако мышечная сила увеличивается гораздо меньше.

Введение препаратов рекомбинантного СТГ может вызвать миалгию, артралгию, синдром запястного канала, отеки, нарушение толерантности к глюкозе и гипергликемию. Кожные изменения представлены пигментными невусами и изменениями кожного рисунка. Может нарушаться липидный профиль, в частности уменьшаться содержание ЛПВП, что сопряжено с повышенным риском ишемической болезни сердца. Поскольку препараты рекомбинантного СТГ вводят парентерально, существует риск передачи инфекции.

ИФР-I

Это полипептид, по структуре похожий на инсулин. Многие эффекты СТГ опосредованы ИФР-I. Рецепторы ИФР-I на 40% гомологичны инсулиновым рецепторам и имеют такую же субъединицу с тирозинкиназной активностью. ИФР-I увеличивает использование глюкозы путем увеличения поступления глюкозы в клетки, увеличивает захват клетками аминокислот и синтез белка. В клинике ИФР-I вводят парентерально при карликовости и инсулинорезистентности.

Побочные эффекты сходны с таковыми при введении СТГ и включают акромегалию. Возможны также головная боль, боль в нижней челюсти, отеки и нарушения липидного профиля. Серьезную опасность может представлять гипогликемия.

Инсулин

Культуристы используют инсулин из-за его анаболических свойств. Очевидным осложнением является гипогликемия (гл. 48).

Хорионический гонадотропин

Этот гликопептидный гормон стимулирует стероидогенез в яичках, поэтому мужчины-спортсмены применяют его препараты для предотвращения атрофии яичек во время или после приема андрогенов. Кроме того, хорионический гонадотропин увеличивает продукцию как общего тестостерона, так и эпитестостерона, поэтому их соотношение остается неизменным.

Эритропоэтин

Эритропоэтин, воздействуя на специфические рецепторы, стимулирует эритропоэз, вызывая дифференцировку стволовых клеток в зрелые эритроциты. Эритропоэтин увеличивает переносимость физической нагрузки и продукцию гемоглобина, поэтому его препараты часто используют спортсмены совместно с дополнительными источниками железа. Эффекты повышения гематокрита проявляются через несколько суток после введения препарата, при этом потребление кислорода возрастает на 6—7%.

Эритропоэтин усиливает активацию эндотелия и тромбоцитов, а также повышает систолическое АД во время субмаксимальных нагрузок. Эти эффекты наряду с повышенным содержанием гемоглобина увеличивают риск тромбоэмболий, артериальной гипертонии и синдрома повышенной вязкости крови. Считается, что повышение гематокрита после введения эритропоэтина стало причиной смерти ряда велосипедистов в Европе.

При передозировке возникают спутанность сознания, полнокровие, признаки повышенной вязкости крови, ишемии или инфаркты тканей. После умышленных превышений доз отмечалось повышение гематокрита до 72%. Незамедлительное кровопускание и эритроцитаферез могут привести к быстрому снижению гематокрита и улучшению состояния больного.

ИСКУССТВЕННЫЕ ПЕРЕНОСЧИКИ КИСЛОРОДА

Искусственные переносчики кислорода — это кровезаменители, повышающие кислородную емкость крови. Они делятся на две группы: переносчики кислорода на основе гемоглобина и перфторуглеродные

эмульсии. Некоторые спортсмены пытаются экспериментировать с такими веществами, чтобы увеличить выносливость. Гемоглобин может быть создан методами генетической инженерии, а также получен из крови крупного рогатого скота или просроченной донорской крови. Перфторуглероды представляют собой синтетические переносчики кислорода, которые могут быть использованы как заместители эритроцитов. Они представляют собой жидкие вещества, молекулы которых состоят из 8—10 атомов углерода с фтором, замещающим водород, и служат прекрасным растворителем для газов.

Несколько велосипедистов были госпитализированы в связи с заболеваниями, возможно, связанными с использованием перфторуглеродов. Симптомы включали кратковременную боль в спине, недомогание, приливы и лихорадку и продолжались несколько часов. В течение 3—4 сут после введения наблюдается дозозависимая тромбоцитопения. Перфторуглероды повышают тонус сосудов, что может стать причиной артериальной гипертонии. При этом увеличивается не только ОПСС, но и легочное сосудистое сопротивление. По непонятным причинам в/в введение эмульсий перфторуглеродов иногда может вызвать остановку кровообращения. Описаны аллергические реакции, связанные с присутствием яичного желтка в составе эмульгатора.

Вливание собственной или донорской крови для намеренного увеличения гематокрита известно как кровяной допинг. Его применяют в видах спорта, требующих высокой выносливости. Высотная акклиматизация, которая считается допустимым методом, близка по эффективности к запрещенному кровяному допингу.

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Кофеин

Кофеин — это психостимулятор, уменьшающий чувство усталости и повышающий выносливость (гл. 63). Механизмов его действия несколько, в том числе усиление мышечных сокращений вследствие увеличения проницаемости саркоплазматического ретикулума для кальция, увеличение содержания циклических нуклеотидов за счет ингибирования фосфодиэстеразы, блокада пуриновых P_1-рецепторов с последующей вазодилатацией, угнетение липолиза.

Амфетамины

Положительное влияние амфетаминов на спортивные результаты объясняется их способностью уменьшать утомление и боль. Первые исследования, проведенные на солдатах, показали, что после приема амфетаминов они способны делать более длительные переходы и игнорировать боль. Впрочем, в других работах положительного влияния на переносимость нагрузки не было выявлено (гл. 73).

БИКАРБОНАТ НАТРИЯ

Прием бикарбоната натрия давно применялся на скачках. Он способен уменьшать вызванный нагрузкой лактацидоз, тем самым замедляя развитие усталости и повышая результаты. Некоторые исследования показывают улучшение результатов в беге при приеме бикарбоната натрия за 2—3 ч до соревнования. К побочным эффектам относятся понос, боль в животе, иногда — гипернатриемия.

ДИУРЕТИКИ

Эти средства используются в тех видах спорта, где нужно сохранять определенный вес в связи с наличием весовых категорий. Помимо снижения веса диуретики используют в культуризме для улучшения фигуры, так как кожа сильнее натягивается и ярче очерчивает мышцы. Диуретики приводят к увеличению объема мочи, благодаря чему моча становится менее насыщенной; это затрудняет обнаружение других запрещенных веществ. Использование диуретиков может привести к нарушениям водно-электролитного баланса и КЩР (гл. 60).

ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ГРУПП

Пиколинат хрома

Хром действует как кофактор, усиливающий действие инсулина. Он содержится в мясе, злаках, изюме, яблоках и грибах. Он имеется в продаже в виде пиколината хрома, так как считается, что пиколиновая кислота усиливает всасывание хрома. Экспериментальные исследования не выявляют улучшения силовых качеств и состава тела или изменений метаболизма глюкозы. Пиколинат хрома в дозах, превышающих 200 мкг/сут, может привести к анемии.

ВЫЯВЛЕНИЕ ДОПИНГА

Взятие проб на международных соревнованиях проводится всего в нескольких аккредитованных лабораториях. В большинстве случаев берутся пробы мочи и имеются подробные процедурные требования, касающиеся обращения с ними. В настоящее время наиболее часто используемой лабораторной методикой, позволяющей обнаружить большинство веществ, является газовая хроматография, обычно в сочетании с масс-спектрометрией. Сейчас это стандартный метод выявления андрогенов. Обнаружить экзогенные гормональные препараты пептидной природы нелегко из-за их структурного сходства с эндогенными гормонами. Количество эритропоэтина определяется с помощью моноклональных антител, и этот метод не позволяет различить эндо-

генный и рекомбинантный эритропоэтин. Следовательно, приходится использовать непрямые методы обнаружения эритропоэтина, такие как измерение гематокрита или количества гемоглобина.

Маскирующие препараты

Существуют вещества, единственное предназначение которых — затруднить анализ проб на допинг. Перечень таких запрещенных маскирующих препаратов включает диуретики, эпитестостерон, пробенецид, кровезаменители (такие, как альбумин, декстран, гидроксиметилкрахмал) и ингибиторы α-редуктазы (такие, как финастерид и дутастерид). Пробенецид блокирует экскрецию с мочой глюкуронидов андрогенов.

Глава 45
Пищевые отравления

Самые распространенные причины пищевых отравлений — это бактерии (Salmonella spp., Shigella spp., Clostridium perfringens, Staphylococcus aureus, Campylobacter spp., Bacillus cereus, Escherichia coli, Streptococcus pyogenes, Clostridium botulinum, Vibrio cholerae), вирусы (вирусы гепатитов A, E, F и G, вирус Норуолк), паразиты (Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Trichinella spiralis), токсины морских животных (гистамин, сигватоксин, сакситоксин), химические вещества (тяжелые металлы, глутамат натрия), а также растения и грибы (табл. 45.1).

Таблица 45.1. Эпидемиология пищевых отравлений по данным Центра по контролю заболеваемости (1993—1997)

Этиология	Общее количество случаев	Число вспышек	Число смертельных исходов
Salmonella spp.	32 610	357	13
Escherichia coli[a]	3260	84	8
Clostridium perfringens	2772	57	0
Другие паразиты	2261	13	0
Другие вирусы	2104	24	0
Shigella spp.	1555	43	0
Staphylococcus aureus	1413	42	1
Вирус Норуолк	1233	9	0
Вирус гепатита A	729	23	0
Bacillus cereus	691	14	0
Другие бактерии	609	6	1
Campylobacter spp.	539	25	1
Гистамин	297	69	0
Сигватоксин	205	60	0
Streptococcus pyogenes	122	1	0
Listeria monocytogenes	100	3	2
Clostridium botulinum	56	13	1
Giardia lamblia	45	4	0
Vibrio parahaemolyticus	40	5	0
Другие химические вещества	31	6	0
Yersinia enterocolitica	27	2	1

Таблица 45.1 (окончание). Эпидемиология пищевых отравлений по данным Центра по контролю заболеваемости (1993—1997)

Этиология	Общее количество случаев	Число вспышек	Число смертельных исходов
Ядовитые грибы	21	7	0
Brucella spp.	19	1	0
Trichinella spiralis	19	2	0
Тяжелые металлы	17	4	0
Другие виды стрептококков	6	1	0
Ракообразные и моллюски	3	1	0
Vibrio cholerae	2	1	0
Глутамат натрия	2	1	0

[a] Смертность при инфекциях, вызванных штаммом O157:H7 Escherichia coli, в конце 1990-х гг. значительно выросла.

ПИЩЕВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ С НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКОЙ

Дифференциальная диагностика пищевых отравлений с неврологической симптоматикой включает множество заболеваний (табл. 45.2 и 45.3). При этом часто помогает информация о месте, где была поймана съеденная рыба, хотя получить ее бывает сложно, учитывая современные возможности перевозки замороженных продуктов и путешествий по всему миру.

Сигватера

Сигватера составляет почти половину всех случаев отравлений рыбой, регистрируемых в США. Это пищевое отравление происходит при употреблении рыбы, живущей в теплых водах субтропических и тропических широт. Известно более 500 видов рыбы, употребление которой

Таблица 45.2. Дифференциальная диагностика при пищевом отравлении с неврологической симптоматикой

Антихолинергический синдром	Мигрень
Пищевые токсикоинфекции	Синдром китайского ресторана
Кессонная болезнь 1, 2 и 3 типов	Миастения
Ботулизм	Фосфорорганические соединения
Отравление угарным газом	Отравления ядовитыми растениями (болиголовом пятнистым, крушиной)
Дифтерия	
Синдром Итона—Ламберта	Полиомиелит
Энцефалит	Клещевой паралич
Отравления металлами	

Таблица 45.3. Распространенные пищевые отравления с неврологической симптоматикой

	Начало и продолжительность	Симптомы	Источник токсина, токсин и механизм его действия	Диагностика и лечение
Сигватера	2—30 ч. От нескольких месяцев до нескольких лет	Извращение температурной чувствительности, парестезия, тошнота, рвота, понос	Крупная рыба берегового рифа: сериола, барракуда, луциан, рыба-попугай, сибас (лаврак, морской волк), мурена (источники динофлагеллятов). Сигватоксин. Повышение тока через быстрые натриевые каналы	Клиническая картина, биологическая проба на мышах, иммунологические методы. Симптоматическое, маннитол, амитриптилин
Отравление тетродотоксином	От нескольких минут до нескольких часов. Несколько суток	Парестезия, угнетение дыхания, артериальная гипотония, тошнота, рвота, понос	Иглобрюхообразные, голубокольчатые осьминоги, тритоны, мечехвост. Тетродотоксин. Блокада быстрых натриевых каналов	Клиническая картина. Поддержание дыхания
Нейротоксическое отравление ракообразными и моллюсками	От 15 мин до 18 ч. Несколько суток	Бронхоспазм, извращение температурной чувствительности, тошнота, рвота, понос, парестезия	Мидии, ракушки, гребешки, устрицы, Ptychodiscus brevis («красные приливы»). Бреветоксин. Повышение тока через быстрые натриевые каналы	Клиническая картина, биологическая проба на мышах с образцами пищи, высокоэффективная жидкостная хроматография
Паралитическое отравление ракообразными и моллюсками	30 мин. Несколько суток	Угнетение дыхания, парестезия, тошнота, рвота, понос	Мидии, ракушки, гребешки, устрицы, Protogonyaulax catanella, Protogonyaulax tamarensis. Сакситоксин. Блокада быстрых натриевых каналов	Клиническая картина, биологическая проба на мышах с образцами пищи, высокоэффективная жидкостная хроматография. Поддержание дыхания

Таблица 45.3 (окончание). Распространенные пищевые отравления с неврологической симптоматикой

	Начало и продолжительность	Симптомы	Источник токсина, токсин и механизм его действия	Диагностика и лечение
Амнестическое отравление ракообразными и моллюсками	От 15 мин до 38 ч. Год и более	Амнезия, тошнота, рвота, понос, парестезия, угнетение дыхания	Мидии и, возможно, другие представители ракообразных и моллюсков (источники Nitzschia pungens). Домоиковая кислота. Аналог глутамата	Клиническая картина, биологическая проба на мышах с образцами пищи, высокоэффективная жидкостная хроматография. Поддержание дыхания
Ботулизм	12—73 ч	Рвота, понос, угнетение дыхания, слабость	Домашние консервы, мед (?), кукурузная патока (источники Clostridium botulinum). Ботулотоксин. Блокада высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний	Клиническая картина и иммунологические методы. Антитоксин, поддержание дыхания

может вызвать сигватеру. Это, как правило, сравнительно крупные обитатели придонной зоны берегового рифа: барракуда, лаврак (морской волк, сибас), рыба-попугай, красный луциан, каменный окунь (групер), сериола, ментициррус и осетр.

Источником сигватоксина являются фотосинтезирующие динофлагелляты Gambierdiscus toxicus вместе с населяющими их бактериями. Эти жгутиковые простейшие являются основным источником пищи для мелкой травоядной рыбы, которую, в свою очередь, поглощает более крупная плотоядная рыба. Так по мере увеличения размеров рыбы растет и концентрация сигватоксина, который накапливается в ее мышцах, жировой ткани и внутренностях.

Присутствие в тканях рыбы сигватоксина не отражается на ее внешнем виде и не влияет на вкус и запах готовых блюд. В большинстве случаев инкубационный период не превышает 12 ч и лишь изредка растягивается до суток. Первые признаки отравления обычно возникают спустя 2—6 ч после употребления рыбы в пищу и включают внезапную потливость, схваткообразные боли в животе, тошноту, рвоту и профузный водянистый понос, а также ряд выраженных неврологических расстройств. Среди последних преобладают дизестезия и парестезия — покалывание и онемение языка, глотки, губ и околоротовой области, слезотечение. Часто отмечается странный металлический привкус во рту, может возникнуть ощущение выпадающих больных зубов. Возможно извращение температурной чувствительности, его патогенез до конца не выяснен. Большинство больных жалуются на головную боль, а также мышечные боли, в основном в ногах, боли в суставах, атаксию и слабость. В отдельных случаях имели место брадикардия и ортостатическая гипотония. Желудочно-кишечные симптомы обычно стихают в течение 24—48 ч, тогда как сердечно-сосудистые и неврологические расстройства могут сохраняться от нескольких дней до нескольких недель, в зависимости от количества поступившего в организм токсина.

В лабораторной диагностике сигватеры используется метод твердофазного иммуноферментного анализа, достоверным альтернативным методом является высокоэффективная жидкостная хроматография. Первая медицинская помощь представляет собой стандартное симптоматическое лечение, проводимое при отравлении попавшими внутрь ядами. В большинстве случаев элиминация токсинов ускоряется, если имеются рвота (40%) и понос (70%), а также при приеме активированного угля. Неврологические расстройства можно уменьшить с помощью в/в введения маннитола, который нужно использовать с осторожностью из-за опасности артериальной гипотонии.

Сигватераподобное отравление

Во внутренностях, в мышцах и гонадах мурены, морского и обыкновенного угрей содержится сигватоксиноподобный нейротоксин, не поражающий саму рыбу. При употреблении этой рыбы в пищу могут

появляться симптомы нейротоксичности, характерные для отравления сигватоксином, либо признаки холинергического синдрома, в частности слюнотечение, тошнота, рвота и понос. Другие возможные симптомы — одышка, покраснение слизистых, кожные высыпания. Лечение симптоматическое.

Гистаминовое отравление

Гистаминовое отравление впервые было описано у лиц, употреблявших рыб семейства скумбриевых, в том числе синего тунца, длинноперого тунца, полосатого тунца, скумбрию и макрель. Однако обычно источниками отравления являются большая корифена и сериола, те их виды, которые живут в умеренных и тропических водах. Данный тип отравления, в отличие от других отравлений рыбой, полностью предотвратим, если соблюдать правила хранения рыбы после извлечения ее из воды. В темном мясе такой рыбы в высоких концентрациях присутствует гистидин, который под действием фермента гистидиндекарбоксилазы бактерий Morganella morganii, Escherichia coli и Klebsiella pneumoniae, обитающих на ее коже, в неохлажденной свежевыловленной рыбе превращается в гистамин, саурин и другие термостабильные вещества. При этом ни внешний вид, ни вкус, ни запах рыбы, как правило, не изменяются; лишь изредка кожа рыбы приобретает нетипичный «продырявленный» (сотообразный) вид, а мякоть — пикантный, перченый вкус, что может свидетельствовать о ее токсичности.

Обычно до развития симптоматики проходит от нескольких минут до нескольких часов после употребления рыбы в пищу. Появляются ощущение онемения, покалывания и жжения во рту, дисфагия, головная боль и характерная для гистаминового отравления выраженная диффузная эритема лица, шеи и верхней части туловища. Прогноз благоприятный. Проводят симптоматическое лечение, парентерально вводят H_1-блокаторы, в частности дифенгидрамин. Могут также помочь H_2-блокаторы (циметидин или ранитидин). Следует сообщить больному, что у него нет аллергии к рыбе, если при употреблении этой рыбы наряду с ним пострадали и другие люди или при лабораторном исследовании было обнаружено повышенное содержание гистамина в остатках пищи.

Отравление ракообразными и моллюсками

Моллюски поглощают и фильтруют большое количество динофлагеллятов — жгутиковых простейших, ответственных за явление «красных приливов», которые можно наблюдать с мая по август в северном полушарии. При этом количество токсичных динофлагеллятов может быть столь велико, что приводит к смерти птиц и рыб, а у прогуливающихся вдоль берега людей возникают респираторные симптомы, вызванные вдыханием присутствующего в воздухе токсина.

Употребление в пищу ракообразных и моллюсков, включая устриц,

ракушек, мидий и гребешков, зараженных токсичными динофлагеллятами или водорослями, может вызвать тяжелое отравление с паралитическим, нейротоксическим или амнестическим синдромом, в зависимости от вида токсина. Источниками токсина чаще всего являются Ptychodiscus brevis (ранее именовался Gymnodinium breve), вызывающие нейротоксическое отравление, Nitzschia pungens, ответственные за амнестическое отравление, а с попаданием в человеческий организм Protogonyaulax catanella и Protogonyaulax tamarensis связывают паралитическое отравление.

Паралитическое отравление моллюсками обусловлено действием сакситоксина, который блокирует быстрые натриевые каналы, подобно тетродотоксину (см. ниже). Первые признаки отравления, среди которых преобладают неврологические нарушения, появляются в течение 30 мин после приема пищи. Симптомы включают парестезию, онемение во рту и в конечностях, ощущение невесомости, атаксию, головокружение, мышечную слабость, параличи, дисфагию, дизартрию, дисфонию и преходящую слепоту. Смерть может наступить в первые 12 ч от момента появления симптомов в результате дыхательной недостаточности. Мышечная слабость может сохраняться до нескольких недель. Лечение симптоматическое, однако при появлении признаков дыхательной недостаточности следует как можно раньше начинать ИВЛ.

Нейротоксическое отравление моллюсками вызвано действием бреветоксина. Это жирорастворимое термостабильное вещество полиэфирной природы, близкое по структуре к сигватоксину, вырабатывается простейшими Ptychodiscus brevis. Бреветоксин повышает ток через быстрые натриевые каналы мышечных и нервных клеток. Для нейротоксического отравления характерно сочетание симптомов гастроэнтерита — боли в животе, тошноты и рвоты, поноса и жжения в заднем проходе — с неврологическими нарушениями, которые включают парестезию, извращение температурной чувствительности, миалгию, головокружение и атаксию. Могут наблюдаться также головная боль, недомогание, тремор, дисфагия, брадикардия, снижение рефлексов и расширение зрачков. Параличей и тяжелого угнетения дыхания, как правило, не бывает. Инкубационный период составляет 3 ч (от 15 мин до 18 ч), продолжительность заболевания в среднем 17 ч (от 1 до 72 ч). Лечение симптоматическое.

Амнестическое отравление моллюсками вызвано действием домоиковой кислоты, которая является структурным аналогом глутамата и каиновой кислоты и вырабатывается Nitzschia pungens. Для амнестического отравления характерны желудочно-кишечные симптомы — тошнота, рвота, кишечная колика и понос, которые сочетаются с неврологическими проявлениями — потерей памяти и, реже, комой, эпилептическими припадками, гемипарезом, офтальмоплегией, патологическим жеванием и гримасничаньем. Симптомы появляются, как правило, через 5 ч после употребления мидий (от 15 мин до 38 ч). Смертность

достигает 2% и преобладает среди пожилых, у которых неврологические нарушения протекают тяжелее. У 10% пострадавших наблюдается долговременная фиксационная амнезия, а также моторная и сенсорная нейропатии.

Отравление иглобрюхообразными

Данный тип отравления вызывают только представители отряда Tetraodontiformes (иглобрюхообразных). Этот отряд насчитывает приблизительно 100 видов рыб, обитающих как в пресной, так и в морской воде, включая рыбу-шар, рыбу-ежа и рыбу-жабу. В тканях этих рыб содержится сильнейший яд — тетродотоксин. Он выделен также из голубокольчатых осьминогов и брюхоногих моллюсков и обусловливал летальные исходы при употреблении икры мечехвоста. Кроме того, смертельный исход может вызвать употребление в пищу некоторых содержащих тетродотоксин тритонов (Taricha, Notophthalmus, Triturus и Cynops), в частности желтобрюхого тритона (Taricha granulosa), обнаруженного в штатах Орегон, Калифорния и в северной Аляске.

Симптомы отравления появляются уже спустя несколько минут после употребления рыбы и включают головную боль, потливость, быстро распространяющуюся дизестезию, парестезию лица в области губ, языка и во рту, а также парестезию в пальцах рук и ног; могут появляться пузыри на слизистой рта и слюнотечение. Затем могут присоединиться дисфагия, дизартрия, тошнота, рвота и боль в животе. В течение 4—24 ч появляются общее недомогание, утрата координации, слабость, фасцикуляции и восходящий паралич (с риском паралича дыхательных мышц), возможны дисфункции других черепных нервов. При тяжелом отравлении развивается артериальная гипотония. По данным некоторых исследований, смертность при отравлении иглобрюхообразными достигает 50%. Лечение симптоматическое.

ПИЩЕВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ С ГАСТРОЭНТЕРИТОМ, АНЕМИЕЙ, ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ И АЗОТЕМИЕЙ

Данное сочетание типично для гемолитико-уремического синдрома, который часто бывает спровоцирован бактериальным гастроэнтеритом, вызванным Escherichia coli серотипа O157:H7. При лабораторном исследовании обычно выявляют микроангиопатическую гемолитическую анемию, тромбоцитопению, признаки ренальной ОПН, гиперкалиемию, метаболический ацидоз, гипонатриемию и гипокальциемию. Может повышаться активность аминотрансфераз, а при поражении поджелудочной железы возрастает активность амилазы и липазы, возможна гипергликемия. Лечение гемолитико-уремического синдрома сводится к тщательной симптоматической терапии, направленной главным образом на восстановление водно-электролитного баланса. Азотемия и гиперкалиемия, метаболический ацидоз или гиперволемия

являются основанием для раннего начала перитонеального диализа или гемодиализа.

ПИЩЕВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ С ЛИХОРАДКОЙ И ПОНОСОМ

При остром поносе важно установить его этиологию, которая может быть инфекционной (бактериальной, вирусной, паразитарной и грибковой), метаболической, функциональной, связанной с особенностями строения кишечника (в том числе и приобретенными в результате хирургического вмешательства), а также спровоцированной токсинами или какой-либо пищей. Лихорадка может быть обусловлена такими инвазивными микроорганизмами, как Salmonella spp., Shigella spp., Campylobacter spp., Escherichia coli, Vibrio parahaemolyticus, Yersinia spp. и некоторые вирусы. Острый гастроэнтерит без лихорадки обычно бывает вызван микроорганизмами, вырабатывающими токсины, в частности Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Clostridium perfringens, энтеротоксигенными штаммами Escherichia coli, а также вирусами.

В дифференциальной диагностике помогает длительность инкубационного периода (времени от приема пищи до появления поноса). Очень короткий инкубационный период — менее 6 ч — типичен для первого типа отравления Bacillus cereus, отравления стафилококком, энтеротоксигенными штаммами Escherichia coli, а также для употребления пищи, уже содержавшей энтеротоксины или зараженной личинками круглых червей. Средняя продолжительность инкубационного периода — от 8 до 24 ч — характерна для второго (вызванного энтеротоксином) типа отравления Bacillus cereus, отравления Clostridium perfringens, энтероинвазивными штаммами Escherichia coli и Salmonella spp. Более длительный инкубационный период характерен для других возбудителей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

При пищевых отравлениях первостепенную важность имеет эпидемиологическое расследование, особенно если желудочно-кишечные нарушения возникают у двух и более лиц. Если есть возможность, стоит проконсультироваться с инфекционистом или эпидемиологом, при их отсутствии — задействовать отделы здравоохранения государственного и муниципального уровней.

Staphylococcus spp.

При подозрении на пищевое отравление с коротким инкубационным периодом врач должен первым делом исключить стафилококковую инфекцию. Чаще всего стафилококковый токсин образуется в молочных и других продуктах с высоким содержанием белка, кондитерских

изделиях с кремом, картофельных и куриных салатах, колбасах, ветчине, языке и подливах. При стафилококковом пищевом отравлении редко наблюдается повышение температуры, хотя по данным анализа 2992 случаев субъективное ощущение лихорадки отмечалось у 16% пострадавших. В клинической картине преобладают боль в животе, тошнота с последующей рвотой и понос. Последний, как правило, в отсутствие тошноты и рвоты не возникает. В среднем инкубационный период при стафилококковом отравлении составляет 4,4 ч, продолжительность заболевания — 20 ч.

Salmonella spp.

Сальмонеллез, чаще всего вызываемый Salmonella enteritidis, — важная медицинская проблема в США. Наиболее велик риск заболевания у лиц, употребляющих в пищу сырые или полусырые яйца, а также необработанные молочные продукты. Домашние животные, в том числе куры, индюки и игуаны, тоже могут быть источником сальмонеллы и служить ее распространению, в том числе среди грудных детей, которые особенно подвержены инфекционным заболеваниям.

Campylobacter jejuni

Campylobacter jejuni обычно выделяют у детей младше 5 лет и у взрослых в возрасте от 20 до 40 лет. Вспышки кампилобактериоза обычно происходят летом в местностях с умеренным климатом. Основные пищевые источники Campylobacter jejuni — сырые или недостаточно обработанные продукты из птицы и непастеризованное молоко.

Инкубационный период при кампилобактериозе варьирует от 1 до 7 сут (в среднем — 3 сут). Типичные симптомы — понос, кишечная колика и лихорадка, дополнительно могут быть головная боль, рвота, метеоризм и общее недомогание. Стул может быть с примесью крови, при микроскопическом исследовании часто выявляются лейкоциты. Заболевание может длиться от 1 до 8 сут (обычно 5—6 сут), в редких случаях симптомы сохраняются до нескольких недель. При тяжелом течении к вышеописанным симптомам могут присоединяться кровотечение из нижних отделов ЖКТ, боль в животе, напоминающая приступ аппендицита, тифоподобный синдром, реактивный артрит и менингит. Лечение симптоматическое, направлено на замещение потерь жидкости. При тяжелом течении показаны фторхинолоны.

Yersinia enterocolitica

Иерсинии вызывают энтерит, который проявляется лихорадкой, болью в животе и поносом с примесью крови и слизи. Инкубационный период может длиться от 1 сут до 1 нед и более. Источником инфицирования человека служат молочные продукты, сырая свинина, инфицированные домашние животные, а также другие люди. Лечение обычно симптоматическое, однако при генерализованной инфекции (в ча-

стности, бактериемии и бактериальном артрите) необходимо в/в введение антибиотиков. Наибольшей активностью в отношении иерсиний обладают фторхинолоны и цефалоспорины третьего поколения.

Listeria monocytogenes

Пищевой путь передачи листериоза характерен для беременных женщин (с последующим инфицированием плода), пожилых и лиц с иммунодефицитом (принимающих глюкокортикоиды, страдающих злокачественными опухолями, сахарным диабетом, почечной недостаточностью и ВИЧ-инфицированных). Типичными пищевыми источниками являются непастеризованное молоко, мягкие сыры и не прошедшая достаточной термообработки курица. В случае признаков системной инфекции показано в/в введение ампициллина или триметоприма/сульфаметоксазола.

Гельминтозы

Популярность употребления в пищу блюд из сырой рыбы, обычно в японских ресторанах, привела к росту числа случаев гельминтозов, типичными возбудителями которых являются круглые черви (Eustrongylides tubifex, Anisakis simplex) или паразитирующие в рыбе ленточные черви (Diphyllobothrium spp.). Симптомы заражения Anisakis simplex (анизакидоза) и Eustrongylides tubifex при инвазии желудка обычно возникают в течение 1—12 ч после употребления сырой рыбы, тогда как при вовлечении нижних отделов кишечника появление симптомов может быть отсрочено на несколько дней и даже недель. Как правило, диагноз основывается на выявлении розовых или красных личинок паразитов при эндоскопии, лапаротомии или исследовании биоптата.

Глутамат натрия

Так называемый синдром китайского ресторана обусловлен употреблением глутамата натрия. Обычно возникают жжение, чувство распирания в области придаточных пазух, головная боль, приливы, боль в груди. Желудочно-кишечные нарушения, как правило, проявляются тошнотой и рвотой и редко выходят на первый план. В редких случаях развиваются угрожающий жизни бронхоспазм и отек Квинке. Натощак всасывание происходит быстрее, и характерное жжение быстро распространяется на заднюю поверхность туловища, шею, плечи, живот и иногда доходит до бедер. Симптомы сохраняются приблизительно в течение 1 ч. Отравления можно избежать, если не принимать содержащую глутамат натрия пищу на голодный желудок.

ПИЩЕВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ И БИОТЕРРОРИЗМ

Угроза террористических атак с недавних пор привлекает повышенное внимание, и в этой книге мы еще вернемся к этой теме (гл. 126 и 127).

Попытки использовать пищу в качестве источника намеренного заражения с целью вызвать массовое поражение или смерть уже имели место в США. В одном из сообщений описаны желудочно-кишечные нарушения, в основном в виде тяжелого поноса, у 12 лабораторных работников, в чью пищу, поданную в комнате отдыха персонала, была преднамеренно занесена Shigella disenteriae 2-го типа. В другом сообщении говорилось о вспышке сальмонеллезного гастроэнтерита, охватившей 751 человека, когда члены религиозной группировки преднамеренно заразили салат-бары и сливки для кофе культурой Salmonella typhimurium.

Иногда распознать во вспышке инфекционного заболевания целенаправленное пищевое отравление удается далеко не сразу, особенно в тех случаях, когда: 1) нет явных мотивов; 2) нет заявлений с признанием своей ответственности; 3) нет признаков необычного поведения в ресторанах; 4) нет явно недовольных ресторанных работников; 5) произошли несколько последовательных вспышек, что говорит скорее о постоянном источнике заражения, но не о единичном заражении; 6) похожих случаев раньше не было; 7) более правдоподобны другие причины (например, повторное непреднамеренное заражение пищи работниками ресторана); 8) есть опасения, что информирование общественности с целью оказания помощи расследованию может спровоцировать волну подобных преступлений.

Глава 46
Ботулизм

Слово «ботулизм» происходит от латинского «botulus» (колбаса), поскольку более 200 лет назад была установлена связь этого классического пищевого отравления с ненадлежащей консервацией колбасы. Бактерии рода клостридий обитают повсюду: их вегетативные формы и споры присутствуют в почве, морской воде и воздухе, поэтому вспышки ботулизма могут возникать в любой точке земного шара. В США заболеваемость пищевым ботулизмом равна приблизительно 1,25 случая на 10 миллионов человек ежегодно, что составляет 24% всех случаев отравлений ботулотоксином; 72% приходятся на младенческий ботулизм, 3% — на раневой ботулизм и 1% — на неклассифицируемые случаи (ботулизм у детей старше 1 года и взрослых, при которых источник токсина не установлен). Приблизительно в 70% зарегистрированных случаев заболевание носило единичный характер, каждый пятый эпизод включал 2 заболевших, и только в 10% сообщений фигурировало более 2 человек (в среднем 2,7 заболевшего на 1 вспышку). В настоящее время летальность при ботулизме составляет 5,8%.

ХАРАКТЕРИСТИКА CLOSTRIDIUM BOTULINUM, CLOSTRIDIUM BUTYRICUM И CLOSTRIDIUM BARATII

Клостридии — спорообразующие анаэробные грамположительные палочки, из которых по меньшей мере 4 вида продуцируют 7 нейротоксических белков, вызывающих ботулизм. Это Clostridium botulinum, образующая ботулотоксины A, B и E; Clostridium baratii, которая выделяет ботулотоксин F; Clostridium butyricum, которая образует ботулотоксин E, и Clostridium argentinese, выделяющая ботулотоксин G. В США ботулотоксин A распространен западнее реки Миссисипи, ботулотоксин B — восточнее, в частности, в Аллеганах, а ботулотоксин E встречается в основном на северо-западе Тихоокеанского побережья. Ботулотоксины A и B обычно содержатся в плохо приготовленных мясе и овощах, а ботулотоксин E находят, как правило, в сырых или копченых морских рыбах и млекопитающих. Пища, содержащая ботулотоксины A и B, часто кажется испорченной и плохо пахнет, что вызвано действием протеаз. Бактерии, образующие ботулотоксин E, обладают не протеолитической, а сахаролитической активностью, поэтому содержащая их пища обычно выглядит и пахнет нормально.

Споры клостридии ботулизма пребывают в дремлющем состоянии и высоко устойчивы к внешним воздействиям. Они могут выдерживать кипячение при 100°C в течение нескольких часов, хотя 30-минутная

обработка влажным паром при температуре 120°С (автоклавирование) обычно разрушает их. Факторы, способствующие прорастанию спор в обсемененной пище, — это pH > 4,5, низкая концентрация соли (менее 3,5%) и нитритов. В отличие от спор, токсин ботулизма термолабилен и разрушается при нагревании до 80°С в течение 30 минут или за 10 минут при температуре 100°С. В высокогорье, где температура кипения воды может составлять 95°С, для разрушения токсина может потребоваться не менее 30 минут кипячения.

Патофизиология

LD_{50} для мышей при внутрибрюшинном введении равна 3 млн молекул токсина. Для человека смертельная доза при приеме внутрь составляет 1 мкг/кг. Ботулотоксин связывается с типоспецифическими рецепторами эпителиальных клеток желудка и кишечника, затем посредством эндоцитоза захватывается этими клетками, переносится к их базолатеральной мембране и выделяется из них. Попав в кровоток, токсин захватывается пресинаптическими холинергическими окончаниями, где легкая цепь токсина, будучи цинксодержащей эндопептидазой, разрушает полипептиды, участвующие в высвобождении медиатора (рис. 46.1). В результате нарушается передача во всех холинергических синапсах периферической нервной системы, при этом распространение нервного импульса по волокнам не страдает. ЦНС при ботулизме не поражается.

Клиническая картина

Пищевой ботулизм (образование токсина in vitro)

Пищевой ботулизм возникает при употреблении пищи, содержащей большое количество токсина. Хотя в среднем инкубационный период для всех больных составляет 1 сут, он может составлять от 0 до 7 сут при поражении ботулотоксином А, от 0 до 5 сут — ботулотоксином В и от 0 до 2 сут — при поражении ботулотоксином Е. Начальные симптомы часто выражены слабо и проходят незаметно. Ранние проявления со стороны ЖКТ включают тошноту, рвоту, вздутие и боль в животе. Сразу после этого или через некоторое время (от 12 ч до нескольких суток, но в среднем не более 24 ч) появляются один или несколько из следующих симптомов: запор, сухость во рту и в горле, дисфония (голос приобретает носовой оттенок), дизартрия, дисфагия (иногда тяжелая и выходящая на первый план в клинической картине), нечеткость зрения с нарушением аккомодации, диплопия, нисходящий двусторонний симметричный паралич, который начинается с поражения отводящих или глазодвигательных нервов (что часто проявляется косоглазием), мидриаз (часто фиксированный), дыхательная недостаточность, задержка мочи. Других неврологических отклонений не наблюдается, психический статус остается нормальным.

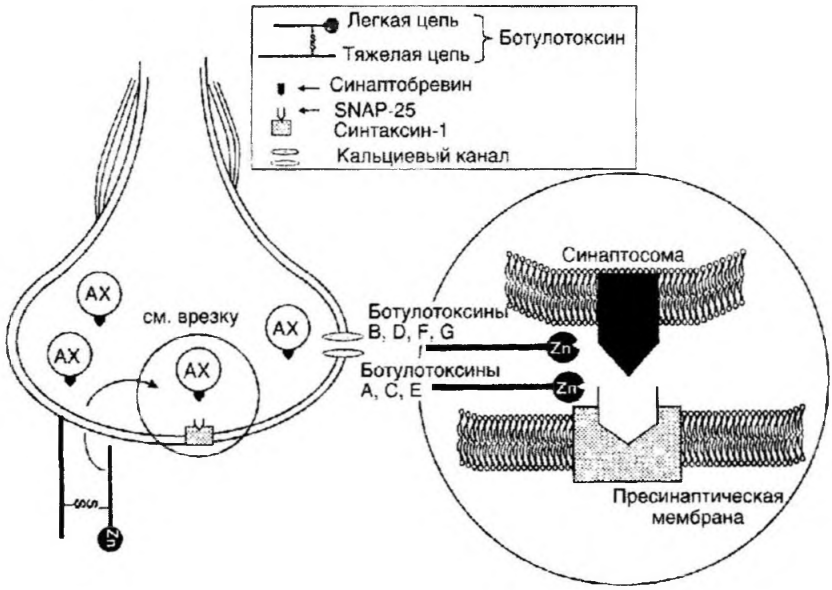


Рисунок 46.1. Ботулотоксин состоит из двух пептидных цепей, соединенных дисульфидными мостиками. Тяжелая цепь обеспечивает специфическое связывание молекулы токсина с мембраной пресинаптических холинергических окончаний. Затем весь комплекс подвергается эндоцитозу с выходом легкой цепи в цитоплазму нейрона. Легкая цепь представляет собой цинксодержащую эндопептидазу, которая расщепляет белки стыковочного комплекса, необходимого для экзоцитоза синаптических пузырьков. Мишенью ботулотоксина В является синаптобревин (он же белок VAMP — vesicle-associated membrane protein, везикулярный мембранный белок), стыкующий белок, расположенный на поверхности холинергических синаптических пузырьков (синаптосом). Ботулотоксины А и Е расщепляют белок SNAP-25 (synaptosomal-associated protein of 25 kDa, синаптосомный белок с молекулярной массой 25 000), который вместе с синтаксином-1 является компонентом стыковочного комплекса пресинаптической мембраны. После разрушения этих важных компонентов стыковочного комплекса выделение медиатора прекращается, что клинически проявляется симптомами недостаточности ацетилхолина. АХ — ацетилхолин.

В соответствии с рекомендациями Центра по контролю заболеваемости, диагноз считается достоверным при наличии диплопии, нечеткости зрения и симметричного паралича, включая парезы мышц со стволовой иннервацией, при условии:

- обнаружения ботулотоксина в сыворотке, фекалиях или образцах пищи, или
- выделения Clostridium botulinum из фекалий, или
- наличия лабораторно подтвержденного ботулизма у другого больного с общим вероятным источником заражения.

Паралич латеральной прямой мышцы глаза (при поражении отводящего нерва), птоз, вялая реакция зрачков на свет указывают на угрозу

дыхательной недостаточности. По мере прогрессирования слабости могут снижаться сухожильные рефлексы. Пульс обычно нормальный или редкий, температура тела у взрослых обычно также нормальна.

Труднее всего дифференциальная диагностика ботулизма и синдрома Фишера (вариант синдрома Гийена—Барре).

Младенческий ботулизм (образование токсина in vivo)

Заболевшие дети всегда младше 1 года (обычно 1—3 мес), без какой-либо внутриутробной и родовой патологии. Попав в кишечник ребенка, Clostridium botulinum выживают и начинают постепенно выделять ботулотоксин. Поскольку он вначале образуется и всасывается лишь в небольших количествах, первые клинические проявления могут быть менее выраженными, чем при пищевом ботулизме. К ним относятся запор, трудности при кормлении, сосании и глотании, слабый крик и генерализованное снижение мышечного тонуса, особенно заметное в конечностях и шее. Наблюдаются также офтальмоплегия, скудность мимики, дисфагия, угнетение рвотного рефлекса, снижение тонуса заднепроходного сфинктера и дыхательная недостаточность, при этом лихорадка и кишечные симптомы не возникают. Дифференциальный диагноз проводится с обезвоживанием, задержкой развития, мышечной гипотонией, сепсисом и вирусной инфекцией.

Раневой ботулизм (образование токсина in vivo)

Классический пример раневого ботулизма — развитие его у лиц, пострадавших в автомобильной аварии, с глубоким массивным повреждением мышц, синдромом длительного раздавливания или открытым переломом с последующей открытой репозицией костных отломков. При этом рана, как правило, загрязнена и обычно плохо обработана, с последующим появлением гнойного отделяемого и локальной болезненности. В отдельных случаях такая рана может ничем не обращать на себя внимание. Спустя 4—18 дней возникают нарушения функции черепных нервов и другая неврологическая симптоматика, свойственная ботулизму. Возможно появление лихорадки, вызванной инфекционным процессом в предполагаемых воротах инфекции. Желудочно-кишечные симптомы, сопутствующие пищевому ботулизму, обычно отсутствуют.

В последнее время большинство случаев раневого ботулизма связаны с п/к введением героина.

Непищевой ботулизм взрослых (образование токсина in vivo)

К так называемым неклассифицируемым случаям относятся случаи ботулизма у взрослых и у детей до 1 года, при которых не удалось установить источник инфекции. Как правило, они развиваются по механизму младенческого ботулизма, когда из-за сопутствующих желудочно-кишечных заболеваний создается благоприятная среда для выжи-

вания и размножения бактерий (пищевой ботулизм взрослых). Инкубационный период может затягиваться, а симптоматика развиваться медленно.

Ятрогенный ботулизм (образование токсина in vitro)

В настоящее время дозы ботулотоксина А или ботулотоксина В, применяемых для устранения морщин, лечения поражений лицевого нерва, ахалазии кардии, дисфагии, дистонии, кривошеи, подмышечного гипергидроза, мигрени, ожирения, спастичности, расстройств голоса и речи (спастической дисфонии) и трещин заднего прохода, варьируют от 10 до 100 нг. В результате лечения в течение 3 нед происходит атрофия от бездействия мышц в области инъекции с последующим их восстановлением через 2—4 мес по мере возобновления нервно-мышечной передачи за счет прорастания новых нервных окончаний и восстановления функции нервно-мышечных синапсов.

Эффекты ботулотоксина обычно ограничены местом инъекции. Системные проявления возникают в случае неумышленного превышения дозы или неправильного введения препарата. Даже если препарат был введен правильно, могут возникать генерализованные нарушения нервно-мышечной передачи, а в редких случаях — вегетативные расстройства без развития мышечной слабости.

Диагностика

Данные стандартных лабораторных исследований, включая исследование спинномозговой жидкости, при ботулизме не отличаются от нормы, но помогают исключить другие распространенные причины нервно-мышечных нарушений. Здесь мы приведем некоторые специальные методы исследования, используемые в диагностике ботулизма.

Проба с эдрофонием

Эдрофоний — это быстродействующий ингибитор АХЭ, используемый в диагностике миастении и дифференциальной диагностике последней с ботулизмом. Это вещество предотвращает расщепление ацетилхолина, что продлевает время воздействия медиатора на постсинаптические рецепторы. Эдрофоний вводят в/в в дозе 10 мг. Сначала медленно вводят 1—2 мг, чтобы избежать тошноты и рвоты, обычно вызываемых большими дозами. Оставшуюся часть вводят в течение 5 минут. У больных с миастенией, в отличие от ботулизма, мышечная сила значительно увеличивается в первые 30—60 с, и эффект сохраняется в течение 3—5 мин.

Электромиография

При любой форме ботулизма на электромиограмме отмечаются короткие, небольшие, множественные потенциалы действия двигательных

единиц. Скорость распространения возбуждения по двигательным нервам остается нормальной, поскольку проведение возбуждения по нервным волокнам не нарушается. Амплитуда и латентный период потенциалов действия чувствительных волокон не изменяются.

Лабораторные исследования

Образцы сыворотки, стула, рвотных масс, желудочного содержимого и пищи, которая предположительно является источником заражения, подвергают бактериологическому исследованию на анаэробных питательных средах, а также биологической пробе на мышах, используемой для выявления ботулотоксина. С помощью полимеразной цепной реакции можно выявить присутствие Clostridium botulinum в пище, но метод пока не применим для биологических жидкостей. При биологической пробе образцы стула, сыворотки и подозрительной пищи вводятся в брюшину мышей, и наступающие после этого паралич и смерть животных расцениваются как положительный результат. Контрольной группе мышей вводят те же биоматериалы, предварительно подвергнутые кипячению (при этом ботулотоксин разрушается) либо обработанные различными антитоксинами, что позволяет определить тип ботулотоксина.

Лечение

Симптоматическое лечение

Все больные с подозрением на ботулизм должны быть госпитализированы. Основная причина смерти при ботулизме — дыхательная недостаточность, поэтому необходимо постоянно наблюдать за функцией внешнего дыхания (включая оценку таких показателей, как жизненная емкость легких, пиковая объемная скорость выдоха, отрицательное давление на вдохе), проводить пульс-оксиметрию и следить за выраженностью рвотного рефлекса, чтобы при появлении признаков бульбарного паралича вовремя провести интубацию трахеи и начать ИВЛ. Самым надежным и простым из этих методов, который можно применять в большинстве клиник для определения показаний к ИВЛ, является определение отрицательного давления на вдохе.

Удаление токсина из желудка

Промывание желудка или искусственная рвота проводятся только у лиц с отсутствием симптомов, недавно употребивших в пищу зараженные продукты. Необходимо попытаться удалить споры и токсин из кишечника. Для этого назначают активированный уголь (1 г/кг), который in vitro адсорбирует ботулотоксин А (а возможно, и токсины других типов), иногда добавляют слабительные. Из последних предпочтительнее использовать сорбитол, поскольку другие препараты, такие как соли магния, могут усугубить блокаду нервно-мышечного проведения.

Обработка раны

Тщательная хирургическая обработка раны играет ключевую роль в лечении раневого ботулизма и должна быть проведена незамедлительно. Одной лишь антибиотикотерапии недостаточно, о чем свидетельствуют несколько описанных случаев, когда заболевание продолжало развиваться несмотря на антибактериальное лечение. Следует избегать аминогликозидных антибиотиков и клиндамицина, способных усугубить блокаду нервно-мышечного проведения.

Противоботулиническая сыворотка

Существуют противоботулинические сыворотки типов А, В (бивалентная) и А, В, Е (трехвалентная). Применение сыворотки предотвращает развитие паралича, снижает риск смертельного исхода и ускоряет выздоровление. Однако при развившемся параличе данная мера бесполезна, поэтому сыворотку нужно вводить как можно раньше.

Содержимое одного флакона (10 мл) трехвалентной сыворотки разводят в соотношении 1:10 в физиологическом растворе и вводят в/в в течение нескольких минут. Если удалось определить серотип возбудителя, по возможности вводят типоспецифическую сыворотку. Поскольку используется лошадиная сыворотка, нередки побочные эффекты, частота которых, включая аллергические реакции и сывороточную болезнь, составляет 9—17%, анафилактический шок развивается в 1,9% случаев. В связи с этим необходимо всегда держать наготове адреналин.

Бензилпенициллин

Бензилпенициллин наряду со многими другими препаратами высоко эффективен в отношении Clostridium botulinum in vitro и может быть использован при обширных ранах. Однако он бесполезен при попадании в организм готового токсина и не предотвращает прорастания спор клостридий в кишечнике. В связи с этим пенициллин не применяется при младенческом ботулизме и непищевом ботулизме взрослых, а при раневом ботулизме его назначения недостаточно.

Участие эпидемиологических служб

О каждом случае предполагаемого или подтвержденного ботулизма необходимо сообщать в местные органы здравоохранения, которые, в свою очередь, должны проинформировать круглосуточный Центр по управлению действиями в чрезвычайной обстановке Центра по контролю заболеваемости по телефону 770-488-7100. Здесь можно получить консультации, помощь в диагностике и лабораторных исследованиях и проведении эпидемиологического расследования, а также бивалентную или трехвалентную противоботулиническую сыворотку и противоботулинический иммуноглобулин.

Глава А9

Противоботулинические антитоксины



ПРОТИВОБОТУЛИНИЧЕСКАЯ СЫВОРОТКА

В США используются лошадиные противоботулинические сыворотки типов А, В (бивалентная) и А, В, Е (трехвалентная). Бивалентная сыворотка обычно применяется при предполагаемом раневом ботулизме, а трехвалентная — при пищевом ботулизме.

Противоботулиническую сыворотку можно получить в 9 региональных филиалах Центра по контролю заболеваемости на имя больного после того, как установлен предварительный диагноз ботулизма. Телефон горячей линии Центра по контролю заболеваемости 770-488-7100. Один флакон трехвалентной сыворотки (10 мл) содержит 7500 МЕ сыворотки типа А, 5500 МЕ сыворотки типа В и 8500 МЕ сыворотки типа Е.

Данных о фармакокинетике сыворотки мало. Известно, что ее максимальная сывороточная концентрация превышает необходимую (по расчетам) для нейтрализации токсина концентрацию в 10—1000 раз. Введение сыворотки в первые 24 ч после заражения ускоряет выздоровление, хотя не уменьшает симптомы заболевания и не снижает смертность у таких больных по сравнению с теми, кто получил сыворотку позднее. Поскольку основная цель введения сыворотки — остановить прогрессирование ботулизма, после развития дыхательной недостаточности данная мера практически теряет смысл.

При наличии клинических симптомов ботулизма содержимое 1 флакона сыворотки, разведенное физиологическим раствором в соотношении 1:10, вводят в/в в течение нескольких минут. В случае нарастания симптоматики введение сыворотки можно повторять каждые 2—4 ч.

Как и многие другие чужеродные белки, противоботулиническая сыворотка вызывает серьезные побочные эффекты. По последним данным, частота анафилактического шока достигает 1,9%. Однако ввиду высокой летальности при ботулизме такой риск считается приемлемым при любом подозрении на это заболевание или высокую вероятность его развития. Беременность не является противопоказанием к введению противоботулинической сыворотки, имеется опыт ее успешного применения у беременных.

В связи с риском анафилактического шока надо быть готовым к немедленному введению адреналина. Поскольку общее количество вводимой сыворотки сравнительно невелико, то и частота развития сывороточной болезни не очень высока (по сравнению, например, с

частотой этого осложнения от применявшейся ранее при укусах змей лошадиной противоядной сыворотки) — приблизительно 4—10%.

ПРОТИВОБОТУЛИНИЧЕСКИЙ ИММУНОГЛОБУЛИН

Человеческий иммуноглобулин, в отличие от лошадиной сыворотки, реже вызывает анафилактический шок и не сенсибилизирует организм больного к препаратам, полученным от лошадей. Разработан противоботулинический иммуноглобулин типа Е, содержащий 5000 МЕ препарата в 1 флаконе (2 мл) для в/м введения. Он применялся в дозе от 1000 до 5000 МЕ, в зависимости от предполагаемого количества ботулотоксина, при лечении ста египтян, заразившихся при употреблении непотрошеной соленой кефали. Сравнительная безопасность препарата позволяла вводить его повторно в случае прогрессирования симптоматики.

Имеется также пятивалентный (против ботулотоксинов A, B, C, D и E) противоботулинический иммуноглобулин для лечения младенческого ботулизма. Его получают путем плазмафереза от доноров, подвергнувшихся множественной иммунизации пятивалентным ботулиническим анатоксином. Данный препарат имеет больший $T_{1/2}$, а следовательно, и время воздействия, что особенно желательно при младенческом ботулизме, когда ботулотоксин медленно и непрерывно образуется и всасывается в кишечнике. Контролируемое испытание пятивалентного противоботулинического иммуноглобулина в профилактике младенческого ботулизма, охватившее 122 детей, показало ряд его преимуществ перед препаратами лошадиной сыворотки: снизились среднее время пребывания в стационаре и в отделении интенсивной терапии, продолжительность ИВЛ, зондового или парентерального питания и расходы на лечение. Кроме того, не наблюдалось серьезных побочных эффектов.

Противоботулинический иммуноглобулин доступен по Программе профилактики и лечения младенческого ботулизма Центра по контролю заболеваемости.

B. Средства различных фармакологических групп

Глава 47

Противосудорожные средства

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В 1938 г., в результате поиска средств для лечения эпилепсии без снотворного действия, призванных заменить фенобарбитал, была обнаружена противосудорожная активность фенитоина. В 1965 г. появились и в дальнейшем стали широко применяться в качестве противосудорожных средств бензодиазепины, карбамазепин и вальпроевая кислота. Долгое время при эпилепсии использовали только эти препараты. В 1990-х гг. были внедрены в клиническую практику габапентин, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, тиагабин, топирамат, фелбамат и вигабатрин. В настоящее время противосудорожные средства применяют не только при эпилепсии, но и при аффективных расстройствах, стойких болевых синдромах (например, невралгии тройничного нерва), бруксизме, мигрени, абстинентных синдромах и социофобии.

ФАРМАКОДИНАМИКА

На клеточном уровне выделяют четыре причины возникновения эпилептических припадков: повышенная активация быстрых натриевых каналов, избыточный вход ионов кальция, усиление возбуждающей синаптической передачи (например, вследствие повышенной концентрации глутаминовой кислоты) и подавление тормозной передачи (например, при уменьшении концентрации ГАМК). Соответственно, существуют четыре механизма действия противосудорожных средств: снижение активации быстрых натриевых каналов, снижение активации медленных кальциевых каналов, подавление возбуждающей передачи и усиление ГАМКергической тормозной передачи. Нередко противосудорожные средства имеют несколько механизмов действия (рис. 47.1).

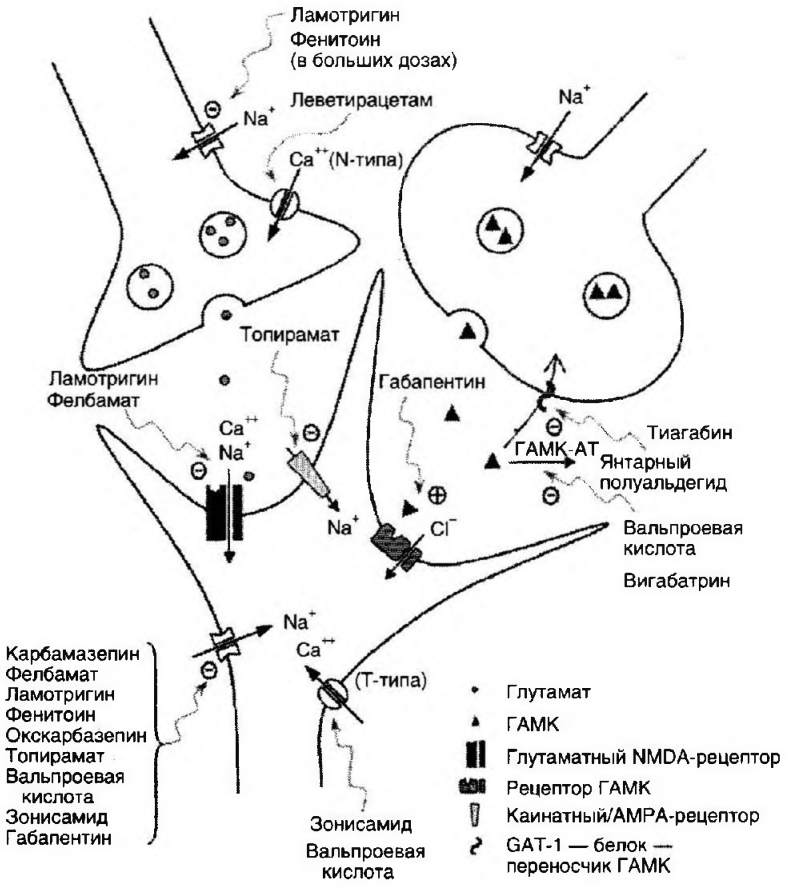


Рисунок 47.1. Механизм действия противосудорожных средств.

ФЕНИТОИН И ФОСФЕНИТОИН

Поскольку фенитоин в терапевтических дозах не оказывает седативного действия, его часто предпочитают ГАМКергическим средствам для длительного лечения эпилепсии. Фенитоин плохо растворим и неудобен для в/м введения, поэтому в 1997 г. было создано его водорастворимое производное — фосфенитоин.

Фармакокинетика

При употреблении внутрь очень больших доз фенитоина время его всасывания в ЖКТ может увеличиться вплоть до нескольких суток. Значительная доля фенитоина связывается с белками плазмы, преимуще-

ственно с альбумином. Только свободная фракция препарата проходит через биологические мембраны и оказывает фармакологическое действие. Основной метаболит фенитоина (5-парагидроксифенил-5-фенилгидантоин) неактивен, однако именно с ним связывают развитие лекарственной болезни, возникающей при приеме данного препарата. Элиминация фенитоина подчиняется уравнению Михаэлиса—Ментен: с увеличением сывороточной концентрации $T_{1/2}$ возрастает (гл. 9).

Фосфенитоин (1,5 мг фосфенитоина соответствует 1 мг фенитоина) — водорастворимый фосфатный эфир, предшественник фенитоина. В организме он полностью превращается в фенитоин фосфатазами крови через 6—16 мин после в/в введения.

Клиническая картина

При острой передозировке фенитоина возникают преимущественно неврологические нарушения, как правило — мозжечковые и вестибулярные. В концентрации более 15 мкг/мл фенитоин вызывает нистагм, более 30 мкг/мл — атаксию, а более 50 мкг/мл — сонливость, невнятность речи, пирамидные и экстрапирамидные расстройства. Данных о кардиотоксичности фенитоина при приеме внутрь нет, но при в/в введении наблюдалось снижение сократимости и проводимости миокарда, снижение ОПСС. Это может частично объясняться действием входящих в состав препаратов фенитоина для в/в введения вспомогательных веществ: пропиленгликоля (40%) и этанола (10%).

При в/в введении фенитоина возможно местное раздражение. Попадание препарата в окружающие ткани может привести к некрозу кожи, иногда требующему хирургического лечения.

Диагностика

При подозрении на передозировку фенитоина всегда следует определять его сывороточную концентрацию. Всасывание препарата непредсказуемо, поэтому анализ следует повторять. У больных с нарушением связывающей способности альбумина симптомы передозировки могут развиться даже при приеме препарата в терапевтических дозах. Определение сывороточной концентрации свободного фенитоина дает более точную информацию о концентрации препарата в СМЖ.

Лечение

Лечение при острой и хронической передозировке фенитоина, как правило, симптоматическое, летальные исходы даже при употреблении больших доз редки. Многократное введение активированного угля у больных эпилепсией следует применять с осторожностью, так как снижение сывороточной концентрации фенитоина может спровоцировать эпилептический припадок.

Больным без сопутствующих кардиологических расстройств, госпитализированным с передозировкой пероральных форм фенитоина, мо-

ниторинг ЭКГ не требуется, так как у них обычно не бывает аритмий или сердечно-сосудистых осложнений.

Лечение при попадании препарата в окружающие ткани обсуждается в гл. 52.

КАРБАМАЗЕПИН И ОКСКАРБАЗЕПИН

Фармакокинетика

Карбамазепин — липофильное соединение, которое медленно и непредсказуемо всасывается при приеме внутрь и быстро распределяется по всем тканям. Максимальная сывороточная концентрация иногда достигается только через 24 ч, особенно при употреблении больших доз или препаратов замедленного действия. В печени под действием микросомальных ферментов образуется активный метаболит — 10,11-эпоксикарбамазепин.

Из окскарбазепина быстро образуется активный метаболит — 10-моногидрокси-10-окскарбазепин, который затем конъюгируется в печени и выводится с мочой.

Клиническая картина

Острая передозировка карбамазепина проявляется неврологическими и сердечно-сосудистыми нарушениями. Первые неврологические симптомы включают нистагм, атаксию и дизартрию. При приеме больших доз возникают колебания уровня сознания и, нередко, кома. Передозировка карбамазепина может вызвать эпилептические припадки как у больных эпилепсией, так и у не страдавших этим заболеванием ранее. Сердечно-сосудистые нарушения включают синусовую тахикардию, снижение сократимости и проводимости миокарда, артериальную гипотонию.

Диагностика

При малейшем подозрении на передозировку карбамазепина необходимо определить его сывороточную концентрацию. Последнюю следует измерять каждые 4—6 ч, пока не появится тенденция к снижению, ввиду непредсказуемого всасывания препарата.

Сывороточную концентрацию окскарбазепина определяют с помощью того же метода, что и карбамазепина. Терапевтическая концентрация составляет 1—3 мкг/мл.

Лечение

При передозировке карбамазепина показано многократное введение активированного угля, который прерывает его кишечно-печеночный кругооборот. Если несмотря на эту меру сывороточная концентрация препарата продолжает нарастать или появляются отсроченные токсические эффекты, следует заподозрить образование лекарственных бе-

зоаров. Рекомендуется проводить мониторинг ЭКГ, чтобы вовремя выявить изменения комплекса QRS или интервала QTc. Если длительность комплекса QRS превышает 100 мс, рекомендуется вводить бикарбонат натрия, хотя действенность этого метода не исследована в клинических испытаниях. При эпилептических припадках, вызванных карбамазепином, обычно эффективны бензодиазепины.

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА

Вальпроевая (2-пропилвалериановая, дипропилуксусная) кислота представляет собой простую разветвленную карбоновую кислоту. Она обладает широким спектром противосудорожной активности: от абсансов до сложных парциальных и генерализованных миоклонических и тонико-клонических припадков. Вальпроевая кислота блокирует быстрые натриевые каналы и инактивирует ГАМК-аминотрансферазу.

Фармакокинетика

Максимальная сывороточная концентрация вальпроевой кислоты достигается через 6 ч после ее приема внутрь. Исключение составляют препараты в кислотоустойчивой оболочке и длительного действия: время до достижения их максимальной сывороточной концентрации больше, вплоть до 24 ч. В терапевтических дозах вальпроевая кислота на 90% связывается с белками плазмы, но при увеличении общей сывороточной концентрации эта доля уменьшается (табл. 47.1).

Клиническая картина

Симптомы передозировки вальпроевой кислоты варьируют от сонливости до комы, вызванной отеком мозга. Нистагм, атаксия и тремор обычно не наблюдаются. При острой передозировке нейротоксичность, как правило, менее выражена, чем при хронической. Метаболические нарушения при острой передозировке вальпроевой кислоты включают гипернатриемию, гипокальциемию, метаболический ацидоз, дефицит карнитина и гипераммониемию. Метаболический ацидоз возникает при значительной передозировке и является плохим прогностическим признаком.

Панкреатит, токсическое поражение печени и почечная недостаточность при острой передозировке вальпроевой кислоты бывают редко. При длительном лечении вальпроевой кислотой может возникнуть токсическое поражение печени, которое скорее вызвано нарушением метаболизма жирных кислот, чем лекарственной болезнью.

Диагностика

При передозировке вальпроевой кислоты всегда определяют ее сывороточную концентрацию. Это определение проводят каждые 4—6 ч, пока не появится тенденция к снижению. У всех больных необходимо

Таблица 47.1. Фармакокинетика противосудорожных средств[a]

	Время достижения максимальной сывороточной концентрации, ч	Терапевтическая сывороточная концентрация, мкг/мл	Объем распределения, л/кг	Связывание с белками плазмы, %	Почечная экскреция, %	Активные метаболиты	$T_{1/2}$, ч
Вальпроевая кислота	1—24 при передозировке	50—120	0,1—0,2	> 90	< 5	2-пропил-2-пентеновая кислота. 3-гидрокси-2-пропилпентановая кислота. 3-оксо-2-пропилпентановая кислота	6—18
Вигабатрин	4	20—80	0,8	0	100	—	4—8
Габапентин	3	2,7—4	0,8	0	100	—	5—7
Зонисамид	4—6	6,7—40	1,2	40—60	< 5	—	60
Карбамазепин	3—24 при передозировке	4—12	0,8—1,8	75	1	10,11-эпоксикарбамазепин	6—20 при передозировке. 4,9—11,5 при терапевтических концентрациях
Ламотригин	2,5	4—18	1,2	55	10	—	14—50
Леветирацетам	1—2	10—70	0,7	10	66	—	5—8
Тиагабин	1—2	5—70 нг/мл	1	96	< 5	—	5—9
Топирамат	1—4	4,5—30	0,5—0,8	15	60	—	20—30
Фелбамат	4	30—50	0,75	25	40	—	20—23
Фенитоин	5—24 при передозировке	10—20	0,6	> 90	< 5	—	6—60

[a] При приеме внутрь в терапевтических дозах, если не указано иначе.

следить за уровнем электролитов, газов артериальной крови, молочной кислоты и аммиака. Гипераммониемия (> 80 мг% или > 35 ммоль/л) возникает у 16—52% больных, длительное время получающих вальпроевую кислоту.

Лечение

В большинстве случаев достаточно симптоматического лечения. Многократное введение активированного угля уменьшает $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты с 12 до 4,8 ч и показано при неуклонном росте сывороточной концентрации. При гипераммониемии и поражении печени назначают левокарнитин. Насыщающая доза для больных в критическом состоянии составляет 100 мг/кг, но не более 6 г. Ее вводят в/в в течение 30 мин, затем переходят на поддерживающую дозу — 15 мг/кг в/в в течение 10—30 мин каждые 4 ч до улучшения состояния (гл. А10). Гемодиализ ускоряет элиминацию вальпроевой кислоты, но применять его следует только у больных с быстрым ухудшением состояния, признаками нарушения функции печени, при явном продолжении всасывания вальпроевой кислоты и при ее сывороточной концентрации, превышающей 1000 мкг/мл.

ГАБАПЕНТИН

Габапентин представляет собой циклогексановое производное ГАМК.

Клиническая картина

При острой передозировке габапентина наблюдаются угнетение сознания, атаксия, невнятность речи, расстройства ЖКТ. Симптомы обычно появляются через 5 ч и проходят в течение 4—24 ч.

Диагностика

Стандартных методов определения сывороточной концентрации габапентина нет, его терапевтический диапазон все еще не определен.

Лечение

Лечение при передозировке габапентином в основном симптоматическое. Введение активированного угля может уменьшить всасывание препарата. Имеется сообщение о положительном эффекте флумазенила, однако достаточных оснований для его рекомендации при передозировке габапентина нет.

ЛАМОТРИГИН

Клиническая картина

Острая передозировка ламотригина проявляется желудочно-кишечными расстройствами и неврологическими нарушениями — сонливо-

стью, атаксией и нистагмом; описаны также кома, эпилептические припадки и сердечно-сосудистые нарушения (расширение комплекса QRS). При хронической передозировке поражаются многие органы, появляется сыпь, рабдомиолиз, повышается активность печеночных аминотрансфераз и КФК. Возможно, причиной этих нарушений является лекарственная болезнь, хотя это не доказано. Обычно все симптомы проходят после отмены препарата.

Диагностика

Стандартных методов, позволяющих достаточно быстро определить сывороточную концентрацию ламотригина, нет.

Лечение

Показано симптоматическое лечение и мониторинг ЭКГ. При эпилептических припадках, вызванных ламотригином, назначают бензодиазепины.

ТОПИРАМАТ

Клиническая картина

При передозировке топирамата возникают сонливость, атаксия, нистагм, миоклонус, возможны кома и эпилептические припадки вплоть до эпилептического статуса. Описаны также эхолалия и навязчивое стремление брать предметы в рот. Вследствие угнетения почечной карбоангидразы возможен метаболический ацидоз с нормальным анионным интервалом, повышенной или соответствующей верхней границе нормы концентрацией хлора и гипокалиемией (2,0—3,2 ммоль/л). Он развивается через несколько часов после приема топирамата и может сохраняться несколько суток.

Диагностика

Стандартных методов, позволяющих достаточно быстро определить сывороточную концентрацию топирамата, нет.

Лечение

По показаниям проводят симптоматическое лечение и назначают активированный уголь. При тяжелом гиперхлоремическом ацидозе показан бикарбонат натрия, 1—2 ммоль/л в/в. При неврологических расстройствах, не поддающихся обычному лечению нарушениях водно-электролитного обмена и почечной недостаточности показан гемодиализ.

ТИАГАБИН

Клиническая картина

При передозировке тиагабина возникают сонливость, клонические судороги мышц лица (гримасы), нистагм и дистония. При очень высокой сывороточной концентрации могут развиться эпилептические припадки и эпилептический статус.

Диагностика

Стандартных методов, позволяющих достаточно быстро определить сывороточную концентрацию тиагабина, нет.

Лечение

Рекомендуется активированный уголь и симптоматическое лечение. При эпилептических припадках назначают бензодиазепины, а при рефрактерном эпилептическом статусе — барбитураты.

ЛЕВЕТИРАЦЕТАМ

Клиническая картина

При передозировке леветирацетама возникает сонливость, кома, возможно угнетение дыхания. Нистагм отсутствует. Симптомы могут сохраняться на протяжении 24 ч.

Диагностика

Стандартных методов, позволяющих достаточно быстро определить сывороточную концентрацию леветирацетама, нет.

Лечение

Показаны активированный уголь и симптоматическая терапия.

ДРУГИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

Вигабатрин

При острой передозировке возможны возбуждение, кома, длительный психоз. При хронической передозировке могут развиться психоз, головокружение, тремор, депрессия. Эти симптомы обычно выражены слабо и быстро проходят. Лечение симптоматическое.

Фелбамат

При острой передозировке возникают небольшая сонливость, нарушения со стороны ЖКТ, а также кристаллурия и обратимая почечная недостаточность. Лечение симптоматическое.

Зонисамид

Передозировка зонисамида изучена недостаточно ввиду малого числа случаев. В терапевтических дозах зонисамид вызывает снижение потоотделения и лихорадку у детей.

СИНДРОМ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПРОТИВОСУДОРОЖНЫМ СРЕДСТВАМ

Этот довольно неспецифический синдром впервые был описан в 1950 г. Он встречается у одного на 1000—10000 больных, употребляющих противосудорожные средства. Синдром гиперчувствительности к противосудорожным средствам традиционно связывают с употреблением препаратов ароматического ряда: фенитоина, карбамазепина, окскарбазепина, фенобарбитала и примидона. Однако в последних публикациях сообщается о развитии данного синдрома при употреблении неароматического противосудорожного препарата ламотригина. Симптомы обычно проявляются в течение 2 мес от начала лечения и не зависят ни от дозы, ни от сывороточной концентрации препаратов. Синдром гиперчувствительности к противосудорожным средствам объясняют накоплением активных метаболитов ароматических противосудорожных средств в связи с их недостаточной детоксикацией эпоксигидролазой.

Синдром гиперчувствительности к противосудорожным средствам проявляется триадой симптомов: лихорадкой, сыпью и поражением внутренних органов. Первые симптомы включают лихорадку, недомогание и фарингит (а также тонзиллит). Пятнистая сыпь, переходящая в зудящие сливающиеся папулы, сначала появляется на лице и туловище, затем переходит на конечности. В тяжелых случаях развивается синдром Лайелла. Множественные поражения внутренних органов обычно возникают через 1—2 нед от начала заболевания. Чаще всего поражается печень, реже — ЦНС (энцефалит), миокард (миокардит), легкие (пневмонит), почки (нефрит) и щитовидная железа (тиреоидит, при котором тиреотоксикоз сменяется гипотиреозом).

Необходимо немедленно отменить препарат, чтобы предотвратить дальнейшее прогрессирование симптомов. Больного госпитализируют и назначают метилпреднизолон, 0,5—1 мг/кг/сут (дозу разделяют и вводят 4 раза в сутки).

Глава А10
Левокарнитин



Карнитин — жизненно важная аминокислота, служащая кофактором переноса жирных кислот в митохондрии. Левокарнитин (l-карнитин) одобрен ФДА (входит в список редко используемых препаратов) для лечения вторичного дефицита карнитина, обусловленного приемом вальпроевой кислоты, врожденными нарушениями метаболизма и гемодиализом, а также для лечения кардиомиопатии у детей и миопатии, вызванной приемом зидовудина (обусловленной поражением митохондрий). Хотя в природе встречаются и D-, и L-формы карнитина, в организме существует только L-форма, которую и применяют для лечения.

Биохимия

Жиры являются важным источником энергии, их калорийность составляет около 9 ккал/г. Окисление жирных кислот происходит в матриксе митохондрий. Переносчиком жирных кислот через внешнюю и внутреннюю митохондриальные мембраны служит карнитин. Ферменты внешней и внутренней мембраны (карнитинпальмитоилтрансферазы I и II, карнитин-ацилкарнитин-транслоказа) катализируют образование ацилкарнитина, перенос его молекулы через мембрану митохондрий и высвобождение карнитина.

Источники карнитина

Примерно 54—87% необходимого организму карнитина поступает с пищей, остальная часть синтезируется в печени и почках. Основные пищевые источники — мясо и молочные продукты. Продукты растительного происхождения в основном содержат очень мало карнитина, однако авокадо и ферментированная соя чрезвычайно им богаты.

Фармакокинетика

Левокарнитин не связывается с белками плазмы. Объем распределения составляет 0,8 л/кг, средний $T_{1/2}$ — 10—23 ч. Сывороточная концентрация карнитина в норме составляет — 40 мкмоль/л, при введении левокарнитина в дозе 40 мг/кг в/в она может повыситься до 1600 мкмоль/л. Препарат плохо всасывается в ЖКТ, поэтому при в/в введении 2 г левокарнитина его максимальная сывороточная концентрация составляет около 1000 мкмоль/л, а при употреблении внутрь — только 15—70 мкмоль/л, и достигается она лишь через 2,5—7 ч.

Применение при гипераммониемии, вызванной вальпроевой кислотой

При передозировке вальпроевой кислоты и при употреблении ее в терапевтических дозах может развиться как бессимптомная, так и клинически выраженная гипераммониемия, которая может сопровождаться нарушением функции печени. В отсутствие нарушения функции печени механизм возникновения гипераммониемии точно не известен, предположительно она развивается вследствие нарушения синтеза мочевины в печени или небольшого повышения синтеза аммиака почками.

Вальпроевая кислота вызывает дефицит карнитина и ацетил-КоА, поскольку образует вальпроилкарнитин и вальпроил-КоА. В результате угнетается процесс β-окисления жирных кислот и уменьшается высвобождение энергии. Вальпроевая кислота активирует также глутаминазу, которая способствует образованию из глутамина глутаминовой кислоты с высвобождением аммиака в почках. Снижение уровня глутамина приводит к недостаточному синтезу N-ацетилглутаминовой кислоты, кофактора карбамоилфосфатсинтетазы, катализирующей первую стадию орнитинового цикла в печени. Применение левокарнитина снижает уровень аммиака в плазме больных, употребляющих вальпроевую кислоту.

Применение при поражениях печени, вызванных вальпроевой кислотой

Нарушения функции печени, вызываемые вальпроевой кислотой, варьируют от бессимптомного дозозависимого преходящего повышения активности печеночных аминотрансфераз до редкого угрожающего жизни токсического поражения печени, обусловленного идиосинкразией. В последнем случае при гистологическом исследовании обнаруживают мелкокапельную жировую дистрофию печени, сходную с таковой при ямайской рвотной болезни (вызываемой употреблением незрелых плодов блигии вкусной Blighia sapida, содержащих гипоглицин А) и при синдроме Рейе. В ряде исследований у больных, принимающих вальпроевую кислоту, обнаружили снижение содержания общего и свободного карнитина в сыворотке, что подавляет β-окисление вальпроевой и других жирных кислот и вызывает их накопление в гепатоцитах.

Ретроспективное исследование больных с острым клинически выраженным нарушением функции печени показало значительное улучшение выживаемости при приеме левокарнитина. Ранняя диагностика, своевременная отмена вальпроевой кислоты и в/в введение левокарнитина значительно улучшает прогноз.

Побочные эффекты и противопоказания

Левокарнитин очень хорошо переносится. Самый частый побочный эффект — тошнота и рвота, которые быстро проходят, а также понос и запах тухлой рыбы от выделений при употреблении больших доз. Про-

производители левокарнитина получали отдельные сообщения о судорогах после приема препарата у больных с эпилептическими припадками в анамнезе и без таковых. Описаны эпилептические припадки у экспериментальных животных (крыс), связанные с приемом левокарнитина, однако публикаций о таких припадках у человека нет.

Противопоказаний к левокарнитину нет. Следует применять только L-форму (левокарнитин), так как примесь D-формы может снизить эффективность препарата. По классификации лекарственных средств, применяемых во время беременности (ФДА), левокарнитин относится к категории B.

Способ применения и дозы

Оптимальные дозы левокарнитина при гипераммониемии или токсическом поражении печени, вызванном вальпроевой кислотой, не установлены. Рекомендуемые дозы левокарнитина при острых метаболических нарушениях, возникших вследствие дефицита карнитина, варьируют от 50 до 500 мг/кг/сут в/в. Сначала можно ввести насыщающую дозу (равную суточной), затем суточную дозу разделяют и вводят каждые четыре часа. Мы рекомендуем максимальную суточную дозу — 6 г в дополнение к насыщающей. В отсутствие острых нарушений препарат можно назначать внутрь, обычно в дозе 50—100 мг/кг/сут (но не более 3 г/сут).

Больным с терминальной стадией ХПН, находящимся на гемодиализе, препарат назначают в дозе 10—20 мг/кг однократно, через 2—3 мин после сеанса, далее вводят левокарнитин до достижения нормального уровня карнитина в сыворотке, измеряемого непосредственно перед сеансом (в норме: 40—50 мкмоль/л).

При острой передозировке вальпроевой кислоты без повышения активности печеночных ферментов и без клинических проявлений гипераммониемии левокарнитин назначают для профилактики внутрь в дозе 100 мг/кг/сут (но не более 3 г/сут), разделенной на 6 приемов. При токсическом поражении печени, вызванном вальпроевой кислотой, и клинических проявлениях гипераммониемии левокарнитин следует вводить в/в. Мы рекомендуем вводить сначала насыщающую дозу (100 мг/кг, но не более 6 г) в течение 30 мин, далее по 15 мг/кг каждые 4 ч в течение 10—30 мин.

Лекарственные формы

Левокарнитин выпускается в виде раствора для инъекций в ампулах по 5 мл, содержащих 1 г препарата. Раствор не содержит консервантов, поэтому после вскрытия следует выбросить остатки препарата. Раствор левокарнитина, разведенный физиологическим раствором или раствором Рингера с лактатом до концентрации 8 мг/мл, можно использовать в течение 24 ч. Левокарнитин выпускается также в виде таблеток по 330 мг и раствора для приема внутрь, содержащего 100 мг вещества в 1 мл.

Глава 48

Сахаропонижающие средства

Гипогликемия возникает при различных состояниях и приеме разнообразных веществ, но в этой главе мы остановимся на препаратах, которые применяют для лечения сахарного диабета. К ним относятся инсулин и некоторые пероральные препараты: производные сульфанилмочевины, бигуаниды, производные тиазолидиндиона и меглитиниды. Помимо гипогликемии средства этой химически разнородной группы могут вызывать различные специфические токсические эффекты.

Гипогликемию определяют как уровень глюкозы плазмы, при котором имеется клиническая картина дефицита глюкозы. Эта клиническая картина развивается при снижении концентрации глюкозы плазмы ниже некоего критического уровня. Последний может меняться, составляя в среднем 78 мг% у больных с декомпенсированным сахарным диабетом и 53 мг% у здоровых людей.

Историческая справка. Эпидемиология

Гипогликемия встречается довольно часто. В качестве примера можно привести данные трех исследований: 1) около 10% вызовов парамедиков связано с нарушением сознания из-за гипогликемии; 2) в одно приемное отделение за год поступило 125 больных с гипогликемией; 3) гипогликемия развивалась у 20% больных, принимающих препараты сульфанилмочевины. Чем жестче контролируется уровень глюкозы, тем выше риск гипогликемии. В одном исследовании интенсивная инсулинотерапия привела к 62 случаям снижения концентрации глюкозы плазмы < 50 мг% на 100 больных в год, тогда как при обычном курсе лечения таких эпизодов было 19 на 100 больных в год. В табл. 48.1 перечислены самые частые причины гипогликемии. При изучении 1418 случаев лекарственной гипогликемии оказалось, что в 63% случаев причиной послужил прием производных сульфанилмочевины в качестве монотерапии или в комбинации со вторым препаратом.

Лактацидоз, вызываемый бигуанидами

Бигуаниды метформин и фенформин были выделены из растения Galega officinalis (козлятник лекарственный), которое применяли в средневековой Европе для лечения сахарного диабета.

Фенформин использовался в США до 1977 г., затем его применение было запрещено в связи с развитием угрожающего жизни лактацидоза (64 случая на 100 000 больных в год). В некоторых странах этот препа-

Таблица 48.1. Причины гипогликемии

Эндокринные заболевания

Гипопитуитаризм (синдром Шихана)
Дефицит глюкагона
Первичная надпочечниковая недостаточность

Новообразования

Гемобластозы
Инсулинома
Множественная эндокринная неоплазия I типа (синдром Вермера)
Опухоли мезенхимных тканей
Рак (непанкреатического происхождения)

Реактивная гипогликемия

Заболевания печени

Алкоголизм
Гликогенозы
Непереносимость галактозы и фруктозы
Опухоли
Острая дистрофия печени
Цирроз

Заболевания почек

Длительный гемодиализ
ХПН

Прочие

Аутоиммунные заболевания
Белково-энергетическая недостаточность
Беременность
Диффузный токсический зоб
Непереносимость лейцина
Нервная анорексия
Ожоги
Операции на желудке
Понос (у детей)
Ревматоидный артрит
Сепсис
Системная красная волчанка
СПИД
Чрезмерная физическая нагрузка
Шок

Ксенобиотики

Аллоксан
Бета-адреноблокаторы
Вакор (родентицид — крысиный яд)
Вальпроевая кислота
Декстропропоксифен
Дизопирамид
Незрелые плоды блигии вкусной (гипоглицин)
Пентамидин
Ритодрин
Салицилаты
Сахаропонижающие препараты (инсулин, производные сульфанилмочевины)
Стрептозоцин
Сульфаниламиды
Хинидин
Хинин
Этанол

Редкие

Хронический миелолейкоз
Эритремия

рат используется до сих пор. Метформин в США начали применять в 1955 г. Он тоже вызывает лактацидоз, но гораздо реже (3 случая на 100 000 больных в год).

Фармакодинамика

Инсулин вырабатывается β-клетками поджелудочной железы в виде проинсулина, который после высвобождения расщепляется на С-пеп-

тид и собственно инсулин. Главную роль в регуляции высвобождения инсулина играет концентрация глюкозы в плазме. Инсулин связывается со специфическими мембранными рецепторами, особенно в печени, мышцах и жировой ткани. В этих тканях инсулин оказывает сложное действие, вызывая фосфорилирование и дефосфорилирование ряда белков.

Производные сульфанилмочевины стимулируют выработку инсулина β-клетками поджелудочной железы. Все эти препараты связываются с высокоаффинными мембранными рецепторами β-клеток, вызывая закрывание АТФ-зависимых калиевых каналов. Это вызывает деполяризацию мембраны, вход в клетку кальция и активацию секреторных механизмов независимо от концентрации глюкозы в плазме. Высокоаффинные рецепторы к производным сульфанилмочевины присутствуют и внутри β-клеток. Считается, что они или находятся на мембранах секреторных гранул, или являются частью киназ, регулирующих экзоцитоз. Взаимодействие с этими рецепторами способствует прямому воздействию на секреторный механизм независимо от АТФ-зависимых калиевых каналов. Новые пероральные средства репаглинид и нателинид по химической структуре отличаются от производных сульфанилмочевины, но тоже связываются с АТФ-зависимыми калиевыми каналами.

Метформин снижает концентрацию глюкозы за счет нескольких механизмов. Наиболее важный из них — ингибирование глюконеогенеза и последующее снижение печеночной продукции глюкозы. Метформин усиливает также захват глюкозы тканями, уменьшает окисление жирных кислот и усиливает потребление глюкозы в кишечнике. В мышечных клетках и липоцитах метформин повышает активность переносчиков глюкозы и их транслокацию на мембрану.

Производные тиазолидиндиона снижают инсулинорезистентность за счет увеличения чувствительности печени, жировой ткани и скелетных мышц к инсулину. Усиливается поглощение глюкозы жировой тканью и скелетными мышцами, в то время как в печени ее выработка снижается.

Акарбоза и миглитол представляют собой олигосахариды, ингибирующие α-глюкозидазы щеточной каемки тонкой кишки, в основном альфа-D-глюкозидазу и сахаразу-изомальтазу. В результате уменьшается степень повышения уровня глюкозы в плазме после приема углеводов.

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические параметры сахароснижающих средств представлены в табл. 48.2 и 48.3.

Патогенез

Основные причины гипогликемии — прием сахароснижающих средств (чаще всего — производных сульфанилмочевины), пожилой возраст и

Таблица 48.2. Пероральные сахаропонижающие средства[a]

Препарат	Продолжительность действия, ч	Активный печеночный метаболит	Почечная экскреция, % от дозы	Экскреция с калом, % от дозы	Частота возникновения тяжелой гипогликемии (в скобках — другие осложнения)
I. Производные сульфанилмочевины					
Первое поколение					
Ацетогексамид	12—18	Гидроксигексамид (+++)	Гидроксигексамид — 65. Ацетогексамид — 2	Ничтожно мала	≈ 1%
Толазамид	16—24	Гидрокситолазамид (++)	Гидрокситолазамид — 35. Толазамид — 7	Ничтожно мала	≈ 1%
Толбутамид	6—12	Гидрокситолбутамид (+)	Гидрокситолбутамид — 30. Толбутамид — 2	Ничтожно мала	< 1%
Хлорпропамид	24—72	2-Гидроксихлорпропамид (+). 3-Гидроксихлорпропамид (+)	Хлорпропамид — 20. 2-Гидроксихлорпропамид — 55. 3-Гидроксихлорпропамид — 2	Ничтожно мала	4—6%
Второе поколение					
Глибенкламид	18—24	4-Гидроксиглибенкламид (++)	4-Гидроксиглибенкламид — 36. Глибенкламид — 3	50	4—6%
Глимепирид	24	Циклогексилгидроксиметиловое производное (++)	Циклогексилгидроксиметиловое производное — 63	15	1—2%
Глипизид	16—24	—	Глипизид — 3	12	2—4%

Таблица 48.2 (продолжение). Пероральные сахароснижающие средства[a]

Препарат	Продолжительность действия, ч	Активный печеночный метаболит	Почечная экскреция, % от дозы	Экскреция с калом, % от дозы	Частота возникновения тяжелой гипогликемии (в скобках — другие осложнения)
II. Бигуаниды					
Метформин	1,3—4,5	—	Метформин — 90	Ничтожно мала	Редко. (Лактацидоз — 0,03 на 1000 больных в год)
Фенформин	6—8	—	Фенформин — 66	Ничтожно мала	Относительно редко. (Лактацидоз — 0,64 на 1000 больных в год)
III. Ингибиторы α-глюкозидаз					
Акарбоза	2	—	4-метилпирогаллоловое производное — < 2	—	—
Миглитол	2	—	100	—	—
IV. Производные тиазолидиндиона					
Пиоглитазон	16—24	Гидроксипроизводное. Кетопроизводное	< 15—30 (?)	70	—
Розиглитазон	12—24	—	—	23	—

Таблица 48.2 (окончание). Пероральные сахароснижающие средства[a]

Препарат	Продолжительность действия, ч	Активный печеночный метаболит	Почечная экскреция, % от дозы	Экскреция с калом, % от дозы	Частота возникновения тяжелой гипогликемии (в скобках — другие осложнения)
V. Меглитиниды					
Нателинид	2—4	Изопреновое производное (++). Гидроксилированные метаболиты (+)	Нателинид — ≈ 16	10	< 1%
Репаглинид	1—3	—	—	90	4—6%
VI. Инкретиномиметики					
Эксенатид	12	—	100	—	Гипогликемия при передозировке
VII. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4					
Ситаглиптин	24	—	80	13	—

(+) — малоактивный; (++) — умеренно активный; (+++) — активнее исходного препарата. Длительность действия пероральных препаратов указана для терапевтических доз, при передозировке она увеличивается.

[a] Многие препараты содержат комбинацию перечисленных веществ. Для понимания побочных эффектов и проявлений передозировки таких комбинированных препаратов необходимо знать фармакологические и клинические эффекты всех их компонентов.

Таблица 48.3. Препараты инсулина

Препарат	Время начала действия, ч	Время достижения максимального эффекта, ч	Длительность действия, ч
Инсулины сверхкороткого действия			
Аспарт-инсулин	0,25	0,75—1,5	3—5
Лизпро-инсулин	0,25—0,5	0,5—2,5	< 5
Инсулины короткого действия			
Инсулин короткого действия	0,5—1	2,5—5	5—8
Инсулины средней длительности действия			
Инсулин ленте	1—3	6—14	18—24
Инсулин NPH	1—2	6—14	18—24
Инсулины длительного действия			
Детемир-инсулин	3—4	6—8	5,7—23,2
Гларгин-инсулин	1,1	2—20	24
Инсулин ультраленте	4—6	8—20	20—36
Ингаляционный инсулин			
Генно-инженерный инсулин человека в виде порошка для ингаляций	0,25	2	6

голодание. Передозировка производных сульфанилмочевины, репаглинида и всех форм инсулина вызывает гипогликемию за счет усиления основного эффекта этих препаратов. При гипогликемии преобладают симптомы поражения ЦНС, так как источником энергии для головного мозга служит почти исключительно глюкоза. Свободные жирные кислоты не проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому головной мозг не может их использовать, однако при длительном голодании головной мозг способен утилизировать кетоновые тела, которые образуются из свободных жирных кислот. Другие органы, такие как сердце, печень и скелетные мышцы, меньше страдают при гипогликемии, так как способны использовать различные источники энергии, особенно свободные жирные кислоты.

Вегетативная нервная система регулирует секрецию инсулина и глюкагона, гликогенолиз в мышцах, липолиз в жировой ткани и продукцию глюкозы в печени. Пропранолол и другие неизбирательные β-адреноблокаторы действуют на все эти процессы и могут вызывать

гипогликемию. У больных с ХПН риск гипогликемии при приеме β-адреноблокаторов особенно велик. Вероятно, это обусловлено увеличением $T_{1/2}$ инсулина и уменьшением глюконеогенеза в почках. Кроме того, проявления гипогликемии при одновременном приеме β-адреноблокаторов и сахаропонижающих средств могут быть стертыми.

Бигуаниды отличаются тем, что могут вызвать лактацидоз. Механизм продукции молочной кислоты при приеме фенформина включает угнетение аэробного метаболизма и последующее усиление анаэробного метаболизма в клетках. Кроме того, фенформин подавляет образование глюкозы из пирувата в печени и вызывает снижение pH в гепатоцитах. Это приводит к снижению захвата и потребления лактата печенью. Лактацидоз при приеме метформина обычно возникает при наличии сопутствующего заболевания, особенно патологии почек.

Клиническая картина

Существуют классические признаки гипогликемии, в частности тремор, потливость и тахикардия, однако в целом ее проявления существенно варьируют. Наличие гипогликемии следует заподозрить при развитии любых психоневрологических нарушений, которые могут быть преходящими или постоянными, диффузными или очаговыми. Характерны нарушения сознания — заторможенность, оглушенность, спутанность сознания или, напротив, возбуждение. Возможно развитие комы с признаками поражения ствола мозга — нарушениями позы и дыхания при сохраненных зрачковых и вестибулоокулярных рефлексах (положительные холодовая проба и проба кукольных глаз). Иногда развиваются единичные или множественные эпилептические припадки, при этом постиктальный период короткий или вовсе отсутствует. В 2,4% случаев появляется очаговая неврологическая симптоматика, иногда с развитием комы, которая имитирует острое нарушение мозгового кровообращения.

Синусовая тахикардия, мерцательная аритмия и желудочковая экстрасистолия — это самые частые нарушения ритма, вызванные гипогликемией. Они обусловлены выбросом катехоламинов, собственно гипогликемией, преходящими электролитными нарушениями и сопутствующими заболеваниями сердца. К проявлениям со стороны сердечно-сосудистой системы относятся также стенокардия, ишемия и инфаркт миокарда, которые могут быть единственными признаками гипогликемии.

Может развиться гипотермия, но в отсутствие таких сопутствующих состояний, как переохлаждение, инфекционные заболевания, черепно-мозговая травма и гипотиреоз, она обычно легкая (32—35°C).

Гипогликемия может развиться спустя 18 ч после передозировки инсулина ленте, а при передозировке инсулина ультраленте — сохраняться до 6 сут. Ретроспективное исследование передозировки инсулина

показало, что в 7 из 17 случаев (41%) рецидивирующая гипогликемия развилась между 5 и 39 ч после передозировки, несмотря на прием пищи и в/в инфузию глюкозы со скоростью от 5 до 17 г/ч. В ретроспективном исследовании 40 случаев передозировки производных сульфанилмочевины время, прошедшее от приема препарата до появления гипогликемии, различалось, достигая 21 ч после приема глибенкламида и 48 ч после приема хлорпропамида. По данным центра отравлений, гипогликемия после применения производных сульфанилмочевины развивалась через 0,5—21 ч. У детей младшего возраста прием всего одной таблетки препарата сульфанилмочевины может привести к отсроченному развитию гипогликемии.

Имеются сообщения о развитии тяжелого лактацидоза и, в редких случаях, гипогликемии после передозировки метформина. Многие больные принимают метформин вместе с производными сульфанилмочевины, поэтому при передозировке необходимо предусмотреть возможное развитие гипогликемии.

Данных о передозировке таких новых препаратов, как репаглинид, натеглинид, троглитазон, розиглитазон, пиоглитазон и акарбоза, пока мало. Гипогликемия может вызываться репаглинидом и натеглинидом. При передозировке производных тиазолидиндиона гипогликемия теоретически возникать не должна, однако эти средства пока изучены недостаточно. Имеются сообщения о гепатотоксичности розиглитазона и пиоглитазона. Развитие гипогликемии при приеме акарбозы маловероятно. При применении этого препарата побочные эффекты чаще всего наблюдаются со стороны ЖКТ и включают тошноту, метеоризм, боль в животе и понос. Сообщается о гепатотоксическом действии терапевтических доз акарбозы, последствия которого разрешаются после отмены препарата.

Диагностика

Определение сывороточной концентрации глюкозы — точный метод, но откладывать начало лечения в ожидании его результатов нельзя. Напротив, с помощью тест-полосок уровень глюкозы можно определить у постели больного, но этот способ неточен, хотя и высоко чувствителен в отношении гипогликемии. Важно помнить, что гипогликемия — это патологическое состояние, а не количественный показатель. У больных с декомпенсированным сахарным диабетом симптомы гипогликемии могут появляться при более высокой сывороточной концентрации глюкозы, чем у здоровых людей. Вопрос об уровне глюкозы, при котором следует назначать инфузию ее гипертонического раствора, пока не решен. На основании имеющихся данных мы считаем, что этот уровень составляет < 90 мг% при наличии симптомов гипогликемии.

По показаниям помимо определения уровня глюкозы назначают и другие исследования. Если причиной гипогликемии послужила патология почек, ее можно выявить при исследовании функции этих орга-

нов. Определение биохимических показателей функции печени может помочь обнаружить поражения печени как причину развития гипогликемии, хотя иногда их можно выявить и при осмотре. Гипогликемия может быть вызвана многими состояниями и препаратами (табл. 48.1), и в каждом случае назначение исследований зависит от клинической картины.

Выявление передозировки инсулина

Когда уровень глюкозы плазмы опускается ниже 45 мг%, секреция инсулина практически полностью подавляется. Поэтому в случаях, когда гипогликемия не обусловлена передозировкой инсулина, его сывороточная концентрация минимальна или не определяется вообще. Кроме того, инсулин вырабатывается в виде проинсулина, который затем расщепляется на инсулин (двухцепочечный пептид) и С-пептид, поступающие в кровь в эквимолярных количествах. С-пептид, в отличие от инсулина, не метаболизируется в печени и, следовательно, может быть использован как количественный показатель секреции эндогенного инсулина (табл. 48.4). Напротив, препараты человеческого инсулина не содержат С-пептид.

Лечение

Цель лечения — коррекция гипогликемии. Важно помнить, что при передозировке сахаропонижающих средств гипогликемия может рецидивировать. При наличии клинической симптоматики необходимо немедленно начать в/в инфузию глюкозы из расчета 0,5 — 1 г/кг в виде концентрированного (взрослым — 50%, детям — 25%, новорожденным — 10%) раствора. Иногда для достижения эффекта приходится увеличивать дозу. Хотя применение гипертонического раствора глюкозы теоретически может быть опасно (например, при ишемии головного мозга), риск неврологических расстройств при длительной гипогликемии гораздо выше. Поскольку гипогликемия часто развивается у больных алкоголизмом на фоне нарушений питания, показано в/в введение 100 мг тиамина. Глюкагон назначают только в тех редких случаях, когда не удается установить венозный катетер. Для развития эффекта глюкагона требуется время, а если у больного исчерпаны запасы гликогена, то он вообще может не подействовать.

При передозировке пероральных сахаропонижающих средств могут быть показаны искусственная рвота, промывание желудка и слабительные. In vitro была выявлена высокая степень связывания активированным углем хлорпропамида, толазамида, толбутамида, глибенкламида, глипизида и карбутамида. При передозировке этих препаратов можно применять как однократное, так и многократное введение активированного угля. Ощелачивание мочи до pH 7—8 может снизить $T_{1/2}$ хлорпропамида с 49 ч приблизительно до 13 ч. На элиминацию других препаратов ощелачивание мочи влияет мало.

Таблица 48.4. Лабораторные исследования при гипогликемии голодания

Клиническое состояние	Концентрация инсулина в сыворотке[а]	Концентрация С-пептида в сыворотке	Концентрация проинсулина в сыворотке	Антитела к инсулину в сыворотке
Норма (у здоровых взрослых)	2—17 мкед/мл (15—120 пмоль/л)	300—1700 пмоль/л	3—30 пмоль/л	В очень редких случаях
Введение инсулина людьми без сахарного диабета	Намного выше нормы	Нормальная или ниже нормы	Нормальная или ниже нормы	В очень редких случаях
Передозировка инсулина у больных на инсулинотерапии	Высокая	Ниже нормы	Ниже нормы	Могут присутствовать[б]
Инсулинома	Намного выше нормы	Нормальная или выше нормы	Нормальная или выше нормы	В редких случаях
Прием производных сульфанилмочевины[в]	Выше нормы	Выше нормы	Нормальная или выше нормы	В редких случаях
Аутоиммунная патология				
Антитела к рецепторам инсулина	Намного выше нормы (ложный результат измерения)	Нормальная или выше нормы	Нормальная или выше нормы	Присутствуют
Антитела к инсулину	То же	То же	То же	Отсутствуют
Сниженное образование глюкозы	У нижней границы нормы	У нижней границы нормы	Нормальная	В редких случаях
Опухоли, не продуцирующие инсулин	У нижней границы нормы	У нижней границы нормы	Нормальная	В редких случаях

[а] Концентрацию инсулина измеряют во время гипогликемии голодания при низком уровне глюкозы плазмы, желательно < 60 мг%.

[б] Антитела к инсулину реже вырабатываются у больных, получающих только человеческий инсулин.

[в] Прием производных сульфанилмочевины подтверждают путем выявления этих препаратов или их метаболитов в плазме и моче.

Поддержание нормального уровня глюкозы после его восстановления

После того как больной пришел в сознание, тактика лечения зависит от препарата, вызвавшего гипогликемию, и функции островковых кле-

ток. У больных без сахарного диабета или с сахарным диабетом типа 2 глюкоза стимулирует секрецию инсулина, поэтому в этой группе при инфузии гипертонического раствора глюкозы первоначальный значительный подъем уровня глюкозы в плазме может смениться снижением вплоть до рецидива гипогликемии.

При передозировке инсулина необходимо быстро обеспечить питание и поддерживать сывороточную концентрацию глюкозы на уровне 100—150 мг%. Может потребоваться введение гипертонического раствора глюкозы. Растворы с концентрацией глюкозы 20% и выше оказывают раздражающее действие на вены, поэтому их вводят через центральный венозный катетер. Необходимо следить за уровнем глюкозы в крови и состоянием сознания. Частота определения уровня глюкозы зависит от клинической ситуации. После достижения эффекта его измеряют каждые 1—2 ч, с последующим увеличением интервала до 4—6 ч. Необходимо следить также за сывороточными концентрациями калия и фосфата, так как введение глюкозы может привести к гипокалиемии и гипофосфатемии.

После коррекции гипогликемии, вызванной передозировкой производных сульфанилмочевины или меглитинидов, больного надо накормить. Необходимо установить венозный катетер, но вводить глюкозу в/в всем таким больным не следует. Как и при передозировке инсулина, крайне важно следить за уровнем глюкозы плазмы и состоянием сознания. Мы рекомендуем раннее назначение октреотида из-за высокого риска усиления секреции инсулина в ответ на введение глюкозы (гл. А12). Октреотид вводят п/к каждые 6 ч, разовая доза для взрослых составляет 50 мкг, для детей 1—1,5 мкг/кг, но не более 50 мкг.

Госпитализация

Вопрос о госпитализации больного с гипогликемией часто бывает непростым. Госпитализация показана в следующих случаях: 1) гипогликемия возникла на фоне употребления алкоголя, голодания, почечной и печеночной недостаточности, либо ее причина неизвестна; 2) больной получает инсулин в терапевтических дозах, в таком случае госпитализация необходима для выявления повторных случаев гипогликемии и выяснения их причины; 3) гипогликемия развилась после приема производных сульфанилмочевины или случайной передозировки инсулина длительного действия; 4) гипогликемия, развившаяся после случайной передозировки инсулина сверхкороткого, короткого или средней длительности действия, сохраняется или возобновляется в течение 4—6 ч наблюдения в приемном отделении; 5) при умышленной передозировке препарата сульфанилмочевины или любого препарата инсулина независимо от симптоматики и сывороточной концентрации глюкозы, так как в таких случаях может развиться отсроченная, тяжелая и затяжная гипогликемия; 6) ребенок случайно проглотил хотя бы одну таблетку препарата сульфанилмочевины. Эта рекомендация

спорна, некоторые авторы предлагают ограничиться наблюдением в приемном отделении и даже, в некоторых случаях, на дому. Однако в литературе описано достаточно много случаев отсроченного действия препаратов сульфанилмочевины у детей, чтобы считать данную рекомендацию вполне правомочной.

Главная цель лечения при лактацидозе, вызванном метформином, — поддержание нормального pH и исключение других возможных причин лактацидоза, например ишемии тканей или инфекции. Можно назначать гипертонический раствор бикарбоната натрия, однако при этом нередко развивается гиперволемия из-за сопутствующей почечной недостаточности. В таких случаях может понадобиться гемодиализ или другой метод экстракорпоральной детоксикации. Хотя при обычном сеансе гемодиализа выводится лишь несколько терапевтических доз метформина, одновременная коррекция КЩР и водно-электролитного баланса значительно улучшает прогноз.

Глава А11

Глюкоза



Практически все протекающие в клетках процессы обеспечиваются энергией АТФ. В головном мозге взрослого человека главным источником АТФ служит анаэробный и аэробный распад глюкозы (в ходе гликолиза и цикла Кребса соответственно), поэтому гипогликемия быстро приводит к нарушению деятельности головного мозга. При этом может возникать неврологическая симптоматика, клинически неотличимая от таковой при многих токсических, метаболических и структурных повреждениях головного мозга. Возможны острые очаговые нарушения, как при инсульте, эпилептические припадки, спутанность сознания и кома. Кроме того, при гипогликемии страдает энергообеспечение миокарда, что может приводить к стенокардии, изменениям на ЭКГ и аритмиям. В большинстве случаев все эти нарушения после коррекции уровня глюкозы исчезают, однако длительная или тяжелая гипогликемия может привести к стойкому повреждению головного мозга, инфаркту миокарда и смерти.

Клиническая картина гипогликемии

При быстром снижении уровня глюкозы в крови возникают тахикардия, потливость, бледность, повышение АД, тремор, сильное чувство голода, тревожность и беспокойство. Неврологическая симптоматика неспецифична: возможны головная боль, нарушения зрения, психические расстройства, спутанность сознания, сопор, кома, эпилептические припадки и очаговые нарушения. У детей единственным признаком поражения ЦНС может быть сонливость или раздражительность. К сожалению, на основании анамнеза и клинической картины обнаружить гипогликемию удается далеко не всегда.

Надежность определения уровня глюкозы

Быстрая постановка диагноза гипогликемии осложняется еще и отсутствием специальных тест-полосок для выявления низких уровней глюкозы в крови. Обычные тест-полоски для измерения глюкозы имеют чувствительность 92—97%, то есть значительно уступают по точности лабораторным методам измерения глюкозы. Результаты определения уровня глюкозы в венозной и капиллярной крови различаются: в нормальном диапазоне значений этого уровня для капиллярной крови получают более высокие и лучше соответствующие лабораторным данным цифры, чем для венозной. При шоке или остановке кровообращения результаты определения уровня глюкозы в капиллярной крови могут быть заниженными вплоть до ложного диагноза гипогликемии. Ре-

же возможны завышенные результаты, например при высокой сывороточной концентрации парацетамола. На результаты исследования может повлиять уровень гематокрита и наличие в образце крови изопропилового спирта.

Кроме того, при декомпенсированном сахарном диабете симптомы гипогликемии могут развиться при более высоком уровне глюкозы. В одном исследовании критерием гипогликемии считали уровень глюкозы < 60 мг%, и при этом у 2 из 33 больных это состояние при лабораторном исследовании не было обнаружено. Для выявления всех таких больных необходимо было принять за критерий гипогликемии уровень глюкозы < 90 мг%.

Фармакокинетика

Фармакокинетика глюкозы изучена недостаточно, поэтому сложно рассчитать количество глюкозы, которое может понадобиться при гипогликемии. Если бы глюкоза просто распределялась во всех жидкостях организма, то у взрослого человека весом 70 кг введение 25 г глюкозы привело бы к повышению уровня глюкозы в плазме примерно на 60 мг%. На самом же деле в немногочисленных исследованиях было показано, что степень повышения уровня глюкозы в плазме после приема внутрь или в/в введения крайне непредсказуема. В одном исследовании в/в введение 25 г (50 мл 50% раствора) глюкозы взрослым вызывало подъем уровня глюкозы в плазме в среднем на 166 мг% с разбросом от 37 до 370 мг%. При гипогликемии, вызванной введением инсулина, прием внутрь 20 г глюкозы через 1 ч приводил к подъему уровня глюкозы в плазме от исходного уровня 60 мг% до 120 мг%, а прием 10 г глюкозы — от 60 до 100 мг%.

Уровень глюкозы и ишемия головного мозга

Исследования лабораторных показателей у больных с ишемическими повреждениями головного мозга неизменно показывают, что повышенный уровень глюкозы соответствует более тяжелым таким повреждениям. Накапливается все больше данных о том, что прогноз при остром нарушении мозгового кровообращения хуже, если при госпитализации выявлена гипергликемия. Неизвестно, однако, оказывает ли гипергликемия повреждающее действие на мозг, или, напротив, тяжелое повреждение мозга вызывает гипергликемию вследствие резкого повышения симпатического тонуса.

Ни в одном из таких исследований не изучались эффекты введения однократной дозы глюкозы при ишемии головного мозга. Тем не менее на основании этих исследований были пересмотрены представления о том, что при любых нарушениях сознания имеет смысл назначить гипертонический раствор глюкозы. Разумеется, это не касается больных с гипогликемией: никто не оспаривает того факта, что введение глюкозы — главный метод лечения гипогликемии, а несвоевременное назначение глюкозы может привести к стойкому повреждению ЦНС.

Можно ожидать, что назначение глюкозы при ишемии мозга может принести наибольшую пользу в случаях с очаговой симптоматикой. Самой частой причиной такой симптоматики являются нарушения мозгового кровообращения, хотя она нередко развивается и при гипогликемии (по данным одного исследования, примерно у 3% больных). Предположить, что причиной очаговой симптоматики у больных сахарным диабетом является гипогликемия, можно при уровне глюкозы плазмы < 90 мг%.

Способ применения и дозы

Гипертонический раствор глюкозы назначают при нарушении сознания, если уровень глюкозы плазмы меньше 90 мг%. Если экспресс-методов определения глюкозы нет, глюкозу назначают эмпирически.

В/в введение глюкозы из расчета 0,5—1 г/кг в виде гипертонического раствора мгновенно устраняет проявления непродолжительной и неосложненной гипогликемии (табл. А11.1). Побочные эффекты такого лечения обычно незначительные, тяжелые осложнения встречаются крайне редко. К этим побочным эффектам относятся гипофосфатемия, гиперкалиемия у больных сахарным диабетом с гиперкалиемическим дистальноканальцевым ацидозом, отек легких, лактацидоз у онкологических больных с крупными опухолями, флебит и склероз вен. У детей при струйном введении слишком больших доз 50% глюкозы возможны эпилептические припадки, гиперосмолярная кома и смерть.

Таблица А11.1. Расчет дозы глюкозы

Струйно	
Взрослым	
50% раствор (0,5 г/мл)	0,5—1 г/кг
Детям	
25% раствор (0,25 г/мл); можно получить путем разведения 50% раствора стерильной водой в отношении 1:1	0,5 г/кг
Новорожденным	
10% раствор (10% = 0,1 г/мл); можно получить путем разведения 50% раствора стерильной водой в отношении 1:4	0,5 г/кг
Инфузия	
Взрослым и детям	
10% раствор (0,1 г/мл); 5% раствор (0,05 г/мл)	Скорость инфузии устанавливается по показаниям для поддержания нормального уровня глюкозы

Глава А12

Октреотид



Историческая справка

Соматостатин — это собирательное название нескольких небольших полипептидов, образующихся при расщеплении препросоматостатина и просоматостатина. Соматостатин не только тормозит секрецию СТГ и инсулина, но и влияет на выделение других гормонов и является центральным медиатором. Поскольку действие соматостатина кратковременно, был синтезирован его длительно действующий аналог октреотид.

Фармакодинамика

Существуют 5 типов высокоаффинных мембранных рецепторов соматостатина (SST_1—SST_5). Октреотид обладает высоким сродством к SST_2- и SST_5-рецепторам, низким сродством к SST_1- и SST_4-рецепторам и средним сродством к SST_3-рецепторам. SST_2-рецепторы имеются в поджелудочной железе, головном мозге, гипофизе, желудке и почках, а SST_5-рецепторы — в головном мозге, гипофизе, сердце, надпочечниках, плаценте, тонкой кишке и скелетных мышцах.

Соматостатин подавляет секрецию инсулина за счет опосредованного G-белком снижения входа кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы. Опыты с соматостатином, проведенные на здоровых добровольцах и на изолированной перфузируемой поджелудочной железе собаки, показали, что соматостатин тормозит секрецию инсулина, вызванную глюкозой и глюкагоном. Эти эффекты соматостатина кратковременны.

Фармакокинетика

В исследованиях на добровольцах период полураспределения октреотида после в/в введения был равен в среднем 12 мин, $T_{1/2}$ составлял от 72 до 98 мин, а объем распределения — 18—30 л. Около 30% препарата выводится почками, у пожилых людей и больных с тяжелой почечной недостаточностью этот процент меньше.

При п/к введении биодоступность октреотида равна 100%, максимальная сывороточная концентрация достигается через 30 мин и составляет половину от таковой при в/в введении препарата, а $T_{1/2}$ колеблется от 88 до 102 мин.

Клиническое применение

Действие октреотида исследовалось при различных состояниях, включая гипогликемию у новорожденных и инсулиному. В большинстве

случаев октреотид снижал уровень инсулина и повышал уровень глюкозы. В то же время иногда подавление секреции глюкагона длится дольше, чем снижение выработки инсулина, и тогда возможно усугубление гипогликемии. В настоящее время октреотид применяется при повышенной секреции инсулина, вызванной лекарственными средствами.

Отдельные клинические наблюдения и исследование, включившее 9 больных, подтверждают эффективность октреотида при передозировке глипизида, глибенкламида, гликлазида и толбутамида. Взрослым октреотид чаще всего назначают п/к в дозе 50—100 мкг каждые 8—12 ч.

Побочные эффекты

Как правило, октреотид хорошо переносится, хотя данных о его побочных эффектах пока недостаточно. При кратковременном назначении препарата наблюдаются местные реакции и побочные эффекты со стороны ЖКТ. Примерно у 7% больных возникает покалывание в месте инъекции, которое редко длится больше 15 мин. При введении добровольцам 25—50 мкг октреотида в/в или 50—100 мкг п/к существенных побочных эффектов не возникало. При введении более высоких доз часто развивалась кратковременная тошнота вскоре после инъекции, а позже появлялись более продолжительные понос и боль в животе. У здоровых добровольцев не наблюдалось серьезных побочных эффектов при струйном в/в введении октреотида в дозах до 1000 мкг, при инфузии в дозах до 30 000 мкг в течение 20 мин и 120 000 мкг в течение 8 ч.

Способ применения и дозы

Октреотид обычно назначают п/к, хотя возможно и в/в введение. Видимо, для уменьшения боли при п/к инъекции следует вводить как можно меньший объем препарата. Контролируемых исследований с целью определения дозы октреотида при передозировке производных сульфанилмочевины не проводилось. Взрослым рекомендуется вводить октреотид в дозе 50 мкг п/к каждые 6 ч. У детей можно начинать с 4–5 мкг/кг/сут (но не более дозы для взрослых); дозу разделяют и вводят п/к каждые 6 ч. В зависимости от препарата, вызвавшего гипогликемию, длительность терапии может составить до нескольких суток. В ходе лечения октреотидом и, возможно, в течение 24 ч после прекращения его введения перед выпиской необходимо тщательное наблюдение на предмет рецидива гипогликемии.

Лекарственные формы

Октреотид в виде ацетата выпускается в одноразовых ампулах и в многоразовых флаконах в концентрации от 50 до 1000 мкг/мл. Во флаконах содержится фенол.

Глава 49

Тиреоидные гормоны и антитиреоидные средства

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Водоросли с высоким содержанием йода использовали в китайской медицине для лечения зоба еще в III веке до н. э. В 1891 г. было описано введение экстракта из размельченной ткани щитовидных желез овец как метод лечения гипотиреоза. В 1863 г. Труссо случайно обнаружил способ лечения тиреотоксикоза, когда ошибочно назначил настойку йода вместо настойки наперстянки молодой женщине с тахикардией и проявлениями гиперфункции щитовидной железы.

T_3 был выделен и синтезирован только в 1950-е гг. До этого времени для лечения гипотиреоза использовали высушенную ткань щитовидных желез животных. В середине 1980-х гг. в США были отмечены две эпидемии тиреотоксикоза, вызванные употреблением в пищу говяжьего фарша, содержащего ткань щитовидной железы.

В США гипотиреозом страдают 1—7% взрослого населения. В 2003 г. левотироксин занимал второе место в списке наиболее часто назначаемых препаратов. Имеется много сообщений о случаях преднамеренной или случайной передозировки препаратов тиреоидных гормонов. Несмотря на выраженные физиологические эффекты этих препаратов, их широкое использование и доступность, частота тяжелых осложнений и летальных исходов при их передозировке весьма невелика.

ФИЗИОЛОГИЯ

Активность щитовидной железы регулируется гипоталамусом, гипофизом, самой железой и органами — мишенями тиреоидных гормонов. В гипоталамусе вырабатывается тиролиберин, который по воротной системе гипофиза поступает в аденогипофиз, где выделяется ТТГ. Последний, выделяясь в кровь, стимулирует синтез и секрецию тиреоидных гормонов (T_3 и T_4) щитовидной железой. T_3 и T_4 регулируют функцию железы по механизму обратной связи путем подавления выработки ТТГ.

Около 95% от общего количества циркулирующих в крови тиреоидных гормонов представлено T_4, и лишь 5% приходится на долю T_3. Только 15% содержащегося в периферических тканях T_3 синтезируется

непосредственно щитовидной железой, а остальная часть образуется в результате превращения T_4 в T_3 в самих этих тканях. По уровню активности T_3 приблизительно в 3 раза превосходит T_4.

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

Фармакокинетика

Некоторые важные фармакокинетические свойства тиреоидных гормонов приведены в табл. 49.1. Всасывание препаратов этих гормонов в ЖКТ может уменьшаться при изменении состава кишечной микрофлоры, а также при связывании с алюминийсодержащими антацидными средствами, препаратами кальция, карбонатами, сукральфатом, железом, анионообменными смолами (например, холестирамином и колестиполом) и компонентами сои, входящими в состав смесей для искусственного вскармливания. Метаболизм тиреоидных гормонов происходит в основном в периферических тканях. Примерно 66% от общего количества гормонов инактивируется внутриклеточно в процессе дейодирования, а остальная часть — главным образом за счет образования глюкуронидов и сульфатов в печени. Препараты, вызывающие индукцию микросомальных ферментов печени (например, рифампицин, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), ускоряют элиминацию T_3 и T_4.

Таблица 49.1. Фармакокинетика тиреоидных гормонов

Фармакокинетический показатель	T_3	T_4
Биодоступность препаратов тиреоидных гормонов при приеме внутрь, %	95	80
Объем распределения, л/кг	40	10
$T_{1/2}$, сут	1	7
Связывание с белками (в норме у взрослого), %	99,96	99,6
Относительная активность	4	1

Патофизиология

Тиреоидные гормоны играют важную роль в обеспечении роста и жизнедеятельности организма. Именно от функции щитовидной железы зависит уровень основного обмена. Помимо этого тиреоидные гормоны усиливают действие многих других гормонов, в частности катехоламинов и инсулина.

При повышении уровня T_3 и T_4 развивается тиреотоксикоз. При этом ускоряется большинство реакций углеводного, белкового и жирового обмена и усиливается синтез холестерина. Клинически тиреоток-

сикоз проявляется признаками усиленного обмена веществ, тахикардией, тремором, появлением тревожности и других изменений в поведении. Иногда развивается мерцательная тахиаритмия. Повышается чувствительность миокарда к катехоламинам, что усиливает положительный инотропный и хронотропный эффекты тиреоидных гормонов. Это обусловлено тем, что под влиянием T_3 увеличивается количество β-адренорецепторов в клетках разных тканей, в том числе и в кардиомиоцитах; кроме того, T_3 влияет на механизмы внутриклеточной передачи сигнала от адренорецепторов в миокарде.

Клиническая картина

Доступность и широкое использование препаратов тиреоидных гормонов — одна из основных причин как умышленной, так и непреднамеренной острой передозировки. Кроме этого, часто наблюдаются случаи длительного применения этих препаратов в повышенных дозах. Симптомы интоксикации, обусловленной поступлением в организм избыточного количества гормонов, сходны с симптомами избытка катехоламинов: тахикардия, тахиаритмии (чаще всего мерцательная аритмия или трепетание предсердий), тромбоэмболии и сердечная недостаточность. Как следствие термогенного эффекта тиреоидных гормонов развивается гипертермия. Кроме этого, температура тела может повышаться из-за психомоторного возбуждения.

Острое отравление

Чаще всего острая передозировка препаратов тиреоидных гормонов развивается при приеме левотироксина внутрь. Клинические признаки появляются, как правило, только на 7—10-е сутки, и лишь в редких случаях — уже через 2—3 дня после приема препарата. Наличие такого латентного периода обусловлено низкой скоростью превращения T_4 в T_3 в периферических тканях и тем, что для активации внутриклеточных рецепторов и синтеза белка необходимо определенное время. Напротив, симптомы острой передозировки средств, содержащих T_3, могут появиться в течение первых 12—24 ч после приема препарата.

У детей передозировка левотироксина редко бывает преднамеренной, поэтому протекает практически всегда легко, так как дозы препарата относительно невелики. Чаще всего симптомы отравления отсутствуют или выражены слабо. У взрослых отравление проявляется целым рядом признаков, которые иногда напоминают симптоматику тиреотоксикоза, а в тяжелых случаях — тиреотоксического криза. Часто наблюдаются гипертермия, нарушения ритма сердца, выраженное возбуждение, могут развиться гемипарез, мышечная слабость, кома, дыхательная или сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, очаговый миокардит, рабдомиолиз, шелушение ладоней в отдаленном периоде (более чем через 2 нед с момента приема препарата) и гематурия. Может наступить внезапная смерть.

Хроническое отравление

При длительном приеме высоких доз препаратов тиреоидных гормонов могут отмечаться незначительные признаки интоксикации, а иногда возможно и развитие тиреотоксикоза. Как правило, хроническое отравление наблюдается у лиц, страдающих гипотиреозом и психическими расстройствами, в том числе расстройствами пищевого поведения. Клинически хроническая интоксикация проявляется выраженным снижением массы тела, тревожностью, в некоторых случаях отмечаются прогрессирование остеопороза и появление более тяжелых симптомов.

Диагностика

Традиционно функцию щитовидной железы оценивали по уровню общего T_4 и степени связывания гормонов с сывороточными белками (поглощение T_3 смолой). В последние годы значительно усовершенствовались методы оценки секреции ТТГ, и в настоящее время обследование начинают с определения уровня ТТГ высокочувствительным методом третьего поколения. При изменении концентрации ТТГ измеряют уровень свободного T_4, а при необходимости — уровень общего T_3 (табл. 49.2).

Клинические проявления тиреотоксикоза и тиреотоксического криза могут появляться при любом уровне T_3 и T_4. При экзогенном отрав-

Таблица 49.2. Лабораторные методы оценки функции щитовидной железы

Метод	Нормальные значения[a]	Примечания
ТТГ	0,5—5 мкМЕ/мл	Пределы чувствительности используемых методов: Первое поколение — 1,0 мкМЕ/л Второе поколение — 0,1 мкМЕ/л Третье поколение — 0,01 мкМЕ/л
Общий T_4 (РИА)	5—12 мкг% (64— 153 нмоль/л)	Повышается при беременности, приеме эстрогенов и пероральных контрацептивов
Общий T_3 (РИА)	40—132 нг% (1,1— 2,0 нмоль/л)	Повышается при беременности, приеме эстрогенов и пероральных контрацептивов
Свободный T_4	0,7—1,86 нг% (9— 24 нмоль/л)	Повышается при тиреотоксикозе и приеме левотироксина
Свободный T_3	0,2—0,52 нг% (3— 8 нмоль/л)	Повышается при тиреотоксикозе и приеме препаратов тиреоидных гормонов (T_3 или T_4)

РИА — радиоиммунологический анализ.

[a] Могут различаться в зависимости от лаборатории и метода исследования.

лении (вызванном препаратами тиреоидных гормонов) также отмечается несоответствие между симптоматикой и сывороточной концентрацией гормонов. При острой передозировке результаты лабораторных исследований практически не влияют на тактику лечения.

Лечение

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев острого непреднамеренного отравления препаратами тиреоидных гормонов консервативная тактика бывает вполне оправданной как у детей, так и у взрослых. У детей чаще всего ограничиваются домашним наблюдением с последующими контрольными посещениями врача. Необходимость в мероприятиях, направленных на удаление препаратов из ЖКТ, возникает редко. В случае поступления в организм левотироксина в дозе более 5000 мкг как взрослым, так и детям в отсутствие противопоказаний назначают активированный уголь. Процедуры, направленные на опорожнение желудка (искусственная рвота, промывание через орогастральный зонд), рекомендуется проводить только при оказании помощи взрослым в первые часы после отравления большими дозами левотироксина (более 10 000—50 000 мкг) при попытке самоубийства или приеме препаратов с большим содержанием T_3.

Лечение симптоматическое. Необходимо провести регидратацию, обеспечить проходимость дыхательных путей, принять меры, направленные на восстановление сознания и снижение температуры тела. Для устранения симптомов, вызванных повышением симпатического тонуса (выраженной тахикардии, нарушениях ритма сердца и пр.), часто с успехом применяют β-адреноблокаторы, особенно пропранолол. Для обеспечения седативного эффекта в/в или в/м вводят бензодиазепины или барбитураты. Использовать нейролептики (например, галоперидол и дроперидол) не рекомендуется, так как они могут усугубить симптомы тиреотоксикоза из-за выраженного М-холиноблокирующего действия. Кроме того, они могут вызвать удлинение интервала QT и повысить риск тяжелых аритмий.

Основной механизм действия β-адреноблокаторов при тиреотоксикозе — подавление эффектов, вызванных активацией β-адренорецепторов. Эти препараты ингибируют также 5'-дейодиназу, нарушая тем самым превращение T_4 в T_3 в периферических тканях. При тиреотоксикозе чаще всего назначают пропранолол в начальной дозе 1—2 мг в/в каждые 10—15 мин. При необходимости препарат можно применять в очень высоких дозах. Если клинические и гематологические показатели стабильны, пропранолол можно назначить внутрь в дозе 20—120 мг каждые 6 ч. При противопоказаниях к β-адреноблокаторам, например при бронхиальной астме или тяжелой сердечной недостаточности, возможно применение антагонистов кальция.

Причиной гипертермии является психомоторное возбуждение и увеличение теплопродукции вследствие повышения основного обмена и

усиления эффектов катехоламинов и тиреоидных гормонов. Назначают жаропонижающие средства, лучше всего парацетамол. Аспирин (особенно в высоких дозах — 1,5—3 г/сут) лучше не применять, так как теоретически он может усугубить проявления тиреотоксикоза за счет уменьшения связывания T_3 и T_4 с тироксинсвязывающим глобулином. При крайней гипертермии (температура тела > 41°С) необходимо предпринять срочные активные меры: обеспечить внешнее охлаждение (холодные ванны или обертывания), назначить β-адреноблокаторы, бензодиазепины и (или) барбитураты для достижения седативного эффекта и, при необходимости, провести интубацию трахеи и ввести миорелаксанты.

Другие препараты, применяемые в лечении тиреотоксикоза, при острой и хронической передозировке неэффективны или малоэффективны. В исключительных случаях, когда известно о поступлении в организм большой дозы гормонов, может быть эффективен ранний плазмаферез. Однако, с одной стороны, этот метод сопряжен с известным риском, с другой — симптоматическая терапия, использование транквилизаторов и β-адреноблокаторов в большинстве случаев позволяют обеспечить благоприятный исход. Поэтому решение о проведении плазмафереза необходимо принимать индивидуально после консультации с токсикологом.

АНТИТИРЕОИДНЫЕ СРЕДСТВА

Тионамиды

Тиамазол и пропилтиоурацил — два основных препарата из группы тионамидов, применяемых для лечения тиреотоксикоза. В Европе и Китае используют карбимазол, который представляет собой активированную форму тиамазола. Тиамазол и пропилтиоурацил подавляют активность йодидпероксидазы в щитовидной железе. Пропилтиоурацил помимо этого ингибирует 5'-дейодиназу, за счет чего тормозит превращение T_4 в более активный T_3.

При терапии тионамидами у 3—12% больных отмечаются побочные эффекты, наиболее частым из которых является зудящая пятнисто-папулезная сыпь. Тиамазол и в меньшей степени пропилтиоурацил могут повышать активность печеночных ферментов, вызывать нейтропению и агранулоцитоз иммунной природы, при этом проявления гематологических нарушений зависят от дозы препарата и возраста больного. Для борьбы с этими состояниями, которые могут быть опасны для жизни, назначают филграстим (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор). Преждевременная отмена тионамидов может привести к рикошетному усилению симптомов тиреотоксикоза.

Сведения о передозировке тионамидов весьма немногочисленны. Сообщается о случае отравления 12-летней девочки, у которой ранее

была выполнена струмэктомия. После приема пропилтиоурацила в дозе 5000—13000 мг у нее отмечалось только преходящее снижение уровня T_3 и повышение уровня щелочной фосфатазы. Никаких других серьезных последствий острого отравления тионамидами не наблюдалось.

Йодиды

До того как были разработаны тионамиды, йодиды (соли йода) были основным средством лечения тиреотоксикоза. Эти препараты подавляют синтез и секрецию тиреоидных гормонов, за счет чего снижают их концентрацию в крови. При тиреотоксическом кризе назначение высоких доз йодидов (> 2 г/сут) обеспечивает существенное улучшение состояния в течение 2—7 дней.

Совокупность побочных реакций на поступление в организм избыточного количества йода называется йодизмом. Это состояние характеризуется появлением сыпи, лекарственной лихорадки, металлического привкуса во рту, слюнотечения, головной боли, кровоточивости, симптомов ларингита, бронхита, эзофагита и конъюнктивита. Кроме

Таблица 49.3. Наиболее распространенные средства, влияющие на функцию щитовидной железы и вызывающие клинически значимые изменения

Препарат	Эффект	Механизм
Литий	Зоб (у 37% больных).	Механизм неясен
	Гипотиреоз (у 5—15% больных)	
Амиодарон (содержание йода — 37%)	Гипотиреоз (у 25% больных), угнетение превращения T_4 в T_3 в периферических тканях	Ингибирование 5'-дейодиназы
	Тиреотоксикоз (1-й вариант): у больных с зобом, развившимся вследствие недостатка йода	1-й вариант: избыток йода стимулирует выработку тиреоидных гормонов
	Тиреотоксикоз (2-й вариант): у больных с нормальной функцией щитовидной железы	2-й вариант: развивается воспаление в ткани щитовидной железы
Бета-адреноблокаторы	Угнетение превращения T_4 в T_3 в периферических тканях	Ингибирование 5'-дейодиназы
Пропилтиоурацил	Снижение синтеза тиреоидных гормонов	Ингибирование йодидпероксидазы
	Угнетение превращения T_4 в T_3 в периферических тканях	Ингибирование 5'-дейодиназы
Глюкокортикоиды	Угнетение превращения T_4 в T_3 в периферических тканях	Ингибирование 5'-дейодиназы

Таблица 49.3 (окончание). Наиболее распространенные средства, влияющие на функцию щитовидной железы и вызывающие клинически значимые изменения

Препарат	Эффект	Механизм
Йодсодержащие препараты	Низкие дозы: эффекта нет либо он кратковременен	Кратковременная стимуляция выработки тиреоидных гормонов
	Высокие дозы (> 10 г/сут): изменение синтеза тиреоидных гормонов	Подавление синтеза тиреоидных гормонов
	Преходящий тиреотоксикоз (йодный тиреотоксикоз, феномен йод-Базедов)	Усиление синтеза тиреоидных гормонов
	А. Быстрое устранение симптомов гипотиреоза, развившегося вследствие дефицита йода	
	Б. При местном применении йодсодержащих препаратов	
	Делирий	Механизм неясен
	Химические повреждения	Прямое цитотоксическое действие
Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства	Быстрое угнетение превращения T_4 в T_3 в периферических тканях (дополнительный терапевтический эффект при тиреотоксическом кризе)	Подавление активности 5'-дейодиназы
	Длительное угнетение превращения T_4 в T_3	Механизм неясен
	Развитие тиреотоксикоза и тиреотоксического криза	Механизм неясен
	Развитие йодного паротита	Идиопатическое накопление токсических количеств йода
Радиоактивный йод	Применяется при тиреотоксикозе; приводит к развитию гипотиреоза	Разрушение ткани щитовидной железы вследствие захвата йода фолликулами
Ионные ингибиторы[а]	Снижение захвата йода щитовидной железой. Применяются при тиреотоксикозе, вызванном приемом йодсодержащих препаратов	Подавление захвата йода щитовидной железой за счет конкурентного ингибирования белка-переносчика

[а] Одновалентные анионы, например, тиоцианат (SCN^-), пертехнетат (TcO_4^-) и перхлорат (ClO_4^-).

этого могут развиваться аллергические реакции, обусловленные иммунными нарушениями (крапивница, отек Квинке, эозинофилия, васкулит, боли в суставах, лимфаденит и в редких случаях анафилактоидные реакции). Длительное применение йодидов может привести к развитию зоба, гипотиреоза и изредка — тиреотоксикоза. В редких случаях после введения ионных или неионных рентгеноконтрастных средств или приема йодидов внутрь развивается так называемый «йодный паротит». Это состояние хорошо известно, оно проявляется тяжелым паротитом, аллергическим васкулитом и (или) конъюнктивитом. Симптомы, как правило, появляются в течение 12 ч после введения или приема препарата и исчезают самостоятельно в течение 48—72 ч. Известно о случае в/в введения 10 г йодида натрия без развития каких-либо признаков или симптомов токсического поражения.

Эффекты некоторых средств, влияющих на функцию шитовидной железы, приведены в табл. 49.3.

Глава 50

H_1- и H_2-блокаторы и сосудосуживающие средства от насморка

H_1- И H_2-БЛОКАТОРЫ

Историческая справка. Эпидемиология

H_1-блокаторы, которые вошли в медицинскую практику в 1940-х гг., до сих пор применяются во всем мире при лечении аллергических реакций немедленного типа: сезонного аллергического ринита, крапивницы, а также других заболеваний, обусловленных секрецией гистамина. H_1-блокаторы доступны повсеместно, многие отпускаются без рецепта. Часто происходит случайная передозировка препаратов, в состав которых входят данные средства: в США, по данным центров отравлений, — более 14 000 случаев в год, включая детей до 6 лет. Злоупотребление и употребление с целью самоубийства тоже не редкость.

Гистаминовые рецепторы

Известно четыре типа гистаминовых рецепторов (H_1, H_2, H_3 и H_4), все они сопряжены с G-белками. H_1-рецепторы локализованы на клетках ЦНС, сердца и сосудов, дыхательных путей, чувствительных нейронах, гладкомышечных клетках ЖКТ, клетках иммунной системы, мозгового вещества надпочечников. Они, в частности, опосредуют действие гистамина на цикл сон—бодрствование, память и другие когнитивные функции, эндокринную систему. Стимуляция H_1-рецепторов вызывает также расширение сосудов и снижение проводимости АВ-узла. H_2-рецепторы найдены в слизистой желудка, сердце, легких, ЦНС, матке и клетках иммунной системы. Их стимуляция усиливает секрецию соляной кислоты и повышает проницаемость сосудов. H_3-рецепторы обнаружены на нейронах центральной и вегетативной нервной системы, в дыхательных путях и ЖКТ, они регулируют высвобождение гистамина, ацетилхолина, дофамина, норадреналина и серотонина по принципу отрицательной обратной связи. Недавно открыты H_4-рецепторы на лейкоцитах, клетках костного мозга, селезенки, легких, печени, толстой кишки и гиппокампа. Предполагают, что они участвуют в дифференцировке миелобластов и промиелоцитов, а также в хемотаксисе эозинофилов.

Фармакодинамика

H_1-блокаторы

Все H_1-блокаторы по сути являются обратными агонистами. Препараты первого поколения легко проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают действие на ЦНС, а препараты второго поколения избирательно действуют на периферические H_1-рецепторы и имеют более широкий терапевтический диапазон. Центральные эффекты H_1-блокаторов первого поколения, вероятно, обусловлены именно подавлением гистаминергической передачи. Кроме того, H_1-блокаторы первого поколения связываются с М-холинорецепторами и, возможно, с адренорецепторами. H_1-блокаторы второго поколения имеют низкое сродство к М-холинорецепторам и к α- и β-адренорецепторам и, как уже говорилось, почти не проникают через гематоэнцефалический барьер. Поэтому частота антихолинергических и центральных побочных эффектов этих препаратов не выше, чем у плацебо. В табл. 50.1 описаны фармакологические свойства некоторых известных H_1-блокаторов.

H_2-блокаторы

Эти препараты угнетают как базальную, так и стимулированную ацетилхолином и гастрином секрецию соляной кислоты. Прочие их эффекты незначительны.

Фармакокинетика

H_1-блокаторы

H_1-блокаторы обычно хорошо всасываются при приеме внутрь, максимальная сывороточная концентрация большинства из них достигается в течение 2—3 ч. Препараты всасываются также через кожу, особенно при нанесении на пораженный участок большой площади или на длительное время. Длительность действия колеблется от 3 до 24 ч и более. H_1-блокаторы метаболизируются в печени. Лекарственные взаимодействия могут быть обусловлены изменением активности изоферментов цитохрома P450 либо взаимодействием с системами активного транспорта (такими, как Р-гликопротеид).

H_2-блокаторы

Типичный представитель H_2-блокаторов — циметидин. После приема внутрь он быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Объем распределения циметидина составляет примерно 2 л/кг, связывание с белками плазмы — 13—25%. Препарат на 15% метаболизируется в печени, до 75% выводится в неизмененном виде с мочой и 10% с калом. Многочисленные лекарственные взаимодействия циметидина обусловлены тем, что он угнетает изоферменты цитохрома P450 и снижает печеноч-

Таблица 50.1. Фармакологические свойства H_1-блокаторов

Препараты	Группы H_1-блокаторов (по химической структуре)	Седативное действие	Длительность действия, ч	Стандартная доза для взрослых (внутрь)
Астадин	Пиперидин	+	12	1—2 мг 2 раза в сутки
Акривастин	Алкиламин	+	6—8	8 мг 3 раза в сутки
Алимемазин	Фенотиазин	++++	4—6	2,5 мг 4 раза в сутки
Бромфенирамин	Алкиламин	++	4—6	4 мг 4 раза в сутки
Буклизин	Пиперазин	++	4—6	50 мг 2 раза в сутки
Гидроксизин	Пиперазин	++	6—8	25 мг 4 раза в сутки
Дезлоратадин	Пиперидин	0	24	5 мг 1 раз в сутки
Дексбромфенирамин	Алкиламин	++	12	3—12 мг 2 раза в сутки
Дексхлорфенирамин	Алкиламин	++	3—6	4—6 мг 3 раза в сутки
Дименгидринат	Этаноламин	++++	4—6	50—100 мг 4 раза в сутки
Диметинден	Алкиламин	++	8	1—2 мг 3 раза в сутки
Дифенгидрамин	Этаноламин	++++	4—6	25—50 мг 4 раза в сутки
Доксиламин	Этаноламин	++++	6	7,5—12,5 мг 4 раза в сутки
Карбиноксамин	Этаноламин	++++	3—6	4—8 мг 4 раза в сутки
Клемастин	Этаноламин	++++	12—24	2 мг 2 раза в сутки
Левоцетиризин	Пиперазин	0	24	5 мг 1 раз в сутки
Лоратадин	Пиперидин	+	8—12	10 мг 1 раз в сутки
Меклозин	Пиперазин	++	6—8	25 мг 3 раза в сутки
Прометазин	Фенотиазин	++++	4—6	12,5—25 мг 4 раза в сутки
Трипеленамин	Этилендиамин	+++	4—6	25—50 мг 4 раза в сутки
Трипролидин	Алкиламин	++	4—6	2,5 мг 4 раза в сутки
Фексофенадин	Пиперидин	+	12	60 мг 2 раза в сутки
Фенилтолоксамин	Этаноламин	++++	4—8	7,5—25 мг 3 раза в сутки
Фенирамин	Алкиламин	++	4—6	5—15 мг каждые 4 ч
Хлорфенамин	Алкиламин	++	4—6	4 мг 4 раза в сутки
Цетиризин	Пиперазин	+	12	5—10 мг 1 раз в сутки

ный кровоток. Другие доступные в настоящее время H_2-блокаторы изоферменты цитохрома P450 не угнетают.

Клиническая картина

H_1-блокаторы

Хотя наиболее частыми побочными эффектами H_1-блокаторов являются сухость во рту и мидриаз, самый неприятный симптом — сонли-

вость. Передозировка H_1-блокаторов часто проявляется усилением побочных эффектов, наблюдаемых при их употреблении в терапевтических дозах. При передозировке H_1-блокаторов первого поколения возникают угнетение ЦНС и антихолинергический синдром. Обычно наблюдаются мидриаз, тахикардия, гипертермия, сухость слизистых, задержка мочи, ослабление кишечных шумов, дезориентация. Передозировка H_1-блокаторов второго поколения не вызывает значимого угнетения ЦНС или М-холиноблокирующего действия. При употреблении больших доз дифенгидрамина возможна блокада быстрых натриевых каналов и, как следствие, расширение комплекса QRS и удлинение интервала QTc. При сильном возбуждении или эпилептических припадках, развившихся вследствие отравления H_1-блокаторами, может возникнуть рабдомиолиз. Особенно часто он наблюдается при передозировке доксиламина, даже в отсутствие травмы и других обычных причин (припадков, шока и пр.).

H_2-блокаторы

Острое токсическое действие возникает крайне редко, даже при приеме внутрь больших доз (20 г) H_2-блокаторов. Характерны тахикардия, мидриаз и сниженная реакция зрачков на свет, невнятность речи и спутанность сознания.

Лечение

Необходимо непрерывно следить за основными физиологическими показателями, особенно температурой, а также за психическим статусом. Проводят мониторинг ЭКГ. Важно вовремя заметить признаки блокады быстрых натриевых каналов (расширение комплекса QRS, удлинение интервала QTc, нарушения ритма сердца и эпилептические припадки). Следует определить сывороточную концентрацию парацетамола, который содержится во многих препаратах от кашля и простуды, в состав которых входят и H_1-блокаторы. Стандартных методов, позволяющих достаточно быстро определить сывороточную концентрацию H_1-блокаторов, нет, но для диагностики и лечения это и не требуется.

В большинстве случаев достаточно активированного угля, хотя при употреблении больших доз H_1-блокаторов первого поколения может потребоваться промывание желудка. При артериальной гипотонии обычно эффективны 0,9% NaCl или раствор Рингера с лактатом. Если артериальная гипотония сохраняется, вводят дофамин или норадреналин до достижения желаемого уровня АД. Описан случай, когда угнетение сократимости миокарда и кардиогенный шок, возникшие вследствие употребления внутрь 10 г мепирамина малеата, удалось устранить только при помощи внутриаортальной баллонной контрпульсации. При возбуждении, психозе и эпилептических припадках успешно применяют бензодиазепины или физостигмин (гл. А13). При умерен-

ной гипертермии обычно помогают процедуры, усиливающие испарение, при тяжелой гипертермии следует погрузить больного в ванну со льдом. Чтобы избежать токсического повреждения почек миоглобином, проводят инфузионную терапию и вводят препараты для ощелачивания мочи.

Блокада быстрых натриевых каналов, вызванная дифенгидрамином (такое же действие оказывают антиаритмические средства класса Ia), может привести к тахикардиям с широкими комплексами QRS, сходными с таковыми при передозировке трициклических антидепрессантов (гл. 61 и 71). Гипертонический раствор бикарбоната натрия устраняет вызванные дифенгидрамином нарушения проводимости. Антиаритмические средства классов Ia, Ic и III противопоказаны.

Физостигмин может устранить как центральные, так и вегетативные проявления антихолинергического синдрома. В одном исследовании его эффективность оказалась выше, чем бензодиазепинов. Физостигмин противопоказан при широких комплексах QRS и при бронхиальной астме. Препарат вводят в/в медленно (в течение 2—5 мин), взрослым в дозе 1—2 мг, детям — 0,02 мг/кг, непрерывно следят за основными физиологическими показателями, дыханием и насыщением крови кислородом с помощью пульс-оксиметрии. Через 5—10 мин, если улучшение не наступило, но и не появились холинергические симптомы (слюнотечение, обильное потоотделение, брадикардия, слезотечение, непроизвольное мочеиспускание или дефекация), начальную дозу можно ввести повторно. Если для улучшения состояния больного был применен физостигмин, то может потребоваться повторное его введение каждые 30—60 мин.

H_2-блокаторы

При передозировке H_2-блокаторов назначают активированный уголь в дозе 1 г/кг внутрь, если есть подозрение на одновременный прием других средств, концентрация которых на фоне H_2-блокаторов может возрасти.

СОСУДОСУЖИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА ОТ НАСМОРКА

Историческая справка. Эпидемиология

Сосудосуживающие средства от насморка — это симпатомиметики, которые путем стимуляции α-адренорецепторов вызывают сужение сосудов, уменьшают отек слизистой и облегчают носовое дыхание. Эфедрин — первый представитель препаратов этого класса, получают из растений рода Эфедра (Ephedra spp.). Он применялся в Китае в течение 2000 лет, прежде чем вошел в западную медицину в 1924 г. Фенилэфрин применяется с 1930-х гг. С тех пор для местного лечения насморка было синтезировано также несколько производных имидазо-

лина. Некоторые люди употребляют стимуляторы, содержащие эфедрин, в качестве наркотика, а продукты на основе эфедрина и кофеина могут продаваться под названием «травяной экстази».

Фармакодинамика и фармакокинетика

Сосудосуживающие средства от насморка действуют при приеме внутрь или местно. Они быстро всасываются из ЖКТ, максимальная сывороточная концентрация достигается через 2—4 ч после употребления. Фенилэфрин, псевдоэфедрин, эфедрин и фенилпропаноламин уменьшают заложенность носа, стимулируя α-адренорецепторы, расположенные на гладких мышцах сосудов. В результате расширенные артериолы сужаются и приток крови к отечным сосудам носа уменьшается.

Производные имидазолина обычно применяют только местно для глаз или для носа. Чаще всего используют оксиметазолин, тетризолин и нафазолин. Сосудосуживающее действие этих препаратов также обусловлено стимуляцией α-адренорецепторов. К тому же они обладают высоким сродством к имидазолиновым рецепторам, расположенным в ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга и в некоторых периферических тканях. Стимуляция имидазолиновых рецепторов оказывает симпатолитическое действие, которое проявляется брадикардией и гипотензией. Оксиметазолин — единственное средство этой группы с продолжительностью действия более 8 ч; действие остальных препаратов ограничивается примерно 4 ч. $T_{1/2}$ составляет 2—4 ч.

Клиническая картина

При передозировке сосудосуживающих средств от насморка у большинства больных появляются симптомы возбуждения ЦНС, артериальная гипертония, тахикардия (или рефлекторная брадикардия в ответ на гипертонию, вызванную симпатомиметиками, лишенными, в отличие от производных имидазолина, симпатолитической активности). Чаще всего при развитии тяжелой интоксикации первым симптомом является головная боль. Нередко случаются и хорошо описаны гипертоническая энцефалопатия и внутричерепное кровоизлияние. К тяжелым сердечно-сосудистым расстройствам относятся также инфаркт миокарда, резкая брадикардия, предсердные и желудочковые аритмии и ишемия кишечника.

При приеме внутрь больших доз производных имидазолина, являющихся мощными стимуляторами центральных и периферических α_2-адренорецепторов и имидазолиновых рецепторов, возможны угнетение ЦНС, артериальная гипотония, брадикардия и угнетение дыхания. Дети особенно чувствительны к токсическому действию этих препаратов.

Лечение

При сильном возбуждении, эпилептических припадках, тахикардии, артериальной гипертонии и психозе прежде всего дают кислород и вво-

дят бензодиазепины в/в, дозу быстро повышают до достижения эффекта. Если артериальная гипертония сохраняется или наблюдается стенокардия, применяют α-адреноблокатор фентоламин или нитропруссид натрия — вазодилататор, расширяющий и артериолы, и вены. У больных с очаговой неврологической симптоматикой или неврологическими и психическими нарушениями следует заподозрить геморрагический инсульт. Им проводят КТ головы без контрастирования с последующей, при наличии показаний, люмбальной пункцией.

Для удаления препарата из ЖКТ, как правило, достаточно однократного приема активированного угля в дозе 1 г/кг, при употреблении внутрь больших доз можно выполнить промывание желудка.

Желудочковые аритмии, вызванные препаратами от насморка, можно лечить стандартными дозами лидокаина или амиодарона. При передозировке фенилпропаноламина может возникнуть артериальная гипертония с рефлекторными брадикардией и АВ-блокадой. Атропин следует применять с осторожностью, так как он может вызвать опасное повышение АД после устранения брадикардии. Поэтому лучше использовать фентоламин или нитропруссид натрия, так как нормализация АД устраняет и рефлекторную брадикардию. Артериальная гипертония, вызванная производными имидазолина, редко требует лечения. В тяжелых случаях можно применить α-адреноблокаторы короткого действия, например фентоламин.

Глава А13
Физостигмин



Историческая справка

История применения физостигмина восходит к глубокой древности, когда в Нигерии, в Старом Калабаре, вожди племени Эфик использовали содержащие это вещество «судилищные бобы» для проверки виновности подсудимого. Много лет спустя (в XIX веке) физостигмин, действующее вещество калабарских бобов, сыграл важную роль в открытии и изучении биологической активности ацетилхолина, развитии теории химической передачи нервного импульса, определении местонахождения холинергических нервов, развитии представления об антагонизме фармакологических средств, фармакокинетике ингибиторов ферментов и изучении гематоэнцефалического барьера.

Фармакодинамика

Так же как и ацетилхолин, физостигмин является субстратом холинэстераз: АХЭ и псевдохолинэстеразы. Подобно ацетилхолину, физостигмин ковалентно связывается и образует комплекс с холинэстеразами. Затем так называемая уходящая группа (холин у ацетилхолина) отщепляется, а оставшийся ацетилированный (для ацетилхолина) или карбамоилированный (для физостигмина) фермент гидролизуется, при этом активность холинэстеразы восстанавливается и высвобождается ацетильная или карбамоильная группа. Ацетилхолин гидролизуется очень быстро — одна его молекула расщепляется за 150 мкс. Гидролиз же карбамоилированного фермента происходит гораздо медленнее (его $T_{1/2}$ составляет 15—30 мин).

Фармакокинетика

Физостигмин плохо всасывается при приеме внутрь, его биодоступность составляет лишь 5—12%. При в/в введении объем распределения составляет 2,4 ± 0,6 л/кг, $T_{1/2}$ — 16,4 ± 3,2 мин, максимальная сывороточная концентрация — 3 ± 0,5 нг/мл, клиренс — 0,1 л/мин/кг. Сывороточная концентрация физостигмина подвержена индивидуальным колебаниям: у разных больных она может различаться в 3 раза. Активность псевдохолинэстеразы начинает снижаться через 2 мин после начала в/в введения физостигмина, $T_{1/2}$ ее снижения составляет 83,7 ± 5,2 мин, а полное восстановление происходит через 3 ч после прекращения введения физостигмина. Таким образом, эффект снижения активности псевдохолинэстеразы сохраняется в 5 раз дольше, чем $T_{1/2}$ физостигмина.

Применение

Поскольку физостигмин обладает стимулирующим действием на ЦНС, в 1970-х гг. его применяли для устранения токсического действия на ЦНС как холинолитиков, так и множества других веществ. Сообщалось, что физостигмин эффективен при отравлениях более чем 600 ксенобиотиками. Однако вскоре были выявлены и его серьезные побочные эффекты: появились сообщения об асистолии при введении препарата больным с передозировкой трициклических антидепрессантов. В связи с этим показания к физостигмину были пересмотрены. Выяснилось, что риск его применения при отравлении средствами, не оказывающими антихолинергического действия, превышает пользу. Напротив, при отравлении холинолитиками польза применения физостигмина очевидна. В таких случаях физостигмин эффективнее бензодиазепинов устраняет возбуждение и спутанность сознания, а также ускоряет время выздоровления.

Показания

Физостигмин показан при наличии центральных и вегетативных проявлений антихолинергического синдрома в отсутствие широких комплексов QRS и удлинения QTc. Вегетативные симптомы антихолинергического синдрома включают сухость кожи и слизистых, покраснение лица, мидриаз, гипертермию, снижение кишечных шумов и тахикардию. К центральным проявлениям относят возбуждение, спутанность сознания, галлюцинации, эпилептические припадки и кому. Физостигмин относительно противопоказан при бронхиальной астме, заболеваниях периферических сосудов, кишечной непроходимости, обструкции мочевых путей, блокаде ножек пучка Гиса и АВ-блокаде.

Побочные эффекты

Передозировка физостигмина приводит к накоплению ацетилхолина в центральных и периферических холинергических синапсах (в ЦНС, скелетных мышцах, вегетативных ганглиях, надпочечниках). Мускариновые эффекты включают усиление сокращений гладких мышц и секреции желез бронхов, ЖКТ, мочеполовой системы, снижение тонуса гладких мышц большинства сосудов. При низких дозах физостигмина преобладает стимуляция N-холинорецепторов, при высоких — их блокада. Так, избыток ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах сначала вызывает фасцикуляции, затем слабость и паралич. Центральные эффекты включают тревожность, дурноту, тремор, спутанность сознания, атаксию, кому, эпилептические припадки. При передозировке физостигмина вводят атропин в/в медленно для устранения бронхоспазма и бронхореи и проводят симптоматическую терапию, включая, при необходимости, ИВЛ.

Способ применения и дозы

Физостигмин вводят в/в медленно (в течение 2—5 мин), взрослым в дозе 1—2 мг, детям — 0,02 мг/кг. Обычно препарат начинает действовать через несколько минут. Через 10—15 мин, если улучшение не наступило, но и не появились холинергические симптомы, дозу можно ввести повторно. Хотя в большинстве случаев общей дозы 4 мг, разделенной на несколько приемов, достаточно, существуют значительные индивидуальные различия. Быстрое введение может вызвать брадикардию, слюнотечение, приводящее к затрудненному дыханию, и, возможно, эпилептические припадки. На случай передозировки под рукой всегда должен быть атропин, который вводится в несколько приемов до достижения эффекта. Часто рекомендуют дозу, составляющую половину дозы физостигмина.

Лекарственные формы

Физостигмин выпускается в виде раствора для инъекций в ампулах по 2 мл, содержащих 1 мг/мл физостигмина салицилата. Содержит бисульфит натрия и бензиловый спирт.

Глава 51

Противомигренозные средства

Мигрень — это нейрогенное сосудистое расстройство, основным симптомом которого является головная боль. Приступ мигрени часто провоцируется какими-либо пусковыми факторами, может начинаться с ауры и сопровождаться разнообразной симптоматикой — например, зрительными расстройствами, аллодинией, рвотой, учащенным мочеиспусканием. Для борьбы с мигренью применяют препараты, предупреждающие или купирующие приступ (табл. 51.1).

Ранее основными противомигренозными препаратами были алкалоиды спорыньи, однако в настоящее время их практически заменили триптаны.

Таблица 51.1. Средства, применяемые при мигрени

Предупреждение приступа[a]	Купирование приступа[a]
Антагонисты кальция	Алкалоиды спорыньи
Белокопытник	Аспирин
Бета-адреноблокаторы	Буталбитал
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов	Вальпроевая кислота (в/в)
Ботулотоксин А	Глюкокортикоиды
Вальпроевая кислота	Изометептен + дихлоралфеназон + парацетамол (мидрин)
Габапентин	Кислород
Ингибиторы МАО	Кофеин
Ламотригин	Лидокаин (интраназально)
Леветирацетам	Магний (в/в)
Магний (внутрь)	Наркотические анальгетики
Пизотифен	НПВС
Пиретрум девичий	Парацетамол
Рибофлавин	Противорвотные
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Транквилизаторы и снотворные
Топирамат	Триптаны
Трициклические антидепрессанты	
Убидекаренон	
Флунаризин	

[a] Разделение препаратов на эти две группы условно, поскольку одни и те же средства могут использоваться как для профилактики, так и для устранения приступа мигрени.

АЛКАЛОИДЫ СПОРЫНЬИ

Историческая справка. Эпидемиология

Спорынья (Claviceps purpurea) — это грибок, паразитирующий на ржи и других зерновых культурах. Он вырабатывает ряд веществ, таких как эрготамин, гистамин, тирамин, изомиламин, ацетилхолин, а также ацетальдегид. В ассирийских письменах IX века до н. э. можно найти упоминание о заражении зерна, предположительно спорыньей. В IV веке до н. э. была описана зараженная трава, которая вызывала прерывание беременности, а порой приводила к смерти беременных. В средние века в литературе появились описания эпидемий гангрены конечностей с их мумификацией. Заболевание называлось «антонов огонь» (по имени святого Антония), потому что почерневшие края были похожи на следы от ожога, а заболевшие жаловались на чувство сильного жжения. Сообщалось о самопроизвольных абортах и о развитии эпилептических припадков у заболевших. Уже в 1582 г. повивальные бабки использовали спорынью для родовспоможения. С 1950 г. клиническое применение производных спорыньи было в значительной мере ограничено лечением головных болей сосудистого генеза. Эргометрин и метилэргометрин используются при послеродовой атонии матки и связанном с ней послеродовом кровотечении. Некоторые производные спорыньи применяются как ноотропные препараты, при ортостатической гипотонии и для подавления секреции пролактина.

Фармакодинамика и фармакокинетика

Производные спорыньи можно разделить на три группы: аминовые алкалоиды, аминокислотные алкалоиды и дигидропроизводные аминокислотных алкалоидов. Фармакокинетика алкалоидов спорыньи хорошо изучена в контролируемых испытаниях на добровольцах (табл. 51.2), но их токсикокинетика известна гораздо меньше. Алкалоиды спорыньи оказывают как центральные, так и периферические эффекты (табл. 51.3). В ЦНС алкалоиды спорыньи стимулируют серотониновые рецепторы, усиливают эффекты серотонина, блокируют обратный захват серотонина в нейронах и обладают центральной симпатолитической активностью. На периферии эрготамин действует как частичный агонист α-адренорецепторов либо как блокатор адренорецепторов, дофаминовых и серотониновых рецепторов. Он может оказывать также прямой сосудосуживающий эффект на артериолы.

Клиническая картина

При передозировке алкалоидов спорыньи возникает синдром, называемый эрготизмом. Он проявляется интенсивным жжением в конечностях, пузырьковыми высыпаниями с геморрагическим содержимым, зудом, ощущением ползания насекомых, тошнотой, рвотой, в тя-

Таблица 51.2. Фармакокинетика алкалоидов спорыньи

Препарат	$T_{1/2}$, ч	Продолжительность действия, ч	Биодоступность	Элиминация
Эрготамин	2 (1,4—6,2)	22 (в/в)	100% (в/в) 47% (в/м) < 5% (внутрь)	Метаболизируется в печени, выводится с желчью
Дигидроэрготамин	2,4	3—4 (в/м)	100% (в/м) 40% (интраназально) < 5% (внутрь)	Метаболизируется в печени, выводится с желчью
Эргометрин	1,9	3	—	Метаболизируется в печени
Метилэргометрин	1,4—2	3	78% (в/м) 60% (внутрь)	Метаболизируется в печени
Метисергид	1 (внутрь)	—	13% (внутрь)	Метаболизируется в печени до метилэргометрина

желых случаях — гангреной (табл. 51.4). Иногда возникают головная боль, фиксированное сужение зрачков, галлюцинации, спутанность сознания, ишемия и инфаркт мозга и судороги (судорожная форма эрготизма). Хронический эрготизм часто проявляется ишемией стоп, хотя нередко наблюдается ишемия мозга, кишечника, сердца и почек.

Особый синдром, иногда называемый эрготаминизмом, вызывается эрготамином. Наиболее характерны симптомы сосудистой недостаточности в конечностях — похолодание, боль в состоянии покоя, онемение, цианоз, перемежающаяся хромота. Центральные нарушения наблюдаются редко. При острой передозировке эрготамина в течение 4 ч развиваются беспокойство, возбуждение, тошнота и рвота, но признаков спазма периферических сосудов в первые 24 ч может не быть.

У больных с хроническим эрготизмом при ангиографии выявляется сегментарный спазм дистальных сосудов с усилением коллатерального кровотока. Возможно снижение коронарного, почечного, мозгового, глазного и мезентериального кровотока, а также кровотока в сосудах конечностей. Развивается брадикардия. Полагают, что она имеет барорефлекторное происхождение, хотя определенную роль могут играть снижение симпатического тонуса, повышение парасимпатического тонуса и прямое поражение миокарда.

Лечение

Лечение зависит от клинической картины. Промывание желудка не рекомендуется, поскольку, с одной стороны, при остром отравлении часто возникает самопроизвольная рвота, с другой — имеется риск эпи-

Таблица 51.3. Фармакодинамика алкалоидов спорыньи

Препарат	Серотониновые рецепторы	Дофаминовые рецепторы	Альфа-адренорецепторы
Эрготамин (аминокислотный алкалоид)	Сосуды: частичный агонист. Гладкие мышцы: неизбирательный блокатор. ЦНС: слабый стимулятор или блокатор	ЦНС: сильное рвотное действие	Сосуды: частичный агонист или блокатор. Гладкие мышцы: частичный агонист или блокатор. ЦНС: блокатор. Периферическая нервная система: блокатор
Бромокриптин (аминокислотный алкалоид)	Слабый блокатор	ЦНС: частичный агонист или блокатор; подавление секреции пролактина; умеренное рвотное действие	Сосуды: блокатор
Дигидроэрготамин (аминокислотный алкалоид, дигидропроизводное)	Гладкие мышцы: частичный агонист или блокатор. ЦНС: стимулятор в латеральном коленчатом теле	ЦНС: слабое рвотное действие. Симпатические ганглии: блокатор	Сосуды: частичный агонист (вены); блокатор (артерии). Гладкие мышцы: блокатор. Центральная и периферическая нервная система: блокатор
Эргометрин и метилэргометрин (аминовые алкалоиды)	Гладкие мышцы: сильные блокаторы. Сосуды: стимуляторы в сосудах пуповины и плаценты. ЦНС: частичные агонисты или блокаторы	ЦНС: умеренное рвотное действие; слабое подавление секреции пролактина; частичный агонист или блокатор. Сосуды: слабый блокатор	Сосуды: частичный агонист
Метисергид (аминовый алкалоид)	Сосуды: частичный агонист. ЦНС: сильный блокатор	—	—

Peroutka SJ: Drugs effective in the therapy of migraine. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al, eds: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp. 491—496.

Таблица 51.4. Симптомы эрготизма

Центральные эффекты	Периферические эффекты
Возбуждение	Артериальная гипертония
Галлюцинации	Брадикардия
Головная боль	**Ишемические нарушения**
Подергивание лица	
Судороги	Гангрена
Тошнота, рвота	Геморрагические везикулы и пузыри на коже
Фиксированное сужение зрачков	Инфаркт кишечника
	Инфаркт миокарда
	Инфаркт почки
	Ишемия мозга, ишемический инсульт
	Стенокардия

лептических припадков. В случае острого отравления как можно раньше дают активированный уголь. При рвоте перед его приемом назначают метоклопрамид или блокаторы 5-HT_3-рецепторов, например ондансетрон. В легких случаях, при слабо выраженных болях в конечностях, достаточно введения жидкостей и обезболивания. При более тяжелой ишемии показано в/в введение вазодилататоров — нитропруссида натрия, нитроглицерина, фентоламина. При умеренном спазме сосудов используют также празозин, каптоприл и нифедипин. Для профилактики тромбообразования назначают гепарин, глюкокортикоиды и низкомолекулярные декстраны. Для удаления больших тромбов может потребоваться артериотомия. При эпилептических припадках и галлюцинациях применяют бензодиазепины.

ТРИПТАНЫ

В настоящее время используют наратриптан, суматриптан, золмитриптан, ризатриптан, элетриптан, алмотриптан и фроватриптан (табл. 51.5).

Фармакодинамика и фармакокинетика

Все триптаны — это прежде всего стимуляторы 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D}-рецепторов и в меньшей степени — 5-HT_{1A}- и 5-HT_{1F}-рецепторов. Триптаны подавляют также нейрогенное воспаление твердой мозговой оболочки, предотвращая высвобождение сосудорасширяющих нейропептидов из окончаний тройничного нерва. На периферии триптаны вызывают спазм сосудов, обусловленный стимуляцией 5-HT_{1B}-рецепторов. Все известные триптаны имеют одинаковую фармакодинамику, но различаются по фармакокинетике (табл. 51.5).

Таблица 51.5. Фармакокинетика триптанов

Препарат	$T_{1/2}$, ч	Продолжительность действия, ч	Липофильность	Биодоступность, %	Элиминация
Алмотриптан	3—3,7	24	Неизвестна	70—80	Метаболизируется изоферментами IID6 (при приеме внутрь) и IIIA4 цитохрома P450, в меньшей степени — MAO A
Золмитриптан	1,5—3,6	18	Умеренная	40—49	Метаболизируется изоферментом IA2 цитохрома P450, в меньшей степени — MAO A
Наратриптан	4,5—6,6	Неизвестна	Высокая	63—74	Метаболизируется цитохромом P450, выводится почками
Ризатриптан	1,8—3	25	Умеренная	40—45	Метаболизируется MAO A
Суматриптан	2—2,5	4	Низкая	14 (внутрь) 96 (п/к)	Метаболизируется MAO A
Фроватриптан	25	24	Низкая	24—30	Метаболизируется изоферментом IA2 цитохрома P450, выводится почками
Элетриптан	3,6—6,9	14—16	Высокая	50	Метаболизируется изоферментом IIIA4 цитохрома P450

Клиническая картина

При правильном применении побочные эффекты триптанов минимальны. Возможны тошнота, рвота, диспепсия, приливы, парестезия. Наиболее серьезные побочные эффекты обусловлены спазмом сосудов. Чувство тяжести в груди наблюдается у 15% больных, принимающих суматриптан. Обычно оно не обусловлено ишемией миокарда, но случаи развития ишемии или инфаркта миокарда достоверно описаны. Боль в груди внесердечного происхождения может быть следствием эзофагоспазма. Возможно развитие инфаркта почки (рис. 51.1) и ишемического колита. Описаны редкие случаи преходящей ишемии мозга, ишемического и геморрагического инсультов.



Рисунок 51.1. Инфаркт правой почки после приема ризатриптана.

Лечение

Методы очищения ЖКТ бесполезны при п/к введении, но эффективны в случае передозировки при приеме внутрь. Как правило, достаточно однократного приема активированного угля, промывание желудка обычно не требуется.

При спазме сосудов и ишемии применяют вазодилататоры в/в (нитропруссид натрия, нитроглицерин, α-адреноблокатор фентоламин) или антагонисты кальция. При развитии инфаркта миокарда на фоне приема суматриптана назначают аспирин, гепарин, морфин, нитроглицерин в/в.

ИЗОМЕТЕПТЕН

Изометептен — это препарат с умеренным сосудосуживающим действием, который входит в состав комбинированного лекарственного средства мидрина, содержащего также дихлоралфеназон и парацетамол. Изометептен обладает непрямым симпатолитическим действием, а также, в меньшей степени, прямым α-адреностимулирующим действием на периферические сосуды. Описан спазм церебральных сосудов после приема больших доз изометептена и суматриптана и даже после приема терапевтической дозы изометептена. Лечение вызванного изометептеном спазма сосудов включает прекращение приема препарата и назначение антагонистов кальция или вазодилататоров (нитропруссида натрия, нитроглицерина, фентоламина).

Глава 52

Противоопухолевые средства

Большинство противоопухолевых средств относятся к алкилирующим средствам, антиметаболитам, митотическим ядам или противоопухолевым антибиотикам (табл. 52.1). Передозировки этих препаратов редки, но из-за узкого терапевтического диапазона очень опасны. Анализ 2819 рецептов, поступивших в аптечный киоск, показал, что 93 из них (3%) содержали по меньшей мере 1 ошибку в схеме приема. Из них 3 были расценены как смертельно опасные, 13 как серьезные, 5 как существенные и 72 как небольшие.

Таблица 52.1. Противоопухолевые средства и их побочные эффекты

Класс	Препараты	Побочные эффекты
Алкилирующие средства	Бусульфан	Гиперпигментация кожи, пневмосклероз, гиперурикемия
	Дакарбазин	Артериальная гипотония, гепатотоксичность, гриппоподобный синдром
	Мелфалан	Пневмосклероз
	Производные азотистого иприта	
	Хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, хлорметин	Геморрагический цистит, энцефалопатия, пневмосклероз
	Производные нитрозомочевины	
	Кармустин, ломустин, семустин	Пневмосклероз, гепатотоксичность, нефротоксичность
	Препараты платины	
	Цисплатин	Нефротоксичность, полинейропатия, гипомагниемия, гипокальциемия, гипонатриемия, ототоксичность
	Карбоплатин, ипроплатин	Угнетение кроветворения, гипомагниемия, гипокальциемия, гипонатриемия
	Прокарбазин	Ингибитор МАО

Таблица 52.1 (окончание). Противоопухолевые средства и их побочные эффекты

Класс	Препараты	Побочные эффекты
Антиметаболиты	Метотрексат	Поражение слизистых, тошнота, понос, гепатотоксичность
	Аналоги пуринов	
	Флударабин	Энцефалопатия, мышечная слабость
	Меркаптопурин	Гиперурикемия, панкреатит
	Пентостатин	Гепатотоксичность, холестаз
	Тиогуанин	Гиперурикемия
	Аналоги пиримидинов	
	Цитарабин	Синдром острого повреждения легких, нейропатия, мозжечковая атаксия
	Фторурацил	Кардиогенный шок, дилатационная кардиомиопатия, нейропатия, мозжечковая атаксия
Митотические яды	Эпиподофиллотоксины	
	Этопозид, тенипозид	Сердечная недостаточность, артериальная гипотония
	Паклитаксел	Перфорация желудка или кишечника, полинейропатия, аритмии
	Алкалоиды розового барвинка	
	Винбластин, винкристин, виндезин	Полинейропатия, гипонатриемия
Противоопухолевые антибиотики	Антрациклины	
	Даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин	Дилатационная кардиомиопатия
	Блеомицин	Пневмосклероз
	Дактиномицин	Гепатотоксичность
	Пликамицин	Приливы
	Митомицин	Гемолитико-уремический синдром
	Митоксантрон	Дилатационная кардиомиопатия
Ферменты	Аспарагиназа	Аллергические реакции, панкреатит

МЕТОТРЕКСАТ

Фармакодинамика и фармакокинетика

Метотрексат — важный компонент химиотерапии многих опухолей. Кроме того, благодаря иммуносупрессивным свойствам его используют при ревматоидном артрите, трансплантации внутренних органов, псориазе, трофобластической болезни и для прерывания беременности. Его терапевтическое и токсическое действие обусловлено способностью ингибировать дигидрофолатредуктазу и тимидилатсинтазу, нарушая синтез ДНК и РНК (рис. 52.1). При этом снижается продукция фолатов, необходимых для синтеза нуклеотидов. Биодоступность метотрексата ограничена насыщением его транспортных систем в кишечнике. При приеме внутрь в дозе до 30 мг/м^2 метотрексат всасывается на 90%, а 80 мг/м^2 — лишь на 10—20%. В/в его можно вводить без фолината кальция в дозе до 100 мг/м^2, а с фолинатом кальция — до 2—3 г/м^2. Доза 1000 мг/м^2 без фолината кальция считается смертельной. Метотрексат выделяется в неизменном виде с мочой посредством как клубочковой фильтрации, так и канальцевой секреции.

Клиническая картина

К проявлениям токсического действия метотрексата относятся стоматит, эзофагит, почечная недостаточность, угнетение кроветворения, гепатит и неврологическая симптоматика. Чаще всего наблюдаются

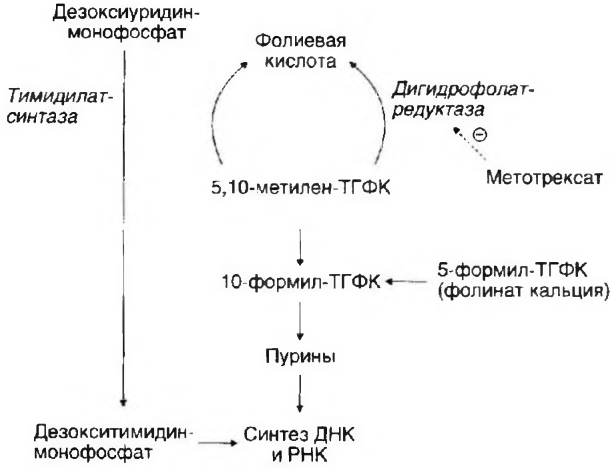


Рисунок 52.1. Механизм действия метотрексата. Этот препарат ингибирует дигидрофолатредуктазу, необходимую для синтеза ДНК и РНК. Фолинат кальция позволяет обойти этот метаболический блок. ТГФК — тетрагидрофолиевая кислота.

повышение активности аминотрансфераз (81%), тошнота и рвота (66%), поражение слизистых (33%) и кожи (18%), лейкопения (11%), тромбоцитопения (9%) и повышение уровня креатинина (7%).

Тошнота и рвота появляются через 2—4 ч после введения высоких доз метотрексата (> 1000 мг/м^2) и длятся около 6—12 ч. Поражение слизистых обычно развивается через 1—2 нед после начала лечения и проявляется стоматитом и поносом, которые длятся 4—7 сут. Панцитопения обычно возникает в первые 2 нед после введения метотрексата. Наиболее опасны неврологические осложнения высокодозной терапии и интратекального введения препарата. Они проявляются парезами (гемипарезом, парапарезом, тетрапарезом), эпилептическими припадками и нарушениями рефлексов, возникающими в первые часы или дни после начала лечения. Симптоматику, развившуюся в первые 12 ч (лихорадка, менингизм, цитоз и повышение уровня белка в СМЖ), связывают с химическим арахноидитом.

Лечение

Поскольку метотрексат адсорбируется активированным углем, последний при передозировке форм для приема внутрь должен назначаться как можно раньше. Многократное введение активированного угля в сочетании с холестирамином значительно уменьшает $T_{1/2}$ метотрексата, прерывая его кишечно-печеночный кругооборот. Эти средства ускоряют элиминацию метотрексата и при его парентеральном введении и особенно эффективны при снижении его выведения почками. Для профилактики почечной недостаточности используют введение больших количеств жидкости и ощелачивание мочи (до pH 7—8) бикарбонатом натрия (гл. А6). В связи с риском угнетения кроветворения на 7, 10 и 14-й дни лечения проводят общий анализ крови.

Фолинат кальция (кальциевая соль 5-формил-тетрагидрофолиевой кислоты) значительно снижает токсическое действие метотрексата на кроветворение и ЖКТ. Фолинат кальция добавляют к метотрексату в дозах, зависящих от схемы химиотерапии. Он показан также всем больным с передозировкой метотрексата, хотя наиболее эффективен в течение 1-го часа после передозировки. В таких случаях фолинат кальция вводят в дозе 100 мг/м^2 в/в каждые 3—6 ч (гл. А14), пока сывороточная концентрация метотрексата не станет ниже 0,01 мкмоль/л. При угнетении кроветворения фолинат кальция продолжают вводить независимо от сывороточной концентрации метотрексата до восстановления функции костного мозга.

Глутаматкарбоксипептидаза инактивирует метотрексат путем отщепления глутамата. Сывороточная концентрация метотрексата падает уже на 1-м часу после введения глутаматкарбоксипептидазы. Препарат проходит сейчас клинические испытания в Национальном институте рака у больных с высокой сывороточной концентрацией метотрексата (10 мкмоль/л и выше через 42 ч после введения) и передозировкой пре-

парата, вводимого интратекально (100 мг и более). Так как этот фермент не проникает в клетки, лечение им не отменяет необходимости назначения фолината кальция и тимидина. В клинических испытаниях глутаматкарбоксипептидазу вводят в/в в дозе 50 ед/кг. Если сывороточная концентрация метотрексата остается выше 1 мкмоль/л, может потребоваться повторное введение.

Еще одним антидотом метотрексата служит тимидин. Он также проходит клинические испытания в Национальном институте рака у больных с высокой сывороточной концентрацией метотрексата и тяжелыми побочными эффектами (поражением слизистых, нейтропенией, тромбоцитопенией, печеночной недостаточностью). В этих испытаниях тимидин назначают в дозе 8 г/м^2/сут в/в вместе с фолинатом кальция и глутаматкарбоксипептидазой.

Исследования in vitro показали, что токсическое действие метотрексата в сывороточной концентрации 100 мкмоль/л не устраняется фолинатом кальция даже в сывороточной концентрации 1000 мкмоль/л. Поэтому больным с высоким риском токсичности, в том числе с высокой (выше 100 мкмоль/л) сывороточной концентрацией метотрексата показано экстракорпоральное очищение крови, несмотря на терапию фолинатом кальция. Описано успешное удаление более половины метотрексата у четырех больных с нарушенным клиренсом препарата, получающих высокодозную химиотерапию, при помощи гемосорбции на активированном угле. Гемодиализ через высокопроницаемую мембрану обеспечивает клиренс метотрексата, сопоставимый с таковым при нормальной функции почек. Хотя гемосорбция в таких случаях предпочтительна, в отсутствие выбора можно прибегнуть к гемодиализу, тем более что он позволяет скорректировать вызванные почечной недостаточностью водно-электролитные нарушения.

При панцитопении на фоне передозировки метотрексата возможно назначение молграмостима в дозе 5 мкг/кг/сут в/в или п/к до начала восстановления числа лейкоцитов.

ВИНКРИСТИН И ВИНБЛАСТИН

Фармакодинамика

Винкристин и винбластин используют при лейкозах, лимфомах и некоторых солидных опухолях. По механизму действия они сходны с подофиллотоксином, колхицином и таксанами (паклитакселом, доцетакселом). Эти средства препятствуют сборке микротрубочек из молекул тубулина, нарушая их полимеризацию или деполимеризацию (для митоза равно необходимы оба процесса).

По данным литературы, передозировка винкристина встречается чаще, чем других противоопухолевых средств: помимо неправильного назначения дозы и пути введения наблюдаются также ошибки, обу-

словленные существованием двух различных расфасовок винкристина и путаницей его с винбластином.

Клиническая картина

Винкристин более нейротоксичен, чем винбластин, но его действие на кроветворение слабее. Снижение содержания форменных элементов крови начинается на первой неделе после введения винкристина и длится до 3 нед. Другие осложнения: поражение слизистых, центральные нарушения и синдром гиперсекреции АДГ. Вегетативные нарушения проявляются запорами, болью в животе и кишечной непроходимостью, возможна атония мочевого пузыря и изменения уровня АД. Описана также восходящая полинейропатия. Утрата рефлексов, наиболее ранний и характерный симптом винкристиновой нейропатии, достигает максимума через 17 сут после однократного введения большой дозы.

Лечение

Больные, получившие по ошибке большую дозу винкристина в/в, должны быть госпитализированы и подключены на 2—3 сут к кардиомонитору. Врачи должны быть готовы к появлению эпилептических припадков, аритмий и колебаний АД; профилактически можно назначить фенобарбитал и бензодиазепины. Для снижения АД используют антагонисты кальция (нифедипин и амлодипин). Показатели крови контролируют ежедневно, для лечения нейтропении можно использовать филграстим.

Если за время наблюдения клиническая симптоматика не появилась, больного выписывают, но продолжают следить за показателями крови и признаками синдрома гиперсекреции АДГ. Симптоматика острого отравления обычно длится 3—7 сут, неврологическая симптоматика может сохраняться месяцами. Парестезия и утрата ахиллова рефлекса уменьшаются на фоне приема глутаминовой кислоты (по 500 мг 3 раза в сутки внутрь). Восстановлению показателей крови и разрешению полинейропатии способствует назначение фолината кальция.

Ускорение элиминации

Активированный уголь не ускоряет выведение винкристина. Двум детям было с успехом проведено обменное переливание крови с двукратным замещением ОЦК. Взрослым можно провести плазмаферез.

АНТРАЦИКЛИНЫ

Фармакодинамика

К этой группе препаратов, выделяемых из бактерий рода Streptomyces, относят дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин, митомицин и пликамицин. Даунорубицин по показаниям близок к

доксорубицину, но при солидных опухолях (например, раке молочной железы) используется лишь последний. Антрациклины вклиниваются в ДНК и инактивируют топоизомеразу II.

Терапевтическое применение антрациклинов ограничивается кардиотоксичностью, которую связывают с образованием свободных радикалов.

Клиническая картина

Кардиотоксичность антрациклинов делят на острую и хроническую. Острая кардиотоксичность проявляется аритмиями, изменениями сегмента ST и зубца T, преходящим снижением фракции выброса (обычно в первые сутки); описаны также внезапная смерть, острый перикардит и острый миокардит с нарушениями проводимости и сердечной недостаточностью. Хроническая кардиотоксичность, возникающая при приеме достаточно большой общей дозы на фоне постоянного лечения, проявляется дилатационной кардиомиопатией с необратимой сердечной недостаточностью; летальность составляет 48%.

Антрациклины вызывают также поражение слизистых и угнетение кроветворения (преимущественно лейкопоэза). Эти осложнения обычно развиваются в первые 2 нед и проходят самостоятельно, их риск особенно высок при сниженном клиренсе антрациклинов (например, при печеночной недостаточности).

Описаны четыре случая передозировки митоксантрона. Десятикратная ошибка в дозе (100 мг/м^2 вместо 10 мг/м^2) сопровождалась ранним появлением рвоты, угнетением кроветворения и лихорадкой. У одного больного в ранние сроки выявлялось бессимптомное снижение сократимости миокарда. Трое других больных погибли от сердечной недостаточности 1—4 мес спустя.

Лечение

Антидотов нет, лечение носит симптоматический характер. Особое внимание уделяют кардиотоксичности и угнетению кроветворения. Всем больным исследуют уровень тропонина, фракцию выброса (в покое и при нагрузке) и делают рентгенографию грудной клетки. При острой сердечной недостаточности с переменным успехом используют фуросемид и дигоксин.

Дексразоксан представляет собой кардиопротектор, который снижает кардиотоксичность доксорубицина, связывая в клетках необходимое для образования свободных радикалов железо. В клинических испытаниях у больных, получавших дексразоксан, наблюдались меньшее снижение фракции выброса и менее выраженные гистологические изменения в миокарде. Его используют для профилактики кардиотоксичности у больных с общей дозой доксорубицина > 300 мг/м^2. Проходят испытания еще два кардиопротектора: амифостин и моногидроксиэтилрутозид.

Ускорение элиминации

Так как антрациклины в значительной степени связываются с белками и имеют большой объем распределения, их сложно удалить с помощью гемодиализа. Может быть эффективным раннее проведение гемосорбции.

ПРОИЗВОДНЫЕ АЗОТИСТОГО ИПРИТА

Фармакодинамика

К этой группе препаратов относят циклофосфамид, ифосфамид, хлорамбуцил, хлорметин и мелфалан. Их используют в качестве иммунодепрессантов (например, при коллагенозах и реакции «трансплантат против хозяина») и противоопухолевых средств. Действие этих препаратов обусловлено образованием промежуточных продуктов, которые связываются с нуклеофильными группами в ДНК, нарушая ее синтез.

Клиническая картина

Хлорамбуцил и ифосфамид приводят к образованию нейротоксичного хлорацетальдегида и могут вызывать нарушения сознания и эпилептические припадки как при передозировке, так и в терапевтических дозах. Большие эпилептические припадки и абсансы чаще вызываются хлорамбуцилом. Обычно они развиваются в первые 6 ч после приема и могут возобновляться в течение суток. Угнетение кроветворения наблюдается как при острой, так и при хронической передозировке и может развиться в поздние сроки (до 6 нед после приема). Показатели крови обычно восстанавливаются в течение недели после достижения минимума. Может потребоваться назначение филграстима. Акролеин — метаболит циклофосфамида и его аналога ифосфамида — вызывает геморрагический цистит.

Передозировка циклофосфамида приводит к очагам некроза в миокарде, аритмиям и смерти. Изменения на ЭКГ наблюдаются при дозе 120 мг/кг, а при дозах свыше 150 мг/кг развиваются миокардит и сердечная недостаточность, в том числе острая. К группе риска относятся больные старше 50 лет и те, кто получал ранее антрациклины.

Лечение

При острой передозировке хлорамбуцила показано очищение желудка и кишечника и наблюдение в течение 6 ч. Определяют активность печеночных ферментов и проводят анализ крови, последний повторяют еженедельно в течение месяца. Вызванную ифосфамидом энцефалопатию лечат в/в введением 50 мг метиленового синего в виде 1% раствора. При эпилептических припадках лучше использовать не фенитоин, а бензодиазепины и барбитураты. При упорной макрогематурии, вызванной циклофосфамидом или ифосфамидом, помогают электро-

коагуляция, системное введение вазопрессина, внутрипузырное введение нитрата серебра, формалина, препаратов простагландина $F_{2\alpha}$, а также повышение внутрипузырного давления. С профилактической целью используют введение больших количеств жидкости, частое опорожнение мочевого пузыря, введение месны в/в и ацетилцистеина в мочевой пузырь. Месну вводят в дозе 20% от дозы циклофосфамида или ифосфамида во время их введения и через 4 и 8 ч после его окончания.

ПРЕПАРАТЫ ПЛАТИНЫ

Фармакодинамика и фармакокинетика

К препаратам платины относят цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин. Эти средства образуют в ДНК внутри- и межцепочечные сшивки, вызывая в итоге разрывы ее нитей. Элиминация осуществляется преимущественно путем почечной экскреции, ее скорость подвержена большим колебаниям. У больных с СКФ < 30 мл/мин $T_{1/2}$ препаратов платины удлиняется.

Клиническая картина

Самые частые осложнения цисплатина — почечная недостаточность, снижение слуха и сенсорная нейропатия. Для цисплатина угнетение кроветворения несвойственно, но для карбоплатина и ипроплатина служит дозолимитирующим фактором. Показатели крови снижаются отсроченно, достигая минимума через 3—5 нед от начала лечения. Другие проявления передозировки: поражение нервной системы (включая нарушения слуха и зрения), поджелудочной железы и почек (чаще всего — необратимый некроз дистальных канальцев). Цисплатин иногда вызывает гипонатриемию, которую связывают с сольтеряющей нефропатией в результате поражения канальцев либо с синдромом гиперсекреции АДГ. Дозы свыше 200 мг/м^2 могут вызывать эпилептические припадки, энцефалопатию и необратимую сенсорную нейропатию; на первой неделе возможно также нарушение зрения, в частности в виде временной слепоты с последующей стойкой утратой цветового зрения. Восприятие звуков высокой частоты (> 2000 Гц) нарушается при дозах > 500 мг/м^2 через 2—3 сут после введения.

Лечение

Основные задачи лечения при передозировке цисплатина — сохранение функции почек и ускоренное выведение платины. Повышение диуреза и натрийуреза поддерживает цисплатин в неактивном анионном состоянии и снижает концентрацию платины в моче, уменьшая нефротоксичность. Для повышения диуреза до 1—3 мл/кг/ч проводят инфузию физиологического раствора с осмотическими средствами

(например, маннитолом) в течение 6—24 ч. Для профилактики нефротоксичности с успехом используют амифостин и тиосульфат натрия. Последний вводят в/в струйно в дозе 4 г/м^2, далее — путем постоянной инфузии в дозе 12 г/м^2 в течение 6 ч. Препарат помогает лишь в первые 1—2 ч после введения цисплатина.

Гемодиализ при передозировке цисплатина малоэффективен (видимо, из-за связывания препарата с белками). Он показан только больным с почечной недостаточностью. Описано успешное применение плазмафереза.

ПЕРЕДОЗИРОВКИ ИНТРАТЕКАЛЬНО ВВОДИМЫХ ПРЕПАРАТОВ

В литературе описаны случаи передозировки при интратекальном введении винкристина, метотрексата, доксорубицина, даунорубицина и цитарабина. Чаще всего такие ошибки связаны с тем, что препарат для в/в введения путают с препаратом для интратекального введения. Единственный шанс в таких случаях — максимально возможное выведение препарата. После обнаружения ошибки больного надо немедленно посадить (это значительно замедляет попадание препарата в желудочки мозга). Игла должна оставаться в месте прокола, чтобы удалить как можно больше спинномозговой жидкости. Так как продукция последней составляет 30 мл/ч, это можно сделать довольно быстро. После этого проводят замену спинномозговой жидкости на раствор Рингера с лактатом. Эту процедуру повторяют 2—3 раза с использованием количеств раствора, равных объему спинномозговой жидкости (у детей старше 3 лет он примерно такой же, как у взрослых, — около 120 мл). При больших передозировках вслед за этим проводят перфузию ликворопроводящих путей, вводя раствор через вентрикулостомическое отверстие, а выводя через катетер, введенный в поясничный прокол. К раствору Рингера с лактатом добавляют свежезамороженную плазму (15—25 мл на 1 л раствора), скорость введения — 150 мл/ч, длительность процедуры — 18—24 ч.

Если больному был введен винкристин, можно дополнительно назначить глутаминовую кислоту (10 г в/в в течение 24 ч, далее по 500 мг внутрь 3 раза в сутки), фолинат кальция (25 мг в/в каждые 6 ч) и пиридоксин (50 мг в/в каждые 8 ч). Лечение проводят в течение недели или до стабилизации неврологической симптоматики. При менингизме назначают дексаметазон, 4 мг/м^2 в/в каждые 6 ч.

Передозировка при интратекальном введении метотрексата довольно часта, поскольку он выпускается в растворах с различной концентрацией. Возможно развитие химического арахноидита, синдрома Гийена—Барре, эпилептических припадков и энцефалопатии. При припадках назначают фенобарбитал или бензодиазепины. Решающее значение имеет удаление метотрексата из СМЖ. При дозе метотрексата

меньше 100 мг и в первые 30—60 мин после введения достаточно провести удаление СМЖ. В более поздние сроки или при бóльших дозах метотрексата требуется замена спинномозговой жидкости на раствор Рингера с лактатом и, возможно, перфузия ликворопроводящих путей. Процедуры продолжают, пока концентрация метотрексата в спинномозговой жидкости не снизится до 100 мкмоль/л (максимальная концентрация при интратекальном введении 12 мг препарата). Хотя угнетение кроветворения при подобных передозировках не описано, показано в/в введение больших доз фолината кальция. Интратекально фолинат кальция не вводят из-за риска эпилептических припадков и смерти. Для профилактики нефротоксичности показано введение жидкости и ощелачивание мочи, для уменьшения явлений менингизма назначают дексаметазон в/в. Интратекальное введение глутаматкарбоксипептидазы резко ускоряет элиминацию метотрексата из СМЖ.

ПОПАДАНИЕ В ТКАНИ

Это одно из самых серьезных местных осложнений противоопухолевых средств. При их попадании в ткани могут возникать обширные некрозы кожи, мышц и сухожилий, приводящие к инвалидизации. Первые проявления — отек, боль и жжение, последнее может сохраняться часами. Через несколько дней в области поражения появляются гиперемия и инфильтрация, которые со временем либо разрешаются, либо заканчиваются некрозом и изъязвлением.

В отсутствие у медицинского персонала должного опыта риск этих осложнений возрастает примерно в 50 раз. Отягощающими факторами служат: 1) изменения сосудистой стенки (пожилой возраст, большое число венепункций, облучение области введения); 2) нарушения венозного или лимфатического оттока из-за сдавления опухолью, закупорки опухолевыми клетками или предшествующих операций; 3) введение препаратов в вены, проходящие над суставами, что повышает риск смещения иглы при движениях.

Исход местных осложнений определяется: 1) местом поражения (в таких бедных подкожной клетчаткой местах, как тыльная поверхность кисти, ладонная поверхность запястья, локтевая ямка, заживление идет плохо, а риск повреждения важных анатомических структур высок); 2) концентрацией раствора; 3) объемом попавшего в ткани раствора и временем воздействия; 4) типом препарата.

Лечение

Общие рекомендации при попадании препаратов в ткани и их обоснование приведены в табл. 52.2.

При подозрении на попадание препарата в ткани инфузию немедленно останавливают и сообщают врачу, записав название введенного препарата, его концентрацию и примерный объем. Катетер или иглу

Таблица 52.2. Действия при попадании противоопухолевых препаратов в ткани

	Мероприятие	Цель или механизм действия
Общие мероприятия	Прекратить инфузию, не вынимая катетер из вены	
	Отсосать попавший в ткани препарат через катетер	Уменьшает количество попавшего в ткани препарата
	Ввести в мягкие ткани через катетер физиологический раствор	
	Приложить холод на 1 ч, далее — каждые 8 ч в течение 3 сут	Ограничивает область поражения и уменьшает захват препарата клетками
	Придать конечности возвышенное положение и назначить анальгетики	Повышает отток крови, уменьшает отек и боль
Специальные мероприятия		
Антрациклины	Диметилсульфоксид (55— 99%). Нанести на место поражения и дать высохнуть. Повторять 3— 4 раза в сутки в течение 3—10 сут	Нейтрализует свободные радикалы
	Дексразоксан по 1000 мг/м^2/сут в/в в первые 2 сут, на 3-и сутки — 500 мг/м^2	Снижает образование свободных радикалов
Хлорметин	Инфильтрация места поражения тиосульфатом натрия (4 мл 10% тиосульфата натрия разводят в 6 мл воды для инъекций)	Останавливает процесс алкилирования
Митомицин	Диметилсульфоксид местно	Нейтрализует свободные радикалы
Алкалоиды розового барвинка и эпиподофиллотоксины	Гиалуронидаза — 150— 900 ед п/к или внутрикожно в место поражения	Разрушает гиалуроновую кислоту, усиливая всасывание препарата
	Сухое тепло	Усиливает всасывание препарата

оставляют в вене, чтобы удалить максимальный объем попавшего в ткани раствора и ввести антидот (если он существует). Количество вводимой местно гиалуронидазы составляет 150—900 ед, а ее концентрация определяется обширностью поражения. Если очаг невелик, используют концентрацию 150 ед/мл. При обширных поражениях раствор фермента для увеличения объема разводят в 10 раз. Если катетер

еще не удален, можно ввести 1 мл гиалуронидазы через него. Препарат нельзя вводить в воспаленные или пораженные опухолью ткани.

За очагом поражения наблюдают в течение недели; при сохраняющейся боли или начинающемся изъязвлении показана консультация хирурга.

Глава А14



Фолиевая кислота и фолинат кальция

Фармакодинамика

Фолиевая кислота — незаменимый водорастворимый витамин, назначаемый гораздо чаще, чем ее производные. После всасывания она восстанавливается дигидрофолатредуктазой в тетрагидрофолиевую кислоту, служащую акцептором одноуглеродных групп и предшественником нескольких активных производных, в том числе 5-формил-тетрагидрофолиевой кислоты (фолината кальция). Эти производные служат кофакторами многих реакций с переносом одноуглеродных групп, в частности — синтеза пуриновых нуклеотидов и тимидина, из которых строится ДНК.

Действие при передозировке метотрексата

Метотрексат обратимо (при физиологических значениях pH) связывается с активным центром дигидрофолатредуктазы, препятствуя восстановлению фолиевой кислоты в активные формы, необходимые, в частности, для синтеза тимидина. Фолинат кальция, будучи активной формой фолиевой кислоты, позволяет обойти вызванный метотрексатом метаболический блок. Сама же фолиевая кислота при передозировке метотрексата, разумеется, неэффективна.

Действие при отравлении метанолом

У крыс и обезьян на фоне дефицита фолатов снижается токсическая доза метанола. Назначение обезьянам фолатов ускоряет метаболизм муравьиной кислоты. Предварительное введение фолиевой кислоты или фолината кальция снижает сывороточную концентрацию муравьиной кислоты и уменьшает вызванный ею метаболический ацидоз, не влияя на элиминацию метанола.

Фармакокинетика фолината кальция

В норме концентрация фолатов в плазме составляет около 0,05 мкмоль/л. В исследовании у добровольцев биодоступность фолината кальция при приеме внутрь в дозе 20 мг составляла 100%, снижаясь до 78% при дозе 40 мг и до 31% при дозе 200 мг. При приеме 200 мг внутрь максимальная сывороточная концентрация препарата составляла 1,82 мкмоль/л (при приеме 20 мг — 0,66 мкмоль/л), а при в/в введении 200 мг —

27,1 мкмоль/л. При непрерывной инфузии стационарная концентрация активного изомера фолината кальция составляла 2,33 мкмоль/л при $T_{1/2}$ 35 мин и объеме распределения 13,6 л.

Применение фолината кальция при передозировке метотрексата

При передозировке метотрексата следует как можно раньше (желательно в пределах 1 ч) ввести дозу фолината кальция, создающую такую же или бóльшую (поскольку препарат малотоксичен) сывороточную концентрацию. Если же препарат был введен случайно, дозу фолината кальция можно без колебаний завысить. Хотя у онкологических больных за сывороточной концентрацией метотрексата обычно следят, фолинат кальция назначают, не дожидаясь результата этого исследования. В любом случае следует опасаться не завышения, а занижения дозы фолината кальция.

Например, если ребенок случайно проглотил 250 мг метотрексата (100 таблеток по 2,5 мг), из-за насыщения транспортных систем всосется лишь часть препарата. Если оценить для большей безопасности его биодоступность в 50%, то полученная доза составит 125 мг. В этом случае показано в/в введение 125 мг фолината кальция в течение 15—30 мин. Эту дозу вводят повторно каждые 3—6 ч, пока сывороточная концентрация метотрексата не упадет ниже 0,01 мкмоль/л (а лучше — до нуля). Так как $T_{1/2}$ метотрексата колеблется от 5 до 45 ч, лечение продолжают в течение 3 сут или более, если сывороточную концентрацию метотрексата определить невозможно.

Передозировка метотрексата при интратекальном введении гораздо опасней. Поскольку при таком введении фолинат кальция высоко токсичен, его назначают в/в.

За исключением самых тяжелых случаев, вполне достаточно в/в введения фолината кальция каждые 6 ч в дозе 100 мг/м^2. Можно также прибегнуть к непрерывной инфузии препарата со скоростью 21 мг/м^2/ч в течение 5 сут.

Лекарственные формы

Фолинат кальция выпускается во флаконах, содержащих 50, 100 и 350 мг порошка. Препарат разводят стерильной водой для инъекций до конечной концентрации 10 мг/мл (5 мл на 50 мг, 10 мл на 100 мг препарата). Во избежание гиперкальциемии скорость инфузии у взрослых не должна превышать 160 мг/мин. Фолинат кальция выпускается также в таблетках по 5, 10, 15 и 25 мг.

Фолиевая кислота многими фирмами выпускается во флаконах объемом 10 мл с консервантом (1,5% бензиловый спирт) и концентрацией препарата 5 или 10 мг/мл. Вскрытые флаконы хранят в холодильнике.

Побочные эффекты

Хотя побочные эффекты фолатов редки, в их число входят аллергические и анафилактоидные реакции. Введение фолината кальция изредка сопровождается эпилептическими припадками.

Использование фолината кальция при передозировке метотрексата обсуждалось выше. Фолиевую кислоту или фолинат кальция назначают также в/в при первом подозрении на отравление метанолом. Осложнений при использовании фолиевой кислоты в дозе 50—70 мг в/в 6 раз в сутки в первые сутки после отравления метанолом не отмечалось. Реально необходимая доза неизвестна, но разумной представляется доза 1—2 мг/кг 4—6 раз в сутки. Лечение проводят до полного выведения метанола и муравьиной кислоты из организма. Поскольку фолиевая кислота и фолинат кальция выводятся при гемодиализе, после сеанса их вводят повторно.

Глава 53

Вспомогательные вещества лекарственных средств

Вспомогательные вещества используются в качестве носителей, для придания лекарственным средствам цвета, улучшения вкуса, обеспечения консистенции, стабильности, растворимости и антибактериальных свойств. Чаще всего отравления этими веществами возникают при передозировке, длительном или неправильном применении лекарственных средств (табл. 53.1).

В XX веке в США было несколько случаев массовых отравлений, вызванных вспомогательными веществами (гл. 1). Наибольшую печальную известность приобрело массовое отравление в 1937 г., вызванное добавлением диэтиленгликоля к сульфаниламидному раствору для приема внутрь, выпускаемому фирмой «Массенгилл». Сравнительно недавно возникли опасения относительно возможных токсических эффектов ртути — в частности, сообщалось о связи аутизма с использованием вакцин для парентерального введения, содержащих в качестве консер-

Таблица 53.1. Токсические эффекты некоторых вспомогательных веществ

Сердечно-сосудистая система	**ЦНС**
Пропиленгликоль	Бензиловый спирт
Хлорбутанол	Полиэтиленгликоль
Водно-электролитный обмен	Пропиленгликоль
Полиэтиленгликоль	Тиомерсал
Пропиленгликоль	Хлорбутанол
Сорбитол	**Зрение**
ЖКТ	Бензалкония хлорид
Сорбитол	Хлорбутанол
	Почки
	Полиэтиленгликоль
	Пропиленгликоль

ванта ртутное производное тиомерсал. Впрочем, такие вакцины применялись более 70 лет, но случаев отравления при обычной вакцинации не зарегистрировано. Хотя случаи отравлений вспомогательными веществами при повсеместном распространении таких веществ относительно редки, игнорировать возможность таких отравлений нельзя. Единых принципов для рекомендаций к применению вспомогательных веществ в ФДА нет.

БЕНЗАЛКОНИЯ ХЛОРИД

Бензалкония хлорид, или алкилдиметил (фенилметил) аммония хлорид, — четвертичное аммонийное катионное соединение, состоящее из смеси хлоридов алкилбензилдиметиламмония. Хотя это самый распространенный консервант для офтальмологических средств в США, он также известен как самый цитотоксичный. Бензалкония хлорид используется в глазных и ушных препаратах и, в малых объемах, в средствах для парентерального введения.

Будучи поверхностно-активным веществом, бензалкония хлорид растворяет внеклеточный матрикс роговичного эпителия, что приводит к слущиванию клеток поверхностных слоев. Кроме того, бензалкония хлорид может уменьшать вязкость защитного слоя слизи носо- и ротоглотки, тем самым способствуя гибели клеток.

БЕНЗИЛОВЫЙ СПИРТ

Бензиловый спирт — бесцветная маслянистая жидкость со слабым ароматическим запахом, наиболее часто добавляется в лекарственные средства как бактериостатическое вещество. В 1982 г. у маловесных детей в отделениях интенсивной терапии был впервые описан гаспинг-синдром новорожденных, включающий артериальную гипотонию, брадикардию, глубокие судорожные вдохи, снижение мышечного тонуса, прогрессирующий метаболический ацидоз, судороги, шок и иногда приводящий к смерти. Всем таким детям либо промывали венозные катетеры водой для инъекций или раствором NaCl, содержащими бензиловый спирт, либо вводили растворы для парентерального введения с этим веществом.

ВОЗ в настоящее время установил максимально допустимую суточную дозу бензилового спирта, равную 5 мг/кг.

Фармакокинетика

У взрослых бензиловый спирт окисляется в печени до бензойной кислоты, которая затем связывается с глицином с образованием гиппуровой кислоты и в таком виде выводится с мочой. Незрелость метаболических систем у детей уменьшает их способность обезвреживать и выводить бензиловый спирт.

Влияние на ЦНС

Полагают, что промывание катетеров растворами, содержащими бензиловый спирт, привело к повышению частоты внутрижелудочковых кровоизлияний и смерти у детей с экстремально низкой массой при рождении (менее 1000 г). После интратекального или эпидурального введения противоопухолевых средств или анальгетиков, содержащих в качестве консерванта бензиловый спирт, может возникнуть преходящий парапарез. Видимо, он носит функциональный характер и обусловлен местноанестезирующим действием бензилового спирта, хотя при длительном интратекальном введении возникает демиелинизация нервных волокон.

ХЛОРБУТАНОЛ

Хлорбутанол (1,1,1-трихлор-2-метилпропанол-2) образует легко испаряющиеся кристаллы с запахом камфары. Хлорбутанол широко используется в качестве консерванта в растворах для инъекций, глазных, ушных и косметических препаратах. Смертельная доза для человека — 50—500 мг/кг.

Хлорбутанол по структуре сходен с активным метаболитом хлоралгидрата трихлорэтанолом. Полагают, что фармакологические свойства у них также сходны. Хлорбутанол обладает легким успокоительным и местноанестезирующим эффектом и ранее использовался как успокоительное и снотворное.

ЛИПИДЫ

Существуют три типа липидных носителей, применяемых в препаратах для в/в введения: липидные эмульсии, липосомы и липидные комплексы. Липидные эмульсии представляют собой мельчайшие капельки липидов, распределенные в водной среде и стабилизированные эмульгаторами (например, яичным или соевым лецитином). Липосомы представляют собой пузырьки, образованные одним или более слоями фосфолипидов, окружающими гидрофильное ядро. Липофильные средства могут растворяться в липидной части эмульсий или липосом. Кроме того, водорастворимые средства могут переноситься в гидрофильном ядре липосом, что позволяет использовать полезные фармакокинетические свойства липидов. С той же целью применяют липидные комплексы, в которых лекарственные средства связаны с липидами.

Липиды могут оказывать непосредственное действие на ЦНС и иммунную систему. Жирные кислоты могут влиять на NMDA-рецепторы, облегчая синаптическую передачу. Описаны дозозависимые метаболические нарушения в ЦНС с неврологическими расстройствами и изменениями на ЭЭГ, соответствующими картине энцефалопатии. Иммунологические нарушения могут выражаться в повышенной подвер-

ленности инфекциям. У больных с РДСВ могут усугубляться нарушения дыхания и кровообращения. Клиническое значение всех этих эффектов точно не установлено.

Существуют разные препараты одного и того же лекарственного средства на основе разных липидных носителей (например, липосомный амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В и коллоидная взвесь амфотерицина В). Важно помнить, что любое изменение липидной формулы может повлиять на фармакокинетику, фармакодинамику и побочные эффекты препарата, следовательно, дозы разных препаратов не эквивалентны. Необходимо соблюдать осторожность в выборе, назначении и применении таких средств.

ПАРАБЕНЫ

Парабены (соединения параоксибензойной кислоты) — группа веществ, широко используемых в качестве консервантов в косметической промышленности, фармакологии, пищевой промышленности. Чаще всего применяют метилпарабен и пропилпарабен. Парабены сравнительно малотоксичны, однако из-за аллергенности их применение в препаратах для парентерального введения и в офтальмологических средствах в настоящее время ограничено.

Помимо аллергенности парабены имеют и другие нежелательные свойства. Так, метил- и пропилпарабен вытесняют билирубин из соединения с альбумином. Кроме того, у парабенов обнаружен спермицидный эффект.

ФЕНОЛ

Фенол (карболовая кислота, гидроксибензол, фенильная кислота, фениловый спирт) — бесцветная или светло-розовая едкая жидкость с характерным запахом. Фенол хорошо всасывается в ЖКТ, с поверхности кожи и слизистых и выводится с мочой в виде глюкуронидов и сульфатов. Описано множество случаев отравления фенолом при намеренном приеме его внутрь или при случайном попадании на кожу. Побочные эффекты фенола, содержащегося в составе лекарственных средств, редки — очевидно, потому, что его дозы очень малы.

Отравление фенолом приводит к угнетению ЦНС и дыхания и аритмиям. Описаны отравления, вызванные всасыванием фенола через кожу.

ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ

Полиэтиленгликоль — это полимер, молекулярная масса которого может варьировать от 200 до 40 000. Обычно препараты полиэтиленгликоля выпускаются в виде смеси, на которой обозначена средняя молеку-

лярная масса. При комнатной температуре полиэтиленгликоль с молекулярной массой менее 600 — прозрачная вязкая жидкость с легким характерным запахом и горьким вкусом. Полиэтиленгликоль с молекулярной массой больше 1000 — растворимые кристаллы с консистенцией от паст и восков до порошков. В медицине применяют растворы полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой 3350 с электролитами.

Симптомы отравления низкомолекулярным полиэтиленгликолем такие же, как при отравлении токсичными спиртами этиленгликолем и диэтиленгликолем.

Фармакокинетика

Высокомолекулярный полиэтиленгликоль (с молекулярной массой более 1000) всасывается в ЖКТ лишь в незначительном количестве. Напротив, низкомолекулярный полиэтиленгликоль всасывается хорошо, после чего главным образом выводится с мочой в неизмененном виде, хотя может метаболизироваться алкогольдегидрогеназой до гидроксикислотных и диацидных производных. Кроме того, полиэтиленгликоль может расщепляться до этиленгликоля. Клиническое значение этого неизвестно.

Влияние на почки, водно-электролитный баланс и КЩР

При попадании внутрь или всасывании через поврежденную кожу низкомолекулярного полиэтиленгликоля (молекулярная масса 200—300) может развиться острый канальцевый некроз с олигурией и азотемией. Описаны также повышение осмоляльности сыворотки и метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом.

Влияние на ЦНС

Описаны неврологические осложнения (например, параплегия и преходящая атония мочевого пузыря) после интратекального введения глюкокортикоидов, содержащих 3% полиэтиленгликоль в качестве растворителя.

ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЬ

Пропиленгликоль (пропандиол-1,2) — прозрачная, бесцветная, сладкая, вязкая жидкость без запаха с антисептическими свойствами, сходными с таковыми этанола.

Фармакокинетика

Пропиленгликоль быстро всасывается из ЖКТ, возможно также всасывание при нанесении на поврежденную кожу (например, обширные ожоговые поверхности). Объем распределения пропиленгликоля составляет около 0,6 л/кг. Главный путь элиминации — печеночный ме-

таболизм: под действием алкогольдегидрогеназы, а затем альдегиддегидрогеназы пропиленгликоль превращается в молочную кислоту. Последняя может окисляться до пировиноградной кислоты и далее до углекислого газа и воды. $T_{1/2}$ пропиленгликоля у взрослых составляет, по разным данным, от 1,4 до 5,6 ч, у новорожденных — 16,9 ч.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Введение препаратов, содержащих 40% пропиленгликоля (например, фенитоина), сопровождается артериальной гипотонией, брадикардией, расширением комплекса QRS, повышением амплитуды зубца T (иногда — его инверсией), преходящим подъемом сегмента ST.

Влияние на ЦНС

Грудные дети обладают, видимо, меньшей способностью к инактивации пропиленгликоля, чем дети старшего возраста и взрослые. Описаны эпилептические припадки, особенно у маловесных детей. Пропиленгликоль обладает опьяняющими и седативными свойствами, сходными с таковыми этанола.

Ототоксичность

Ототоксическое действие пропиленгликоля у человека не исследовалось, но у животных он вызывает поражение структур среднего уха. Практически все препараты с пропиленгликолем, разработанные для введения в наружный слуховой проход, противопоказаны больным с перфорацией барабанной перепонки.

Влияние на водно-электролитный баланс и КЩР

У больных, получающих препараты с пропиленгликолем длительно или в больших количествах, его сывороточная концентрация может достичь высоких значений, особенно при наличии у таких больных почечной или печеночной недостаточности. Поскольку пропиленгликоль — осмотически активное вещество, это приводит к повышению осмоляльности плазмы с увеличением осмотического интервала.

Влияние на почки

Длительное воздействие пропиленгликоля может привести к повреждению проксимальных канальцев с последующим снижением почечной функции.

СОРБИТОЛ

Сорбитол (d-глюцитол) содержится в спелых ягодах, фруктах и частях растений. Из-за приятного вкуса он часто используется при изготовлении жевательных таблеток.

Фармакокинетика

В отличие от сахарозы, сорбитол мало расщепляется во рту и плохо всасывается в ЖКТ. Поступивший в организм сорбитол распадается в печени до фруктозы и глюкозы. Калорическая ценность сорбитола составляет 4 ккал/г. Он лучше переносится больными сахарным диабетом, чем сахароза, хотя, как уже говорилось, частично превращается в глюкозу. У больных с врожденной непереносимостью фруктозы, получающих препараты с сорбитолом, имеется риск отравления.

Влияние на ЖКТ

В больших количествах сорбитол может вызвать кишечные колики, метеоризм, рвоту и понос. Предполагается, что слабительный эффект сорбитола связан с его осмотическими свойствами, приводящими к выходу жидкости в кишечник. Прием больших количеств сорбитола (более 20 г/сут для взрослых) не рекомендуется (гл. А4).

ТИОМЕРСАЛ

Тиомерсал (этилмеркуротиосалицилат натрия) — органическое соединение, содержащее около 49% ртути. Тиомерсал широко используется с 1930-х гг. как консервант в растворах для контактных линз, биопрепаратах и вакцинах, особенно во флаконах, содержащих несколько доз вакцины. В высоких дозах тиомерсал обладает нейротоксичностью и нефротоксичностью. В последние годы появились опасения в связи с введением малых доз тиомерсала детям в ходе вакцинаций. Есть мнение о его неблагоприятном влиянии на психическое развитие, в частности — возможной роли в формировании аутизма.

Тиомерсал исключен из большинства препаратов иммуноглобулинов, разрешенных к применению в США. Все вакцины для массового применения у детей младше 7 лет также не содержат тиомерсал или содержат его в следовых количествах (менее 0,5 мкг ртути в одной дозе), исключение составляют некоторые инактивированные противогриппозные вакцины. Флаконы, содержащие несколько доз вакцины и тиомерсал в качестве консерванта, все еще применяются для проведения массовых вакцинаций в развивающихся странах. Если иных препаратов нет, то нельзя отказываться от вакцинации из-за теоретически возможного риска побочных эффектов тиомерсала.

Фармакокинетика

Данных о фармакокинетике тиомерсала мало. Известно, что он распадается на этилртуть и тиосалицилат. Некоторое количество этилртути далее распадается в крови с образованием неорганической ртути, остальное поступает в почки и в меньшей степени в мозг, проходя через гематоэнцефалический барьер путем простой диффузии. В клетках из этилртути образуется и накапливается неорганическая ртуть. Так как

этилртуть имеет более длинную углеводородную цепь, она менее стабильна и распадается быстрее, чем сходная с ней, но более токсичная метилртуть (гл. 92), а значит, в меньших количествах попадает в ткань мозга и почек. Накопление ртути может приводить к различным неврологическим синдромам, при которых, как правило, комплексообразующие средства неэффективны. Подробно об отравлениях ртутью см. в гл. 92.

Г. Антимикробные средства

Глава 54

Антибактериальные, противогрибковые и противовирусные средства

Антибиотики могут вызывать многие нежелательные эффекты, большинство из которых не связаны с преднамеренной передозировкой, а возникают как осложнения лечения. Причиной таких осложнений может быть ошибка в выборе препарата или его дозы, лекарственная аллергия, побочное действие антибиотика или взаимодействие с другими препаратами.

ФАРМАКОДИНАМИКА, ФАРМАКОКИНЕТИКА И ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Антимикробные средства либо подавляют размножение возбудителя, либо непосредственно уничтожают его. Механизмы действия некоторых таких средств представлены в табл. 54.1. Там же указаны токсические эффекты, вызываемые острой передозировкой, и их механизмы, которые могут отличаться от механизмов терапевтического действия. Фармакокинетика этих средств приведена в табл. 54.2.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Аминогликозиды

Так как аминогликозиды применяются только в/в и местно в глазной практике, их передозировка практически всегда связана с ошибочным указанием дозы. К счастью, такая передозировка редко бывает опасна для жизни и в большинстве случаев требует лишь минимального врачебного вмешательства. Иногда аминогликозиды могут усугубить нервно-мышечную блокаду, так как они блокируют кальциевые каналы

Таблица 54.1. Фармакологические свойства антибиотиков и противогрибковых средств

Препарат	Механизм антимикробного действия	Проявления острой передозировки	Побочные эффекты при длительном лечении
Антибиотики			
Аминогликозиды	Ингибируют 30S-субъединицу рибосом	Блокада нервно-мышечной передачи (подавляют высвобождение ацетилхолина из пресинаптических окончаний, блокируют N-холинорецепторы)	Нефро- и ототоксическое действие (образуют комплекс с железом, ингибирующий митохондриальное дыхание и вызывающий перекисное окисление липидов)
Ванкомицин	Подавляет синтез клеточной стенки, ингибируя полимеразу гликопептидазы	Анафилактоидная реакция (синдром краснокожего)	Неизвестны
Линезолид	Подавляет синтез белков бактерий, ингибируя N-формилметионил-тРНК	Серьезные проявления редки	Тираминовая реакция (ингибирует МАО). Серотониновый синдром (взаимодействует с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и, возможно, петидином)
Макролиды и кетолиды	Подавляют синтез белка в делящихся клетках путем связывания с 50S-субъединицей рибосом	Удлинение интервала QT (блокируют калиевые каналы задержанного выпрямления)	Недостаточно изучены. Цитотоксическое действие. Обострение миастении
Пенициллины, цефалоспорины и другие β-лактамные антибиотики	Подавляют синтез клеточной стенки	Эпилептические припадки (соединяются с пикротоксинсвязывающим участком, подавляя действие ГАМК)	Аллергические реакции

Таблица 54.1 (окончание). Фармакологические свойства антибиотиков и противогрибковых средств

Препарат	Механизм антимикробного действия	Проявления острой передозировки	Побочные эффекты при длительном лечении
Антибиотики			
Сульфаниламиды	Подавляют синтез фолиевой кислоты, ингибируя парааминобензойную и (или) парааминоглутаминовую кислоту	Серьезные проявления редки	Аллергические реакции (в ходе метаболизма образуется гаптен), что приводит к гемолизу. Метгемоглобинемия (воздействие ультрафиолетового излучения приводит к свободнорадикальному окислению)
Тетрациклины	Ингибируют 30S- и 50S-субъединицы рибосом. Связываются с аминоацил-тРНК	Серьезные проявления редки	Неизвестны
Фторхинолоны	Подавляют активность ДНК-топоизомеразы и ДНК-гиразы	Эффекты, обусловленные основным механизмом действия. Эпилептические припадки (связывают катионы, преимущественно магний)	Недостаточно изучены. Разрыв сухожилий, гипер- и гипогликемия. Связывание катионов, преимущественно магния
Хлорамфеникол	Ингибирует 50S-субъединицу рибосом и подавляет синтез белка в пролиферирующих клетках	Острая сердечно-сосудистая недостаточность	Серый синдром (за счет основного механизма действия)
Противогрибковые средства			
Амфотерицин B	Выход из клетки органелл вследствие связывания с эргостеролом клеточной мембраны и образования в ней пор	Дозозависимая полиорганная недостаточность (за счет основного механизма действия)	Нефротоксическое действие, нефрокальциноз (могут вызываться дезоксихолатом, входящим в состав препарата)
Триазолы и имидазолы	Увеличение проницаемости клеточной мембраны	Серьезные проявления редки	Серьезные проявления редки. Возможно ингибирование микросомальных ферментов печени

Таблица 54.2. Фармакокинетика антибиотиков и противогрибковых средств

Препарат	Способ применения	Объем распределения, л/кг	Элиминация	$T_{1/2}$, ч
Антибиотики				
Аминогликозиды	Парентерально	0,25	Почки	2—3
Ванкомицин	Парентерально	0,2—1,25	Печень	4—6
Кетолиды	Внутрь	2,9	63% почки, 37% печень (50% — метаболизм изоферментом IIIA4)	10—13
Макролиды	Внутрь, парентерально	Непостоянный	Печень	Непостоянный
Пенициллины, цефалоспорины и другие β-лактамные антибиотики	Внутрь, парентерально	Непостоянный	Преимущественно почки	Непостоянный
Сульфаниламиды	Внутрь, парентерально	Непостоянный	Печень	Непостоянный
Тетрациклины	Внутрь	Непостоянный	Печень	6—26
Фторхинолоны	Внутрь, парентерально	Непостоянный	Почки	3—5
Хлорамфеникол	Внутрь, парентерально, местно (в ухо)	0,5—1	90% печень, 10% почки	1,6—3,3
Противогрибковые средства				
Амфотерицин В	Парентерально	4	Печень	Точно не известен
Триазолы и имидазолы	Внутрь	Непостоянный	Печень	Непостоянный

пресинаптических окончаний и препятствуют высвобождению ацетилхолина, а также, возможно, блокируют постсинаптические холинорецепторы.

Пенициллины

Острая передозировка при приеме пенициллинов внутрь обычно не опасна для жизни, но часто сопровождается тошнотой, рвотой и поносом. У больных с почечной недостаточностью быстрое в/в введение калиевой соли бензилпенициллина может вызвать гиперкалиемию с соответствующими нарушениями на ЭКГ.

При в/в или внутрижелудочковом введении больших доз пенициллина возможны эпилептические припадки, однако, чтобы вызвать припадок у взрослого, требуется не менее 50 млн ед в/в. Спровоцированные пенициллином припадки возникают вследствие взаимодействия препарата с участком связывания пикротоксина, расположенного на хлорных каналах рядом с участком связывания ГАМК. При необходимости назначают агонисты ГАМК (бензодиазепины или барбитураты).

Цефалоспорины

Эти препараты имеют сходную с пенициллинами кольцевую структуру. По спектру антимикробного действия они делятся на препараты первого, второго, третьего и четвертого поколений. При острой передозировке возникают симптомы, сходные с таковыми при передозировке пенициллинов, включая эпилептические припадки. Лечение также аналогично.

У цефалоспоринов с метилтиотетразольной группой (латамоксеф, цефазолин, цефоперазон, цефметазол, цефамандол, цефотетан) в процессе метаболизма эта группа высвобождается и ингибирует альдегиддегидрогеназу, поэтому при одновременном приеме этанола возможна антабусная реакция (гл. 77). Описана гипопротромбинемия, возникающая при использовании цефалоспоринов с N-метилтиотетразольной группой, однако причинно-следственная связь не доказана.

Другие β-лактамные антибиотики

К этой группе принадлежат монобактамы (например, азтреонам) и карбапенемы (например, имипенем и меропенем). Последствия и тактика лечения острой передозировки этих антибиотиков такие же, как при передозировке пенициллинов. Имипенем может провоцировать эпилептические припадки как при передозировке, так и в терапевтических дозах.

Хлорамфеникол

Острая передозировка хлорамфеникола обычно вызывает тошноту и рвоту, что связано с его способностью подавлять синтез белка в пролиферирующих клетках. Угнетение активности митохондриальных фер-

ментов, окислительного фосфорилирования и образования митохондрий вызывает метаболический ацидоз. В редких случаях через 5—12 ч после передозировки развивается острая сердечно-сосудистая недостаточность, обычно при сывороточной концентрации препарата более 50 мкг/мл.

Поскольку стандартных методов определения сывороточной концентрации препарата нет, больных наблюдают в течение по крайней мере 12 ч после отравления. Если известно, что препарат был принят недавно и рвоты не было, проводят промывание желудка. Назначают активированный уголь внутрь в дозе 1 г/кг. Экстракорпоральные методы обычно не требуются, так как хлорамфеникол быстро метаболизируется. Тем не менее гемодиализ и гемосорбция на активированном угле снижают сывороточную концентрацию хлорамфеникола и могут быть показаны при приеме очень больших доз и при тяжелой печеночной или почечной недостаточности. У новорожденных снизить сывороточную концентрацию хлорамфеникола можно путем обменного переливания крови. Всех больных, перенесших передозировку хлорамфеникола, необходимо тщательно наблюдать из-за возможности угнетения кроветворения.

Типичные признаки хронического отравления хлорамфениколом известны как серый синдром. У детей в этом случае наблюдаются рвота, снижение аппетита, дыхательная недостаточность, метеоризм, жидкий зеленый стул, сонливость, цианоз, пепельный цвет кожи, метаболический ацидоз, артериальная гипотония, шок. Около 90% хлорамфеникола метаболизируется глюкуронилтрансферазой, образуя глюкуронид. Грудные дети особенно склонны к развитию серого синдрома из-за ограниченной способности образовывать глюкуронид хлорамфеникола, а значит, и выводить его с мочой.

При высокой сывороточной концентрации хлорамфеникола наблюдается дозозависимое угнетение кроветворения, признаки которого проявляются после нескольких недель лечения. Наблюдаются анемия, тромбоцитопения, лейкопения и очень редко — апластическая анемия. Угнетение кроветворения обычно прекращается после отмены препарата. Апластическая анемия обычно развивается в течение первых 5 мес лечения.

Фторхинолоны

Это группа сходных по структуре синтетических антимикробных препаратов с различным спектром действия. Острая передозировка фторхинолонов обычно не опасна для жизни, и часто бывает достаточно амбулаторного лечения. В редких случаях развиваются эпилептические припадки или почечная недостаточность. К другим серьезным побочным эффектам фторхинолонов относятся действие на сердечно-сосудистую систему (в частности, удлинение интервала QT с повышенным риском пируэтной тахикардии), печень, суставы и сухожилия.

Макролиды и кетолиды

К макролидам относятся различные формы эритромицина (эритромицин как таковой, эритромицина эстолат, этилсукцинат, глюкогептонат, лактобионат, стеарат), азитромицин, кларитромицин, тролеандомицин и диритромицин. Кетолиды сходны по фармакологическим свойствам с макролидами; в настоящее время из них используется только телитромицин. Прием большого количества макролидов внутрь обычно не представляет угрозы для жизни. Наблюдаются тошнота, рвота и понос. Эритромицин может вызывать удлинение интервала QT и пируэтную тахикардию. Данных о передозировке телитромицина нет. Предположительно, ее последствия сходны с последствиями передозировки макролидов.

Среди всех макролидов эритромицин — наиболее сильный ингибитор изоферментов IA2 и IIIA4 цитохрома P450. Субстраты изофермента IIIA4 перечислены в гл. 9. Ингибируя P-гликопротеид, макролиды вызывают повышение сывороточной концентрации многих ксенобиотиков. У больных миастенией применение телитромицина усугубляет нервно-мышечные расстройства и может вызвать бронхоспазм.

Сульфаниламиды

Острая передозировка при приеме сульфаниламидов внутрь обычно не опасна для жизни. Как правило, симптомы ограничиваются тошнотой, однако возможны аллергия, метгемоглобинемия и гемолиз. Лечение сходно с таковым при передозировке пенициллинов.

Тетрациклины

Тяжелые последствия острой передозировки тетрациклинов возникают редко, наблюдаются тошнота, рвота и боль в эпигастрии. Старые препараты тетрациклинов, будучи просроченными, вызывают гипоурикемию, гипокалиемию, а также проксимальноканальцевый и дистальноканальцевый ацидоз. У современных препаратов этого побочного эффекта нет.

Ванкомицин

Последствия острой передозировки ванкомицина обычно нетяжелые, и достаточно симптоматического лечения. При значительной передозировке выведение ванкомицина может быть ускорено с помощью многократного введения активированного угля. В/в введение ванкомицина может вызвать анафилактоидную реакцию и, как следствие, ярко-красную окраску кожи, боль в груди, одышку, зуд, крапивницу, приливы и отек Квинке (синдром краснокожего). Как правило, симптомы исчезают самопроизвольно в течение 15 мин. Возможны также артериальная гипотония, шок и эпилептические припадки. Вероятность развития этой реакции, видимо, зависит от скорости введения.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

Существует множество противогрибковых средств с различной степенью токсичности, которая обычно определяется механизмом их действия.

Амфотерицин В

Описаны несколько случаев передозировки амфотерицина В у детей, в том числе грудных. При введении 5—15 мг/кг препарата развивались гипокалиемия, повышение активности АсАТ, полиорганная недостаточность и сердечно-сосудистые осложнения, в том числе аритмии и остановка кровообращения. Разработка липидного комплекса и коллоидной взвеси амфотерицина В позволила снизить его токсическое действие. Применять такие аналоги следует с осторожностью, так как разные препараты амфотерицина В имеют различную дозировку.

В/в введение амфотерицина В вызывает лихорадку, озноб, головную боль, тошноту, рвоту, артериальную гипотонию, тахикардию и одышку. В 80% случаев возникает почечная недостаточность разной степени тяжести. Повреждение дистальных канальцев вызывает потерю калия и магния, снижение концентрационной способности почек, развитие почечного канальцевого ацидоза, протеинурию и гематурию.

Триазолы и имидазолы

В большинстве случаев клинические последствия передозировки не тяжелые, изредка развиваются лекарственный гепатит, тромбоцитопения и нейтропения. Токсическое действие препаратов в основном обусловлено лекарственными взаимодействиями. Флуконазол, итраконазол, кетоконазол и миконазол конкурентно ингибируют изофермент IIIA4, ответственный за метаболизм многих лекарственных средств.

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Методы диагностики и лечения больных ВИЧ-инфекцией, в том числе СПИДом, быстро развиваются. Применение новых антимикробных средств и совершенствование схем лечения позволили значительно увеличить продолжительность жизни таких больных. Лечение ВИЧ-инфекции обычно включает сочетание препаратов разных классов. В табл. 54.3 перечислены препараты, обычно применяемые для лечения оппортунистических инфекций; в табл. 54.4 — их известные побочные эффекты и последствия передозировки.

Антиретровирусные препараты

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы блокируют обратную транскрипцию ДНК провируса с вирусной РНК. К ним отно-

Таблица 54.3. Средства для лечения оппортунистических инфекций

Препарат	Инфекция
Азитромицин, кларитромицин	Инфекции, вызываемые Mycobacterium avium-intracellulare
Альбендазол	Микроспоридиоз
Амфотерицин В	Аспергиллез. Кокцидиоидоз. Криптококкоз. Гистоплазмоз. Лейшманиоз. Паракокцидиоидоз. Пенициллиоз
Атоваквон	Пневмоцистная пневмония
Валганцикловир	Цитомегаловирусная инфекция
Вориконазол	Аспергиллез
Ганцикловир	Цитомегаловирусная инфекция
Дапсон	Пневмоцистная пневмония
Итраконазол	Гистоплазмоз
Каспофунгин	Аспергиллез
Клиндамицин	Пневмоцистная пневмония. Токсоплазменный энцефалит
Нитазоксанид	Криптоспоридиоз. Микроспоридиоз
Паромомицин	Криптоспоридиоз
Пентамидин	Пневмоцистная пневмония
Пириметамин	Токсоплазменный энцефалит
Примахин	Пневмоцистная пневмония
Рифабутин	Инфекции, вызываемые Mycobacterium avium-intracellulare
Сульфадиазин	Токсоплазменный энцефалит
Сурьма (пятивалентная)	Лейшманиоз
Триметоприм/сульфаметоксазол	Пневмоцистная пневмония. Токсоплазменный энцефалит. Изоспориаз
Триметрексат	Пневмоцистная пневмония
Флуконазол	Кокцидиоидоз. Гистоплазмоз
Фолинат кальция	Пневмоцистная пневмония Токсоплазменный энцефалит
Фоскарнет	Цитомегаловирусная инфекция
Фторцитозин	Криптококкоз
Фумагиллин	Микроспоридиоз
Этамбутол	Инфекции, вызываемые Mycobacterium avium-intracellulare

Таблица 54.4. Побочные эффекты средств для лечения оппортунистических инфекций

Препараты	Последствия передозировки	Побочные эффекты
Альбендазол	Случаи передозировки не описаны	Повышение активности АсАТ и АлАТ, тошнота, рвота, понос. Угнетение кроветворения; редко — энцефалопатия, почечная недостаточность, сыпь
Атоваквон	Серьезные проявления редки	Сыпь, анемия, лейкопения, повышение активности АсАТ и АлАТ
Валганцикловир	Случаи передозировки не описаны. Теоретически последствия такие же, как при передозировке ганцикловира	Анемия, нейтропения, тромбоцитопения; тошнота, рвота, головная боль и нейропатия
Ганцикловир	Серьезные проявления редки	Лейкопения, ухудшение функции почек; возможны также тошнота, рвота, понос, повышение активности АсАТ и АлАТ, анемия, тромбоцитопения, головная боль, дурнота, спутанность сознания, эпилептические припадки
Каспофунгин	Случаи передозировки не описаны	Флебит, головная боль, гипокалиемия, повышение активности АсАТ и АлАТ, лихорадка
Нитазоксанид	Случаи передозировки не описаны	Артериальная гипотония, головная боль, боль в животе, тошнота, рвота; возможно также зелено-желтое окрашивание мочи
Пентамидин	Превышение дозы в 40 раз вызвало остановку кровообращения у 17-месячного ребенка	Гипогликемия, быстро сменяющаяся на гипергликемию, азотемия. Возможны также артериальная гипотензия, пируэтная тахикардия, флебит, сыпь, синдром Стивенса—Джонсона, гипокальциемия, гипокалиемия, анорексия, тошнота, рвота, металлический привкус во рту, лейкопения, тромбоцитопения
Пириметамин	Случаи передозировки не описаны	Агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения
Примахин	Случаи передозировки не описаны	Нейтропения, гемолитическая анемия, метгемоглобинемия, лейкоцитоз. Возможна артериальная гипертония
Рифабутин	При дозе свыше 1 г/сут: артралгия и артрит	Тошнота, рвота, понос. Возможны также гепатотоксическое действие, нейтропения, тромбоцитопения и аллергические реакции

Таблица 54.4 (окончание). Побочные эффекты средств для лечения оппортунистических инфекций

Препараты	Последствия передозировки	Побочные эффекты
Сульфадиазин	ОПН и гипогликемия	Сыпь, синдром Стивенса—Джонсона, синдром Лайелла, полиморфная экссудативная эритема. Возможны также головная боль, депрессия, галлюцинации, атаксия, тремор, кристаллурия, гематурия, протеинурия, нефролитиаз
Сурьма (пятивалентная)	Острый канальцевый некроз	Острый канальцевый некроз. Полиорганная недостаточность
Триметрексат	Случаи передозировки не описаны. Лечение: как при передозировке метотрексата (гл. 52)	Угнетение кроветворения, тошнота, рвота, реакции, связанные с подавлением метаболизма и накоплением гистамина
Фоскарнет	Случаи передозировки не описаны	Азотемия, гипокальциемия, почечная недостаточность. Возможны также анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лихорадка, головная боль, эпилептические припадки, язвы на слизистых рта и половых органов, фиксированная токсидермия, тошнота, рвота, понос, головная боль, эпилептические припадки, кома, несахарный диабет, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипомагниемия
Фторцитозин	Случаи передозировки не описаны	Угнетение кроветворения, гепатотоксическое действие, тошнота, рвота, понос, сыпь
Фумагиллин	Случаи передозировки не описаны	Нейтропения и тромбоцитопения

сятся абакавир, адефовир, эмтрицитабин, диданозин, ламивудин, ставудин, зидовудин и зальцитабин. Обычно даже намеренная передозировка этих препаратов не приводит к тяжелым осложнениям. Самым серьезным последствием передозировки, чаще возникающим у женщин, является лактацидоз. Он обусловлен тем, что РНК-полимераза встраивает аналог нуклеозидов в митохондриальную ДНК, ингибируется ДНК-полимераза и снижается синтез белков, кодируемых митохондриальными генами и участвующих в переносе электронов. В итоге подавляется окислительное фосфорилирование. Другие побочные эффекты у разных препаратов различны: угнетение кроветворения (зидовудин), острый панкреатит (диданозин), аллергические реакции (абакавир), периферическая сенсорная нейропатия (зальцитабин, ставудин, диданозин).

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы непосредственно ингибируют данный фермент, аллостерически связываясь с ним. В настоящее время используются делавирдин, невирапин и эфавиренз. Данных о передозировке этих препаратов мало, но в целом они считаются безопасными.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Ингибиторы протеазы ВИЧ подавляют репродукцию вируса. К ним относятся ампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир. Данных о передозировке этих препаратов мало. По данным обзора производителя, у 79 больных, принимавших индинавир, единственными побочными эффектами были тошнота, рвота, боли в животе и нефролитиаз.

Глава 55

Противотуберкулезные средства

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Ущерб, наносимый туберкулезом, огромен. Микобактерией туберкулеза инфицированы около 2 млрд человек, и каждый год выявляется 7,96 млн новых случаев заболевания. Серьезной проблемой является возникновение устойчивых форм туберкулеза, что приводит к необходимости использования сочетаний препаратов или применения противотуберкулезных средств предыдущего поколения. Это увеличивает частоту побочных эффектов. Кроме того, нередки случаи намеренной передозировки противотуберкулезных средств — у многих больных, утомленных многолетним страданием, повышен риск самоубийства.

ИЗОНИАЗИД

Фармакодинамика

Изониазид ингибирует продукт гена *inhA* — еноил-(ацил-переносящий белок)-редуктазу. Этот фермент необходим для синтеза миколовых кислот, являющихся важным компонентом клеточной стенки микобактерий туберкулеза. При этом препарат не взаимодействует с ферментом напрямую: изониазид предварительно активируется каталазой-пероксидазой микобактерий, что приводит к возникновению чрезвычайно активного метаболита. Этот метаболит образует ковалентную связь с НАДН в области активного участка еноил-(ацил-переносящий белок)-редуктазы, необратимо подавляя данный фермент.

Фармакокинетика

Препарат быстро всасывается, достигая максимальной сывороточной концентрации в течение 2 ч, и проникает во все жидкие среды организма. Объем распределения составляет приблизительно 0,6 л/кг. С белками плазмы изониазид связывается незначительно. Основным путем его метаболизма является ацетилирование ферментом N-ацетилтрансферазой. У 50—60% белых и черных американцев активность ацетилирующих ферментов низкая, и $T_{1/2}$ изониазида у них составляет 180 мин. Напротив, у 90% азиатов и эскимосов эта активность высокая, и $T_{1/2}$ изониазида равен 70 мин. Конечными продуктами распада являются либо ацетилгидразин и изоникотиновая кислота, либо гидразин (рис. 55.1).



Рисунок 55.1. Метаболизм изониазида. Скорость инактивации определяется полиморфизмом N-ацетилтрансферазы.

Механизм токсического эффекта

Изониазид вызывает дефицит пиридоксина по меньшей мере двумя путями. Гидразоны — метаболиты изониазида — подавляют пиридоксалькиназу, переводящую пиридоксин в активную форму — пиридоксаль-5-фосфат. Кроме того, при взаимодействии изониазида с пиридоксальфосфатом образуется неактивный гидразоновый комплекс, который выводится почками. Дефицит пиридоксина нарушает синтез и метаболизм ГАМК, основного тормозного медиатора ЦНС. Истощение запасов ГАМК, по всей вероятности, является причиной вызываемых изониазидом эпилептических припадков. Сходные с изониазидом по структуре гидразины оказывают аналогичное действие (гл. 113).

Клиническая картина

Острое отравление

Изониазид вызывает эпилептические припадки, не поддающиеся обычному лечению, тяжелый метаболический ацидоз и кому. Эти проявления могут возникнуть через 30 мин после приема препарата. Ранние токсические эффекты включают рвоту, нечеткость речи, головокружение и тахикардию, однако при острой передозировке эпилептический припадок может развиться и без предшествующих симптомов. Припадок может возникнуть при приеме более чем 20 мг/кг изониазида и всегда возникает при приеме 35—40 мг/кг. При тяжелой передозировке

возникает кома длительностью 24—36 ч, продолжающаяся после окончания припадков и разрешения ацидоза. К острым токсическим эффектам изониазида относятся также артериальная гипотония, гипертермия, ОПН, гипергликемия, глюкозурия и кетонурия.

Хроническое отравление

При длительном применении изониазид оказывает множество побочных эффектов, наиболее серьезный из которых — некроз гепатоцитов. Повышение активности аминотрансфераз в первые месяцы лечения встречается нередко и обычно протекает бессимптомно, однако у некоторых больных в течение года после начала приема изониазида могут быть выявлены лабораторные признаки гепатита. При правильном определении показаний к лечению клинически значимый гепатит возникает только у 0,1% больных. Смертность от вызванного изониазидом поражения печени составляет 0,001%.

Другими известными побочными эффектами изониазида являются полинейропатия и неврит зрительного нерва. Нейротоксический эффект, видимо, обусловлен дефицитом пиридоксина и усиливается образованием неактивных комплексов пиридоксина с гидразонами. Типичное проявление полинейропатии — расстройство чувствительности в дистальных частях конечностей по типу «перчаток» и «носков» с постепенным распространением выше. К этим нарушениям чувствительности могут добавиться миалгия и мышечная слабость. Неврит зрительного нерва проявляется ухудшением зрения, возможно развитие центральной скотомы. Центральные проявления нейротоксичности — атаксия, психоз, галлюциноз и кома.

Диагностика

Острое отравление изониазидом может быть заподозрено на основании анамнеза и подтверждено определением сывороточной концентрации препарата. Диагноз острого отравления изониазидом ставится при его концентрации более 10 мг/л через час после приема, более 3,2 мг/л — через 2 ч и более 0,2 мг/л — через 6 ч. Измерение сывороточной концентрации изониазида не всегда доступно, поэтому врач должен уметь поставить диагноз и начать лечение и без этих данных. Из-за риска гепатита при длительном использовании изониазида в ходе лечения необходим регулярный контроль активности аминотрансфераз.

Лечение

Острое отравление

Первая помощь включает обеспечение проходимости дыхательных путей, купирование эпилептических припадков, инфузионную терапию, коррекцию и стабилизацию основных физиологических показателей. При тяжелом ацидозе (pH < 7,0) вводят бикарбонат натрия в/в. Для уда-

ления изониазида из ЖКТ в отсутствие противопоказаний (гл. 8) назначают активированный уголь. Неврологическая симптоматика устраняется введением пиридоксина. Он быстро способствует разрешению судорог, метаболического ацидоза и комы. В случае острого отравления доза вводимого в/в пиридоксина должна быть равна количеству принятого изониазида, максимальная доза для первого введения не должна превышать 5 г. В случае если количество принятого изониазида неизвестно, начинают эмпирическое лечение, не превышая максимальную дозу 5 г (у детей — из расчета 70 мг/кг, но также не более 5 г). Дополнительно назначают бензодиазепины — они усиливают действие пиридоксина.

Больным без симптомов интоксикации и принявшим токсическую дозу изониазида в течение 2 ч до поступления в приемное отделение профилактически вводят 5 г пиридоксина. Таких больных наблюдают в течение 6 ч, по истечении этого срока вероятность развития симптомов отравления резко снижается.

Для ускорения выведения изониазида можно использовать гемодиализ (клиренс изониазида при гемодиализе достигает 120 мл/мин), однако на практике он редко бывает показан.

Хроническое отравление

Повышение аминотрансфераз в 2—3 раза по сравнению с нормальными значениями свидетельствует о развитии лекарственного гепатита и требует прекращения приема изониазида. Пиридоксин при этом осложнении неэффективен, в связи с чем чрезвычайно важно периодически проверять функцию печени и вовремя выявить ее нарушения. Для предупреждения и лечения полинейропатии обычно с успехом используется пиридоксин в дозе 50 мг/сут внутрь, иногда могут быть эффективны и меньшие дозы.

РИФАМИЦИНЫ

Фармакодинамика

Рифамицины — это группа макроциклических антибиотиков, вырабатываемых Streptomyces mediterranei, и их полусинтетических соединений. К последним относятся рифампицин, рифабутин и рифапентин — первые два препарата используются наиболее часто. Рифампицин подавляет первые этапы полимеризации РНК в бактериальной клетке за счет образования стабильного комплекса с РНК-полимеразой. Нарушение синтеза РНК приводит к нарушению синтеза белка и, как следствие, гибели клетки.

Фармакокинетика

При приеме внутрь максимальная сывороточная концентрация рифампицина достигается через 2—4 ч. Рифампицин выделяется с желчью

и повторно всасывается в кишечнике. $T_{1/2}$ рифампицина обычно составляет 1,5—5 ч, однако рифампицин ускоряет собственный метаболизм и поэтому при его регулярном приеме $T_{1/2}$ уменьшается приблизительно на 40%. При нарушении функции печени $T_{1/2}$ рифампицина увеличивается. Препарат на 75% связывается с белками плазмы и хорошо проникает в ткани и жидкости организма.

Клиническая картина

Острое отравление

Изолированная передозировка рифампицина редко бывает тяжелой. Самым частым ее проявлением являются расстройства ЖКТ: боль в эпигастральной области, тошнота, рвота и понос. Последний позволяет отличить передозировку рифампицина от передозировки других противотуберкулезных средств. Тем не менее было зарегистрировано 3 смертельных случая, связанных с приемом рифампицина; при аутопсии одного из умерших был обнаружен отек легкого. К другим токсическим эффектам рифампицина относятся приливы, отек Квинке, оглушенность, у детей при передозировке может возникнуть отек лица, в частности вокруг глаз. В отдельных случаях развиваются иридоциклит или неврологические расстройства: парестезия, боль в конечностях, атаксия и мышечная слабость.

Хроническое отравление

Гепатит при сочетанном приеме рифампицина и изониазида возникает чаще, чем при приеме только изониазида. Вероятно, это связано с тем, что рифампицин повышает активность изоферментов цитохрома P450, усугубляющих гепатотоксический эффект изониазида. При изолированном приеме рифампицина поражение печени в основном объясняется холестазом. В связи с этим у принимающих рифампицин больных, возможно, целесообразнее периодически проверять клинические симптомы поражения печени, а не активность печеночных ферментов.

Лечение

При острой передозировке рифампицина, как правило, достаточно симптоматического лечения, слежения за основными физиологическими показателями и назначения активированного угля. Однако всегда надо помнить о возможности отравления одновременно несколькими препаратами.

ЭТАМБУТОЛ

Фармакодинамика и фармакокинетика

Этамбутол оказывает выраженное действие почти на все штаммы микобактерии туберкулеза, но на другие микроорганизмы не действует.

Препарат связывает арабинозилтрансферазы — ферменты, встраивающие полисахаридные субъединицы в полимеры клеточной стенки (арабиногалактан и липоарабиноманнан).

Максимальная сывороточная концентрация достигается в течение 4 ч после приема этамбутола внутрь. Степень связывания с белками плазмы составляет 20—30%, $T_{1/2}$ — 4—6 ч. Три четверти стандартной дозы выделяются в неизмененном виде с мочой посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

Клиническая картина и лечение

Острая передозировка этамбутола обычно переносится относительно легко, хотя имеются данные и о случаях с летальным исходом. После приема более 10 г чаще всего наблюдаются тошнота, боль в животе, оглушенность, зрительные галлюцинации и неврит зрительного нерва. Лечебные манипуляции направлены в первую очередь на удаление токсичного вещества из ЖКТ, для чего применяется активированный уголь, и на стабилизацию основных физиологических показателей. При этом нельзя упускать из виду вероятность одновременного отравления и другими препаратами, особенно изониазидом.

Наиболее значимым побочным эффектом при длительном применении этамбутола является одно- или двусторонний неврит зрительного нерва или ретробульбарный неврит. Частота возникновения этих осложнений зависит от дозы: неврит зрительного нерва развивается приблизительно у 15% больных, получающих 50 мг/кг/сут, у 5% получающих 25 мг/кг/сут и менее чем у 1% получающих 15 мг/кг/сут. Больные жалуются на снижение остроты зрения, красно-зеленую цветовую слепоту и потерю периферического зрения. Лечение заключается в отмене препарата, хотя некоторого улучшения можно добиться назначением гидроксикобаламина.

Диагностика

Все больные до начала терапии этамбутолом должны пройти офтальмологическое обследование. Для диагностики бессимптомных поражений зрительного нерва особенно показано исследование зрительных вызванных потенциалов. Больные должны регулярно проходить проверку остроты зрения, а врач — информировать их о необходимости сообщать о любых субъективных симптомах, касающихся зрения.

ПИРАЗИНАМИД

Фармакодинамика и фармакокинетика

Пиразинамид — структурный аналог никотинамида, по механизму действия сходный с изониазидом. Активным лечебным действием, как

и в случае изониазида, обладает не сам препарат, а его метаболиты. Механизм действия пиразиновой кислоты на бактериальные клетки точно неизвестен. При приеме внутрь пиразинамид быстро всасывается, максимальная сывороточная концентрация достигается через 1 ч. Объем распределения препарата равен 0,7 л/кг, степень связывания с белками плазмы — около 10%. Пиразинамид разлагается до пиразиновой кислоты и 5-гидроксипиразиновой кислоты, которые затем выводятся почками. $T_{1/2}$ препарата — 9 ч.

Клиническая картина и лечение

Для предотвращения гепатотоксического действия важнее всего правильная дозировка препарата и небольшая длительность курса. Лечение поражений печени заключается в отмене препарата в сочетании с симптоматической терапией. Пиразинамид подавляет также выведение мочевой кислоты почками, что приводит к гиперурикемии. Хотя у большинства больных независимо от возраста не развиваются симптомы подагры, у некоторых наблюдается полиартралгия, устраняемая пробенецидом и аллопуринолом. Токсические эффекты при острой передозировке пиразинамида не описаны.

ЦИКЛОСЕРИН

Циклосерин назначают в сочетании с другими противотуберкулезными средствами при неэффективности препаратов первого ряда (изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола и стрептомицина). Циклосерин — структурный аналог аланина — подавляет реакции, в которых для синтеза клеточной стенки необходим d-аланин. При приеме внутрь всасывается 70—90% препарата, максимальная сывороточная концентрация достигается через 3—4 ч. Циклосерин проникает во все ткани и биологические жидкости, легко проходит гематоэнцефалический барьер. Лишь небольшое количество препарата метаболизируется, в основном он выводится с мочой в неизменном виде.

Токсические эффекты при приеме циклосерина возникают у половины больных и зависят от дозы. К побочным эффектам со стороны ЦНС относятся сонливость, головная боль, тремор, дизартрия, головокружение, оглушенность, раздражительность и эпилептические припадки. Возможны и психические нарушения — бред, депрессия, суицидальные мысли. Токсичность усиливается алкоголем. Как правило, симптомы возникают в первые 2 нед приема препарата и проходят после его отмены. Ввиду того, что циклосерин выводится почками, у больных с почечной недостаточностью токсическое действие препарата наблюдается чаще и устраняется гемодиализом. В англоязычной литературе данных о случаях острой передозировки циклосерина нет.

ДРУГИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА

Этионамид, как и изониазид, является производным изоникотиновой кислоты и обладает сходным механизмом действия. При приеме внутрь максимальная сывороточная концентрация достигается через 3 ч. $T_{1/2}$ препарата составляет около 2 ч. Побочные действия включают ортостатическую гипотонию, депрессию и сонливость. Наблюдаются также крапивница, геморрагическая сыпь, гинекомастия, тремор, парестезия и нарушения обоняния. Лекарственный гепатит развивается у 5% больных. Лечение включает отмену препарата. В англоязычной литературе данных о случаях острой передозировки этионамида нет.

Аминосалициловая кислота угнетает ферменты, участвующие в синтезе фолатов микобактериями, но не действует на другие микроорганизмы. Препарат быстро всасывается и проникает во все ткани, особенно в плевральную жидкость и казеозные массы. $T_{1/2}$ составляет несколько минут, препарат выделяется почками. Побочные эффекты включают тошноту, рвоту, понос, боль в горле, утомляемость. У 5—10% больных развиваются аллергические реакции, для которых характерны лихорадка, сыпь и артралгия. У больных с почечной недостаточностью для выведения аминосалициловой кислоты можно использовать гемодиализ.

Капреомицин — циклический полипептид с неизвестным механизмом действия. Препарат плохо всасывается в ЖКТ и поэтому назначается в/м. Побочные эффекты включают тугоухость и шум в ушах, а также протеинурию и электролитные нарушения — впрочем, редко приводящие к тяжелой почечной недостаточности. Описаны также эозинофилия, лейкоцитоз и сыпь.

Глава А15

Пиридоксин



Пиридоксин (витамин B_6) представляет собой водорастворимый витамин. Его применяют в качестве антидота при передозировке изониазида и отравлении гидразином, метилированными гидразинами и этиленгликолем.

Химические свойства

Для изготовления лекарственных форм используется химически стабильный гидрохлорид пиридоксина. Биологически активная форма пиридоксина — пиридоксаль-5-фосфат.

Фармакодинамика

Пиридоксаль-5-фосфат является важным кофактором более чем в 100 ферментативных реакциях, включая декарбоксилирование и трансаминирование аминокислот, превращение триптофана в серотонин и метионина — в цистеин. При моделировании дефицита пиридоксина у животных наблюдаются эпилептические припадки, связанные с уменьшением концентрации в головном мозге пиридоксаль-5-фосфата, глутаматдекарбоксилазы и ГАМК.

Фармакокинетика

Пиридоксин не связывается белками плазмы, имеет объем распределения 0,6 л/кг и легко проходит сквозь клеточные мембраны. Пиридоксаль-5-фосфат, напротив, почти полностью связывается белками плазмы. После 6-часовой в/в инфузии 100 мг пиридоксина концентрация пиридоксаль-5-фосфата в плазме и эритроцитах быстро повышается. После приема внутрь 600 мг пиридоксина 50% всасывается в течение 20 мин (всасывание осуществляется путем простой диффузии), в результате чего быстро достигается максимальная сывороточная концентрация пиридоксина, пиридоксаль-5-фосфата и пиридоксаля.

Применение при эпилептических припадках, вызванных гидразидами и гидразинами

Способность пиридоксина устранять токсические эффекты изониазида, других гидразидов и метилированных гидразинов, таких как монометилгидразин, связана с влиянием указанных веществ на метаболизм пиридоксина: они ингибируют пиридоксалькиназу, переводящую пиридоксин в пиридоксаль-5-фосфат. Кроме того, гидразиды связываются с пиридоксаль-5-фосфатом, образуя неактивные гидразоновые

соединения, быстро выводимые почками. Пиридоксаль-5-фосфат является коферментом глутаматдекарбоксилазы, участвующей в синтезе ГАМК из l-глутаминовой кислоты. Уменьшение количества ГАМК подавляет тормозные процессы в головном мозге, что способствует развитию припадка.

У собак пиридоксин уменьшал тяжесть и длительность вызванных изониазидом эпилептических припадков и предотвращал смерть от летальной дозы, причем эффект пиридоксина носит дозозависимый характер. Изолированное введение фенобарбитала, пентобарбитала, фенитоина, этанола и диазепама не снижало тяжесть припадков и смертность, однако в сочетании с пиридоксином каждый из этих препаратов предотвращал развитие припадков и летальный исход.

У больных с передозировкой изониазида пиридоксин вызывает быстрое прекращение эпилептических припадков и, видимо, способствует выходу из комы. Есть данные о том, что пиридоксин оказывает такой же эффект при отравлении метилированными гидразинами или строчком обыкновенным (Gyromitra esculenta).

Применение при отравлении этиленгликолем

Пиридоксаль-5-фосфат участвует в превращении гликолевой кислоты в неоксалатовые соединения. При отравлении этиленгликолем больным назначается пиридоксин в/в для того, чтобы предотвратить образование щавелевой кислоты.

Побочные эффекты

Как на животных, так и на человека пиридоксин оказывает нейротоксическое действие при длительном приеме в дозах выше физиологических. У больных, принимающих ежедневно от 200 мг до 6 г пиридоксина, через месяц возникают нейропатии. У здоровых добровольцев, ежедневно принимавших 1 или 3 г препарата, развивалась дистальная сенсорная аксонопатия — через 1,5 мес при приеме 3 г и через 4,5 мес при приеме 1 г. Сенсорная нейропатия может возникнуть и при введении очень больших доз однократно или в течение нескольких дней. Однократное введение 375 мг/кг уже создает подобный риск.

Способ применения и дозы

Безопасная и эффективная доза пиридоксина при отравлении изониазидом у взрослых равна количеству принятого изониазида в граммах, но не более 5 г. Начальная доза пиридоксина у детей, видимо, не должна превышать 70 мг/кг. В большинстве случаев этого достаточно, однако при необходимости введение пиридоксина можно повторить. В момент припадка пиридоксин можно вводить в/в медленно, со скоростью 0,5 г/мин до прекращения судорог или достижения максимальной дозы. После прекращения припадка оставшаяся часть дозы вводится в течение 4—6 ч для поддержания должной концентрации пири-

доксина в период выведения изониазида. В отсутствие форм для в/в введения пиридоксин назначают внутрь.

При отравлении метилированными гидразинами или строчками теоретически следует использовать те же дозы пиридоксина, что и при отравлении изониазидом, однако на человеке это не проверено. При отравлении изониазидом или метилированными гидразинами кроме пиридоксина назначают бензодиазепины — полагают, что они оказывают синергичное с пиридоксином противосудорожное действие. В случае если после однократного введения припадки не прекращаются, указанные препараты можно использовать повторно, а затем ввести в/в пропофол, пентобарбитал или фенобарбитал. При неэффективности последних вводят миорелаксанты и проводят общую анестезию.

Лекарственные формы

Пиридоксина гидрохлорид выпускается разными производителями в форме раствора для парентерального введения с концентрацией 100 мг/мл в ампулах по 1 мл. Для в/в введения максимальной дозы (5 г) необходимо 50 ампул — редкий случай, когда для достижения нужной дозы требуется так много ампул. Это подчеркивает необходимость постоянного достаточного снабжения препаратом приемных отделений и аптек.

В таблетках препарат выпускается разными производителями в дозах от 10 до 500 мг.

Глава 56

Противомалярийные средства

На протяжении истории простейшие рода Plasmodium принесли человечеству много горя. В настоящее время 40% населения Земли проживает в эндемических районах. Каждый год малярией заболевают 1,5 млрд человек, а 2 млн — погибают от нее. Ежегодно опасности заболеть малярией подвергаются 50 млн путешественников из развитых стран, которые посещают эндемические районы. Несмотря на медикаментозную профилактику, 30 000 из них заболевают. В табл. 56.1 и 56.2 приведены схемы применения противомалярийных средств и данные об их фармакокинетике.

ХИНИН

Хинин применяется не только при малярии, но и при некоторых других состояниях — например, при болезненных мышечных спазмах («крампи»), а ввиду исключительно горького вкуса, сходного со вкусом героина, используется в качестве примеси к наркотикам.

Патофизиология

Хинин блокирует быстрые натриевые и калиевые каналы кардиомиоцитов. Блокада быстрых натриевых каналов уменьшает скорость деполяризации, замедляет проведение и увеличивает продолжительность потенциала действия, а также снижает сократимость миокарда. Эта блокада носит частотозависимый характер, усиливаясь при высокой ЧСС. Блокада калиевых каналов, в частности быстрого компонента калиевого тока задержанного выпрямления, приводит к замедлению реполяризации и увеличению эффективного рефрактерного периода. Этот эффект также является частотозависимым, однако замедление реполяризации, напротив, более выражено при низкой ЧСС.

Существует несколько механизмов снижения слуха под действием хинина. Препарат вызывает изменения в микроструктуре наружных волосковых клеток спирального органа. Определенный вклад может внести спазм сосудов и, возможно, снижение синтеза простагландинов в клетках спирального органа. Наконец, сама по себе блокада калиевых каналов также может вызвать снижение слуха и головокружение.

Офтальмотоксичность хинина, скорее всего, связана с его прямым действием на сетчатку. Доказательством этому служит быстрое уменьшение амплитуды потенциалов на электроретинограмме через считан-

Таблица 56.1. Стандартные международные режимы дозирования противомалярийных средств

Препарат	Профилактическая доза (для взрослых)	Лечение (для взрослых)[а]
Хинина сульфат	Не применяется	650 мг 3 раза в сутки × 7 сут[б]
Хлорохина фосфат	500 мг 1 раз в неделю однократно	1000 мг сразу, затем по 500 мг через 6, 24 и 48 ч
Гидроксихлорохина сульфат	400 мг 1 раз в неделю однократно	Применяется редко
Примахина фосфат	30 мг/сут в пересчете на основание × 14 сут[в]	30 мг/сут в пересчете на основание × 14 сут
Галофантрин	Не применяется	500 мг каждые 6 ч, всего 3 приема, повторить через 7 сут
Амодиахин	Не применяется	10 мг/кг/сут в пересчете на основание × 3 сут
Мефлохин	250 мг 1 раз в неделю однократно	750 мг сразу, затем 500 мг через 8 ч
Сульфадоксин/пириметамин	Не применяется	75 мг пириметамина + 1500 мг сульфадоксина однократно
Артемизинин	Не применяется	10 мг/кг × 7 сут
Артесунат	Не применяется	2 мг/кг внутрь 2 раза в 1-е сутки, затем 2 мг/кг/сут × 6 сут[г] или 2,4 мг/кг в/в в 1-е сутки, затем 1,2 мг/кг/сут в/в или внутрь × 6 сут
Артеметер	Не применяется	3,2 мг/кг в/м в 1-е сутки, затем 1,6 мг/кг/сут в/м или внутрь × 6 сут
Артеметер/люмефантрин	Не применяется	80 мг артеметера + 480 мг люмефантрина сразу, затем через 8, 24, 36, 48 и 60 ч
Доксициклин	100 мг/сут	100 мг 2 раза в сутки[д]
Атоваквон/прогуанил	100 мг прогуанила + 250 мг атоваквона 1 раз в сутки	400 мг прогуанила + 1000 мг атоваквона в сутки × 3 сут
Прогуанил/хлорохин	200 мг прогуанила + 100 мг хлорохина 1 раз в сутки	Не применяется

[а] Выбор препарата, длительность лечения и дозы могут различаться в зависимости от вида возбудителя и распространенности устойчивых к препарату штаммов в конкретном регионе.

[б] При малярии, вызванной устойчивыми к хлорохину штаммами, препарат обычно комбинируют с доксициклином, тетрациклином или клиндамицином.

[в] После возвращения из районов, где распространены Plasmodium vivax или Plasmodium ovale.

[г] Часто применяется вместе с мефлохином в дозе 15 мг/кг более коротким курсом.

[д] Вместе с сульфатом хинина при малярии, вызванной устойчивыми к хлорохину штаммами.

Таблица 56.2. Фармакокинетика противомалярийных средств

Показатель	Хинин	Хлорохин	Примахин	Мефлохин	Галофантрин	Пириметамин	Дапсон
Биодоступность, %	76	80	74	> 85	Низкая, непостоянная	> 95	90
Время достижения максимальной сывороточной концентрации (при приеме внутрь), ч	1—3	2—5	1—3	8—24	4—7	2—6	3—6
Связывание с белками плазмы, %	93	50—65	—	98	—	87	70—80
Объем распределения, л/кг	1,8—4,6	> 100	3	15—40	> 100	3	0,5—1
$T_{1/2}$	9—15 ч	40—55 сут	5—7 ч	15—27 сут	1—6 сут	3—4 сут	21—30 ч
Почечная экскреция, %	20	55	4	< 1	—	16—32	20

ные минуты после введения хинина. Об этом также говорят патологические изменения в нейроэпителиальном и ганглиозном слоях сетчатки, обнаруживаемые при гистологическом исследовании, изменения на электроокулограмме, свидетельствующие о повреждении пигментного эпителия сетчатки, и соответствующее им снижение остроты зрения.

Хинин вызывает также снижение проницаемости АТФ-зависимых калиевых каналов β-клеток островков поджелудочной железы, что приводит к высвобождению инсулина — такое же действие оказывают препараты сульфанилмочевины. Но, хотя при приеме большой дозы хинина внутрь может возникнуть легкая гиперинсулинемия, гипогликемия бывает редко.

Клиническая картина

Симптомы отравления часто возникают даже при приеме хинина в терапевтических дозах. Они включают тошноту, рвоту, снижение слуха, шум в ушах и головную боль. Часто наблюдается тахикардия. Реже возникают понос и боль в животе. Кожа может быть гиперемированной и горячей на ощупь. При дальнейшем повышении сывороточной концентрации хинина часто возникают расстройства зрения вплоть до слепоты. Появляются головокружение, дистония, обмороки, желудочковые тахикардии (включая пируэтную тахикардию) и гипогликемия. LD_{50} хинина при приеме внутрь составляет 8 г, хотя сообщалось о смертельных случаях при приеме всего лишь полутора граммов препарата. Делирий, кома и эпилептические припадки обычно возникают только после приема очень больших доз и могут сочетаться со снижением сократимости миокарда.

Симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы включают удлинение интервалов PQ и QTc, расширение комплекса QRS, а также депрессию сегмента ST с инверсией зубца T или без нее. Могут развиться полная АВ-блокада, значительное расширение комплекса QRS или нарушения ритма. Встречается также тяжелая артериальная гипотония из-за расширения сосудов и, возможно, снижения сократимости миокарда.

Нарушения со стороны глаз включают нечеткость зрения, сужение его полей, трубчатое зрение, диплопию, нарушение цветового зрения, мидриаз, светобоязнь, скотому, а иногда полную слепоту, вызванную прямым токсическим действием препарата. Слепота возникает не сразу, обычно не раньше чем через 6 ч после появления других симптомов. Офтальмоскопия может не обнаружить никаких изменений, но обычно выявляется предельное сужение артериол в сочетании с отеком диска зрительного нерва и сетчатки. Иногда зрение восстанавливается быстро, но чаще его улучшение происходит медленно, а при сильном отравлении — в течение нескольких месяцев. Сначала улучшается центральное зрение, затем периферическое. Зрачки могут оставаться расширенными даже после того, как зрение восстановится. В тяжелых случаях может развиться атрофия зрительного нерва.

Нарушение функции VIII пары черепных нервов проявляется шумом в ушах и тугоухостью. Быстро снижается острота слуха, аудиограмма уплощается. Эти симптомы обычно проходят в течение 48—72 ч, необратимая потеря слуха маловероятна.

При недостаточности Г-6-ФД хинин может вызвать гемолиз.

Аллергические реакции обусловлены антителами к хинину или к комплексу из хинина (гаптена) и гликопротеидов клеточных мембран. Возможны приступы бронхиальной астмы. Поражения кожи включают крапивницу, фотодерматит, аллергический васкулит кожи, сыпь, похожую на красный плоский лишай, отек Квинке. Гематологические нарушения бывают редко. Они включают тромбоцитопению, агранулоцитоз, микроангиопатический гемолиз и ДВС-синдром, которые могут вызвать желтуху, гемоглобинурию и почечную недостаточность. Гепатит бывает редко. Сообщалось о случаях РДСВ и псевдосептического синдрома.

Диагностика

Тонкослойная хроматография позволяет обнаружить хинин в моче даже после употребления тоника. Самыми надежными являются иммунологические методы, однако стандартных тестов, позволяющих быстро определить сывороточную концентрацию хинина, нет, а заменить их методами для определения концентрации хинидина нельзя. Хотя сывороточная концентрация хинина и не влияет на лечебную тактику, она определяет прогноз. Концентрация препарата больше 10 мкг/мл сочетается с временной потерей зрения, а выше 15 мкг/мл — с высоким риском необратимой потери зрения, аритмий и летального исхода.

Лечение

Противорвотные средства применять не следует, поскольку могут быстро развиться эпилептические припадки, аритмии и артериальная гипотония. Промывание желудка выполняют только при недавней и значительной передозировке хинина в отсутствие спонтанной рвоты. В остальных случаях показаны активированный уголь (1 г/кг) и, по показаниям, поддерживающие мероприятия: ингаляции кислорода, мониторинг ЭКГ, обеспечение венозного доступа, инфузионная терапия и введение растворов глюкозы.

Чтобы устранить вызванную хинином блокаду быстрых натриевых каналов, проводят ощелачивание крови. При широких комплексах QRS или АВ-блокаде следует ввести гипертонический раствор бикарбоната натрия до достижения pH крови 7,45—7,5, как и при тяжелом отравлении трициклическими антидепрессантами. К сожалению, это может привести к гипокалиемии, которая может усилить проявления блокады калиевых каналов. Поэтому необходимо тщательно следить за изменениями на ЭКГ, чтобы не пропустить удлинение интервала QTc. При пируэтной тахикардии показаны препараты магния и калия и уча-

щающая электрокардиостимуляция. Антиаритмические средства классов Ia, Ic и III противопоказаны, поскольку они могут усилить вызванные хинином нарушения проводимости и аритмии. Антиаритмические средства класса Ib можно применять при неэффективности других средств.

Следует с самого начала поддерживать уровень глюкозы плазмы введением соответствующих растворов. При стойкой гипогликемии показано п/к введение октреотида (препарата, блокирующего секрецию инсулина) в дозе 50—100 мкг взрослым и 1—1,5 мкг/кг детям.

Многократное введение активированного угля значительно сокращает $T_{1/2}$ хинина. Активированный уголь назначают внутрь в дозе 0,5—1 г каждые 2—4 ч до исчезновения симптомов отравления. Хинин имеет относительно большой объем распределения и высокую степень связывания с белками плазмы (альбумином и кислым α_1-гликопротеидом), поэтому эффективность перитонеального диализа, гемосорбции, гемодиализа и обменного переливания крови невелика и их обычно не проводят.

ХЛОРОХИН, ГИДРОКСИХЛОРОХИН И АМОДИАХИН

Патофизиология

Хлорохин, как и хинин, имеет узкий терапевтический диапазон. Тяжелое отравление обычно возникает при приеме внутрь 5 г препарата и более или при сывороточной концентрации более 5 мкг/мл. Сердечно-сосудистые нарушения при отравлении хлорохином и гидроксихлорохином сходны с таковыми при отравлении хинином, но другие симптомы бывают редко. Нарушения зрения при приеме препаратов в профилактических дозах не описаны, однако изредка наблюдаются при ежедневном приеме хлорохина или гидроксихлорохина для лечения ревматоидного артрита.

Клиническая картина

Поскольку хлорохин быстро всасывается из ЖКТ, симптомы отравления обычно появляются в течение 1—3 ч. Могут стремительно развиться угнетение дыхания вплоть до апноэ, артериальная гипотония и другие сердечно-сосудистые нарушения. Появляются признаки угнетения ЦНС, дурнота, головная боль и эпилептические припадки. К электрокардиографическим признакам относятся расширение комплекса QRS, АВ-блокада, депрессия сегмента ST, увеличение амплитуды зубца U и удлинение интервала QTc, но они наблюдаются реже, чем при отравлении хинином. Значительная гипокалиемия всегда сопровождается сердечно-сосудистыми нарушениями. Она возникает из-за вызванного хлорохином перемещения калия внутрь клеток. При недостаточности Г-6-ФД может возникнуть гемолиз.

Острые отравления гидроксихлорохином и хлорохином сходны. Побочные эффекты при употреблении препаратов в терапевтических дозах включают тошноту и боль в животе, гемолиз при недостаточности Г-6-ФД, изредка возникают ретинопатия, нейросенсорная тугоухость и гипогликемия.

О случаях передозировки амодиахина не известно, но было одно сообщение о неврологических нарушениях, включающих насильственные движения, мышечную ригидность, дизартрию, обморок и эпилептические припадки, возникших при приеме препарата в терапевтических дозах.

Лечение

Доказано, что рано начатое интенсивное лечение при тяжелом отравлении хлорохином снижает смертность. Общепринятая схема лечения включает: 1) адреналин, который сужает расширенные под влиянием хлорохина сосуды и повышает сократимость миокарда; 2) диазепам, который оказывает не только седативный эффект, но и, возможно, прямое действие на сердечно-сосудистую систему; 3) раннюю интубацию трахеи и ИВЛ. При недавней значительной передозировке хлорохина выполняют промывание желудка и дают активированный уголь. Уже во время мероприятий по удалению хлорохина из ЖКТ вводят диазепам, 2 мг/кг в/в в течение 30 мин, и начинают инфузию адреналина в 5% глюкозе — сначала со скоростью 0,25 мкг/кг/мин, затем скорость инфузии увеличивают до достижения систолического давления не ниже 100 мм рт. ст. Диазепам в последующем вводят в дозе 1—2 мг/кг/сут в течение 2—4 сут. Несмотря на эти мероприятия, у некоторых больных может развиться сердечно-сосудистая недостаточность, требующая дополнительной дозы адреналина и других катехоламинов. Необходимо следить за сывороточной концентрацией калия и восполнять его дефицит. Заместительная терапия большими количествами препаратов калия не рекомендуется, поскольку гипокалиемия возникает из-за перемещения калия внутрь клеток и не означает общего снижения содержания калия в организме. Видимо, при тяжелых отравлениях гидроксихлорохином тактика должна быть такой же, хотя достоверных данных на этот счет недостаточно. Поскольку хлорохин и гидроксихлорохин имеют большой объем распределения, высокую степень связывания с белками плазмы и длительный $T_{1/2}$, экстракорпоральные методы детоксикации бесполезны.

ПРИМАХИН

Клиническая картина

Примахин вызывает окисление гемоглобина. При приеме высоких доз могут возникнуть метгемоглобинемия и гемолиз, в том числе у больных

с нормальной активностью НАДН-метгемоглобинредуктазы и Г-6-ФД. Передозировка примахина бывает редко. Описаны тошнота, головная боль и схваткообразные боли в животе. При тяжелой ятрогенной передозировке появляются галлюцинации, схваткообразные боли в животе, тошнота, желтуха, гепатит, моча окрашивается в черный цвет. Для выздоровления требуется не меньше месяца.

Лечение

Показан активированный уголь для уменьшения всасывания примахина. При значительной метгемоглобинемии требуется введение метиленового синего (гл. А38).

МЕФЛОХИН

Клиническая картина

Обычно симптомы отравления включают тошноту, рвоту, понос. Мефлохин оказывает также умеренное кардиотоксическое действие, намного менее выраженное, чем хинин и хинидин. В профилактических дозах мефлохин не вызывает ни удлинения интервала PQ, ни расширения комплекса QRS, хотя может увеличиться интервал QTc. Часто возникает незначительная брадикардия. При профилактическом приеме мефлохина часто отмечаются бессонница, другие нарушения сна, дурнота, головная боль, утомляемость, раздражительность, головокружение. При использовании в профилактических и терапевтических дозах эпилептические припадки возникают крайне редко.

Данных о передозировке мефлохина мало. Симптомы включают спутанность сознания, возбуждение, атаксию, дурноту, нарушения речи, высокочастотную тугоухость, тошноту, утомляемость, слабость, депрессию, дезориентацию и парестезию. Также сообщалось о легкой артериальной гипотонии, тахикардии с периодическими желудочковыми экстрасистолами, небольшом повышении активности печеночных ферментов и увеличении ПВ.

Лечение

Активированный уголь для уменьшения всасывания препарата показан в первые часы после отравления. Гемодиализ бесполезен.

ГАЛОФАНТРИН

Клиническая картина

При употреблении галофантрина даже в терапевтических дозах удлиняется интервал QTc, что чревато пируэтной тахикардией и фибрилля-

цией желудочков. Возможны сердцебиение, артериальная гипотония и обмороки. Часто наблюдается АВ-блокада I степени, но брадикардия бывает редко. Поскольку степень удлинения интервала QTc находится в прямой зависимости от сывороточной концентрации галофантрина, аритмии чаще возникают при его передозировке. Аритмии также более вероятны при сочетанном отравлении или при комбинированном лечении галофантрином и другими препаратами, вызывающими удлинение интервала QTc, особенно мефлохином.

При отравлении галофантрином следует ожидать появления и других его побочных эффектов — тошноты, рвоты, поноса, схваткообразной боли в животе, головной боли и дурноты. Могут возникнуть и более редкие побочные эффекты — зуд, миалгия и озноб. Крайне редко возникают эпилептические припадки, незначительное повышение активности печеночных ферментов и гемолиз.

Лечение

При передозировке галофантрина необходимы мероприятия по уменьшению всасывания препарата в ЖКТ, симптоматическое лечение, мониторинг ЭКГ, чтобы вовремя заметить удлинение интервала QTc и связанные с ним аритмии. При удлинении интервала QTc и пируэтной тахикардии лечение проводят как при отравлении хинином.

ПРОГУАНИЛ, ПИРИМЕТАМИН, СУЛЬФАДОКСИН, ДАПСОН, АТОВАКВОН

Фармакодинамика

Прогуанил, пириметамин, сульфадоксин и дапсон угнетают синтез фолиевой кислоты малярийного плазмодия и обычно применяются в составе комбинированной терапии. Прогуанил применяется отдельно, но чаще в сочетании с дапсоном, хлорохином, а также атоваквоном для профилактики малярии. Атоваквон нарушает синтез пиримидиновых оснований, необходимых для выживания и репликации простейших, но не играющих такой важной роли в клетках млекопитающих.

Клиническая картина

Сведений о передозировке прогуанила немного. Побочные эффекты при использовании в профилактических дозах включают тошноту, понос и язвы на слизистой рта. Поскольку препарат нарушает синтез фолиевой кислоты, изредка возникает мегалобластная анемия. Так же редко наблюдаются нейтропения, тромбоцитопения, сыпь и алопеция. Сообщалось о единичном случае лекарственного гепатита. При лече-

нии малярии комбинированным препаратом атоваквон/прогуанил у 15—45% больных возникает рвота, иногда очень сильная. При комбинированной терапии наблюдается повышение активности печеночных ферментов.

Атоваквон в качестве монотерапии переносится очень хорошо. Побочные эффекты включают пятнисто-папулезную сыпь, редко полиморфную экссудативную эритему, нарушения со стороны ЖКТ и небольшое повышение активности аминотрансфераз. Сообщалось о трех случаях приема препарата в дозах, превышающих терапевтическую в 3—42 раза. В одном из случаев (когда сывороточная концентрация превышала терапевтическую в 3 раза) не было никаких симптомов передозировки, в другом появилась сыпь, в третьем — метгемоглобинемия, обусловленная, видимо, одновременной передозировкой дапсона.

Давно известно, что дапсон и сульфаниламиды вызывают нейтропению, тромбоцитопению, эозинофильную пневмонию, апластическую анемию, нейропатию и гепатит, носящие идиосинкразический характер. При приеме комбинированного препарата сульфадоксина/пириметамина изредка возникает угрожающий жизни синдром Стивена—Джонсона, что ограничивает применение данного препарата для профилактики малярии.

Дапсон может вызвать тошноту, рвоту и боль в животе. При передозировке дапсона происходит окисление железа гема, что приводит к метгемоглобинемии и, в гораздо меньшей степени, к сульфгемоглобинемии. Гемолиз может возникнуть сразу или спустя некоторое время. Реже возникают другие симптомы, обусловленные тканевой гипоксией, главным образом со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем. Описаны также гепатит и нейропатия.

Изолированная передозировка пириметамина бывает редко. У детей она проявляется тошнотой, рвотой, лихорадкой, тахикардией, возможны эпилептические припадки (описаны при приеме 12 таблеток сульфадоксина/пириметамина в течение 2 сут). Есть сообщения о развитии слепоты, глухоты и умственной отсталости. При длительном приеме высоких доз возможна мегалобластная анемия, требующая заместительной терапии фолиевой кислотой.

Лечение

При передозировке прогуанила или пириметамина показана фолиевая кислота (50 мг для взрослых или 1 мг/кг для детей), а также симптоматическое лечение. Значительная метгемоглобинемия требует в/в введения метиленового синего в дозе 1 мг/кг. Можно добавить циметидин, который предотвращает образование токсичного метаболита дапсона. Многократное введение активированного угля (0,5—1 г/кг каждые 2—4 ч) ускоряет выведение дапсона из организма.

АРТЕМИЗИНИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Фармакокинетика и фармакодинамика

Артемизинин был выделен из китайского растения цинхао, то есть полыни однолетней (Artemisia annua), позже были синтезированы его производные: артеметер, артитер, дигидроартемизинин и артесунат. Препараты были введены в клиническую практику для лечения малярии в Китае, в 1980-х гг. С тех пор миллионы больных малярией в Азии и Африке получают артемизинин и его производные.

Артемизинин плохо растворим в воде и имеет ограниченную биодоступность. Его производные лучше всасываются, некоторые из них можно вводить в/в, но они быстро метаболизируются и выводятся из организма. Самый длительный $T_{1/2}$ у артесуната. Поскольку у препаратов короткий $T_{1/2}$, необходимы длительные курсы терапии, чтобы избежать рецидивов малярии. Сочетание артемизинина и его производных с мефлохином сокращает курс и повышает эффективность лечения, снижает вероятность появления устойчивых штаммов возбудителя. Недавно появился комбинированный препарат для приема внутрь артеметер/люмефантрин.

Считается, что антипаразитарная активность и токсическое действие артемизинина обусловлены способностью ядра его молекулы (триоксана) образовывать внутриклеточные свободные радикалы, особенно в присутствии гема. У животных при длительном в/в введении высоких доз препарат вызывает повреждение ядер ствола мозга.

Клиническая картина

В отличие от животных, у людей применение препарата редко вызывает побочные эффекты (тошноту, рвоту, боль в животе, понос и дурноту), о чем свидетельствуют данные клинического испытания, включавшего более 8000 участников. Проспективные исследования не выявили никаких неврологических нарушений. Редкие сообщения дают основание предположить, что при передозировке с целью самоотравления могут возникнуть угнетение ЦНС, эпилептические припадки или мозжечковая атаксия.

У больных, которым регулярно проводили ЭКГ, было отмечено небольшое, но статистически значимое замедление ЧСС, совпадающее со временем достижения максимальной сывороточной концентрации препаратов. В одном клиническом испытании у 7% взрослых больных, принимающих артеметер, наблюдалось бессимптомное увеличение интервала QTc не менее чем на 25%, но комплекс QRS не изменялся.

Данных о токсичности люмефантрина при приеме в качестве монотерапии мало. Видимо, его токсическое действие сходно с таковым мефлохина и галофантрина. Комбинированный препарат артеметер/люмефантрин переносится хорошо. При его клинических испыта-

ниях не отмечалось ни увеличения интервала QTc, ни других проявлений кардиотоксичности, связанной с люмефантрином. В одном случае описаны кашель и отек Квинке.

Лечение

При передозировке показано симптоматическое лечение и динамическое наблюдение, включающее мониторинг ЭКГ. Наиболее вероятны симптомы со стороны ЦНС.

Д. Средства, влияющие на сердечно-сосудистую и дыхательную системы

Глава 57

Антикоагулянты

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Еще в конце XIX века было замечено, что человеческая моча обладает протеолитической активностью с особым сродством к фибрину. Выделенное из нее вещество, активирующее эндогенный плазминоген, было названо *урокиназой*. История изучения и применения современных непрямых антикоагулянтов началась в начале XX века с изучения причин кровоточивости у крупного рогатого скота. Вызывавшее кровоточивость вещество, названное позднее дикумаролом, можно считать предшественником варфарина.

Разнообразие антикоагулянтов и тромболитиков способствовало их широкому применению в медицине. Наиболее популярен сегодня варфарин, назначаемый при атеросклерозе церебральных артерий, нарушениях ритма сердца, тромбозах и эмболиях. Кровоточивость, нередко возникающая при его передозировке, не всегда расценивается как лекарственное осложнение и часто не учитывается статистикой. Использование гепаринов, тромболитиков и варфарина осложняется побочными эффектами, рецептурными ошибками и лекарственными взаимодействиями. Случайные отравления варфарином и содержащими антикоагулянты родентицидами нередко встречаются среди детей и домашних животных.

ФИЗИОЛОГИЯ

Для установления причины коагулопатии необходимо знать физиологию свертывания крови. Здесь мы рассмотрим лишь ключевые этапы этого процесса; дополнительные подробности можно найти в главе 24. Свертывание крови представляет собой каскад реакций, направленных на остановку кровотечения. В ходе этого процесса факторы свер-

тывания из проферментов превращаются в ферменты. Активация свертывания может идти по двум различным механизмам: внутреннему и внешнему (рис. 57.1). На конечных этапах эти пути сходятся, приводя к образованию тромбина и фибринового тромба. Антитромбин III, протеины С и S ингибируют этот процесс, предотвращая спонтанное свертывание крови и поддерживая ее жидкое состояние. Протеин С в сочетании с протеином S инактивирует два фактора свертывания: Va и VIIIa. Антитромбин III связывает все факторы свертывания из семейства сериновых протеаз (тромбин, Xa, IXa, XIa, XIIa и калликреин), кроме фактора VII. Тромболитики (стрептокиназа, урокиназа, анистреплаза, тенектеплаза и алтеплаза) ускоряют нормальный процесс растворения тромба.

ПРИЧИНЫ КРОВОТОЧИВОСТИ

Кровоточивость возникает при сниженном образовании, повышенном потреблении или ингибировании факторов свертывания, активации фибринолиза и снижении числа или нарушении функции тромбоцитов. Тромбоцитарные нарушения обсуждаются в гл. 24.

Снижение образования факторов свертывания может быть врожденным и приобретенным. Наследственные дефициты факторов VIII (гемофилия А), IX (гемофилия В), XI и XII сравнительно редки. Факторы II (протромбин), V, VII и X синтезируются только в печени, поэтому печеночная недостаточность — одна из самых частых причин приобретенных коагулопатий. Кроме того, эти факторы в процессе синтеза требуют дополнительной активации ферментом, кофактором которого служит витамин К. Дефицит этого витамина при изменениях микрофлоры кишечника, нарушениях питания или всасывания, а также нарушения его метаболизма (под действием варфарина, см. ниже) тоже вызывают коагулопатию. Избыточное потребление факторов свертывания обычно связано с резкой активацией свертывающей системы при массивной кровопотере или ДВС-синдроме.

НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Варфарин и его аналоги

Механизм действия варфарина и его аналогов состоит в нарушении метаболизма витамина К. Этот витамин служит кофактором синтеза протромбина и факторов VII, IX и X (рис. 57.2). Зависимый от витамина К этап их синтеза проходит в печени и состоит в гамма-карбоксилировании 10 и более остатков глутаминовой кислоты на N-конце белка-предшественника. В ходе этого процесса витамин К окисляется в 2,3-эпоксид. Эта неактивная форма витамина К вновь превращается в активную в двух последовательных восстановительных реакциях. Вар-

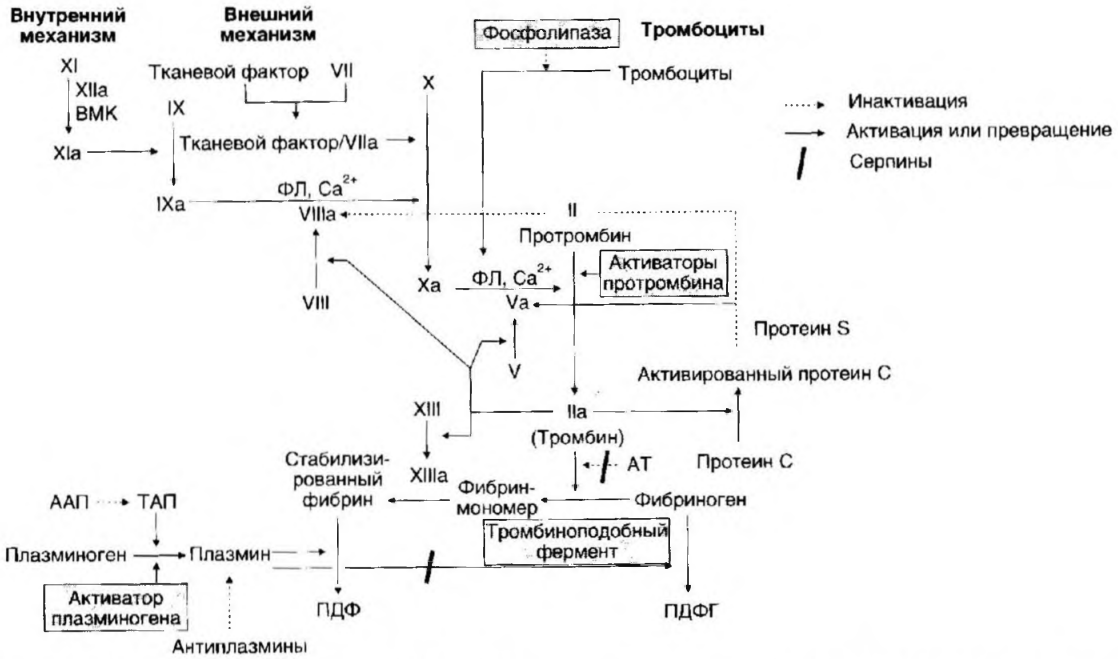


Рисунок 57.1. Свертывающая и фибринолитическая системы. Черным цветом показано действие некоторых змеиных ядов. Для упрощения схемы на ней не показаны многие точки приложения серпинов и не проведены стрелки от тромбоцитов ко всем реакциям, в которых участвуют фосфолипиды их мембран. ААП — антиактиватор плазминогена 1; АТ — антитромбин III; ВМК — высокомолекулярный кининоген; ПДФ — продукты деградации фибрина; ПДФГ — продукты деградации фибриногена; ТАП — тканевой активатор плазминогена; ФЛ — фосфолипиды.

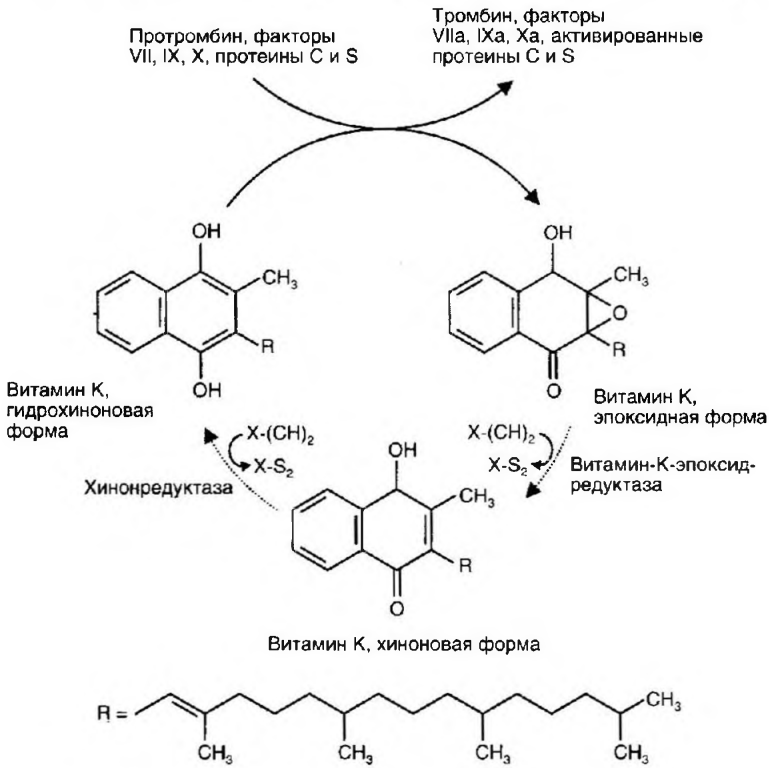


Рисунок 57.2. Метаболизм витамина К. Пунктиром показаны реакции, блокируемые непрямыми антикоагулянтами. Боковая цепь молекулы витамина K_1 приведена внизу.

фарин и его аналоги ингибируют витамин-К-эпоксидредуктазу и хинонредуктазу, препятствуя последующей активации факторов свертывания.

Варфарин практически полностью всасывается при приеме внутрь, сывороточная концентрация достигает максимума примерно через 3 ч. Поскольку активен лишь свободный препарат, средства, которые конкурируют за связывание с альбумином или изменяют метаболизм варфарина, сильно влияют на его антикоагулянтное действие (табл. 57.1). Так как витамин К быстро метаболизируется, антикоагулянтное действие определяется $T_{1/2}$ факторов свертывания, причем первым снижается уровень фактора VII ($T_{1/2}$ около 5 ч). Поскольку же МНО повышается при уровне факторов ниже 25% от нормы, у больных, не принимавших ранее антикоагулянты, эффект варфарина проявляется не ранее чем через 15 ч (3 $T_{1/2}$ фактора VII) после приема. На практике он начинает действовать еще позже, так как к этому времени ферменты ингибируются еще не полностью.

Таблица 57.1. Основные лекарственные взаимодействия варфарина

Усиление	Антагонизм
Аллопуринол	Антациды
Амиодарон	Барбитураты
Анаболические стероиды	Глюкокортикоиды
Аспирин	Гризеофульвин
Витамин Е	Карбамазепин
Дисульфирам	Колестипол
Изониазид	Пероральные контрацептивы
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	Рифампицин
Карбенициллин	Фенитоин
Кетоконазол	Фитоменадион
Кларитромицин	Холестирамин
Клофибрат	
Метронидазол	
НПВС	
Омепразол	
Парацетамол	
Производные сульфанилмочевины	
Пропафенон	
Декстропропоксифен	
Тамоксифен	
Тетрациклины	
Тироксин	
Триметоприм/сульфаметоксазол	
Трициклические антидепрессанты	
Фенитоин	
Флуконазол	
Хинидин	
Хинолоны	
Хлоралгидрат	
Цефалоспорины	
Циметидин	
Эритромицин	
Этанол	

$T_{1/2}$ варфарина у человека составляет 40 ч, так что его действие может сказываться до 5 сут. Правовращающий изомер метаболизируется изоферментами IA2 и IIIA4, а более активный левовращающий — изоферментом IIC9 цитохрома P450.

Антикоагулянты длительного действия

Два производных 4-гидроксикумарина — дифенакум и бродифакум — отличаются от варфарина высокомолекулярной полициклической углеводородной боковой цепью. Они относятся к антикоагулянтам длительного действия (так называемым «суперварфаринам»), которые создавались как средства против устойчивых к варфарину грызунов. По механизму действия они не отличаются от других непрямых антикоагулянтов, но в 100 раз превосходят по силе варфарин и действуют более длительно. В литературе описано много случаев приема высоких доз этих препаратов с целью самоубийства. Они сопровождались длительной (до нескольких месяцев) тяжелой коагулопатией, часто — кровотечениями. Такие случаи важно отличать от случайных отравлений, так как при последних нарушений свертывания обычно нет, а кровотечения и смертельные исходы редки. Однократный прием небольшой дозы антикоагулянта длительного действия обычно не приводит к увеличению МНО, клинически значимые нарушения свертывания еще более редки. Случайный прием препарата (обычно у детей) протекает бессимптомно и не вызывает лабораторных нарушений. Так как риск кровоточивости мал и развивается она спустя длительное время, большинство авторов рекомендуют ограничиться симптоматической терапией. Тем не менее опубликованные случаи благоприятного исхода отравлений антикоагулянтами длительного действия у детей не должны вводить в заблуждение. Хотя ряд ретроспективных исследований показал, что детям со случайными отравлениями этими препаратами лабораторный контроль не нужен, в действительности не доказано, что эти отравления вообще имели место. Мы советуем практическим врачам исходить из худшего и определять у таких детей МНО по меньшей мере через 24 и 48 ч.

Клиническая картина

Обычно концентрация антикоагулянта в родентицидах мала (0,025% или 25 мг варфарина на 100 г препарата). Антикоагулянтный эффект у ребенка весом 10 кг развивается при приеме 2,5 мг варфарина (10 г родентицида), что гораздо больше, чем пробуют дети на вкус. Поэтому однократный случайный прием содержащих варфарин родентицидов не опасен и не требует лечения. Напротив, случайный или умышленный прием больших доз фармакологических препаратов может вызвать коагулопатию и кровоточивость. Ее клинические проявления (легкое появление синяков, гематурия, алая кровь в стуле, меноррагия) неспецифичны. Редки, но очень опасны массивные гематомы в области шеи, сдавливающие дыхательные пути. Самые тяжелые осложнения передозировки антикоагулянтов — внутричерепные кровоизлияния, которые при длительном лечении развиваются у 2% больных.

Отравления содержащими варфарин препаратами редко бывают умышленными, обычно это результат случайной передозировки не-

прямых антикоагулянтов. Индекс риска кровотечений у амбулаторных больных учитывает четыре независимых фактора риска: 1) возраст 65 лет и старше; 2) перенесенный ранее инсульт; 3) желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе; 4) недавний инфаркт миокарда, либо гематокрит ниже 30%, либо креатинин > 1,5 мг%, либо сахарный диабет. Риск тяжелого кровотечения в ближайшие 4 года составляет 3%, если этих факторов нет, 12% — если их 1—2 и 53% — если их 3—4.

Лабораторное обследование

Диагноз ставится по общим тестам на свертывание крови. Обычно достаточно четырех таких тестов — ПВ (либо МНО), АЧТВ, тромбинового времени и уровня фибриногена. Действие непрямых антикоагулянтов оценивают по МНО. Однако при остром некрозе печени любой этиологии МНО может сильно колебаться, приводя порой к неверным решениям. Поэтому большинство исследователей по-прежнему полагаются на ПВ. АЧТВ — показатель, не зависящий от уровня факторов VII, XIII и числа тромбоцитов. Тромбиновое время отражает последнюю фазу свертывания крови (превращение фибриногена в фибрин) и поэтому не зависит от уровня протромбина, факторов V, VII—XIII, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена и числа тромбоцитов. Наконец, уровень фибриногена (либо продуктов деградации фибрина) позволяет проводить дифференциальный диагноз с коагулопатией потребления. Сочетание этих тестов обычно позволяет определить природу коагулопатии (табл. 57.2).

Таблица 57.2. Оценка изменений в коагулограмме

ПВ в норме, АЧТВ удлинено, кровоточивость	**ПВ и АЧТВ удлинены, тромбиновое время в норме, фибриноген в норме**
Дефицит факторов VIII, IX, XI	Дефицит протромбина, факторов V, IX, тяжелый дефицит витамина K
Болезнь фон Виллебранда	Лечение непрямыми антикоагулянтами (поздние сроки)
ПВ в норме, АЧТВ удлинено, кровоточивости нет	**ПВ и АЧТВ удлинены, тромбиновое время удлинено, фибриноген в норме**
Дефицит фактора XII, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена	Лечение гепарином
ПВ удлинено, АЧТВ в норме	Дисфибриногенемии
Дефицит фактора VII	**ПВ и АЧТВ удлинены, тромбиновое время удлинено, фибриноген снижен**
Лечение непрямыми антикоагулянтами (ранние сроки)	Тяжелое поражение печени
Легкий дефицит витамина K	ДВС-синдром
Нетяжелое поражение печени	Лечение тромболитиками
	Укусы ямкоголовых змей

Хотя сывороточная концентрация варфарина используется для оценки фармакокинетики препарата и диагностики в сомнительных случаях, более оправданно полагаться на простые и дешевые методы исследования (например, МНО).

Антикоагулянты длительного действия

Как уже говорилось, при случайном отравлении антикоагулянтами длительного действия риск коагулопатии низок, поэтому обследование можно сократить. Больные с риском кровоточивости выявляются повторным определением МНО через 24 и 48 ч после отравления. При необходимости эти анализы можно сделать и на дому. Напротив, у больных, принявших антикоагулянты длительного действия умышленно, риск коагулопатии следует считать высоким. Большинство из них не обращаются к врачу до появления кровоточивости, а поскольку коагулопатия развивается отсроченно, промывание желудка имеет смысл лишь при подозрении на продолжение приема антикоагулянтов. Исследования МНО 1—2 раза в сутки в течение 2 сут обычно бывает достаточно для оценки риска кровоточивости. При необходимости прибегают к срочной диагностике по уровню факторов свертывания и непосредственному измерению концентрации антикоагулянта в крови.

Лечение

Спустя несколько часов после отравления очищение желудка не имеет смысла (гл. 8). Если нет противопоказаний, больному дают активированный уголь. Для усиления выведения варфарина можно назначить также холестирамин внутрь, хотя убедительных доказательств его эффективности нет. Пострадавшего следует поместить под наблюдение в обстановку, исключающую возможность случайных травм и самоповреждений и гарантирующую раннее выявление кровоточивости.

Если имеются значительная кровопотеря, нарушения гемодинамики или гипоксемия, показано переливание крови. Эритроцитарная масса отлично восполняет потерю эритроцитов, но не влияет на коагулопатию и не может остановить продолжающееся кровотечение. В тяжелых случаях порой переливают цельную кровь, поскольку она содержит также тромбоциты и факторы свертывания. Однако содержание витамин-К-зависимых факторов свертывания в ней невелико, и поэтому лучше использовать препараты крови. К ним относятся эритроцитарная масса, свежезамороженная плазма, криопреципитат, концентраты фактора IX, протромбинового комплекса и эптаког альфа (рекомбинантный фактор VIIa).

При угрожающем жизни кровотечении, связанном с отравлением непрямыми антикоагулянтами, показано немедленное переливание свежезамороженной плазмы и назначение фитоменадиона. Фитоменадион (витамин K_1) предпочтительнее других форм витамина К (гл. А16). Для коррекции коагулопатии обычно достаточно перелить 15 мл/кг

свежезамороженной плазмы. Тем не менее из-за колебаний содержания факторов свертывания в свежезамороженной плазме реакция на ее переливание не всегда предсказуема. Более того, ускоренный распад факторов свертывания в отсутствие витамина К порой требует повторных переливаний свежезамороженной плазмы. По предварительным данным, при кровоточивости, вызванной отравлением непрямыми антикоагулянтами, хорошо помогает эптаког альфа.

Решение о назначении фитоменадиона при подозрении на отравление непрямыми антикоагулянтами зависит от нескольких обстоятельств. Что принял больной: фармакологический препарат или содержащий варфарин родентицид? Умышленно или случайно? Необходима ли поддерживающая терапия этим препаратом? Хотя назначение фитоменадиона (гл. А16) необходимо для восстановления активности факторов свертывания, при острых или рецидивирующих кровотечениях на него полагаться нельзя, так как его действие сказывается лишь через несколько часов.

Если нормализация МНО уже произошла или желательна (как чаще всего бывает при тяжелых кровотечениях), но необходимо профилактическое лечение антикоагулянтами, до остановки кровотечения и стабилизации состояния больного можно перевести на гепарин. Если прием антикоагулянтов не нужен, даже при небольшом увеличении МНО можно спокойно назначать фитоменадион. При лечении больных, нуждающихся в постоянном приеме антикоагулянтов, можно воспользоваться рекомендациями Американской коллегии пульмонологов (табл. 57.3).

Антикоагулянты длительного действия

В лечении передозировки непрямых антикоагулянтов длительного действия есть некоторые особенности. Профилактическое назначение фитоменадиона не показано, так как не предотвращает развитие коагулопатии, но может помешать оценить ее риск. При возникновении коагулопатии могут потребоваться повторные введения больших доз фитоменадиона (порядка 60 мг/сут). Больных наблюдают до нормализации коагулограммы на фоне перерыва в лечении на несколько дней. На полное восстановление (в том числе и психологическое) могут уйти месяцы.

ПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Гепарин

Используемые в медицине гепарины выделяют из бычьих легких и свиного кишечника. Обычный, нефракционированный гепарин является смесью молекул, которые предотвращают образование тромба, ускоряя связывание ингибитора протеаз антитромбина III с тромбином и

Таблица 57.3. Рекомендации по ведению больных с передозировкой непрямых антикоагулянтов[а]

МНО	Рекомендации
< 5,0; серьезной кровоточивости нет	Снизить дозу или пропустить следующий прием варфарина
≥ 5,0—9,0; серьезной кровоточивости нет	Пропустить несколько приемов варфарина или пропустить один прием и назначить 1—2,5 мг фитоменадиона внутрь (особенно при высоком риске кровотечений). Для более быстрого восстановления свертывания крови дают внутрь до 5 мг фитоменадиона и выжидают сутки. При необходимости дают внутрь еще 1—2 мг препарата
≥ 9,0; серьезной кровоточивости нет	Прекратить лечение варфарином, назначить 5—10 мг фитоменадиона внутрь и выждать сутки. При необходимости лечение фитоменадионом можно продолжить
Тяжелая или угрожающая жизни кровоточивость (при любом МНО)	Прекратить лечение варфарином, ввести 10 мг фитоменадиона в/в капельно[б] вместе со свежезамороженной плазмой или препаратами факторов протромбинового комплекса (вместо них можно назначить эптаког альфа). При необходимости фитоменадион можно вводить повторно каждые 12 ч

[а] Если после лечения высокими дозами фитоменадиона больной продолжает нуждаться в антикоагулянтах, его можно перевести на гепарины. Следует помнить, что при МНО > 4,5 надежность этого показателя падает.

[б] При в/в введении фитоменадиона следует соблюдать осторожность, так как это ненамного ускоряет достижение эффекта, но зато создает риск (пусть и небольшой) тяжелых анафилактоидных реакций.

American College of Chest Physicians Consensus Conference 2004 guidelines.

другими участвующими в свертывании сериновыми протеазами — факторами IXa—XIIa и калликреином. Терапевтическое действие гепарина обычно оценивают по АЧТВ, но при лечении большими дозами и передозировке информативнее активированное время свертывания.

Низкомолекулярные гепарины представляют собой фракции обычного гепарина с молекулярной массой 4000—6000, во многом сходные с ним по фармакологическим и токсикологическим свойствам. Основные их отличия от обычного гепарина: бóльшая биодоступность, больший $T_{1/2}$, неполное ингибирование протамина сульфатом, более предсказуемое действие (что позволяет использовать фиксированные дозы), избирательное действие на фактор Xa и меньшее действие не тромбин. Из-за последних двух особенностей низкомолекулярные гепарины мало влияют на АЧТВ, делая контроль с помощью этого теста излишним.

Фармакокинетика

Из-за большого размера и отрицательного заряда молекулы гепарина не проникают через клеточную мембрану. В связи с этим после парентерального введения препарат остается в крови, частично связываясь с глобулинами, фибриногеном и ЛПНП, так что объем распределения составляет 0,06 л/кг. Из-за быстрого разрушения в печени гепариназой длительность действия гепарина мала. Хотя $T_{1/2}$ зависит от дозы, колеблясь от 1 до 2,5 ч, антикоагулянтное действие гепарина длится лишь 1—3 ч. При почечной недостаточности это время возрастает. Низкомолекулярные гепарины действуют более длительно и поэтому могут вводиться дробно.

Клиническая картина

Умышленная передозировка гепарина встречается редко. Большинство опубликованных случаев представляют собой случайную передозировку у стационарных больных — из-за неправильного использования гепарина во флаконах, неисправности инфузионного насоса и при промывке венозных катетеров. Возможны тяжелые, вплоть до смертельных, кровотечения. Случаи передозировки низкомолекулярных гепаринов редки, но так как эти средства выводятся почками, больные с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) относятся к группе риска. Осложнения при лечении низкомолекулярными гепаринами такие же, как в случае с обычным гепарином — эпидуральные и субдуральные гематомы, внутримозговые кровоизлияния, внутрипеченочные гематомы, гематомы брюшной стенки и т. д.

Диагностика и лечение

После обеспечения проходимости дыхательных путей и стабилизации дыхания и кровообращения следует решить вопрос о необходимости переливания крови и устранения коагулопатии. Так как гепарин действует недолго, в отсутствие тяжелых кровотечений можно ограничиться наблюдением. Если больной по-прежнему нуждается в антикоагулянтах, исследование АЧТВ в динамике помогает определить момент, когда лечение можно безопасно возобновить. Так как объем распределения гепарина мал, его можно удалить из организма обменным переливанием крови. Этот подход с успехом используется у новорожденных, но в более старшем возрасте применяется редко. При тяжелом кровотечении гепарин можно нейтрализовать протамина сульфатом (гл. А17). Это вещество образует с гепарином ионные связи, лишая его антикоагулянтной активности. При в/в введении 1 мг протамина сульфата нейтрализует 100 ед гепарина. Дозу протамина сульфата рассчитывают так, чтобы она не превышала количество гепарина, которое должно остаться к этому моменту в кровотоке, исходя из дозы гепарина (если она известна) и предполагая $T_{1/2}$ гепарина равным 60 мин. Так как примерно у 0,2% больных протамина сульфат вызывает анафилактический шок с

летальностью 30%, большинство авторов рекомендуют использовать его только при угрожающих жизни состояниях. Следует помнить, что передозировка протамина сульфата парадоксальным образом вызывает кровоточивость.

При угрожающих жизни кровотечениях, вызванных передозировкой низкомолекулярных гепаринов, следует проводить симптоматическое лечение, так как протамина сульфат нейтрализует эти средства лишь частично. В одной публикации сообщается об успешном лечении эптакогом альфа кровотечения, вызванного передозировкой низкомолекулярных гепаринов.

ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Помимо кровоточивости варфарин дает три вида кожных осложнений: крапивницу, багровое или синюшное окрашивание пальцев и некрозы кожи. Последние часто встречаются при дефиците протеина С, синтез которого также зависит от витамина К. Так как $T_{1/2}$ протеина С короче, чем у многих витамин-К-зависимых факторов свертывания, его уровень падает уже в первые часы после приема варфарина, опережая снижение уровня этих факторов. При дефиците протеина С этот дисбаланс особенно резко выражен, приводя к повышению свертываемости крови, микротромбозам кожных сосудов и некрозам. При развитии этого осложнения варфарин отменяют и назначают гепарин. Синюшное или багровое окрашивание пальцев возникает из-за мелких атероэмболий (поскольку бляшки уже не укрепляются фибрином).

Гепаринотерапия примерно в 25% случаев в первые дни лечения сопровождается небольшой преходящей тромбоцитопенией (гепариновая тромбоцитопения). Более тяжелая ее форма (синдром белых тромбов) развивается у 1—5% больных на второй неделе терапии (или на первой, если больной получал гепарин ранее). Гепарин стимулирует секрецию тромбоцитарного фактора 4, который образует с гепарином комплекс, способный вызвать иммунный ответ. Антитела класса IgG к комплексу гепарин—тромбоцитарный фактор 4 активируют тромбоциты и способствуют образованию тромбоцитарных тромбов. Это осложнение может проявляться как кровоточивостью, так и тромбозами и эмболиями.

ДРУГИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ И ТРОМБОЛИТИКИ

Тромболитики

Фибринолитическая система в норме растворяет ненужные организму тромбы, не затрагивая их при этом в местах повреждений сосудов.

Фибрин разрушается плазмином, образующимся из неактивного профермента плазминогена под действием активаторов плазминогена. Тканевой активатор плазминогена секретируется эндотелием; его активность ограничивается антиактиваторами плазминогена 1 и 2. Специфичность плазмина низка: он расщепляет не только фибрин, но и некоторые другие факторы свертывания и белки плазмы.

Все тромболитики усиливают фибринолиз, различаясь лишь точками приложения и длительностью действия. Алтеплаза (тканевой активатор плазминогена) действует только на плазминоген, связанный с тромбом, но не на свободный плазминоген, в то время как у стрептокиназы, урокиназы и анистреплазы такой специфичности нет. $T_{1/2}$ и длительность действия алтеплазы самые короткие (5 мин и 2 ч соответственно), а анистреплазы — самые длинные (90 мин и 18 ч соответственно). Стрептокиназа назначается только один раз в жизни, так как повторное применение может вызвать тяжелые аллергические реакции. Новые тромболитики (ретеплаза, тенектеплаза) имеют больший $T_{1/2}$ и могут вводиться струйно.

Хотя частота кровотечений, требующих переливания компонентов крови, доходит до 7,7% при использовании высоких (150 мг) и до 4,4% — низких доз алтеплазы, частота внутримозговых кровоизлияний сопоставима с таковой при применении новых тромболитиков — монтеплазы, тенектеплазы, ретеплазы и ланотеплазы. Риск кровоточивости возрастает при сочетании тромболитиков с гепарином.

При легкой кровоточивости ограничиваются симптоматической терапией; тяжелые кровотечения требуют назначения криопреципитата и свежезамороженной плазмы.

Змеиные яды

Отравления змеиными ядами подробно рассматриваются в гл. 117. Эти яды могут содержать прокоагулянты, антикоагулянты, тромболитики, инактиваторы различных белков и вещества, действующие на тромбоциты и сосудистую стенку. Змеиные яды могут активировать отдельные факторы свертывания, ингибировать тромбин, протеин С и серпины, вызывать распад фибриногена и агрегацию тромбоцитов.

Некоторые из белков змеиных ядов используются в качестве лекарственных средств. Анкрод, выделяемый из яда малайского щитомордника Calloseasma rhodostoma (ранее называвшегося Agkistrodon rhodostoma), используется в лечебных целях. Анкрод и его аналоги соединяют молекулы фибриногена конец-в-конец, препятствуя образованию поперечных связей. При этом также растет риск кровоточивости, но он ниже, чем при использовании тромболитиков. Антидоты анкрода неизвестны, так что лечение проводится под контролем уровня фибриногена.

Гирудин

Гирудин представляет собой вырабатываемый слюнными железами медицинской пиявки (Hirudo medicinalis) полипептид, который необратимо ингибирует тромбин без участия антитромбина III. Он выгодно отличается от гепарина малым размером молекулы, что позволяет инактивировать тромбин в глубине тромба, останавливая его рост.

Глава А16

Фитоменадион



Фитоменадион (витамин K_1) показан при дефиците витамина К, вызванном действием ксенобиотиков — чаще всего при лечении варфарином и отравлении родентицидами длительного действия (например, бродифакумом).

Химические свойства

Витамин К представляет собой жирорастворимый витамин, существующий в природе по меньшей мере в двух формах. Витамин K_1 (филлохинон; препарат — фитоменадион) — единственная форма, синтезируемая растениями и водорослями; он составляет основную часть пищевого витамина К. Витамин K_2 представляет собой смесь соединений (менахинонов), синтезируемых бактериями.

Суточная потребность

Суточная потребность в витамине К у человека невелика. Департамент по пищевым продуктам и питанию рекомендует взрослым прием 1 мкг/кг филлохинона ежедневно.

Фармакокинетика пищевого витамина К

Из ЖКТ витамин К (филлохинон и менахиноны) всасывается в присутствии желчных кислот, свободных жирных кислот и моноглицеридов. Он попадает в лимфатические сосуды, а затем в кровоток в составе хиломикронов и захватывается гепатоцитами. В плазме витамин К находится в основном в виде филлохинона, в то время как в печени доля филлохинона составляет лишь 10%, а остальное приходится на менахиноны.

Механизм действия витамина К

Активация протромбина, факторов VII, IX, X и протеинов С и S требует гамма-карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты. Для этой реакции необходим витамин К. Биологической активностью обладает лишь его восстановленная (гидрохиноновая) форма (рис. 57.2). В ходе карбоксилирования она превращается в эпоксидную, которая возвращается в гидрохиноновую в двухступенчатой реакции, ингибируемой варфарином.

Причины и диагностика дефицита витамина К

Дефицит витамина К возникает при его недостатке в пище, нарушении всасывания и метаболизма. Диагностика обычно основывается на вы-

явлении удлинения ПВ (МНО), отражающего дефицит определенных факторов свертывания.

Патогенез дефицита витамина К при отравлениях

Непрямые антикоагулянты нарушают метаболизм витамина К, вызывая накопление его неактивного эпоксида. Варфарин необратимо ингибирует витамин-К-эпоксидредуктазу и хинонредуктазу, которые переводят витамин в активную гидрохиноновую форму. Еще более мощными ингибиторами этих ферментов являются непрямые антикоагулянты длительного действия. Свойствами антагонистов витамина К обладают также салицилаты и цефалоспорины, содержащие N-метилтиотетразольную группу (например, латамоксеф и цефамандол). Так как восстановления витамина К в активную форму в присутствии антагонистов не происходит, должна проводиться заместительная терапия в адекватных дозах.

Лекарственные формы

Из всех имеющихся в продаже форм витамина К при отравлениях непрямыми антикоагулянтами должен использоваться только фитоменадион.

Фармакокинетика и фармакодинамика фитоменадиона

$T_{1/2}$ фитоменадиона у человека при в/в введении в дозе 10 мг равен примерно 1,7 ч. После введения кроликам, получившим большую дозу бродифакума, 10 мг/кг фитоменадиона в/в активность факторов протромбинового комплекса возрастала примерно до 50% через 4 ч и до 100% через 9 ч; далее она снижалась с $T_{1/2}$ около 6 ч. Максимальная сывороточная концентрация фитоменадиона достигается через 3—6 ч после приема внутрь, затем снижается с $T_{1/2}$ около 4 ч. Биодоступность препарата непостоянна и зависит как от индивидуальных особенностей, так и от дозы. В/м и п/к введение витамина К не рекомендуется из-за непредсказуемости фармакокинетики и фармакодинамики.

Пути введения и побочные эффекты

Хотя фитоменадион можно вводить и парентерально, для поддерживающего лечения предпочтителен прием внутрь. В этом случае практически никогда не бывает побочных эффектов (кроме чрезмерного снижения МНО у больных, нуждающихся в лечении антикоагулянтами). Введение фитоменадиона в/в иногда дает опаснейшие анафилактоидные реакции. Возможно, безопасной альтернативой станут разрабатываемые сейчас липосомные формы витамина K_1.

Время наступления эффекта

Время до возвращения МНО к безопасному или терапевтическому уровню сильно колеблется и зависит от скорости всасывания фитоме-

надиона, его сывороточной концентрации и времени, требующегося для синтеза активных факторов свертывания. Снижение МНО может затянуться на сутки, хотя часто начинается уже в первые часы. Для поддержания целевого значения МНО важно учитывать $T_{1/2}$ фитоменадиона и антикоагулянта и поддерживать должную сывороточную концентрацию фитоменадиона. При в/в введении МНО снижается непредсказуемо быстрее. Сравнение перорального и парентерального введения фитоменадиона при передозировке непрямых антикоагулянтов без тяжелой кровоточивости показало, что при МНО 6—10 эффективность этих путей одинакова, но при в/в введении чаще происходит чрезмерное снижение до МНО < 2.

Способ применения и дозы

Оптимальная схема введения фитоменадиона не установлена. Описанные случаи отравления непрямыми антикоагулянтами длительного действия требовали его введения в дозе 50—250 мг/сут в течение нескольких недель и даже месяцев, в то время как при передозировке варфарина обычно достаточно однократного введения 1—10 мг препарата. При умышленном отравлении варфарином или непрямыми антикоагулянтами длительного действия представляется разумным назначение на 1—2 дня по 25—50 мг фитоменадиона 3—4 раза в сутки, то есть по 5—10 таблеток фитоменадиона (по 5 мг) каждые 6—8 ч. Доза корректируется по МНО. При МНО < 2 дозу фитоменадиона постепенно уменьшают в зависимости от уровня фактора VII. В/в фитоменадион вводят при тяжелых, в том числе угрожающих жизни, кровотечениях независимо от уровня МНО. При этом по показаниям переливают также свежезамороженную плазму либо вводят препараты факторов протромбинового комплекса или эптаког альфа. В/в введение фитоменадиона разумно начинать с 10 мг. Для снижения риска анафилактоидных реакций взрослым препарат разводят 5% глюкозой, 0,9% NaCl или 0,9% NaCl с 5% глюкозой и вводят со скоростью не более 1 мг/мин. На случай анафилактоидных реакций следует заранее принять меры предосторожности.

Так как фитоменадион действует недолго, его введение повторяют 2—4 раза в сутки. Независимо от пути введения действие препарата сказывается не сразу.

Схемы введения фитоменадиона при передозировке варфарина приведены в табл. 57.3.

Глава А17

Протамина сульфат



Протамина сульфат — быстродействующий антидот обычного и, отчасти, низкомолекулярных гепаринов. Протамины представляют собой смесь получаемых из спермы рыб основных катионных белков, которые образуют с гепарином стабильные соединения. Используемый в медицине протамина сульфат получают из семенников лосося и родственных ему рыб.

Механизм действия

Крупные отрицательно заряженные молекулы гепарина легко образуют с положительно заряженными молекулами протамина сульфата неактивное соединение. Действие гепарина опосредуется его кофактором — антитромбином III. С ним соединяется примерно треть введенного гепарина, которая и оказывает основное антикоагулянтное действие. Низкомолекулярные гепарины гораздо меньше усиливают связывание и инактивацию антитромбином III тромбина, но в отношении связывания фактора Ха не уступают в активности обычному гепарину. Так как протамина сульфат имеет большее сродство к гепарину, чем антитромбин III, гепарин-антитромбиновый комплекс диссоциирует и образуется комплекс гепарин—протамин.

Побочные эффекты

Хотя протамина сульфат назначался миллионам больных в ходе операций с использованием искусственного кровообращения, его применение привело примерно к 100 смертям. Побочными эффектами протамина сульфата являются артериальная гипотония (дозозависимая и дозонезависимая), анафилактические и анафилактоидные реакции, брадикардия, тромбоцитопения, лейкопения, снижение потребления кислорода, синдром острого повреждения легких, легочная гипертензия и гипокоагуляция.

Часть побочных эффектов протамина сульфата можно объяснить положительным зарядом его молекулы. Некоторые осложнения (например, легочную гипертензию) можно связать с повышенным синтезом тромбоксана из-за активации метаболизма арахидоновой кислоты гепарин-антитромбиновым комплексом. Предлагались и другие объяснения. В одном из проспективных исследований частота анафилактических реакций на протамина сульфат при использовании искусственного кровообращения составила лишь 0,06%, но у больных сахарным диабетом, получающих инсулин NPH (суспензию кристаллов цинк-инсулина и протамина), — 2%.

Дозы при использовании искусственного кровообращения

Протамина сульфат чаще всего используется для нейтрализации гепарина в конце операций с использованием искусственного кровообращения. Есть несколько схем его назначения: 1) фиксированная доза (например, 0,2 мг/кг); 2) в соотношении (0,6—1,5):1 с начальной дозой гепарина, если на ее фоне активированное время свертывания стало около 480 с; 3) в соотношении (0,75—2,1):1 с общей дозой гепарина за время операции. Чтобы повысить точность расчета и избежать передозировки, предложено два дополнительных метода. Первый состоит в расчете начальной дозы протамина сульфата по активированному времени свертывания, а последующих — по соотношению изменения тромбинового времени к тромбиновому времени после нейтрализации гепарина (то есть после введения протамина в дозе, достаточной для нейтрализации 1 ед/мл гепарина). Если это соотношение превышает 12, дозу протамина сульфата повышают каждый раз на 10 мг. Второй метод состоит в использовании номограммы соотношения уровня гепарина (в мг/кг) и активированного времени свертывания. Оба метода показали эффективность дозы 2 мг/кг — вдвое меньше применявшейся ранее. При использовании таких подходов активированное время свертывания уже в первые 5 мин после введения протамина сульфата снижается с 550—700 с до контрольной цифры (150 с).

Рикошетная гипокоагуляция

Рикошетная гипокоагуляция наблюдается через несколько часов после успешной нейтрализации гепарина при операциях с использованием искусственного кровообращения. В плазме при этом вновь выявляется свободный гепарин. Частота этого феномена и необходимость повторного назначения протамина сульфата составляет 4—42% в зависимости от схемы введения.

Расчет дозы

1 мг протамина сульфата нейтрализует примерно 100 ед (1 мг) обычного гепарина. К сожалению, связывание протамина с гепарином падает со снижением молекулярной массы последнего, поэтому анти-Ха-активность низкомолекулярных гепаринов нейтрализуется протамина сульфатом примерно на 60%. В первые 8 ч после введения низкомолекулярного гепарина для его нейтрализации рекомендуется назначать 1 мг протамина сульфата на 100 ед анти-Ха-активности (что соответствует примерно 1 мг эноксапарина). При сохраняющейся кровоточивости повторно вводят половину этой дозы.

Поскольку свободный протамина сульфат обладает антикоагулянтными свойствами, его дозу лучше слегка занизить. При случайной передозировке гепарина нужно принять во внимание $T_{1/2}$ последнего (при нормальной функции почек — 60—90 мин), и в отсутствие крово-

точивости протамина сульфат лучше всего не вводить и ограничиться наблюдением. При активном кровотечении препарат вводят в/в не менее чем за 15 мин, чтобы свести к минимуму дозозависимую артериальную гипотонию.

Нейтрализация неизвестного количества гепарина

Если доза введенного гепарина неизвестна, решение о назначении протамина сульфата определяется удлинением АЧТВ и наличием активного кровотечения. Следует принять во внимание как возможные осложнения (особенно у больных сахарным диабетом, получающих протаминсодержащие инсулины, и при тяжелых реакциях на протамин в анамнезе), так и последствия продолжающегося действия гепарина. Желательно проконсультироваться с кардиохирургами, так как они имеют большой опыт в применении протамина после операций с искусственным кровообращением. Эмпирически подобрать дозу можно по активированному времени свертывания: при активированном времени свертывания 150 с протамина сульфат не назначают; при 200—300 с его доза составляет 0,6 мг/кг; при 300—400 с — 1,2 мг/кг. Активированное время свертывания повторно исследуют через 5—15 мин и 2—8 ч после введения протамина сульфата (для исключения рикошетной гипокоагуляции), по результатам этих исследований принимается решение о необходимости повторного введения препарата.

Если измерить активированное время свертывания невозможно, больному вводят, в зависимости от ситуации, 25—50 мг протамина сульфата. При рикошетной гипокоагуляции препарат через несколько часов вводят повторно. Инфузия должна длиться не менее 15 мин, набор для реанимационных мероприятий должен быть наготове.

В будущем в схему лечения кровотечений при передозировке гепарина, возможно, будут включены эптаког альфа и АТФ. Описана успешная остановка послеоперационного кровотечения эптакогом альфа у больного с почечной недостаточностью, получавшего низкомолекулярные гепарины и аспирин.

Лекарственные формы

Протамина сульфат выпускается в виде готового раствора для инъекций и в виде порошка во флаконах по 50 мг, разводимого 5 мл стерильной или бактериостатической воды для инъекций. После добавления воды флаконы тщательно взбалтывают. Конечная концентрация полученного раствора должна составлять 10 мг/мл.

Глава 58

Антагонисты кальция

Антагонисты кальция впервые были испытаны в эксперименте в 1960-х гг., и с тех пор их применение неуклонно возрастает. В настоящее время они относятся к наиболее часто назначаемым сердечно-сосудистым препаратам. Мощный гемодинамический эффект антагонистов кальция, с одной стороны, и наличие форм длительного действия, призванных улучшить соблюдение врачебных предписаний, — с другой, затрудняет лечение при отравлении препаратами этой группы. Признаками токсического действия являются артериальная гипотония, обусловленная расширением сосудов и снижением сократимости миокарда, и брадиаритмии. Не существует стандартных способов лечения, эффективных во всех случаях тяжелого отравления антагонистами кальция. Тактика ведения таких больных должна быть индивидуальной и основанной на тщательной оценке реакций на терапевтические вмешательства.

Фармакокинетика

Все антагонисты кальция хорошо всасываются при приеме внутрь и метаболизируются в печени под действием изоферментов цитохрома P450, преимущественно подсемейства IIIA. При N-деметилировании верапамила образуется единственный среди всех препаратов этой группы активный метаболит норверапамил, активность которого составляет 20% от активности исходного вещества. Дилтиазем преимущественно деацетилируется до дезацетилдилтиазема — метаболита с минимальной активностью, выделяющегося с желчью. При передозировке происходит насыщение печеночных ферментов, приводящее к уменьшению элиминации при первом прохождении через печень и, следовательно, увеличению биодоступности. Все антагонисты кальция в значительной степени связываются с белками плазмы. Объем распределения верапамила составляет 5,5 л/кг, дилтиазема — 5,3 л/кг, нифедипина — 0,8 л/кг.

Верапамил и дилтиазем ингибируют изоферменты подсемейства IIIA и выведение ксенобиотиков клетками, осуществляемое с помощью P-гликопротеида. В связи с этим при одновременном назначении с антагонистами кальция происходит увеличение сывороточной концентрации таких лекарственных средств, как циклоспорин и дигоксин, переносимых с участием P-гликопротеида. Дигидропиридины таким эффектом, видимо, не обладают.

Патофизиология

Кальций играет существенную роль в электромеханическом сопряжении, а также влияет на проводимость миокарда (рис. 58.1). Сначала Ca^{2+} входит в клетки по концентрационному и электрическому градиенту через потенциалзависимые кальциевые каналы. Эти каналы, называемые кальциевыми каналами L-типа, расположены в плазматической мембране клеток миокарда и гладких мышц. В клетках миокарда медленный входящий кальциевый ток создает фазу плато (фаза 2) потенциала действия. Вошедший Ca^{2+} связывается со специфическими рецепторами кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума, в результате эти каналы открываются и происходит выход большого количества Ca^{2+} из ретикулума в саркоплазму (так называемое кальций-индуцированное высвобождение кальция). Высвобождающийся кальций запускает сокращение миокарда. В гладких мышцах кальций связывается с кальмодулином, образующийся кальций-кальмодулиновый комплекс активирует специфический фермент, катализирую-

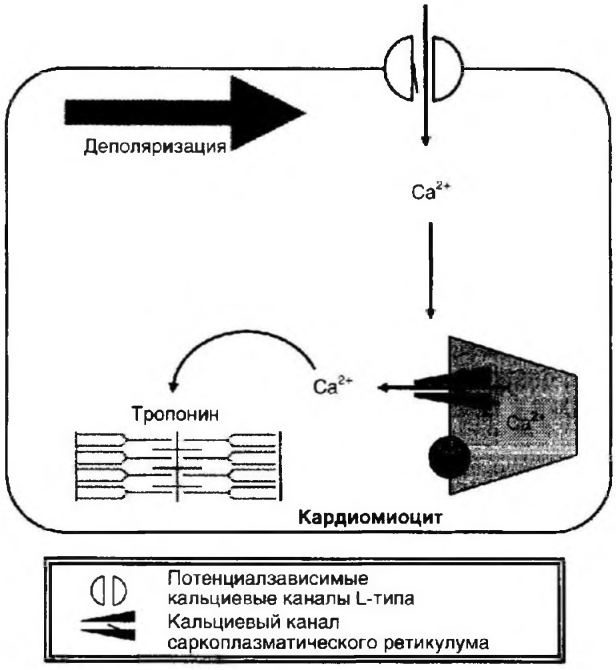


Рисунок 58.1. Механизм сокращения кардиомиоцита. Потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа открываются, обеспечивая вход Ca^{2+} в клетку в фазу плато. Входящий Ca^{2+} вызывает высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, что запускает сокращение.

щий фосфорилирование миозина; конечным результатом этого процесса также является запуск сокращения мышечной клетки.

Все имеющиеся в продаже антагонисты кальция являются блокаторами кальциевых каналов L-типа. Особенности их фармакологических эффектов обусловлены некоторыми различиями в сродстве к разным участкам связывания.

Используемые в США антагонисты кальция в зависимости от структуры подразделяются на 3 группы. Препараты каждой группы связываются с определенной областью кальциевого канала, а потому обладают разной степенью сродства к кальциевым каналам L-типа в клетках сердца и гладких мышц сосудов. Верапамил обладает наиболее выраженным действием на синусовый и АВ-узлы. Действие на сердце у дилтиазема в терапевтической дозе слабее, а у дигидропиридинов — еще слабее. В то же время у дигидропиридинов наиболее сильное сосудорасширяющее действие, у верапамила оно меньше, у дилтиазема еще меньше. Таким образом, верапамил эффективнее других препаратов снижает ЧСС, сердечный выброс и АД, а нифедипин — ОПСС. Поскольку дигидропиридины в терапевтических дозах слабо влияют на сердце, но оказывают сильный сосудорасширяющий эффект, при их применении возможно некоторое барорефлекторное увеличение ЧСС и сердечного выброса.

Клиническая картина

Токсические свойства антагонистов кальция в значительной степени обусловлены их основным механизмом действия на сердце и сосуды. Снижение сократимости миокарда и автоматизма синусового узла и расширение сосудов приводят к артериальной гипотонии и брадикардии. Угнетение АВ-проведения проявляется АВ-блокадами вплоть до полной блокады и возникновения идиовентрикулярного ритма. Отрицательный инотропный эффект, особенно при передозировке верапамила, может быть настолько сильным, что сокращение желудочков почти полностью прекращается. В начальной стадии отравления клинических проявлений может не быть, но в дальнейшем наступает быстрое ухудшение состояния, вплоть до кардиогенного шока.

Тяжелое угнетение ЦНС не является характерным симптомом отравления антагонистами кальция. Если угнетение дыхания или кома не обусловлены тяжелой артериальной гипотонией, следует заподозрить одновременный прием других препаратов или каких-либо иных причин расстройства сознания. Тошнота и рвота также не характерны.

Как уже говорилось, верапамил и, в меньшей степени, дилтиазем снижают силу и частоту сокращений сердца. Напротив, нифедипин вызывает тахикардию или не влияет на ЧСС. Летальный исход при приеме дигидропиридинов встречается сравнительно редко.

В многочисленных исследованиях описана гипергликемия у больных с тяжелым отравлением антагонистами кальция. Она обусловлена

нарушением высвобождения инсулина из β-клеток, поскольку этот процесс зависит от тока кальция через кальциевые каналы L-типа. При отравлении антагонистами кальция возможно развитие бронхоспазма.

От лекарственной формы (обычный препарат или препарат длительного действия) зависит время возникновения и продолжительность симптомов отравления. При приеме внутрь обычного препарата токсический эффект развивается в течение 2—3 ч. После приема препаратов длительного действия первые симптомы проявляются не ранее 6—8 ч (иногда — до 15 ч).

Диагностика

При подозрении на отравление антагонистами кальция необходимо зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях с последующим мониторингом ЭКГ для оценки ритма сердца и ЧСС, а также для выявления нарушений проводимости. Проводят стандартные лабораторные исследования. Сывороточную концентрацию антагонистов кальция в обычных лабораториях не определяют, и это исследование при передозировке данными препаратами не показано.

Лечение

Прежде всего устанавливают венозный катетер и налаживают постоянный мониторинг ЭКГ. Кроме того, в первые несколько часов после отравления не реже чем каждые 1—2 ч регистрируют ЭКГ в 12 отведениях. Лечение начинают с обеспечения проходимости дыхательных путей и достаточной оксигенации. При артериальной гипотонии в отсутствие признаков сердечной недостаточности в/в струйно вводят 10—20 мл/кг солевого раствора, в дальнейшем по мере необходимости такие вливания повторяют.

Очень важно удалить токсичные вещества из ЖКТ. Промывание желудка через орогастральный зонд показано всем больным в первые 2 часа после приема внутрь обычных (не длительного действия) препаратов, а также всем больным в тяжелом состоянии. Важно помнить, что промывание желудка может привести к увеличению парасимпатического тонуса и усугублению брадикардии. Во избежание этого осложнения предварительно вводят атропин в обычной терапевтической дозе. Всем больным показан активированный уголь в дозе 1 г/кг. При отравлении препаратами длительного действия или признаках продолжающегося всасывания препарата назначают многократное введение активированного угля (по 0,5 г/кг) без слабительных. Лучшим способом удаления из ЖКТ препаратов длительного действия может быть промывание кишечника раствором полиэтиленгликоля с электролитами (1—2 л/ч у взрослых, до 500 мл/ч у детей) через назогастральный зонд. Процедура проводится до полного очищения промывных вод.

Медикаментозное лечение должно быть направлено на поддержание и повышение сердечного выброса и сосудистого тонуса. Описан

положительный эффект атропина, кальция, инсулина, глюкагона, изопреналина, дофамина, адреналина, норадреналина и ингибиторов фосфодиэстеразы, однако никакой из видов монотерапии не эффективен во всех случаях. Целесообразна схема лечения, включающая введение кальция с последующим назначением норадреналина, инсулина с глюкозой, глюкагона и ингибитора фосфодиэстеразы.

Атропин

Атропин — препарат выбора при выраженной брадикардии. В то же время клинический опыт свидетельствует о том, что при тяжелом отравлении антагонистами кальция атропин мало эффективен с точки зрения нормализации ЧСС. Начальная доза атропина составляет 0,5—1 мг (0,02 мг/кг у детей) в/в каждые 2—3 мин до максимальной дозы 3 мг.

Кальций

Применение кальция при отравлении антагонистами кальция вполне естественно. Введение препаратов кальция увеличивает внеклеточную концентрацию этого иона, а следовательно, и концентрационный градиент, способствующий входу Ca^{2+} в клетку.

Назначение кальция часто приводит к росту сократимости и улучшению проводимости сердца и повышению АД. Последнее обычно нормализуется в большей степени, чем ЧСС. К сожалению, этот эффект часто бывает краткосрочным, а при тяжелом отравлении введение кальция не вызывает значительного улучшения состояния. У взрослых целесообразно сначала в/в струйно ввести примерно 13—25 мэкв Ca^{2+} (10—20 мл 10% раствора хлорида кальция или 30—60 мл 10% раствора глюконата кальция), затем трижды повторить такие вливания каждые 15—20 мин или начать инфузию со скоростью 0,5 мэкв/кг/ч (0,2—0,4 мл/кг/ч 10% раствора хлорида кальция или 0,6—1,2 мл/кг/ч 10% раствора глюконата кальция).

При повторных вливаниях или инфузии кальция следует регулярно определять сывороточные концентрации кальция и фосфата для выявления гиперкальциемии или гипофосфатемии. Риск этих осложнений вполне реален, а иногда даже ограничивает применение кальция. К другим побочным эффектам в/в введения кальция относятся тошнота, рвота, приливы, запор, спутанность сознания и боли за грудиной. При подозрении на гликозидную интоксикацию кальций не назначают, пока это состояние не будет полностью исключено или не будет введен антидигоксин (гл. 62).

Инотропные и сосудосуживающие средства

При отравлениях антагонистами кальция катехоламины являются средствами второго ряда (после кальция), однако ни один из препаратов этой группы не обеспечивает стойкого положительного эффекта у

всех больных. Это и неудивительно с учетом разнообразия антагонистов кальция и индивидуального характера реакций на катехоламины. Теоретически применение стимуляторов β_1-адренорецепторов сердца и α_1-адренорецепторов сосудов при артериальной гипотонии вполне оправдано, при этом выбор препарата зависит от причины гипотонии. Видимо, при артериальной гипотонии на фоне отравления антагонистами кальция препаратом выбора является норадреналин: благодаря значительной β_1-адреностимулирующей активности он повышает сократимость миокарда, а стимуляция α_1-адренорецепторов приводит к сужению сосудов и, следовательно, повышению ОПСС. Дофамин — непрямой симпатомиметик, и у больных в тяжелом состоянии с истощением запасов катехоламинов он может быть неэффективен.

Инсулин с глюкозой

При тяжелом отравлении антагонистами кальция поддержание гиперинсулинемии с нормогликемией путем введения инсулина с глюкозой может принести определенную пользу за счет повышения сократимости миокарда. Все больше данных подтверждает гипотезу о том, что увеличение утилизации углеводов миокардом способствует улучшению состояния больного. Эффективность инсулина с глюкозой показана в опытах на животных и в отдельных клинических работах. Учитывая же недостаточную эффективность каждого из отдельно взятых методов лечения и опасность отравлений антагонистами кальция, мы рекомендуем введение инсулина с глюкозой уже на ранних стадиях лечения. Глюкозу вводят в/в струйно в дозе 25—50 г (0,5—1 г/кг), затем путем инфузии со скоростью 0,25—0,5 г/кг/ч. Инсулин вводят в дозе 1 ед/кг в/в струйно, затем путем в/в инфузии со скоростью 0,5 ед/кг/ч. Скорость инфузии инсулина может быть увеличена в отсутствие гемодинамического эффекта в течение 60 мин от начала терапии. Дозу инсулина повышают постепенно, с сопутствующим увеличением дозы глюкозы для поддержания нормогликемии. Необходимо регулярно измерять сывороточную концентрацию глюкозы и калия, особенно в течение первых нескольких часов лечения. Эти показатели определяют еще несколько раз в течение нескольких часов после окончания инфузии инсулина.

Глюкагон

Глюкагон — эндогенный полипептидный гормон, секретируемый клетками поджелудочной железы. Стимулируя аденилатциклазу, он оказывает мощный положительный инотропный и хронотропный эффекты и потому является препаратом выбора при отравлении β-адреноблокаторами (гл. 59). Однако поскольку антагонисты кальция действуют на более поздних этапах внутриклеточной передачи сигнала, чем аденилатциклаза, глюкагон при отравлении этими препаратами не эффективнее β-адреностимуляторов.

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Ингибиторы фосфодиэстеразы (амринон, милринон и эноксимон) тормозят разрушение цАМФ фосфодиэстеразой, увеличивая уровень цАМФ в клетке. Эти некатехоламиновые инотропные средства повышают внутриклеточную концентрацию кальция и сократимость миокарда. Однако ингибиторы фосфодиэстеразы вызывают расслабление гладких мышц, что может привести к выраженной вазодилатации и артериальной гипотонии. Это существенно ограничивает применение данных средств при отравлении антагонистами кальция. Ингибиторы фосфодиэстеразы должны использоваться как резервные препараты в сочетании с другими инотропными и сосудосуживающими средствами на фоне мониторинга гемодинамики.

Дополнительные методы поддержки гемодинамики

Наружная или в/в электрокардиостимуляция позволяет повысить ЧСС, однако добиться устойчивого навязывания ритма не всегда удается. К тому же, даже если ЧСС увеличивается, АД часто остается неизменным.

Внутриаортальная баллонная контрпульсация и вспомогательное кровообращение — сложные инвазивные методы, применяемые в специализированных учреждениях при неэффективности медикаментозного лечения.

Профилактика

Каждый больной с симптомами отравления должен быть немедленно госпитализирован в отделение интенсивной терапии. При подозрении на отравление препаратами длительного действия больной должен находиться под наблюдением в стационаре в течение 24 ч даже в отсутствие симптомов. Всем госпитализированным назначают активированный уголь, а при отравлении препаратами длительного действия — промывание кишечника. Если точно известно, что больной принимал обычные препараты, меры по удалению этих препаратов из ЖКТ были проведены, симптомы отравления отсутствуют и на ЭКГ в течение 6—8 ч отрицательной динамики нет, больной может быть выписан.

Глава 59
Бета-адреноблокаторы

Существуют 18 одобренных ФДА β-адреноблокаторов. Они широко применяются в лечении артериальной гипертонии, стенокардии, тахиаритмий, а также при сердечной недостаточности, мигрени, головной боли, эссенциальном треморе, панических приступах, волнении перед выступлениями и тиреотоксикозе. В офтальмологии препараты, содержащие β-адреноблокаторы, используют в лечении глаукомы.

Относительная частота умышленных отравлений с целью самоубийства и смертельных исходов при приеме пропранолола существенно выше, чем при использовании других β-адреноблокаторов. Это обусловлено, с одной стороны, тем, что пропранолол часто назначают при мигрени, тревожных расстройствах и психическом перенапряжении, то есть больным с относительно более высоким риском самоубийства, с другой — тем, что пропранолол сравнительно токсичен в связи с его липофильностью и хинидиноподобным действием.

Фармакодинамика

Электрическая активность сердца

Потенциалы действия кардиомиоцитов обусловлены трансмембранными ионными токами, приводящими к деполяризации, а затем реполяризации мембран этих клеток. Возбуждение кардиомиоцитов вызывает их сокращение посредством повышения концентрации кальция в саркоплазме, затем кальций удаляется из саркоплазмы и наступает расслабление. Электрическая и механическая активность сердца регулируется вегетативной нервной системой.

В норме ЧСС определяется частотой самопроизвольных разрядов, генерируемых водителями ритма — клетками синусового узла. Эти разряды обусловлены входом катионов, регулируемым вегетативной нервной системой. Стимуляция β-адренорецепторов значительно увеличивает частоту самопроизвольных разрядов. Деполяризация клеток синусового узла распространяется на окружающие клетки предсердий, вызывая открывание в них быстрых натриевых каналов. Это вызывает распространение возбуждения, охватывающего в конечном счете все сердце. Подробнее электрическая и механическая активность сердца рассмотрены в гл. 23.

Кальциевый ток и сокращение кардиомиоцитов

Во время потенциала действия кардиомиоцита открываются активируемые деполяризацией кальциевые каналы L-типа, и кальций по

электрохимическому градиенту входит внутрь клетки. Небольшое повышение внутриклеточной концентрации кальция приводит к открыванию кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума и значительному выходу из ретикулума кальция. Это приводит к сокращению кардиомиоцита, сила которого пропорциональна концентрации кальция в саркоплазме.

Бета-адренорецепторы сердца

В сердце имеются в основном β_1-адренорецепторы, хотя описаны также β_2- и β_3-адренорецепторы. Стимуляция β_1-адренорецепторов приводит к активации аденилатциклазы, образованию цАМФ и, как следствие, повышению силы и частоты сердечных сокращений.

Другие β-адренорецепторы

Стимуляция β_2-адренорецепторов приводит к расслаблению гладких мышц различных внутренних органов. Расслабление гладких мышц артериол приводит к уменьшению ОПСС и снижению АД (стимуляция α-адренорецепторов вызывает обратные эффекты). Активация β_2-адренорецепторов бронхов приводит к их расширению. Бета$_2$-адреностимуляторы снижают тонус и силу сокращений матки в третьем триместре беременности, а β_1- и β_2-адреностимуляторы тормозят перистальтику кишечника.

Эффекты β-адреноблокаторов

Бета-адреноблокаторы являются конкурентными антагонистами катехоламинов. Препятствуя действию катехоламинов на β-адренорецепторы, β-адреноблокаторы снижают вызываемый катехоламинами положительный инотропный и хронотропный эффект. У больных с нарушениями проводимости, а также у принимающих антагонисты кальция или другие препараты, снижающие проводимость и сократимость миокарда, β-адреноблокаторы могут вызвать тяжелую брадикардию и артериальную гипотонию. Иногда эти осложнения возникают даже в отсутствие заболеваний сердца.

У больных с бронхиальной астмой β-адреноблокаторы могут вызвать тяжелый бронхоспазм в результате устранения бронходилатирующего действия катехоламинов, обусловленного стимуляцией β_2-адренорецепторов. Кроме того, стимуляция β_2-адренорецепторов подавляет дегрануляцию тучных клеток, и поэтому у предрасположенных лиц β-адреноблокаторы могут спровоцировать угрожающую жизни анафилактическую реакцию.

Бета-адреноблокаторы препятствуют опосредованному катехоламинами захвату калия скелетными мышцами, что приводит к небольшому повышению сывороточной концентрации калия, особенно при физической нагрузке. Хотя при стимуляции β_2-адренорецепторов увеличивается высвобождение инсулина, β-адреноблокаторы редко вызывают

снижение его концентрации. Более того, они могут вызывать гипогликемию путем подавления гликогенолиза и глюконеогенеза.

Бета-адреноблокаторы снижают внутриглазное давление и потому используются в офтальмологии. При системном действии они могут вызывать ряд побочных эффектов, в том числе брадикардию, АВ-блокаду высокой степени, бронхоспазм и депрессию.

Особые свойства

Избирательность

Применение избирательных β_1-адреноблокаторов позволяет избежать некоторых побочных эффектов неселективных препаратов. Однако эта избирательность не абсолютна, и даже в терапевтических дозах β_1-адреноблокаторы могут оказывать побочные эффекты, обусловленные действием на β_2-адренорецепторы.

Хинидиноподобное действие

Бета-адреноблокаторы, блокирующие быстрые натриевые каналы (ацебутолол, бетаксолол, окспренолол, пропранолол), обладают так называемым хинидиноподобным (мембраностабилизирующим) действием. При передозировке таких препаратов отмечаются удлинение комплекса QRS и артериальная гипотония.

Внутренняя симпатомиметическая активность

Этим термином обозначают частичный агонизм в отношении β-адренорецепторов. Внутренней симпатомиметической активностью обладают ацебутолол, окспренолол, пенбутолол и пиндолол. У больных с повышенной чувствительностью к β-адреноблокаторам применение препаратов этой группы позволяет избежать выраженного снижения ЧСС.

Блокада калиевых каналов

Неизбирательный β-адреноблокатор соталол обладает уникальной способностью блокировать калиевый ток задержанного выпрямления, обусловливающий реполяризацию. Соталол увеличивает продолжительность потенциала действия, что на ЭКГ проявляется удлинением интервала QTc. Даже в терапевтической дозе соталол может провоцировать желудочковые аритмии, включая пируэтную тахикардию.

Сосудорасширяющее действие

Это действие оказывают лабеталол и β-адреноблокаторы третьего поколения. Сосудорасширяющий эффект лабеталола и карведилола обусловлен наличием у них α-адреноблокирующей активности. Бета$_1$-адреноблокаторы небиволол и картеолол оказывают сосудорасширяющее действие за счет высвобождения окиси азота, а β_1-адреноблокато-

ры буциндолол, картеолол и целипролол — за счет стимуляции β_2-адренорецепторов. Сосудорасширяющий эффект бетаксолола обусловлен блокадой кальциевых каналов.

Бета-адреноблокаторы противопоказаны при избыточной продукции катехоламинов, например при феохромоцитоме и передозировке кокаина. В этих случаях для нейтрализации сосудосуживающего эффекта, обусловленного активацией α-адренорецепторов, необходима стимуляция β_2-адренорецепторов. В такой ситуации β-адреноблокаторы и даже препараты с α- и β-адреноблокирующим действием вызывают стойкое преобладание эффекта стимуляции α-адренорецепторов и резкое повышение ОПСС (гл. 74).

Фармакокинетика

Жирорастворимые препараты (табл. 59.1) быстро проходят через липидный бислой клеточных мембран, накапливаются в жировой ткани, проникают в ЦНС, а для выведения почками должны превратиться в водорастворимые метаболиты. Водорастворимые препараты, наоборот, плохо проходят через мембраны, распределяются в жидкостях организма, мало проникают в ЦНС (поэтому их нейротоксический эффект незначителен) и легко выделяются почками (поэтому при почечной недостаточности они быстро накапливаются). Как правило, они медленно всасываются и незначительно связываются с белками плазмы. Самый водорастворимый β-адреноблокатор — атенолол.

Патофизиология

Проявления передозировки β-адреноблокаторов в основном обусловлены устранением влияний катехоламинов на сердце. Пропранолол, кроме того, снижает сократимость и проводимость в связи с хинидиноподобным действием. Большинство других β-адреноблокаторов таким действием не обладают, но и они способны в некоторой степени снижать сократимость независимо от устранения влияний катехоламинов.

Клиническая картина

Передозировка β-адреноблокаторов у большинства здоровых людей заканчивается благополучно. Токсический эффект обычно проявляется вскоре после приема.

Бета-адреноблокаторы существенно нарушают способность сердца реагировать на вызванные другими веществами расширение сосудов, брадикардию и снижение сократимости миокарда. В связи с этим прием даже относительно безопасных сердечно-сосудистых средств в сочетании с β-адреноблокаторами может привести к катастрофическим последствиям. Проявления передозировки β-адреноблокаторов более выражены у больных с сердечной недостаточностью, синдромом слабости синусового узла или нарушенным АВ-проведением, у которых

Таблица 59.1. Фармакологические свойства β-адреноблокаторов[а]

Препарат	Адреноблокирующая активность	Внутренняя симпатомиметическая активность	Хинидиноподобное действие	Сосудорасширяющий эффект	Липофильность	$T_{1/2}$, ч	Элиминация
Атенолол	β_1	Нет	Нет	Нет	Низкая	5—9	Почки
Ацебутолол	β_1	Есть	Есть	Нет	Низкая	2—4	Печень/почки
Бетаксолол[б]	β_1	Нет	Есть	Есть (блокада кальциевых каналов)	Низкая	14—22	Печень/почки
Бисопролол	β_1	Нет	Нет	Нет	Низкая	9—12	Печень/почки
Буциндолол	β_1, β_2	β_2-адреностимулятор		Есть (β_2-адреностимулирующее действие)	Умеренная	8 ± 4,5	Печень
Карведилол	α_1, β_1, β_2	Нет		Есть (α_1-адреноблокирующее действие)	Умеренная	6—10	Печень
Картеолол[б]	β_1, β_2	Есть	Нет	Есть (β_2-адреностимулирующее действие, высвобождение окиси азота)	Низкая	5—6	Почки
Лабеталол[б]	α_1, β_1, β_2	Нет	Слабое	Есть (α_1-адреноблокирующее действие)	Умеренная	4—8	Печень
Левобунолол	β_1, β_2	Нет	Нет	Нет	Нет данных	6	Нет данных
Метипранолол[б]	β_1, β_2	Нет	Нет	Нет	Нет данных	3—4	Нет данных
Метопролол[в]	β_1	Нет	Слабое	Нет	Умеренная	3—4	Печень
Надолол	β_1, β_2	Нет	Нет	Нет	Низкая	10—24	Почки
Небиволол	β_1	Нет		Есть (высвобождение оксида азота?)	Умеренная	8—32	Печень

Таблица 59.1 (окончание). Фармакологические свойства β-адреноблокаторов[а]

Препарат	Адреноблокирующая активность	Внутренняя симпатомиметическая активность	Хинидиноподобное действие	Сосудорасширяющий эффект	Липофильность	$T_{1/2}$, ч	Элиминация
Окспренолол	β_1, β_2	Есть	Есть	Нет	Умеренная	1—3	Печень
Пенбутолол	β_1, β_2	Есть	Нет	Нет	Высокая	5	Печень/почки
Пиндолол	β_1, β_2	Есть	Слабое	Нет	Умеренная	3—4	Печень/почки
Пропранолол[в]	β_1, β_2	Нет	Есть	Нет	Высокая	3—5	Печень
Соталол	β_1, β_2	Нет	Нет	Нет	Низкая	9—12	Почки
Тимолол[б]	β_1, β_2	Нет	Нет	Нет	Умеренная	3—5	Печень/почки
Целипролол	α_2, β_1	β_2-адреностимулятор		Есть (β_2-адреностимулирующее действие)	Низкая	5	Печень
Эсмолол	β_1	Нет	Нет	Нет	Низкая	≈ 8 мин	Эстераза эритроцитов

[а] Препараты, написанные курсивом, не одобрены ФДА.
[б] Препараты, используемые в офтальмологии.
[в] Имеются препараты длительного действия.

для поддержания нормальной ЧСС, проводимости и сердечного выброса необходима постоянная симпатическая стимуляция.

Самые частые симптомы передозировки β-адреноблокаторов — артериальная гипотония и брадикардия. Возможно удлинение комплекса QRS и интервала QTc, тяжелое отравление может привести к асистолии. При сердечной недостаточности передозировка β-адреноблокаторов протекает тяжелее. Спутанность сознания, кома и эпилептические припадки чаще возникают на фоне тяжелой артериальной гипотонии, но могут развиться и при нормальном АД, особенно при отравлении жирорастворимыми препаратами. В частности, передозировка пропранолола может быстро привести к развитию эпилептических припадков, комы и аритмий. У детей наблюдается гипогликемия, у взрослых она возникает значительно реже. Возможно угнетение дыхания центрального генеза. Бронхоспазм наблюдается редко и, видимо, только у предрасположенных лиц. Важно подчеркнуть, что при передозировке избирательность действия β-адреноблокаторов в значительной мере утрачивается.

Препараты с хинидиноподобным действием

К этой группе относятся ацебутолол, бетаксолол, окспренолол и пропранолол. Наибольшей хинидиноподобной активностью обладает пропранолол. Отравление пропранололом сопровождается комой, эпилептическими припадками, артериальной гипотонией, брадикардией, нарушением АВ-проведения, расширением комплекса QRS и желудочковыми тахикардиями.

Жирорастворимые и водорастворимые препараты

Большинство жирорастворимых β-адреноблокаторов при передозировке вызывают спутанность сознания, кому и эпилептические припадки даже в отсутствие артериальной гипотонии. Обладающий наименьшей жирорастворимостью атенолол — один из самых безопасных препаратов, хотя и его передозировка может привести к смерти вследствие сердечно-сосудистых нарушений.

Препараты с внутренней симпатомиметической активностью

Эти препараты теоретически более безопасны по сравнению с другими β-адреноблокаторами, хотя случаев их передозировки описано очень мало. Пиндолол считается относительно безопасным препаратом, поскольку при его передозировке часто преобладает симпатомиметическое действие, проявляющееся умеренным повышением ЧСС или АД.

Препараты, блокирующие калиевые каналы

При передозировке этих препаратов следует ожидать возникновения желудочковых аритмий, в том числе и полиморфных желудочковых экстрасистол, желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков.

Передозировка соталола может приводить также к артериальной гипотонии, брадикардии и асистолии, причем эти проявления могут быть отсроченными и длительными.

Препараты с сосудорасширяющим действием

Теоретически одновременная блокада α_1- и β-адренорецепторов, характерная для лабеталола и карведилола, должна усиливать побочные эффекты этих препаратов, однако благодаря слабой выраженности хинидиноподобного действия эти препараты относительно безопасны даже при передозировке. Симптомы передозировки лабеталола сходны с таковыми для других β-адреноблокаторов: основные проявления — брадикардия и артериальная гипотония. Данных о передозировке карведилола крайне мало.

Другие препараты

Хотя данных о передозировке β-адреноблокаторов длительного действия очень мало, логично предположить, что их токсический эффект должен быть отсрочен и растянут во времени. При сочетанной передозировке антагонистов кальция и β-адреноблокаторов лечение затруднено из-за синергичного действия этих препаратов.

Диагностика

Всем больным с тяжелой передозировкой β-адреноблокаторов регистрируют ЭКГ в 12 отведениях, затем налаживают мониторинг ЭКГ. Поскольку β-адреноблокаторы могут вызвать гипогликемию, независимо от состояния сознания определяют концентрацию глюкозы в плазме. Если есть риск сердечной недостаточности, проводят рентгенографию грудной клетки и измеряют p_aO_2. У больных с брадикардией неясной этиологии целесообразно определить сывороточные концентрации калия, сердечных изоферментов и дигоксина, а также показатели функции почек. Стандартных методов измерения сывороточной концентрации β-адреноблокаторов нет, хотя иногда такое измерение может быть полезным для ретроспективного подтверждения диагноза.

Лечение

Общие мероприятия

При тяжелом отравлении β-адреноблокаторами прежде всего проводят стандартную симптоматическую и поддерживающую терапию. При брадикардии и артериальной гипотонии назначают атропин и инфузионную терапию. При попадании внутрь большого количества β-адреноблокаторов показаны меры по их удалению из ЖКТ. Если имеется выраженная симптоматика (эпилептические припадки, тяжелая артериальная гипотония или значительная брадикардия), а препарат предположительно все еще находится в желудке, показано промывание же-

лудка. Мы полагаем, что применение одного лишь активированного угля может быть рекомендовано больным с минимальными клиническими проявлениями при передозировке одного или нескольких водорастворимых β-адреноблокаторов в случае, если после приема препаратов прошло более часа. Промывание кишечника (гл. А4) показано при отравлении препаратами длительного действия.

Специфические мероприятия

Если атропин и инфузионная терапия неэффективны, необходимы инотропные средства. Мы рекомендуем начинать с глюкагона, затем добавлять кальций, инсулин с глюкозой, прессорные катехоламины и, если все эти меры не помогают, ингибиторы фосфодиэстеразы. Если больной в критическом состоянии, то на такую последовательную схему обычно нет времени и следует сразу вводить несколько препаратов. Катехоламины и ингибиторы фосфодиэстеразы желательно вводить на фоне мониторинга гемодинамических показателей.

Глюкагон

Глюкагоновые рецепторы сердца, как и β-адренорецепторы, сопряжены с белками G_s, стимулирующими аденилатциклазу. В связи с этим глюкагон вызывает активацию аденилатциклазы даже на фоне блокады β-адренорецепторов. Инотропный эффект глюкагона усиливается благодаря его способности ингибировать фосфодиэстеразу, подавляя тем самым распад цАМФ.

Начальная доза глюкагона для взрослых при отравлении β-адреноблокаторами составляет 3—5 мг в/в медленно (на протяжении 1—2 мин). Начальная доза для детей составляет 50 мкг/кг. Если эффекта нет, можно использовать бóльшие дозы — до 10 мг. Как только эффект достигается, переходят на постоянную инфузию глюкагона. Большинство авторов предлагают проводить ее со скоростью 2—5 мг/ч, хотя некоторые специалисты рекомендуют увеличивать скорость инфузии до 10 мг/ч. Мы предлагаем вводить за час ту дозу глюкагона, которая оказалась эффективной при однократном введении. Даже если после введения максимальной однократной дозы глюкагона не удалось нормализовать АД и ЧСС, мы все же считаем необходимым начать инфузию со скоростью 10 мг/ч, поскольку эффект глюкагона будет суммироваться с эффектом вводимых на его фоне препаратов. Глюкагон может вызвать рвоту, чреватую аспирацией желудочного содержимого (гл. А18).

Кальций

Введение кальция эффективно при артериальной гипотонии, вызванной передозировкой антагонистов кальция. У животных при отравлении β-адреноблокаторами введение кальция также способствовало нормализации АД, но не ЧСС. При отравлении β-адреноблокаторами у взрослых можно рекомендовать сначала ввести в/в струйно пример-

но 13—25 мэкв Ca^{2-} (10—20 мл 10% хлорида кальция или 30—60 мл 10% глюконата кальция), затем либо трехкратно повторить введение такой дозы с интервалами 15—20 мин, либо наладить постоянную инфузию кальция со скоростью 0,5 мэкв/кг/ч (0,2—0,4 мл/кг/ч 10% хлорида кальция или 0,6—1,2 мл/кг/ч глюконата кальция).

При повторном введении или постоянной инфузии кальция необходимо регулярно определять концентрации Ca^{2-} и PO_43- на предмет развития гиперкальциемии или гипофосфатемии — осложнений, порой препятствующих применению кальция. К другим побочным эффектам в/в введения кальция относятся тошнота, рвота, приливы, запоры, сопор и ангинальные боли за грудиной. При подозрении на гликозидную интоксикацию кальций нельзя назначать до тех пор, пока не будет введен антидигоксин или гликозидная интоксикация не будет исключена (гл. 62).

Инсулин с глюкозой

Инсулин в больших дозах с глюкозой оказывал положительный эффект у животных с экспериментальными передозировкой верапамила и инфарктом миокарда и входит в стандартную схему лечения больных с тяжелым отравлением антагонистами кальция (гл. 58). Показана также эффективность высоких доз инсулина с глюкозой при сочетанном отравлении антагонистами кальция и β-адреноблокаторами и при экспериментальном отравлении β-адреноблокаторами. Глюкозу вводят сначала в/в струйно в дозе 25—50 г (0,5—1 г/кг), затем путем постоянной инфузии со скоростью 0,25—0,5 г/кг/ч. Инсулин вводят сначала в/в струйно в дозе 1 ед/кг, затем путем постоянной инфузии со скоростью 0,5 ед/кг/ч. В отсутствие гемодинамического эффекта в течение 60 мин скорость инфузии инсулина постепенно увеличивают, одновременно повышая скорость инфузии глюкозы для поддержания нормогликемии. Регулярно, особенно в первые часы, определяют концентрации глюкозы и калия в плазме. Эти измерения повторяют и в течение нескольких часов после окончания инфузии инсулина.

Катехоламины

При неэффективности описанных выше мероприятий обычно требуется в/в введение катехоламинов. Вопрос о том, какой именно препарат следует выбирать, пока не решен: каждый из них имеет теоретические достоинства и недостатки. В связи с возможными побочными эффектами мы рекомендуем вводить катехоламины на фоне мониторинга гемодинамических параметров и показателей деятельности сердца с использованием инвазивных и неинвазивных методов (в частности, постоянной регистрации ЭхоКГ или реокардиограммы). Независимо от выбранного препарата инфузию катехоламинов начинают со стандартной скорости, которую затем быстро увеличивают до достижения клинического эффекта. Если наладить мониторинг гемодинамических

параметров невозможно, а диагноз передозировки β-адреноблокаторов не вызывает сомнений, целесообразно начать инфузию изопреналина или адреналина под контролем АД и состояния больного.

Ингибиторы фосфодиэстеразы

К этим препаратам относятся амринон, милринон и эноксимон. Теоретически они могут быть полезны при передозировке β-адреноблокаторов в связи с их способностью увеличивать силу сердечных сокращений независимо от стимуляции β-адренорецепторов. Однако они оказывают сосудорасширяющее действие и могут вызвать артериальную гипотонию, поэтому их применение ограничено. Как правило, вводить ингибиторы фосфодиэстеразы можно только на фоне постоянной регистрации АД и давления в легочной артерии.

Электрокардиостимуляция

Этот метод при отравлении β-адреноблокаторами не всегда эффективен: стабильное навязывание ритма может не достигаться, но даже в успешных случаях часто удается добиться лишь увеличения ЧСС, но не сердечного выброса и АД.

Экстракорпоральные методы детоксикации

При отравлении жирорастворимыми β-адреноблокаторами экстракорпоральные методы детоксикации неэффективны в связи с большим объемом распределения этих препаратов. С помощью гемодиализа можно ускорить выведение водорастворимых β-адреноблокаторов (таких как атенолол и ацебутолол), однако из-за артериальной гипотонии и брадикардии гемодиализ бывает затруднен.

Механические способы поддержания кровообращения

Даже тяжелая передозировка β-адреноблокаторов с резкой артериальной гипотонией обычно проходит без последствий, если поддерживать дыхание и кровообращение до выведения отравляющего вещества из организма. Если все описанные выше меры не эффективны, показана внутриаортальная баллонная контрпульсация или искусственное кровообращение.

Особые случаи

Соталол

Отравление соталолом может привести не только к брадикардии и артериальной гипотонии, но и к удлинению интервала QTc и развитию желудочковых аритмий, включая пируэтную тахикардию. При вызванной соталолом брадикардии и артериальной гипотонии лечение такое же, как при отравлении любыми другими β-адреноблокаторами, однако необходимы особенно тщательные меры по предотвращению гипо-

калиемии, часто возникающей на фоне β-адреностимуляторов и инсулина. Кроме того, при передозировке соталола для предупреждения пируэтной тахикардии важно устранить гипогликемию и гипомагниемию.

Средства с сосудорасширяющим действием

Лечение отравлений β-адреноблокаторами с сосудорасширяющим действием обычное, но особое внимание уделяют инфузионной терапии. По показаниям назначают прессорные средства. При выраженном снижении ОПСС наиболее эффективными могут быть α-адреностимуляторы (например, норадреналин и фенилэфрин).

Средства с хинидиноподобным действием

Теоретически при желудочковых аритмиях, вызванных β-адреноблокаторами с хинидиноподобным действием, должен быть эффективным гипертонический раствор бикарбоната натрия. К сожалению, опыт его применения при таких отравлениях ограничен, а экспериментальные данные спорны. Впрочем, бикарбонат натрия относительно безопасен и прост в применении, поэтому мы рекомендуем добавлять его к стандартной терапии, если отравление β-адреноблокаторами сопровождается широкими комплексами QRS, желудочковыми аритмиями или тяжелой артериальной гипотонией.

Наблюдение

Все больные с передозировкой β-адреноблокаторов, проявляющейся брадикардией, артериальной гипотонией, изменениями на ЭКГ или центральными нарушениями, должны находиться в БИТ до исчезновения указанных симптомов. Токсический эффект обычных (не длительного действия) препаратов, за исключением соталола, почти всегда проявляется в первые 6 ч после употребления. В связи с этим при передозировке таких препаратов больные могут быть выписаны, если в течение 6—8 ч наблюдения у них не появилось симптоматики, основные физиологические показатели и ЭКГ нормальны и были проведены меры по удалению отравляющего вещества из ЖКТ (хотя бы прием активированного угля). Больные, принимающие препараты длительного действия или соталол, должны находиться под наблюдением в БИТ в течение 24 ч в связи с высоким риском отсроченных токсических эффектов (например, аритмий после приема соталола).

Глава А18

Глюкагон



Глюкагон — полипептидный контринсулярный гормон с молекулярной массой 3500, секретируемый α-клетками поджелудочной железы. Ранее глюкагон получали из поджелудочной железы животных, но с 1998 г. применяется одобренный ФДА рекомбинантный глюкагон. Чаще всего глюкагон используется для устранения угрожающей жизни гипогликемии у больных сахарным диабетом, при невозможности введения им глюкозы в амбулаторных условиях. В токсикологии глюкагон применяется также при передозировке β-адреноблокаторов и антагонистов кальция.

Механизм действия

При связывании глюкагона с его рецепторами активируется аденилатциклаза, превращающая АТФ в цАМФ. В печени это приводит к увеличению гликогенолиза, глюконеогенеза и кетогенеза, в сердце — к повышению силы и частоты сердечных сокращений. Рецепторы глюкагона найдены также в поджелудочной железе, сердце, головном мозге и других органах. Глюкагон вызывает расслабление гладких мышц нижнего пищеводного сфинктера, желудка, тонкой и толстой кишки, общего желчного протока и мочеточников.

Фармакокинетика

У добровольцев усиление деятельности сердца начиналось через 1—3 мин после в/в струйного введения глюкагона, достигало максимума на 5—7-й минуте и сохранялось в течение 10 мин. Концентрация глюкозы в плазме достигала максимума на 5—20-й минуте и сохранялась повышенной в течение 60—90 мин. Расслабление гладких мышц начиналось на первой минуте и длилось 10—20 мин. При продолжительном введении может развиться привыкание к глюкагону.

Действие на сердечно-сосудистую систему

Глюкагон оказывает положительное инотропное и хронотропное действие на сердце за счет увеличения образования цАМФ в кардиомиоцитах. В связи с этим эффекты глюкагона на сердце практически такие же, как β-адреностимуляторов, однако не устраняются β-адреноблокаторами. Глюкагон не вызывает аритмий у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или с острой сердечной недостаточностью в результате инфаркта миокарда, а также у послеоперационных больных со сниженной сократимостью миокарда.

В настоящее время есть данные о наличии еще одного механизма действия глюкагона на сердце, сопряженного с метаболизмом арахидоновой кислоты и не зависящего от цАМФ. При метаболизме глюкагона в миокарде высвобождается его терминальный фрагмент. По-видимому, этот фрагмент также биологически активен: он стимулирует фосфолипазу A_2, под действием которой из фосфолипидов клеточных мембран высвобождается арахидоновая кислота. Последняя вызывает повышение сократимости миокарда, увеличивая концентрацию кальция в саркоплазме кардиомиоцитов.

Исследования на добровольцах

У больных с сердечной недостаточностью глюкагон повышает сократимость (увеличивает максимальную первую производную внутрижелудочкового давления dP/dt), повышает ЧСС, сердечный индекс, АД и ударную работу сердца. Глюкагон не оказывает влияния на ОПСС, конечно-диастолическое давление в левом желудочке и ударный индекс.

Применение при передозировке β-адреноблокаторов

Передозировка β-адреноблокаторов проявляется артериальной гипотонией, брадикардией, замедлением АВ-проведения, снижением сердечного выброса и сердечной недостаточностью. Это опасное, порой угрожающее жизни состояние. Борьба с передозировкой β-адреноблокаторов бывает сложной. С разным успехом используются многие препараты, в том числе и глюкагон, применение которого приводит к снижению смертности таких больных. Он повышает сократимость, восстанавливает импульсацию синусового узла в случае его остановки и увеличивает проводимость АВ-узла, причем все эти эффекты опосредованы образованием цАМФ, не зависящим от активации β-адренорецепторов. Глюкагон бывает эффективен при брадиаритмии и артериальной гипотонии, не устраняемых другими средствами. Этот препарат следует назначать уже на ранних этапах лечения больных с тяжелой передозировкой β-адреноблокаторов.

Применение при передозировке антагонистов кальция

Проявления передозировки антагонистов кальция такие же, как передозировки β-адреноблокаторов. К ним относятся артериальная гипотония, брадикардия, снижение сократимости миокарда, АВ-блокада. Глюкагон восстанавливает сократимость миокарда, подавленную нифедипином, дилтиаземом и верапамилом.

Применение при гипогликемии

Изначально глюкагон предлагали вводить всем больным, поступающим в состоянии комы. При этом исходили из того, что глюкагон, сти-

мулируя мобилизацию глюкозы из печени, способен устранить гипогликемию, а это состояние часто либо является непосредственной причиной комы, либо сопутствует ей. В таких случаях немедленное восстановление уровня глюкозы в крови может спасти жизнь. Вместе с тем для развития эффекта глюкагона необходимо время, и он может оказаться неэффективным при истощении запасов гликогена в печени. Кроме того, вероятность его эффективности при сахарном диабете типа 1 меньше, чем при сахарном диабете типа 2. В связи с этими соображениями при гипогликемии предпочтительнее в/в введение глюкозы.

Побочные эффекты

Основные побочные эффекты глюкагона зависят от дозы. К ним относятся тошнота, рвота, гипергликемия или гипогликемия, гипокалиемия и снижение моторики желудка, двенадцатиперстной кишки, толстой и тонкой кишок. Реже наблюдаются крапивница, дыхательные нарушения и артериальная гипотония.

Способ применения и дозы

Рекомендуется начинать с 50 мкг/кг глюкагона (3—5 мг для больного весом 70 кг) в/в струйно в течение 1—2 мин. При неэффективности можно использовать бóльшие дозы — до 10 мг у взрослых. Иногда после введения первой дозы переходят на постоянную инфузию глюкагона со скоростью 2—5 мг/ч (до 10 мг/ч) в 5% глюкозе, при улучшении состояния скорость постепенно уменьшают. Поскольку при постоянной инфузии возможно развитие привыкания, бывают необходимы повторные струйные вливания.

Лекарственные формы

Рекомбинантный глюкагон фирмы Eli Lilly and Company выпускается в виде систем, содержащих 1 мг лиофилизированного порошка для инъекций и 1 мл растворителя в одноразовом шприце. Растворитель содержит водный раствор глицерина (12 мг/мл), а также соляную кислоту для поддержания должного pH. Рекомбинантный глюкагон фирмы Novo Nordisk A/S также выпускается в виде лиофилизированного порошка для инъекций в дозе 1 мг (1 доза), перед употреблением порошок растворяют в 1 мл стерильной воды для инъекций. Не следует использовать раствор в концентрации более 1 мг/мл.

Глава 60

Прочие гипотензивные средства

По мере подробного изучения осложнений артериальной гипертонии стало ясно, что гипотензивная терапия способствует снижению частоты этих осложнений и смертности. Это способствовало появлению большого количества гипотензивных препаратов (табл. 60.1). Передозировки этих препаратов редки: наиболее распространенные средства (например, диуретики и блокаторы ангиотензиновых рецепторов) срав-

Таблица 60.1. Классификация гипотензивных средств, имеющихся в США

- Бета-адреноблокаторы (гл. 59)
- Антагонисты кальция (гл. 58)
- Средства, устраняющие симпатические влияния
  - Центральные α_2-адреностимуляторы
    - Клонидин, гуанабенз, гуанфацин, метилдофа
  - Ганглиоблокаторы
    - Триметафана камсилат
  - Периферические адреноблокаторы
    - Гуанетидин, гуанадрел, метирозин, резерпин
  - Альфа$_1$-адреноблокаторы
    - Празозин, теразозин, доксазозин
- Диуретики
  - Тиазидные
    - Бендрофлуметиазид, гидрофлуметиазид, гидрохлортиазид, индапамид, метиклотиазид, метолазон, политиазид, трихлорметиазид, хлорталидон, хлортиазид
  - Петлевые
    - Буметанид, фуросемид, торасемид, этакриновая кислота
  - Калийсберегающие
    - Амилорид, эплеренон, спиронолактон, триамтерен
- Прямые вазодилататоры
  - Гидралазин, миноксидил, диазоксид, нитропруссид натрия
- Ингибиторы АПФ
  - Беназеприл, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, моэксиприл, периндоприл, хинаприл, рамиприл, трандолаприл
- Блокаторы ангиотензиновых рецепторов
  - Кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лосартан, телмисартан, валсартан

нительно безопасны, а остальные используются редко (например, резерпин, триметафана камсилат и метилдофа). Тем не менее отравления гипотензивными средствами все еще встречаются. В большинстве случаев их побочные и токсические эффекты обусловлены основным механизмом действия.

КЛОНИДИН И ДРУГИЕ ГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Клонидин — имидазолиновое производное, обладающее мощной α_2-адреностимулирующей активностью. Это наиболее изученный и часто применяемый гипотензивный препарат центрального действия. К таким препаратам относятся также метилдофа, гуанфацин и гуанабенз. Несмотря на различия в химическом строении этих средств, механизм их действия одинаков: все они уменьшают симпатический тонус, что приводит к снижению АД. Другие имидазолины, в частности оксиметазолин и тетризолин, используемые в офтальмологии и оториноларингологии в качестве местных сосудосуживающих и противоотечных средств, оказывают сходный эффект при проглатывании (гл. 50).

Несмотря на то что в качестве гипотензивного средства клонидин в последнее время используется редко, он применяется при многих других состояниях, например при лечении синдрома нарушения внимания с гиперактивностью, при спинномозговой и проводниковой анестезии, а также при лечении абстинентных синдромов.

Фармакокинетика

Клонидин хорошо всасывается в ЖКТ (примерно на 75%) и начинает действовать в пределах 30—60 мин после приема. Максимальная сывороточная концентрация достигается через 2—3 ч, терапевтическая сывороточная концентрация сохраняется в течение 8 ч. Бóльшая часть клонидина выводится почками в неизмененном виде. Пластыри с клонидином обеспечивают медленное постоянное выделение препарата в течение длительного времени, обычно 1 нед. В пластыре содержится намного больше препарата, чем успевает всосаться в течение обычного времени его использования. Поэтому в удаленном пластыре имеется еще достаточно большое количество клонидина, что создает дополнительную опасность передозировки этого препарата при случайном проглатывании пластыря.

Гуанабенз и гуанфацин очень похожи как по строению, так и по фармакологическим свойствам. После приема внутрь они хорошо всасываются, а их максимальные сывороточные концентрации достигаются через 3—5 ч. Гуанабенз в основном метаболизируется в печени с выраженной элиминацией при первом прохождении. Гуанфацин в одинаковой степени элиминируется путем печеночного метаболизма и почечной экскреции. Препараты не имеют активных метаболитов.

Метилдофа — это неактивный предшественник. Его активным метаболитом является α-метилнорадреналин. При приеме внутрь биодоступность препарата составляет примерно 50%, а максимальная сывороточная концентрация достигается через 2—3 ч. Метилдофа выделяется с мочой как в неизмененном виде, так и в виде сульфата, образующегося в печени.

Патофизиология

Эффект клонидина и других гипотензивных препаратов центрального действия обусловлен стимуляцией центральных пресинаптических α_2-адренорецепторов. Это приводит к снижению симпатического тонуса и, как следствие, уменьшению ЧСС, тонуса сосудов и в итоге снижению АД. В больших дозах препараты способны стимулировать периферические постсинаптические α_2-адренорецепторы. Сходными фармакологическими эффектами при проглатывании обладают и другие имидазолины, включая оксиметазолин и тетрагидрозолин.

Препараты этой группы стимулируют также центральные имидазолиновые рецепторы головного мозга, что способствует снижению АД независимо от активации α_2-адренорецепторов. Соотношение между физиологической ролью этих двух видов рецепторов до конца не изучено, однако имеющиеся данные позволяют предположить, что и те, и другие в той или иной мере опосредуют эффекты клонидина и, возможно, других гипотензивных препаратов центрального действия — снижение высвобождения норадреналина в центральных нейронах и влияния на сердечно-сосудистую систему.

Клиническая картина

В литературе в основном описаны случаи отравления клонидином, однако сходная симптоматика возникает и при отравлении другими гипотензивными препаратами центрального действия. Центральные и гемодинамические токсические эффекты обусловлены основным механизмом действия. К типичным симптомам относятся угнетение ЦНС, брадикардия и артериальная гипотония. Иногда возникает гипотермия. У большинства больных симптоматика развивается вскоре после приема препарата, обычно через 30—90 мин. Исключение составляет метилдофа: поскольку действующим началом является ее метаболит, токсические эффекты проявляются спустя несколько часов после приема.

Самое частое проявление — угнетение ЦНС различной степени выраженности, от легкой сонливости до комы. При этом дыхание может быть редким и поверхностным, с периодическими глубокими вздохами. Угнетение ЦНС и дыхания обычно разрешается в течение 12—36 ч. К другим возможным центральным симптомам относятся снижение мышечного тонуса и рефлексов и раздражительность.

Нередко наблюдается синусовая брадикардия, как правило, сопровождающаяся артериальной гипотонией. Описаны случаи развития

АВ-блокады всех степеней, причем не только при передозировке, но и при приеме терапевтических доз.

Сразу после введения, особенно в/в, возможно выраженное парадоксальное повышение АД, обусловленное стимуляцией периферических α_2-адренорецепторов. Обычно вскоре начинает преобладать центральный эффект и повышение АД сменяется его снижением. Однако при приеме больших доз возможна стойкая артериальная гипертония, требующая гипотензивной терапии.

Гипотермия, вероятно, обусловлена стимуляцией α-адренорецепторов терморегуляторного центра.

Смертельные исходы редки. Вероятно, это обусловлено тем, что основной эффект данных препаратов сводится к подавлению симпатического тонуса, не являющегося жизненно необходимым. Более опасно, когда угнетение ЦНС проявляется гиповентиляцией, гипоксией и нарушением проходимости дыхательных путей. Эти осложнения чаще приводят к смерти больного.

Диагностика

Ни клонидин, ни другие гипотензивные препараты центрального действия невозможно выявить с помощью обычных токсикологических наборов для исследования сыворотки или мочи, поэтому лечебная тактика основывается на клинических данных. Эти препараты не вызывают ни электролитных, ни гематологических нарушений. В связи с риском брадиаритмии и гиповентиляции рекомендуется зарегистрировать ЭКГ в 12 отведениях, а затем наладить постоянный мониторинг ЭКГ и пульс-оксиметрии.

Лечение

Прежде всего необходимы меры по поддержанию кровообращения и дыхания. При большинстве отравлений назначают активированный уголь. Искусственная рвота противопоказана, а промывание желудка не очень эффективно — тем более, что, с одной стороны, пострадавшие часто обращаются за помощью не сразу после приема препарата, а лишь после появления признаков отравления, с другой — симптоматическое лечение достаточно эффективно. В случае проглатывания пластырей с клонидином эффективным может оказаться промывание кишечника.

При угнетении ЦНС необходимо исключить гипоксемию и гипогликемию. Нарушения дыхания, включая апноэ, обычно можно устранить звуковыми или тактильными раздражителями. Введение налоксона в ряде случаев приводило к существенному уменьшению степени угнетения ЦНС и дыхания, повышению ЧСС и АД.

Лечение артериальной гипотонии начинают с в/в введения солевых растворов. Брадикардия обычно умеренная и не требует лечения, если не сопровождается нарушением гемодинамики. При выраженной бра-

дикардии, как правило, эффективны обычные дозы атропина. При рефрактерных брадикардии и артериальной гипотонии часто бывает действенным дофамин.

Мнения об использовании α-адреноблокаторов (например, толазолина и йохимбина) как специфических антидотов α-адреностимуляторов противоречивы. В любом случае их не следует применять в качестве средств первого ряда.

Парадоксальная артериальная гипертония (см. выше) обычно кратковременна. При выраженной и стойкой гипертонии вводят нитропруссид натрия путем в/в инфузии.

Синдром отмены

Внезапная отмена гипотензивных препаратов может привести к резкому повышению симпатического тонуса, что проявляется возбуждением, бессонницей, тремором, сердцебиением и артериальной гипертонией. Эти симптомы возникают через 16—48 ч после отмены. Возможны также желудочковая тахикардия и инфаркт миокарда. Такой синдром отмены может развиться при отмене любых α-адреностимуляторов, но наиболее характерен для препаратов короткого действия, таких как клонидин и гуанабенз. При развитии синдрома отмены назначают клонидин внутрь или в/в с последующим постепенным (в течение нескольких недель) уменьшением дозы или бензодиазепины.

ДРУГИЕ СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ СИМПАТИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ

Имеется еще ряд препаратов, гипотензивный эффект которых обусловлен устранением симпатических влияний. К ним относятся, в частности, ганглиоблокаторы, симпатолитики и α_1-адреноблокаторы. Все они применяются редко, и о проявлениях их передозировки известно мало.

Ганглиоблокаторы

Эти препараты (например, триметафана камсилат) блокируют передачу возбуждения на симпатические и парасимпатические постганглионарные нейроны. Устранение симпатических влияний приводит к снижению тонуса сосудов, сердечного выброса и АД. При передозировке, сопровождающейся выраженной артериальной гипотонией, вводят солевые растворы в/в, а при необходимости назначают сосудосуживающие средства, в частности норадреналин.

Симпатолитики

Эти препараты уменьшают количество норадреналина, высвобождающегося из пресинаптических окончаний. При их передозировке следует ожидать симптоматики, обусловленной усугублением этого эффек-

та. Возможна тяжелая ортостатическая гипотония, в этом случае применяют в/в инфузию солевых растворов и сосудосуживающие средства. При передозировке резерпина, кроме того, может развиться выраженное угнетение ЦНС.

Периферические α_1-адреноблокаторы

К α_1-адреноблокаторам относятся празозин, теразозин и доксазозин. Альфа$_1$-адренорецепторы — это постсинаптические рецепторы, локализующиеся преимущественно на гладких мышцах сосудов, а также в структурах глаза, ЖКТ и в органах мочеполовой системы. Есть данные о том, что передозировка α_1-адреноблокаторов сопровождается артериальной гипотонией и угнетением ЦНС от сонливости до комы. Лечение сводится к в/в введению солевых растворов и сосудосуживающих средств. Может оказаться эффективным дофамин.

ПРЯМЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

К этим препаратам относятся гидралазин, миноксидил, диазоксид и нитропруссид натрия.

При ежедневном приеме гидралазина возможны побочные эффекты, обусловленные иммунологическими реакциями. К ним относятся гемолитическая анемия, васкулит, острый гломерулонефрит и, чаще всего, волчаночный синдром. Как при передозировке, так и при приеме терапевтических доз миноксидила возможны синусовая тахикардия, депрессия сегмента ST и инверсия зубца Т на ЭКГ. Клиническая значимость изменений ЭКГ не установлена. Обычно они исчезают на фоне продолжающейся терапии или, в случае передозировки, по мере исчезновения других симптомов.

Передозировка этих препаратов проявляется усугублением их основных эффектов. Возможны дурнота, обморочные состояния, сердцебиение, тахикардия, приливы и тошнота. В зависимости от тяжести артериальной гипотонии симптоматика варьирует от тахикардии и приливов до нарушений сознания.

После удаления препарата из ЖКТ проводят обычную симптоматическую терапию, уделяя особое внимание поддержанию среднего АД. Если в/в введения солевых растворов оказывается недостаточно, применяют периферические α-адреностимуляторы, такие как норадреналин или фенилэфрин. Дофамин и адреналин противопоказаны, так как они способны стимулировать β-адренорецепторы, что может привести к усугублению тахикардии.

Сосудорасширяющее действие нитропруссида натрия обусловлено тем, что в гладкомышечных клетках сосудов из него образуется активный метаболит — окись азота NO. Молекула нитропруссида содержит также 5 цианидных групп, высвобождение которых иногда приводит к интоксикации. Имеющийся в крови в физиологических условиях мет-

гемоглобин способен связывать цианид, после чего в печени фермент тиосульфатсульфидтрансфераза превращает его в тиоцианат. При инфузии нитропруссида со скоростью выше 1,5 мг/кг в течение нескольких часов или выше 4 мкг/кг/мин в течение более 12 ч возможности тиосульфатсульфидтрансферазы могут быть исчерпаны, что приводит к интоксикации цианидом. Она проявляется нарушением сознания, метаболическим ацидозом с увеличенным анионным интервалом и, на более поздних стадиях, нестабильностью гемодинамики. Подробнее отравление цианидом описано в гл. 121.

Тиоцианат выводится практически исключительно почками, его $T_{1/2}$ составляет 3—7 сут. Считается, что длительная инфузия нитропруссида натрия со скоростью 2,5 мкг/кг/мин у больных с нормальной функцией почек может в течение 7—14 сут привести к тиоцианатной интоксикации. У больных с ХПН, не находящихся на гемодиализе, отравление может развиться в течение 3—6 сут или при введении нитропруссида натрия со скоростью 1 мкг/кг/мин. Симптомы отравления проявляются, когда сывороточная концентрация тиоцианата достигает 1 ммоль/л (60 мкг/мл). Эти симптомы неспецифичны и включают тошноту, рвоту, утомляемость, дурноту, дезориентацию, спутанность сознания и эпилептические припадки. Возможны угрожающие жизни осложнения — повышение АД и внутричерепного давления. Тиоцианатная интоксикация, в отличие от цианидной, не сопровождается метаболическим ацидозом с увеличенным анионным интервалом и нестабильностью гемодинамики. Определение сывороточной концентрации цианида и тиоцианата при лечении цианидной интоксикации обычно не применяют, но оно может быть полезным при наблюдении за тяжелобольными, у которых высок риск отравления тиоцианатом. При тяжелой тиоцианатной интоксикации методом выбора является гемодиализ.

ДИУРЕТИКИ

При артериальной гипертонии используют диуретики трех групп: 1) тиазидные диуретики, к которым относятся гидрохлортиазид и хлорталидон; 2) петлевые диуретики, к которым относятся фуросемид, буметанид и этакриновая кислота; 3) калийсберегающие диуретики, к которым относятся амилорид, триамтерен и спиронолактон. Ингибиторы карбоангидразы (например, ацетазоламид) и осмотические средства (например, маннитол) для лечения артериальной гипертонии не применяют.

Тиазидные диуретики подавляют реабсорбцию натрия и хлора в дистальных извитых канальцах. Петлевые диуретики блокируют котранспорт натрия, калия и хлора в восходящей части петли Генле.

Чаще всего интоксикация диуретиками проявляется метаболическим алкалозом и встречается при длительной терапии или передозировке. Гипонатриемия (концентрация натрия < 120 ммоль/л) проявля-

ется головной болью, тошнотой, рвотой, спутанностью сознания, судорогами и комой. При быстрой коррекции тяжелой гипонатриемии может развиться центральный понтинный миелинолиз (гл. 17). Возможны и другие электролитные нарушения, включая гипокалиемию и гипомагниемию, способные привести к желудочковым аритмиям и внезапной смерти.

Несмотря на широкое использование диуретиков, их острые передозировки встречаются крайне редко. К основным симптомам острой передозировки относятся желудочно-кишечные нарушения, резко повышенный диурез, гиповолемия и электролитные нарушения, а также нарушения сознания.

ИНГИБИТОРЫ АПФ

Это одни из наиболее часто применяемых гипотензивных средств. Большинство из них хорошо всасываются в ЖКТ, максимальная сывороточная концентрация достигается в течение 1—4 ч. Эналаприл и рамиприл — неактивные предшественники, их активные метаболиты образуются в печени. Элиминация ингибиторов АПФ происходит в основном путем почечной экскреции.

Все препараты этой группы связываются с активными участками АПФ, обнаруживаемого в легких и эндотелии. В результате блокируется превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Последний является мощным сосудосуживающим средством и стимулятором секреции альдостерона, поэтому уменьшение его концентрации приводит к расширению сосудов, снижению ОПСС и АД, увеличению сердечного выброса и относительному увеличению почечного, мозгового и коронарного кровотока. Ингибиторы АПФ противопоказаны при беременности из-за риска вредного влияния на плод.

Отек Квинке

В трети случаев вызванный ингибиторами АПФ отек Квинке возникает через большой промежуток времени (до нескольких лет) после начала лечения. В его основе лежит воспалительная реакция, сопровождающаяся повышением проницаемости капилляров и кровотока в них, в результате чего в интерстиций выходит жидкость. Если этот процесс происходит в поверхностном слое дермы, то он проявляется крапивницей, а если поражаются глубокие слои дермы или подкожная клетчатка, то возникает отек Квинке — состояние, характеризующееся быстрым отеком глаз, губ, языка, гортани, глотки и голосовой щели. В течение нескольких минут отек может привести к полной непроходимости дыхательных путей и смерти. В развитии отека Квинке участвуют многие вазоактивные вещества, включая брадикинин, но не IgE.

Прежде всего необходимо быстро оценить риск непроходимости дыхательных путей и, при необходимости, провести интубацию трахеи до

того, как разовьется выраженный отек. Медикаментозное лечение такое же, как при анафилактических реакциях — введение адреналина п/к, дифенгидрамина в/в и глюкокортикоидов. Однако эти меры могут оказаться недостаточно эффективными, так как отек Квинке не обусловлен аллергической реакцией; во всяком случае, на них нельзя рассчитывать как на основное средство предупреждения обструкции дыхательных путей. При легких формах отека Квинке или при его быстром разрешении больных наблюдают в течение нескольких часов, чтобы исключить возможное прогрессирование или рецидив отека. После выписки назначают короткий курс H_1-блокаторов и глюкокортикоидов для приема внутрь. Больному следует навсегда запретить прием любых ингибиторов АПФ и рекомендовать проконсультироваться у терапевта для подбора других гипотензивных средств.

Передозировка

Проявления передозировки ингибиторов АПФ обычно не тяжелые. Возможна артериальная гипотония, но смертельные исходы при изолированной передозировке этих препаратов редки. Показано симптоматическое лечение. В отсутствие противопоказаний в большинстве случаев достаточно активированного угля. При артериальной гипотонии обычно эффективна в/в инфузия солевых растворов, в редких случаях могут потребоваться катехоламины. Иногда помогает налоксон.

БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Эти препараты быстро всасываются в ЖКТ, максимальная сывороточная концентрация достигается через 1—4 ч. Препараты выводятся с желчью или мочой либо в неизмененном виде, либо после превращений в печени.

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов конкурентно связываются с AT_1-рецепторами (ангиотензиновыми рецепторами I типа), препятствуя действию на эти рецепторы ангиотензина II. Как и ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов противопоказаны при беременности из-за риска вредного влияния на плод.

В литературе нет сообщений о передозировке блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Теоретически при такой передозировке может развиться артериальная гипотония, при которой должны быть эффективными инфузия солевых растворов и катехоламины. Описаны редкие случаи отека Квинке, вызванного блокаторами ангиотензиновых рецепторов.

Глава 61

Антиаритмические средства

Аритмии, или нарушения ритма сердца, варьируют от почти бессимптомных до смертельно опасных. Разработано множество антиаритмических средств, и все они действуют на электрофизиологические механизмы образования или проведения потенциала действия. Помимо побочных реакций, связанных с основным механизмом действия препарата, возможны необычные и часто непредсказуемые эффекты. Опыт ведения больных с передозировкой многих антиаритмических средств недостаточен, поэтому лечение часто основывается на фармакологических свойствах этих средств, описанных случаях и экспериментальных данных.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Антиаритмические средства влияют на образование и проведение потенциала действия посредством взаимодействия с натриевыми, калиевыми и кальциевыми каналами мембраны кардиомиоцитов. Чаще они действуют на воротные механизмы, но могут и непосредственно перекрывать канал. Обычно каждый антиаритмический препарат относят к блокаторам или активаторам определенных каналов кардиомиоцитов. Такая классификация, безусловно, отражает основной механизм действия антиаритмических средств, однако нельзя забывать, что многие из них действуют и на другие каналы или на другие клетки.

Классификация антиаритмических средств по Вогану Уильямсу основана на связи электрофизиологического эффекта препарата с его антиаритмическим действием. Несмотря на некоторые ограничения, эта классификация широко используется в клинической практике.

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА КЛАССА I

Все антиаритмические средства классов Ia, Ib и Ic блокируют быстрые натриевые каналы кардиомиоцитов (табл. 61.1). Это приводит к снижению скорости деполяризации потенциала действия и крутизны его переднего фронта, а следовательно, замедлению проводимости и расширению комплекса QRS. Замедление внутрижелудочковой проводимости сопровождается снижением сократимости. Различия между средствами класса I основаны на особенностях их взаимодействия с быстрыми натриевыми каналами.

Таблица 61.1. Основные свойства антиаритмических средств

Препарат	Путь введения	Элиминация	Классификация по Вогану Уильямсу	Механизм действия	Побочные эффекты	Объем распределения, л/кг	Связывание с белками плазмы, %
Дизопирамид	Внутрь	Печень, почки	Класс Ia	Блокада натриевых, калиевых и кальциевых каналов	Сердечная недостаточность, отрицательный инотропный эффект, М-холиноблокирующее действие, пируэтная тахикардия, АВ-блокада, гипогликемия	0,59 ± 0,15	35—95 в зависимости от сывороточной концентрации препарата
Прокаинамид	В/в, внутрь	Печень, почки, 50—60% выводится в неизменном виде, остальное количество — в виде активного метаболита	Класс Ia	Блокада натриевых и калиевых каналов	Артериальная гипотония, расширение комплекса QRS, лихорадка, волчаночный синдром, пируэтная тахикардия	1,9 ± 0,3	16 ± 9
Хинидин	Внутрь	Печень, почки, 10—20% выводится в неизменном виде	Класс Ia	Блокада натриевых, калиевых и кальциевых каналов	АВ-блокада, тяжелые нарушения функции синусового узла, удлинение интервала QT, артериальная гипотония, гипогликемия, пируэтная тахикардия, тромбоцитопения, повышение сывороточной концентрации дигоксина	2,7 ± 1,2	87 ± 3

Таблица 61.1 (продолжение). Основные свойства антиаритмических средств

Препарат	Путь введения	Элиминация	Классификация по Вогану Уильямсу	Механизм действия	Побочные эффекты	Объем распределения, л/кг	Связывание с белками плазмы, %
Лидокаин	П/к, в/в, внутрь	Печень, с образованием активных метаболитов	Класс Ib	Блокада натриевых каналов	Слабость, возбуждение, парестезия, эпилептические припадки, галлюцинации, редко — блокада ножек пучка Гиса	1,1 ± 0,4	70 ± 5
Мексилетин	В/в, внутрь	Печень	Класс Ib	Блокада натриевых каналов	См. лидокаин	4,9 ± 0,5	63 ± 3
Моракизин	Внутрь	Печень	Класс Ib	Блокада натриевых каналов	Повышение риска смерти после перенесенного инфаркта миокарда, брадикардия, сердечная недостаточность, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия	?	95
Фенитоин	В/в, внутрь	Печень	Класс Ib	Блокада натриевых каналов	Артериальная гипотония и асистолия, вызванные в/в введением пропиленгликоля в качестве растворителя, нистагм, атаксия	0,64 ± 0,04	89 ± 23
Токаинид	В/в, внутрь	Почки, печень	Класс Ib	Блокада натриевых каналов	См. лидокаин, апластическая анемия, интерстициальная пневмония	3,0 ± 0,2	10 ± 15

Таблица 61.1 (продолжение). Основные свойства антиаритмических средств

Препарат	Путь введения	Элиминация	Классификация по Вогану Уильямсу	Механизм действия	Побочные эффекты	Объем распределения, л/кг	Связывание с белками плазмы, %
Флекаинид	В/в, внутрь	Печень — 75%, почки — 25%	Класс Ic	Блокада натриевых, калиевых и кальциевых каналов	Отрицательный инотропный эффект, брадикардия, АВ-блокада, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия, нейтропения	4,9 ± 0,4	61 ± 10
Пропафенон	В/в, внутрь	Печень	Класс Ic	Блокада натриевых и калиевых каналов	Бронхиальная астма, сердечная недостаточность, гипогликемия, АВ-блокада, расширение комплекса QRS, брадикардия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия	3,6 ± 2,1	85 ± 95
Бета-адреноблокаторы	В/в, внутрь	Печень	Класс II	Блокада β-адренорецепторов	Сердечная недостаточность, бронхиальная астма, гипогликемия, синдром Рейно		

Таблица 61.1 (продолжение). Основные свойства антиаритмических средств

Препарат	Путь введения	Элиминация	Классификация по Вогану Уильямсу	Механизм действия	Побочные эффекты	Объем распределения, л/кг	Связывание с белками плазмы, %
Амиодарон	В/в, внутрь	Печень	Класс III	Блокада натриевых, калиевых и кальциевых каналов	Отрицательный инотропный эффект, пневмосклероз, микроотложения в роговице, патология щитовидной железы, нарушение функции печени, фотосенсибилизация, повышение сывороточной концентрации дилтиазема, хинидина, прокаинамида, флекаинида, дигоксина	66 ± 44	99,98 ± 0,01
Бретилия тозилат	В/в, в/м	Почки	Класс III	Блокада калиевых каналов	Артериальная гипертония, сменяющаяся гипотонией, тошнота и рвота	5,9 ± 0,8	0—8
Дофетилид	В/в, внутрь	Почки	Класс III	Блокада калиевых каналов	Пируэтная тахикардия	3,6 ± 0,8	64
Ибутилид	В/в	Почки	Класс III	Блокада калиевых каналов	Пируэтная тахикардия, АВ-блокада	11	40

Таблица 61.1 (окончание). Основные свойства антиаритмических средств

Препарат	Путь введения	Элиминация	Классификация по Вогану Уильямсу	Механизм действия	Побочные эффекты	Объем распределения, л/кг	Связывание с белками плазмы, %
Антагонисты кальция	В/в, внутрь	Печень	Класс IV	Блокада кальциевых каналов	Асистолия (при одновременном применении β-адреноблокаторов), АВ-блокада, артериальная гипотония, сердечная недостаточность, запоры, повышение сывороточной концентрации дигоксина		
Аденозин	В/в	Захватывается клетками с последующим разложением аденозиндезаминазой	Не входит в классификацию	Стимулирует пуриновые P_1-рецепторы, сопряженные с G-белком, повышает кальциевый ток, открывает холинозависимые калиевые каналы	Преходящая асистолия (< 5 с), боль в груди, одышка, мерцательная аритмия, снижение АД, эффекты аденозина усиливаются при применении дипиридамола и у больных, перенесших трансплантацию сердца, при применении метилксантина необходимо повысить дозу аденозина		

Некоторые антиаритмические средства класса I, в частности средства класса Ia, блокируют также калиевые каналы кардиомиоцитов. Замедленный выход K^+ удлиняет потенциал действия и рефрактерный период. Это проявляется увеличением интервала QTc и предрасполагает к возникновению полиморфной желудочковой тахикардии.

Антиаритмические средства класса Ia: прокаинамид, хинидин и дизопирамид

Фармакологические свойства антиаритмических средств класса Ia и типичные симптомы их передозировки представлены в табл. 61.1.

Лечение

Первостепенное значение имеют обеспечение проходимости дыхательных путей, установка венозного катетера, регистрация ЭКГ в 12 отведениях с последующим мониторингом ЭКГ. Удаление препарата из ЖКТ проводят после стабилизации состояния больного. В случае передозировки препаратов длительного действия показано промывание кишечника.

При расширении комплекса QRS вводят гипертонический раствор бикарбоната натрия в/в струйно. Это приводит к повышению входа Na^+ через быстрые натриевые каналы, ускорению деполяризации и уменьшению продолжительности комплекса QRS. При артериальной гипотонии проводят быструю инфузию солевых растворов, что способствует повышению ОЦК и, по механизму Старлинга, сердечного выброса. Желудочковые аритмии со стабильной гемодинамикой купируются гипертоническим раствором бикарбоната натрия или лидокаином. При пируэтной тахикардии применяют магния сульфат. Больным с отравлениями антиаритмическими средствами класса Ia противопоказаны другие средства классов Ia и Ic, а также β-адреноблокаторы и антагонисты кальция вследствие усугубления ими нарушений проводимости. При отравлении хинидином или дизопирамидом использование гемодиализа или гемосорбции бесполезно.

Антиаритмические средства класса Ib: лидокаин, токаинид, мексилетин и морацизин

Фармакологические свойства антиаритмических средств класса Ib и типичные симптомы их передозировки представлены в табл. 61.1.

Поскольку лидокаин быстро проникает через гематоэнцефалический барьер, первыми признаками острого отравления этим препаратом часто являются неврологические расстройства, особенно эпилептические припадки. Вскоре развиваются кардиологические нарушения, связанные главным образом с подавлением активности атипичных кардиомиоцитов — остановка синусового узла, АВ-блокада и нарушения внутрижелудочковой проводимости. Эти нарушения могут приво-

дить к артериальной гипотонии и даже к остановке кровообращения. По прошествии этого опасного периода лидокаин выводится из миокарда и функция сердца восстанавливается.

Легкое или среднетяжелое острое отравление лидокаином обычно обусловлено его назначением в чрезмерных дозах. Типичные примеры — случайное попадание лидокаина в вену при п/к введении, использование его для инфильтрационной анестезии, проглатывание раствора лидокаина для полоскания рта. Характерны неврологические нарушения — сонливость, слабость, эйфория, дисфория, диплопия, снижение слуха, парестезия, фасцикуляции и эпилептические припадки. Тяжелые неврологические расстройства развиваются при сывороточной концентрации лидокаина выше 5 мкг/мл, им часто предшествуют парестезия и сонливость. При наличии любого из этих симптомов необходимо немедленно ознакомиться с листом назначений больного или проверить скорость инфузии препаратов. У новорожденных описаны мышечная гипотония, апноэ и эпилептические припадки, эти осложнения могут развиваться при более низкой сывороточной концентрации лидокаина.

Важно отметить, что биодоступность лидокаина увеличивается при его всасывании из полости рта, со слизистых, не относящихся к ЖКТ, с кожи и из подкожных тканей, так как при этом не происходит элиминации при первом прохождении через печень.

Лечение

При остановке кровообращения, вызванной в/в введением лидокаина, проводят постоянную сердечно-легочную реанимацию до тех пор, пока не снизится концентрация лидокаина в миокарде и не восстановится функция сердца. При нарушениях гемодинамики применяют инфузионную терапию и другие общепринятые методы лечения. Если артериальная гипотония сохраняется, могут потребоваться дофамин или норадреналин. Эпилептические припадки, вызванные лидокаином или его аналогами, кратковременны и не нуждаются в лечении, но при необходимости вводят бензодиазепины в/в. Меры, направленные на ускорение элиминации препарата, при в/в передозировке не требуются, так как отравление протекает быстро.

Антиаритмические средства класса Ic: флекаинид и пропафенон

Фармакологические свойства антиаритмических средств класса Ic и типичные симптомы их передозировки представлены в табл. 61.1.

Наиболее частыми внесердечными осложнениями являются нарушения сознания и эпилептические припадки. К кардиологическим нарушениям относятся удлинение интервалов PQ и QTc, расширение комплекса QRS, брадикардия, желудочковые экстрасистолы, тахикардия с широкими комплексами QRS и фибрилляция желудочков.

Лечение

К первоочередным мерам, направленным на стабилизацию состояния больного, относятся борьба с артериальной гипотонией и, по показаниям, противосудорожная терапия. Кроме того, для преодоления блокады натриевых каналов применяют гипертонический раствор бикарбоната натрия в/в. Назначение других антиаритмических средств класса Ic или Ia абсолютно противопоказано, так как они усугубляют блокаду натриевых каналов. При рефрактерной фибрилляции желудочков применяют амиодарон. Экстракорпоральные методы детоксикации при отравлении препаратами класса Ic обычно бесполезны.

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА КЛАССА III: АМИОДАРОН, ДОФЕТИЛИД И ИБУТИЛИД

Фармакологические свойства антиаритмических средств класса III и типичные симптомы их передозировки представлены в табл. 61.1.

Антиаритмические средства класса III купируют реципрокные аритмии и препятствуют их возникновению посредством удлинения потенциала действия и рефрактерного периода без замедления скорости проведения. Такое действие обусловлено блокадой быстрого компонента калиевого тока задержанного выпрямления, отвечающего за реполяризацию.

Антиаритмические средства класса III даже в терапевтических дозах вызывают удлинение интервалов PQ и QTc и появление патологических зубцов T и U (гл. 23).

Амиодарон по своей структуре сходен, с одной стороны, с тироксином, с другой — с прокаинамидом. Содержание йода составляет около 40% его молекулярного веса. Помимо свойств антиаритмических средств класса III амиодарон обладает слабым α- и β-адреноблокирующим эффектом и может блокировать быстрые натриевые каналы в инактивированном состоянии и кальциевые каналы L-типа. Амиодарон медленно всасывается при приеме внутрь и накапливается в печени, легких и жировой ткани. Стационарное фармакокинетическое состояние может достигаться более чем через месяц, $T_{1/2}$ амиодарона составляет 2 мес. Препарат метаболизируется в печени с участием изофермента IIIA4 цитохрома P450 до дезэтиламиодарона, близкого по активности к амиодарону. Амиодарон и дезэтиламиодарон выделяются с желчью и практически не выводятся почками.

При приеме внутрь в терапевтических дозах амиодарон удлиняет интервалы PQ и QTc, но не влияет на ширину комплекса QRS. При в/в введении препарата помимо характерных изменений на ЭКГ возникает артериальная гипотония. Наиболее опасными осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы являются желудочковые аритмии и синусовая брадикардия. Амиодарон повышает сывороточную концентрацию дигоксина и циклоспорина, а также увеличивает риск кро-

вотечений при приеме варфарина, так как конкурирует с этими веществами за Р-гликопротеид.

Амиодарон при длительном приеме внутрь накапливается в легких, щитовидной железе, роговице, печени и коже, вызывая поражения этих органов. При краткосрочном в/в введении амиодарона эти побочные эффекты не возникают.

Лечение

Опыт лечения передозировки антиаритмических средств класса III ограничен. Может быть эффективным многократное введение активированного угля или гемосорбция на активированном угле, если эти меры предпринять сразу после отравления. Гемодиализ, по всей вероятности, бесполезен. Для купирования пируэтной тахикардии назначают сульфат магния, изопреналин или учащающую ЭКС.

АДЕНОЗИН

Аденозин стимулирует пуриновые P_1-рецепторы (аденозиновые рецепторы), сопряженные с G-белком. Это вызывает открывание холинозависимых калиевых каналов в кардиомиоцитах предсердий, синусового и АВ-узла, что приводит к гиперполяризации и снижению частоты разрядов клеток — водителей ритма.

Побочные эффекты аденозина очень часты. К ним относятся преходящая асистолия, одышка, ощущение тяжести в груди, приливы, артериальная гипотония и мерцательная аритмия. К счастью, многие из них кратковременны из-за быстрого распада аденозина до инозина под действием внутриклеточных и внеклеточных дезаминаз. Действие препарата усиливается на фоне приема дипиридамола, ингибирующего обратный захват аденозина, а также после трансплантации сердца по механизму повышения чувствительности денервированных структур. Метилксантины блокируют аденозиновые рецепторы (гл. 63), поэтому при приеме этих веществ дозу аденозина необходимо увеличить. О случаях передозировки аденозина не сообщалось. В связи с быстрой элиминацией при выраженных побочных эффектах достаточно симптоматического лечения.

Глава 62

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды наряду со многими другими препаратами применяют при сердечной недостаточности и при предсердных тахиаритмиях для снижения частоты желудочковых сокращений. В США из сердечных гликозидов чаще всего выписывают дигоксин. Из-за узкого терапевтического диапазона и широкого применения сердечных гликозидов острая и хроническая гликозидная интоксикация продолжает оставаться частым и серьезным осложнением.

У пожилых риск гликозидной интоксикации особенно высок, что может быть обусловлено как возрастными нарушениями всасывания и элиминации, так и взаимодействием сердечных гликозидов с другими постоянно принимаемыми препаратами. В результате таких взаимодействий может меняться печеночный и почечный клиренс сердечных гликозидов, их связывание с Р-гликопротеидом или биодоступность. Гликозидная интоксикация может быть вызвана также употреблением в пищу некоторых растений и животных. Сердечные гликозиды содержатся в олеандре обыкновенном (Nerium oleander), желтом олеандре (Thevetia peruviana), наперстянке (Digitalis spp.), ландыше майском (Convallaria majalis), кендыре коноплевом (Apocynum cannabinum), морском луке (Urginea maritima) и высушенном секрете жабы аги (Bufo Marinus).

Фармакокинетика

Клинические эффекты сердечных гликозидов зависят от средней сывороточной концентрации препарата, которая, в свою очередь, определяется скоростями всасывания, распределения и выведения (табл. 62.1). Дигоксин отличается двухфазным распределением, поэтому высокая сывороточная концентрация препарата, измеренная в течение 6 ч после приема (в фазе распределения, когда растет концентрация препарата в тканях), может ввести в заблуждение. Во второй фазе (фазе элиминации) $T_{1/2}$ составляет приблизительно 36 ч.

Прием петлевых диуретиков и ионообменных смол, связывающих калий, а также недостаточное поступление калия с пищей и понос могут вызвать гипокалиемию, усиливающую эффекты сердечных гликозидов и вызывающую нарушения ритма сердца при меньшей сывороточной концентрации этих препаратов.

Дигоксин часто взаимодействует с хинидином, верапамилом, дилтиаземом, карведилолом, амиодароном и спиронолактоном. Эти лекарственные взаимодействия возникают из-за снижения почечной экскреции или из-за инактивации Р-гликопротеида. Прием антибиотиков, особенно макролидов, может подавить метаболизм дигоксина

Таблица 62.1. Фармакокинетические свойства дигоксина и дигитоксина

Показатель	Дигоксин	Дигитоксин
Начало действия		
Внутрь	1,5—6 ч	3—6 ч
В/в	5—30 мин	30—120 мин
Максимальный эффект		
Внутрь	4—6 ч	6—12 ч
В/в	1,5—3 ч	4—8 ч
Всасывание в ЖКТ	40—90% (в среднем 75%)	> 95%
Связывание с белками плазмы	25%	97%
Объем распределения	Взрослые — 6—7 л/кг. Взрослые с почечной недостаточностью — 4—5 л/кг. Новорожденные — 10 л/кг. Грудные дети — 16 л/кг	Взрослые — 0,6 л/кг
$T_{1/2}$	1,6 сут	6—7 сут
Путь элиминации	Почечная экскреция (60—80%), частично печеночный метаболизм	Печеночный метаболизм (80%)
Кишечно-печеночный кругооборот	7%	26%

бактериями Eubacterium lentum в ЖКТ и увеличить его биодоступность.

Механизм действия и патофизиология

Действие на сократимость

Сердечные гликозиды подавляют активность мембранной Na^+,K^+-АТФазы. Это уменьшает выход Ca^{2+} из клетки и усиливает кальцийзависимое высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума во время систолы. В результате сила сокращения миокарда увеличивается.

Действие на электрические свойства миокарда

В терапевтических концентрациях сердечные гликозиды снижают автоматизм и ускоряют реполяризацию предсердий и желудочков. Это обусловлено как прямым влиянием на миокард, так и усилением парасимпатических влияний. Одно из характерных проявлений дигитализации — удлинение сегмента PQ на ЭКГ. Действие на реполяризацию желудочков, обусловленное повышением внутриклеточной концен-

трации Ca^{2+}, проявляется укорочением интервала QTc и сегмента ST и дискордантным зубцом T. Это приводит к косонисходящей депрессии сегмента ST, который переходит в отрицательный зубец T (второе характерное проявление дигитализации). Накопление Ca^{2+} в кардиомиоцитах приводит к поздним последеполяризациям, что может вызвать желудочковую экстрасистолию и желудочковую тахикардию (гл. 23). Гипокалиемия усиливает эти эффекты сердечных гликозидов, подавляя активность Na^+,K^+-АТФазы.

Действие на вегетативную нервную систему

Сердечные гликозиды усиливают парасимпатические влияния за счет увеличения высвобождения ацетилхолина из окончаний блуждающих нервов.

Клиническая картина

Гликозидная интоксикация одинаково проявляется у детей и взрослых. В то же время при острой и хронической гликозидной интоксикации характер симптоматики различен.

Внесердечные проявления

Острая гликозидная интоксикация

Бессимптомный период после приема сердечных гликозидов длится от нескольких минут до нескольких часов, затем появляются первые симптомы, как правило, это тошнота, рвота и боль в животе. К центральным проявлениям относятся сонливость, оглушенность и слабость, не связанные с нарушениями гемодинамики.

Хроническая гликозидная интоксикация

Хроническую гликозидную интоксикацию часто бывает трудно диагностировать из-за постепенного развития и многообразия проявлений. Симптомы могут быть те же, что и при острой гликозидной интоксикации, но зачастую они менее выражены. Возможны расстройства ЖКТ, спутанность сознания, дезориентация, сонливость, нарушения зрения (например, радужные кольца вокруг светящихся предметов), галлюцинации и, изредка, эпилептические припадки.

Электролитные нарушения

При острой гликозидной интоксикации важное прогностическое значение имеет гиперкалиемия: уровень калия в крови в большей степени коррелирует с вероятностью смертельного исхода, чем ранние изменения на ЭКГ и сывороточная концентрация гликозидов. В то же время гиперкалиемия — это лишь показатель тяжести интоксикации, но не непосредственная причина осложнений и смерти, поэтому простая коррекция уровня калия не увеличивает выживаемость.

Сердечные проявления

При гликозидной интоксикации возможны почти любые аритмии, за исключением наджелудочковых тахиаритмий с высоким АВ-проведением. Первым и самым частым нарушением ритма сердца обычно являются желудочковые экстрасистолы. Хотя аритмий, патогномоничных для гликозидной интоксикации, не существует, это состояние следует заподозрить при двунаправленной желудочковой тахикардии или предсердной тахикардии с АВ-блокадой высокой степени.

Острая гликозидная интоксикация

В раннем периоде острой гликозидной интоксикации усиление парасимпатических влияний на синусовый и АВ-узлы вызывает брадиаритмии, которые поддаются лечению атропином.

Хроническая гликозидная интоксикация

Брадиаритмии, развивающиеся в позднем периоде острой гликозидной интоксикации и при хронической гликозидной интоксикации, обусловлены прямым действием сердечных гликозидов на сердце. Эти аритмии, как правило, практически не реагируют на введение атропина. Желудочковые тахиаритмии встречаются при хронической гликозидной интоксикации или в позднем периоде острой гликозидной интоксикации чаще, чем в раннем периоде острой гликозидной интоксикации.

Диагностика

Определение сывороточной концентрации дигоксина имеет большое значение для ведения больных с гликозидной интоксикацией. Обычно клиническая симптоматика появляется, когда сывороточная концентрация дигоксина (измеренная не раньше чем через 6 ч после его приема) превышает 2 нг/мл (терапевтический диапазон — 0,5—2 нг/мл). В то же время повышенная сывороточная концентрация дигоксина сама по себе не является основанием для диагноза гликозидной интоксикации: следует учитывать состояние больного, промежуток времени между приемом последней дозы препарата и взятием образца крови, электролитные нарушения (особенно гипер- или гипокалиемию, гипомагниемию, гиперкальциемию, гипернатриемию и алкалоз), наличие гипотиреоза и гипоксемии, а также применение катехоламинов, антагонистов кальция, хинидина, амиодарона и диуретиков.

Большинство проб на дигоксин дает положительную реакцию и с другими сердечными гликозидами. Обнаружение таких гликозидов важно, но клиническое значение измерения их сывороточной концентрации пока не установлено. Некоторые сердечные гликозиды реакцией на дигоксин не выявляются, поэтому ее отрицательные результаты не исключают гликозидной интоксикации.

Существуют способы измерения как общего, так и свободного дигоксина. Обычно достаточно определить сывороточную концентра-

цию общего дигоксина, хорошо коррелирующую с концентрацией дигоксина в сердце. Однако после применения антидигоксина, который почти полностью остается в сосудистом русле (объем распределения 0,4 л/кг), сывороточная концентрация общего дигоксина резко повышается. Это происходит из-за того, что сердечные гликозиды выходят из тканей в кровоток, связываются с антидигоксином и остаются в крови. В таком случае клиническое значение имеет определение только свободного дигоксина.

Эндогенный дигоксиноподобный иммунореактивный фактор

Иногда положительная реакция на дигоксин бывает у людей, не получавших сердечные гликозиды. Это обусловлено наличием так называемого эндогенного дигоксиноподобного иммунореактивного фактора, структурно и функционально сходного с сердечными гликозидами. Этот фактор появляется в случаях, когда необходимо повысить силу сердечных сокращений или когда снижена функция почек — в частности, у новорожденных, беременных и у больных с почечной недостаточностью, заболеваниями печени или гипотермией.

Лечение

Общие принципы

При острой гликозидной интоксикации начинают с общих поддерживающих мероприятий, отмены сердечных гликозидов, предотвращения их дальнейшего поступления и всасывания в ЖКТ. Далее налаживают мониторинг ЭКГ, определяют сывороточные концентрации электролитов и дигоксина, назначают антидигоксин и устраняют аритмии, электролитные нарушения и другие осложнения.

Предотвращение всасывания в ЖКТ

Искусственная рвота и промывание желудка обычно малоэффективны. Большинство сердечных гликозидов, в частности дигитоксин и дигоксин, участвуют в кишечно-печеночном и кишечно-кишечном кругообороте, поэтому отсроченное или многократное введение активированного угля (1 г/кг веса каждые 2—4 ч 3—4 раза) может помочь снизить их сывороточную концентрацию, особенно в случае отсутствия антидота. При длительном приеме сердечных гликозидов мероприятия по предотвращению их всасывания в ЖКТ малоэффективны.

Специфическое лечение

Антидигоксин

Использование этого препарата, представляющего собой Fab-фрагменты антител к дигоксину, входит в стандартный план лечения при

гликозидной интоксикации. Несмотря на высокую стоимость антидигоксина, выгода от снижения риска осложнений, длительности дорогостоящего пребывания в реанимационном отделении и повторных определений сывороточных концентраций калия и дигоксина значительно больше. В табл. 62.2 перечислены показания к антидигоксину и его дозы.

Медикаментозное лечение аритмий

При гемодинамически значимых наджелудочковых брадиаритмиях или АВ-блокаде высокой степени вводят атропин в/в: взрослым 0,5 мг, детям 0,02 мг/кг, но не меньше 0,1 мг. При желудочковых аритмиях и невозможности немедленно ввести антидигоксин назначают фенитоин и лидокаин в обычных дозах.

Электрокардиостимуляция и электрическая кардиоверсия

Наружная электрокардиостимуляция в отдельных случаях может оказаться полезной в случае устойчивой брадиаритмии. Эндокардиальная стимуляция противопоказана, так как может вызвать желудочковые аритмии со смертельным исходом. Электрическую кардиоверсию применяют только при тяжелых, опасных для жизни аритмиях. При наличии антидигоксина необходимость в электрической кардиоверсии возникает редко.

Таблица 62.2. Показания к антидигоксину и его дозы

Угрожающие жизни аритмии, вызванные сердечными гликозидами	**Расчет дозы антидигоксина**
Концентрация калия > 5,0 ммоль/л на фоне острой гликозидной интоксикации	Количество флаконов = (Сывороточная концентрация дигоксина, нг/мл × Вес тела, кг) / 100
Хроническая гликозидная интоксикация с аритмиями, выраженными симптомами со стороны ЖКТ, остро развившимися или значительными нарушениями сознания или почечной недостаточностью	Количество флаконов = Общая доза дигоксина, мг / 0,5 (мг/флакон) × 80% (биодоступность)
Сывороточная концентрация дигоксина ≥ 15 нг/мл (или ≥ 10 нг/мл через 6 ч после приема)	Эмпирическая терапия при острой гликозидной интоксикации
Прием ≥ 10 мг дигоксина взрослым	Взрослые и дети: 10—20 флаконов
Прием ≥ 4 мг дигоксина ребенком	Эмпирическая терапия при хронической гликозидной интоксикации
Подозрение на гликозидную интоксикацию в отсутствие лабораторного подтверждения (в качестве дополнения к другим мерам)	Взрослые: 3—6 флаконов
Недигоксиновая гликозидная интоксикация	Дети: 1—2 флакона

Коррекция электролитных нарушений

Калий

Гипокалиемия, чаще всего возникающая на фоне приема диуретиков, может усиливать кардиотоксический эффект сердечных гликозидов. Коррекции гипокалиемии иногда бывает достаточно для устранения тахиаритмии. При гипокалиемии не рекомендуется назначать антидигоксин, пока не нормализуется уровень калия, так как восстановление активности Na^+,K^+-АТФазы может резко усугубить гипокалиемию.

Сама по себе гликозидная интоксикация, напротив, вызывает гиперкалиемию. При острой гликозидной интоксикации антидигоксин показан, если уровень калия в плазме превышает 5,0 мэкв/л. Если гиперкалиемия сопровождается характерными изменениями на ЭКГ, а возможности немедленно ввести антидигоксин нет, нужно попробовать снизить уровень калия с помощью в/в введения инсулина, глюкозы, бикарбоната натрия и перорального приема ионообменной смолы, связывающей калий, — полистиролсульфоната натрия. Кальция хлорид оказывает хороший эффект у большинства больных с гиперкалиемией, но в случае гликозидной интоксикации применение солей кальция может быть крайне опасно, так как у таких больных уже повышена внутриклеточная концентрация кальция.

Магний

У больных с сердечной недостаточностью при гликозидной интоксикации иногда наблюдается гипомагниемия, обусловленная длительным приемом диуретиков. Она может привести к стойкой гипокалиемии, не корригируемой введением калия, поэтому таким больным вводят сульфат магния (кроме того, сульфат магния может устранить экстрасистолию, хотя это лишь временная мера, применяемая до начала лечения антидигоксином). Сульфат магния часто назначают в дозе 2 г в/в в течение 20 мин взрослым и в дозе 25—50 мг/кг, но не более 2 г, детям. После нормализации состояния при тяжелой гипомагниемии взрослым может потребоваться введение сульфата магния со скоростью 1—2 г/ч, а детям со скоростью 25—50 мг/кг/ч, но не более 2 г/ч. При этом проводят мониторинг ЭКГ и основных физиологических показателей, периодически определяют сывороточную концентрацию магния и оценивают глубокие сухожильные рефлексы. Сульфат магния противопоказан при наличии брадикардии или АВ-блокады, гипермагниемии, ХПН или ОПН.

Экстракорпоральная детоксикация

Форсированный диурез, гемосорбция и гемодиализ не ускоряют элиминацию дигоксина из-за большого объема распределения (4—10 л/кг).

Глава А19

Антидигоксин



Этот препарат, представляющий собой Fab-фрагменты антител к дигоксину, показан при отравлении дигоксином, дигитоксином и любыми природными сердечными гликозидами, например входящими в состав сока олеандра, морского лука и яда аги. Антидигоксин отличается высокой эффективностью и безопасностью. Его назначают немедленно при установлении диагноза и даже при подозрении на гликозидную интоксикацию.

Общие сведения

Антидигоксин получают путем иммунизации овец. Для этого дигоксин, который выступает в роли гаптена, присоединяют к иммуногенному белку-переносчику, например альбумину, и вводят овцам. Получаемые антитела отличаются высоким сродством к дигоксину, а также достаточно высоким сродством к дигитоксину, чтобы применяться при передозировке и этого препарата.

Для того чтобы антитела стали безопасными и эффективными для человека, цельные IgG-антитела к дигоксину расщепляют при помощи папаина и выделяют два антигенсвязывающих Fab-фрагмента (каждый с молекулярной массой 50 000) и один Fc-фрагмент. Полученные фрагменты антител к дигоксину путем аффинной хроматографии отделяют от антител к альбумину и другим посторонним белкам. Антидигоксин продается под двумя торговыми названиями: дигибинд и дигифаб. При изготовлении дигибинда в качестве гаптена используется дигоксин, а при изготовлении дигифаба — производное дигоксина дигоксин-дикарбоксиметоксиламин.

Фармакодинамика

Сразу после в/в введения антидигоксин связывает свободный дигоксин в крови. Затем свободные антитела проникают в интерстициальное пространство и связывают находящийся там свободный дигоксин. При этом создаются концентрационные градиенты, по которым дигоксин выходит из клеток (в том числе после отсоединения от участков связывания на внешней поверхности Na^+,K^+-АТФазы) миокарда и скелетных мышц в интерстициальное пространство, а затем в кровь.

Фармакокинетика

Через 30 мин после введения антидигоксина уровень дигоксина снижается ниже определяемого стандартными лабораторными методами. В среднем $T_{1/2}$ общего дигоксина при этом составляет примерно 19,5 ч.

Период полураспределения свободного антидигоксина — 1 ч. У дигифаба суммарный клиренс выше, поэтому $T_{1/2}$ короче, чем у дигибинда (15 и 23 ч соответственно).

Исследования фармакокинетики антидигоксина показали, что у больных с почечной недостаточностью его $T_{1/2}$ увеличивается в 10 раз, а объем распределения остается неизменным. Антидигоксин определяется в сыворотке в течение 2—3 нед после введения. Со временем (примерно через 10 сут) возможно частичное высвобождение дигоксина, но это редко имеет клиническое значение.

Эффективность

В одном исследовании у 148 из 150 получавших антидигоксин больных до начала лечения были выявлены типичные проявления гликозидной интоксикации: АВ-блокада высокой степени у 79 больных, рефрактерная желудочковая тахикардия у 68, фибрилляция желудочков у 49 и гиперкалиемия у 56. У 90% больных антидигоксин оказал эффект в период от нескольких минут до нескольких часов после введения: в 80% случаев клиническая картина гликозидной интоксикации полностью исчезла, в 10% наблюдалось частичное улучшение. Таким образом, лишь у 15 больных лечение оказалось неэффективным, при этом 14 из них поступили в терминальной стадии либо, как выяснилось в дальнейшем, не имели гликозидной интоксикации. Еще один пример чрезвычайной эффективности антидигоксина был получен в другом исследовании, в котором из 56 больных с гликозидной интоксикацией, перенесших остановку кровообращения, выжили 54% (до появления антидигоксина смертность при этом составляла 100%). Дигибинд успешно применялся у детей, в том числе новорожденных и грудных.

Побочные эффекты

Антидигоксин вполне безопасен, хотя возможны гипокалиемия (вследствие восстановления активности Na^+,K^+-АТФазы), увеличение частоты сокращений желудочков при мерцательной аритмии и усугубление сердечной недостаточности (вследствие устранения дромотропного и инотропного эффектов дигоксина).

В редких случаях наблюдаются аллергические реакции. В инструкции к применению обоих препаратов антидигоксина содержится предупреждение о риске таких реакций у больных, страдающих аллергией к папаину, химопапаину и другим экстрактам папайи, так как в этих препаратах могут содержаться остатки папаина в следовых количествах. У больных, которые ранее получали овечьи антитела или Fab-фрагменты, также имеется риск аллергических реакций, хотя такие случаи неизвестны.

Показания

Антидигоксин показан при угрожающих жизни отравлениях дигоксином, дигитоксином и другими сердечными гликозидами (табл. 62.2).

Время развития эффекта

Эффект антидигоксина наступает в среднем через 19 мин (от 0 до 60 мин) после завершения его в/в инфузии, которую проводят за время от 15 мин до 2 ч. Максимальный эффект развивается в среднем через 88 мин (от 30 до 360 мин).

Способ применения и дозы

Согласно инструкции изготовителя, дигибинд следует вводить в/в в течение 30 мин, однако при критическом состоянии препарат можно вводить струйно. Флакон, содержащий 38 мг дигибинда, разводят в 4 мл стерильной воды для в/в инъекций. Инфузию проводят через мембранный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм.

Каждый флакон дигифаба также разводят в 4 мл стерильной воды для инъекций и осторожно перемешивают для получения раствора, в котором содержится 10 мг/мл антидигоксина. Дигифаб вводят медленно путем в/в инфузии (не менее 30 мин, за исключением крайне тяжелых случаев). Одна доза (один флакон) дигифаба или дигибинда связывает 0,5 мг дигоксина.

Расчет дозы антидигоксина приведен в табл. 62.2.

Лекарственные формы

Как уже говорилось, имеются два препарата антидигоксина — дигибинд и дигифаб. Они выпускаются во флаконах, содержащих соответственно 38 и 40 мг очищенных и лиофилизированных фрагментов овечьих антител к дигоксину.

Измерение сывороточной концентрации дигоксина после введения антидигоксина

Сывороточную концентрацию свободного дигоксина определяют далеко не во всех лабораториях, а измерение сывороточной концентрации общего дигоксина после назначения антидигоксина клинического значения не имеет: она может многократно возрастать, но это обусловлено резким повышением концентрации связанного дигоксина. Новые методы с применением ультрафильтрации и иммунологического анализа облегчают определение сывороточной концентрации свободного дигоксина, но при их использовании пока еще возможны ошибки в сторону как занижения, так и завышения.

Применение при отравлениях различными сердечными гликозидами

Антидигоксин разрабатывался как препарат с высоким сродством к дигоксину и дигитоксину. Тем не менее все сердечные гликозиды структурно сходны, поэтому антидигоксин может быть эффективен при отравлении природными сердечными гликозидами, например содержащимися в олеандре, морском луке и яде аги. Доза подбирается эмпирически.

Глава 63

Метилксантины и β_2-адреностимуляторы

К метилксантинам относятся кофеин, теобромин и теофиллин. Производные метилксантина применяются повсеместно, чаще всего их употребляют в составе напитков, чтобы поднять настроение и снять усталость. Метилксантины являются активными ингредиентами кофе и чая (кофеин) и шоколада (теобромин), из лекарственных средств наиболее распространен теофиллин. Бета$_2$-адреностимуляторы были разработаны для устранения бронхоспазма. Эти препараты, как следует из названия, избирательно действуют на расположенные в бронхах β_2-адренорецепторы, и это позволяет избежать побочных эффектов применявшихся ранее адреналина (стимулятора α- и β-адренорецепторов) и изопреналина (стимулятора β_1- и β_2-адренорецепторов).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Подавляющая часть кофеина употребляется с напитками и лишь небольшое количество с пищей и лекарственными средствами. В последние годы резко выросло потребление гуараны (Paullinia cupana), растения, чрезвычайно богатого кофеином. Его применяют для похудания и в качестве допинга. В медицине кофеин назначают при апноэ недоношенных, в составе анальгетиков, как вспомогательное средство для лечения мигрени, а также при постпункционной головной боли.

Теофиллин и его водорастворимая соль аминофиллин назначаются при бронхиальной астме и хронических обструктивных заболеваниях легких. В прошлом теофиллин был основой лечения этих заболеваний, однако сейчас чаще применяют β_2-адреностимуляторы. Теофиллин и аминофиллин, как и кофеин, назначают при апноэ недоношенных.

Отравление кофеином может быть ятрогенным или бытовым, острым или хроническим. Хроническое отравление обычно обусловлено чрезмерным приемом содержаших кофеин продуктов. Отравление теобромином описано в основном у животных, обычно небольших, в результате поедания какао или шоколада. Бета$_2$-адреностимуляторы также применяются довольно широко. Побочные эффекты возникают как при передозировке этих препаратов, так и при их использовании в терапевтических дозах. Чаще всего встречаются отравления у детей при случайном проглатывании сальбутамола для приема внутрь.

МЕТИЛКСАНТИНЫ

Фармакодинамика

Метилксантины усиливают высвобождение эндогенных катехоламинов. При остром отравлении метилксантинами концентрация эндогенных катехоламинов чрезвычайно высока. Метилксантины являются также блокаторами пуриновых P_1-рецепторов (аденозиновых рецепторов), а в высоких дозах ингибируют фосфодиэстеразу — фермент, отвечающий за распад цАМФ. Поскольку цАМФ является вторым посредником в передаче сигнала от β-адренорецепторов, эффекты метилксантинов во многом такие же, как при стимуляции этих рецепторов.

Фармакокинетика

Кофеин

Биодоступность кофеина высока при любом способе введения — внутрь, в/в, п/к, в/м или ректально. При приеме внутрь она достигает 100%. Кофеин быстро распределяется во всех водных пространствах организма и легко пересекает гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Объем распределения составляет 0,6 л/кг, связывание с белками плазмы — 36%. Кофеин метаболизируется цитохромом P450, в основном изоферментом IA2. У новорожденных кофеин деметилируется с образованием теофиллина, кроме того, новорожденные обладают уникальной способностью преобразовывать теофиллин в кофеин. У здоровых некурящих взрослых $T_{1/2}$ составляет 4,5 ч.

Терапевтическая доза кофеина у взрослых составляет 100—200 мг внутрь каждые 4 ч, у новорожденных насыщающая доза (внутрь или в/в) обычно 20 мг/кг, поддерживающая — 5 мг/кг/сут. Летальная доза у взрослых, по описаниям клинических случаев, составляет 150—200 мг/кг, смерть наступает при сывороточной концентрации выше 80 мкг/кг.

Теофиллин

Биодоступность теофиллина при приеме внутрь — около 100%. Выпускается много препаратов с замедленным высвобождением, предназначенных для поддержания постоянной сывороточной концентрации в течение длительного времени. Максимальная скорость всасывания теофиллина после приема такого препарата достигается через 6—10 ч, но при передозировке это время может удваиваться. Как и кофеин, теофиллин быстро поступает во все водные пространства организма. Его объем распределения составляет 0,5 л/кг, степень связывания с белками плазмы — 56%. Теофиллин метаболизируется в основном под действием изофермента IA2. У здоровых некурящих взрослых $T_{1/2}$ составляет 4,5 ч. У грудных детей, пожилых, беремен-

ных, больных с циррозом печени и при снижении активности цитохрома Р450 $T_{1/2}$ больше.

Сывороточная терапевтическая концентрация теофиллина составляет 5—15 мкг/кг. Опасное для жизни отравление, проявляющееся, в частности, эпилептическими припадками и желудочковыми аритмиями, развивается при сывороточной концентрации 80—100 мкг/мл (острое отравление) и 40—60 мкг/мл (хроническое отравление).

Теобромин

Как и остальные производные метилксантина, теобромин хорошо всасывается из кишечника (биодоступность — 80%). Степень связывания с белками плазмы составляет 21%, объем распределения — 0,62 л/кг, $T_{1/2}$ — 6—10 ч. Печеночный метаболизм теобромина сходен с метаболизмом кофеина и теофиллина.

Клиническая картина

Кофеин, теобромин и теофиллин действуют одинаково и на одни и те же органы и системы, различия в их действии только количественные. Клинические эффекты как при использовании терапевтических доз, так и при передозировке обусловлены блокадой P_1-рецепторов, высвобождением эндогенных катехоламинов и угнетением фосфодиэстеразы. При отравлении развивается симптоматика со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, ЦНС, мышц и, кроме того, — разнообразные нарушения метаболизма.

ЖКТ

Передозировка метилксантинов вызывает тошноту. При более тяжелой острой передозировке начинается длительная профузная рвота. Причинами, видимо, являются прямое раздражение рвотного центра продолговатого мозга и местное влияние на кислотность желудочного содержимого. Рвота плохо поддается лечению, даже при назначении мощных противорвотных.

Сердечно-сосудистая система

Метилксантины оказывают положительное инотропное и хронотропное действие. При их передозировке часто развиваются тахиаритмии, особенно наджелудочковые. Их причинами могут быть блокада P_1-рецепторов (то есть устранение действия аденозина), избыток катехоламинов, электролитные нарушения, в особенности гипокалиемия. При хроническом отравлении нарушения ритма сердца встречаются чаще и при меньшей сывороточной концентрации метилксантинов. В высокой сывороточной концентрации метилксантины вызывают расширение сосудов (вероятно, благодаря угнетению фосфодиэстеразы), что приводит к характерному повышению пульсового давления.

Дыхательная система

Метилксантины стимулируют дыхательный центр, что приводит к учащению и углублению дыхания. Возможны респираторный алкалоз, дыхательная недостаточность, остановка дыхания и синдром острого повреждения легких.

ЦНС

Метилксантины, особенно кофеин, оказывают психостимулирующее действие, улучшая настроение и повышая работоспособность. Однако при отравлении кофеином или теофиллином возможны головная боль, тревожность, возбуждение, бессонница, тремор, раздражительность, галлюцинации и эпилептические припадки. Последние являются одним из основных осложнений при отравлении метилксантинами, обычно протекают тяжело, рецидивируют, обычному лечению поддаются плохо. Одним из факторов, затрудняющих борьбу с припадками, является блокада P_1-рецепторов: аденозин выполняет функцию медиатора, тормозящего судорожную активность.

Мышцы

Метилксантины повышают содержание кальция в клетках и силу сокращений скелетных мышц, снижая их утомление. Повышается и потребление кислорода мышцами, а соответственно, и основной обмен. Часто наблюдается тремор; среди других проявлений — фасцикуляции, повышенный мышечный тонус, миоклония и рабдомиолиз.

Метаболизм

При остром отравлении метилксантинами возможны разнообразные метаболические нарушения. Все они обусловлены стимуляцией адренорецепторов с последующим повышением обмена. Возможны тяжелая гипокалиемия, гипомагниемия, гипофосфатемия, гипергликемия и лактацидоз.

Хроническое отравление метилксантинами

Хроническое отравление отличается от острого в основном длительностью приема препарата. Проявления хронического отравления варьируют от потери аппетита, тошноты, сердцебиения или рвоты до таких тяжелых осложнений, как эпилептические припадки и нарушения ритма сердца, причем эти осложнения могут развиться даже при сывороточной концентрации теофиллина 40—60 мкг/мл.

Кофеинизм

Это синдром, развивающийся при постоянном избыточном приеме кофеина. Возможны тревожность, возбуждение, дрожь, тахикардия, полиурия, головная боль, понос. При прекращении приема препарата возможен абстинентный синдром.

Кофеиновый абстинентный синдром

Постоянный прием кофеина приводит к развитию толерантности и абстинентного синдрома, проявляющегося головной болью, зевотой, тошнотой, насморком, сонливостью, нервозностью, падением работоспособности, депрессией. Абстинентный синдром начинается через 12—24 ч после прекращения приема кофеина и длится до 1 нед.

Диагностика

Регистрируют ЭКГ, определяют уровни электролитов. Важно измерить сывороточную концентрацию кофеина или теофиллина, так как тяжесть острого отравления зависит от дозы. При передозировке кофеина возможно ложное повышение сывороточной концентрации теофиллина, хотя определение этой концентрации при отравлении кофеином, видимо, не имеет значения.

Повторные измерения сывороточной концентрации теофиллина (в меньшей степени — кофеина) помогают в оценке эффективности удаления препарата из крови, в том числе с использованием экстракорпоральных методов. Для этого сывороточную концентрацию определяют сразу в начале лечения, затем каждые 1—2 ч до появления тенденции к ее снижению. Концентрации электролитов плазмы, особенно калия, также надо проверять повторно, пока эти концентрации превышают допустимые значения и сохраняются симптомы отравления. Мониторинг ЭКГ продолжают до тех пор, пока не останется никаких нарушений ритма, кроме синусовой тахикардии, сывороточная концентрация метилксантина не начнет снижаться, а состояние больного — стабилизироваться.

Лечение

Общие мероприятия и удаление отравляющего вещества из ЖКТ

Прежде всего обеспечивают проходимость дыхательных путей, поддержание дыхания и кровообращения и стабильность основных физиологических показателей. После этого проводят мероприятия по удалению отравляющего вещества из ЖКТ. Единственным рутинным способом при отравлении метилксантинами является назначение активированного угля, однако при тяжелом отравлении по показаниям проводят промывание желудка, многократное введение активированного угля или промывание кишечника (гл. 8).

Желудочно-кишечные осложнения

Крайне важно остановить рвоту, потому что ключевую роль в лечении играет активированный уголь. Фенотиазиновые противорвотные средства противопоказаны: они обычно не эффективны и могут понижать порог судорожной готовности. Можно назначить метоклопрамид, од-

нако часто бывают необходимы более мощные противорвотные средства — антагонисты 5-HT_3-рецепторов, например ондансетрон или гранисетрон.

Сердечно-сосудистые осложнения

При артериальной гипотонии назначают в/в инфузии изотонических растворов — физиологического раствора или раствора Рингера с лактатом — дозами по 20 мл/кг. Если после нескольких таких вливаний АД не повысится до приемлемого уровня, назначают сосудосуживающие средства. Препаратом выбора является избирательный α-адреностимулятор фенилэфрин, однако можно воспользоваться и норадреналином. Если АД не восстанавливается и после введения сосудосуживающих средств, можно с осторожностью назначить β-адреноблокатор, например эсмолол. В идеале перед и во время введения β-адреноблокаторов надо измерять сердечный выброс и ОПСС.

При наджелудочковой тахикардии, вызванной метилксантинами, аденозин, как правило, неэффективен. Обычно назначают бензодиазепины, которые устраняют возбуждение и выброс катехоламинов. Более направленным действием обладают β-адреноблокаторы и антагонисты кальция. Бета-адреноблокаторы предпочтительнее, но при повышенной реактивности дыхательных путей и риске бронхоспазма лучше назначить антагонисты кальция. При желудочковых аритмиях важно устранить гипокалиемию и гипомагниемию.

Центральные осложнения

При возбуждении, тревожности и эпилептических припадках показаны бензодиазепины. К сожалению, вызванные метилксантинами припадки протекают тяжело и плохо поддаются лечению. Если они сохраняются после 1—2 доз бензодиазепина, назначают барбитураты или пропофол. Запаздывать с лечением нельзя, потому что при эпилептических припадках, вызванных метилксантинами, необратимое поражение ЦНС развивается, видимо, чаще, чем при припадках другого происхождения. Важно отметить, что ни фенитоин, ни фосфенитоин при вызванных метилксантинами припадках не помогают.

Ускорение элиминации отравляющего вещества

При тяжелых отравлениях могут применяться многие методы ускорения элиминации. Одним из основных методов лечения, позволяющим устранить или предупредить симптомы отравления, является многократное введение активированного угля. При неэффективности этого метода показаны гемосорбция на активированном угле и гемодиализ. Грудным детям с тяжелыми отравлениями, в нестабильном состоянии или слишком маленьким для других методов детоксикации можно провести обменное переливание крови.

Единственным эффективным методом для удаления метилксанти-

нов из крови является гемосорбция на активированном угле, однако во многих клиниках предпочитают более привычный гемодиализ. Кроме того, при помощи гемодиализа можно исправить водно-электролитные и кислотно-щелочные нарушения. В идеале следует проводить сначала одну, затем другую процедуру. Показания для экстракорпоральной детоксикации при отравлении теофиллином приведены в табл. 63.1. Поскольку сывороточную концентрацию теобромина и кофеина определить не всегда возможно, лучше руководствоваться клиническими критериями: невозможностью ввести активированный уголь, наличием эпилептических припадков, нестабильностью гемодинамики. Налаживание гемодиализа часто занимает несколько часов, поэтому важно как можно быстрее получить консультацию нефролога: задача заключается в том, чтобы предупредить опасные для жизни осложнения, а не бороться с ними.

БЕТА$_2$-АДРЕНОСТИМУЛЯТОРЫ

Фармакодинамика

Активация β_2-адренорецепторов приводит к повышению содержания в клетках цАМФ. В результате расслабляются гладкие мышцы бронхов, сосудов и матки, ускоряется гликогенолиз в скелетных мышцах, а в клетках печени усиливается как гликогенолиз, так и глюконеогенез. По своему эффекту β_2-адреностимуляторы сходны с метилксантинами, однако менее токсичны, потому что не действуют на пуриновые P_1-рецепторы и фосфодиэстеразу.

Фармакокинетика

Бета$_2$-адреностимуляторы назначают в ингаляциях, внутрь и парентерально. Всасывание, распределение и элиминация у них различные. У сальбутамола $T_{1/2}$ составляет около 4 ч, а минимальная токсическая доза — примерно 1 мг/кг.

Клиническая картина

ЖКТ

Тошнота и рвота встречаются часто, однако не так выражены, как при отравлении метилксантинами.

Сердечно-сосудистая система

Нарушения ритма сердца, как правило, наджелудочковые и к существенным осложнениям не приводят. Считать, что аритмии (помимо синусовой тахикардии) вызваны β_2-адреностимуляторами, можно только после того, как исключены другие причины. Описан инфаркт миокарда при использовании сальбутамола и изопреналина при тяжелом брон-

Таблица 63.1. Лечение отравлений метилксантинами и β_2-адреностимуляторами

Система	Показания	Лечение	Примечания
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипотония	Сосудосуживающие средства Фенилэфрин Норадреналин	
		Бета-адреноблокаторы	Относительно противопоказаны при бронхиальной астме. Обязателен мониторинг показателей гемодинамики
	Наджелудочковые аритмии	Антагонисты кальция	
		Бета-адреноблокаторы	Относительно противопоказаны при бронхиальной астме
	Желудочковые аритмии	Антиаритмические средства Лидокаин	
		Бета-адреноблокаторы	Относительно противопоказаны при бронхиальной астме
ЖКТ	Рвота	Противорвотные средства Метоклопрамид Ондансетрон Гранисетрон	
	Рвота кровью	Ингибиторы H^+, K^+-АТФазы	
		H_2-блокаторы	Циметидин может замедлить элиминацию метилксантинов и продлить их токсическое действие
ЦНС	Тревожность, возбуждение, эпилептические припадки и их предупреждение	Бензодиазепины, барбитураты, пропофол	
Обмен веществ	Метаболический ацидоз	Бикарбонат натрия	
	Гипокалиемия	Хлорид калия	
		Бета-адреноблокаторы	Не входят в стандартную схему лечения. Относительно противопоказаны при бронхиальной астме

хоспазме. Об этом осложнении обязательно надо помнить, особенно если у больного с передозировкой этих препаратов имеются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания.

Метаболизм

Возможна тяжелая гипокалиемия, обусловленная переходом калия в клетки. Встречаются также гипомагниемия и гипофосфатемия.

Диагностика

За время, необходимое для принятия тактики лечения, сывороточную концентрацию β_2-адреностимуляторов определить невозможно, поэтому обычно довольствуются ЭКГ и определением уровней электролитов.

Лечение

Симптоматика обычно умеренная, и в большинстве случаев передозировки в результате приема препаратов внутрь возникает спонтанная рвота. В связи с этим обычно достаточно симптоматического лечения. В отсутствие противопоказаний можно назначить одну дозу активированного угля. Более интенсивная терапия показана редко.

E. Анестетики и миорелаксанты

Глава 64
Местные анестетики

Несмотря на широкое использование местных анестетиков в стационарах и амбулаторной практике, побочные эффекты наблюдаются относительно редко и обычно имеют ятрогенное происхождение. Причинами отравлений чаще всего являются введение терапевтической дозы препарата в сосуд или повторные инъекции анестетика, а также непреднамеренная передозировка. Благодаря высокой устойчивости и относительно небольшой частоте аллергических реакций местные анестетики из группы амидов практически полностью вытеснили местные анестетики из группы эфиров, однако особенности метаболизма амидов значительно повышают риск интоксикации. Мощный анестетик длительного действия из группы амидов бупивакаин обладает самыми выраженными сердечно-сосудистыми побочными эффектами, которые могут не поддаваться обычному лечению.

Достаточно часто встречается отравление бензокаином, так как он входит в состав огромного количества безрецептурных средств для облегчения прорезывания зубов и лечения геморроя. Кроме того, бензокаин в виде аэрозоля широко применяется для поверхностной анестезии во время интубации трахеи, эзофагогастродуоденоскопии и чреспищеводной ЭхоКГ. Самый частый побочный эффект — метгемоглобинемия (см. ниже).

Химические свойства

В зависимости от химической структуры выделяют две группы местных анестетиков: эфиры и амиды. Большинство местных анестетиков состоят из трех основных частей: 1) липофильного бензольного кольца; 2) соединенной с ним эфирной или амидной связью короткой промежуточной алкильной цепочки; 3) соединенного с этой цепочкой гидрофильного третичного (реже — вторичного) амина.

Фармакодинамика

Все местные анестетики обратимо связываются со специфическими рецепторами в быстрых натриевых каналах нервных волокон, препятствуя току Na^+ через эти каналы и подавляя генерацию потенциала

действия. В результате блокируется распространение возбуждения по тонким миелиновым и безмиелиновым нервным волокнам, отвечающим за проведение болевой и температурной чувствительности.

Аналогичный эффект местные анестетики оказывают на проведение в сердце и головном мозге, что в значительной степени обусловливает их токсическое действие. Однако эти препараты в терапевтических дозах могут влиять и на другие ткани. Все больше данных указывает на то, что местные анестетики в низких концентрациях, не вызывающих блокады быстрых натриевых каналов, действуют на свертывание крови, иммунную и дыхательную системы. Дальнейшее исследование этих недостаточно изученных эффектов поможет прояснить не до конца понятные механизмы лечебного и токсического действия местных анестетиков.

Физико-химические свойства

Скорость развития эффекта местных анестетиков прежде всего зависит от показателя кислотной диссоциации pK_a, влияющего на жирорастворимость препарата (табл. 64.1). При физиологических значениях pH (7,4) количество неионизированных молекул, способных проникать через мембрану нервных клеток, больше у анестетиков с низким pK_a, и их эффект наступает быстрее. Концентрация анестетика и скорость диффузии, также влияющие на время начала действия, зависят от общей дозы.

Таблица 64.1. Фармакологические свойства местных анестетиков

Препарат	pK_a	Связывание с белками плазмы, %	Относительная активность	Продолжительность действия	Максимальная доза при п/к введении, мг/кг
Эфиры					
Хлоропрокаин	9,3	Неизвестно	Средняя	Короткая	10
Кокаин	8,7	92	Низкая	Средняя	3
Прокаин	9,1	5	Низкая	Короткая	10
Тетракаин	8,4	76	Высокая	Длительная	3
Амиды					
Бупивакаин	8,1	95	Высокая	Длительная	2
Этидокаин	7,9	95	Высокая	Длительная	4
Лидокаин	7,8	70	Низкая	Средняя	4,5
Мепивакаин	7,9	75	Средняя	Средняя	4,5
Прилокаин	8,0	40	Средняя	Средняя	8
Ропивакаин	8,2	95	Средняя	Длительная	3

Hondeghem L, Miller R: Local Anesthetics, Basic and Clinical Pharmacology, 4th ed. Stamford, Appleton and Lange, 1989, pp. 315—322; Strichartz GR, Berde CB: Local Anesthetics. In: Miller RD, ed: Anesthesia, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp. 489—521.

Активность местных анестетиков в значительной степени зависит от их жирорастворимости. Степень связывания с белками плазмы определяет продолжительность действия препарата. При высоких сывороточных концентрациях анестетика увеличивается доля связанного с белками препарата и возрастает риск кардиотоксических эффектов (см. ниже).

Фармакокинетика

Следует различать местное и системное распределение анестетика. Местное распределение зависит от диффузии, величины местного кровотока, особенностей микроциркуляторного русла и связывания с тканями. Местная элиминация происходит за счет проникновения препарата в системный кровоток. Анестетики из группы эфиров гидролизуются в тканях. Системное действие местных анестетиков зависит от прочности связывания с рецепторами в тканях в области введения и величины местного кровотока.

Все местные анестетики, кроме кокаина, вызывают расслабление гладких мышц и расширение периферических сосудов. Это ускоряет всасывание препарата в кровь. Для уменьшения данного эффекта, увеличения силы и длительности действия анестетика в раствор добавляют адреналин в концентрации 5 мкг/мл (1:200 000). У некоторых больных адреналин может вызвать опасные для жизни системные побочные эффекты (например, ишемию или инфаркт миокарда, гипертонический криз).

Местные анестетики из группы амидов и из группы эфиров метаболизируются по-разному (гл. 74). Анестетики из группы эфиров быстро разрушаются псевдохолинэстеразой плазмы с образованием их основного метаболита — парааминобензойной кислоты. Анестетики из группы амидов медленно метаболизируются в печени с образованием разнообразных метаболитов, не являющихся производными парааминобензойной кислоты. Риск токсического действия анестетиков из группы эфиров возрастает при мутациях гена псевдохолинэстеразы или снижении ее уровня. Уменьшение печеночного кровотока (например, при сердечной недостаточности) или снижение печеночного метаболизма (например, при приеме циметидина) увеличивает риск токсического действия анестетиков из группы амидов и затрудняет лечение тяжелых побочных эффектов. Смешивание лидокаина и прилокаина в соотношении 1:1 повышает всасываемость через кожу; необходимое обезболивание достигается через 45 мин после нанесения крема с такой смесью.

Клиническая картина

Местное токсическое действие

Все местные анестетики в определенных концентрациях обладают прямым цитотоксическим действием на нейроны, однако в терапев-

тических дозах это действие проявляется редко. Оно возможно при использовании концентрированных или гипербарических растворов, использовании в качестве консерванта бисульфита натрия, а также при неправильном приготовлении раствора (например, крайних значениях pH).

Системные побочные эффекты

Аллергические реакции

Аллергические реакции на местные анестетики встречаются крайне редко. Аллергические реакции немедленного типа составляют менее 1% всех побочных эффектов. Чаще всего аллергические реакции вызываются местными анестетиками из группы эфиров: аллергеном при этом является их основной метаболит парааминобензойная кислота (см. выше). Нередко наблюдаются перекрестные реакции. Некоторые препараты местных анестетиков из группы амидов могут содержать консервант метилпарабен, который по химической структуре сходен с парааминобензойной кислотой и чаще всего становится причиной аллергических реакций на препараты этой группы. Если у больного ранее уже отмечалась аллергическая реакция на какой-либо местный анестетик, то следует назначать препарат из другой группы, так как перекрестных реакций между амидами и эфирами не наблюдается.

Метгемоглобинемия

Метгемоглобинемия — частый побочный эффект бензокаина в виде аэрозолей и других лекарственных форм. Реже она наблюдается при использовании лидокаина, тетракаина и прилокаина. Чаще всего метгемоглобинемия развивается при передозировке препарата.

Системное токсическое действие

Системное токсическое действие местных анестетиков зависит от сывороточной концентрации препарата. Чаще всего страдают головной мозг и сердце, так как эти органы обильно кровоснабжаются, имеют средний коэффициент распределения ткань/кровь, высокую диффузионную способность, а также содержат клетки с быстрыми натриевыми каналами, формирующими потенциал действия. Опубликованы рекомендации по максимальным дозам местных анестетиков, направленные на то, чтобы свести к минимуму риск системного токсического действия. Эти рекомендации разработаны для инфильтрационной анестезии с использованием препаратов, не предназначенных для введения в кровеносное русло.

Местные анестетики из группы эфиров быстро гидролизуются в плазме и выводятся, поэтому они редко оказывают системное токсическое действие. Местные анестетики из группы амидов значительно ча-

ще вызывают системные побочные эффекты, так как они медленно метаболизируются, а прекращение их действия обусловлено преимущественно перераспределением.

Действие на ЦНС

Постепенное нарастание концентрации лидокаина в крови приводит к развитию характерной клинической картины (рис. 64.1). Если больной находится в сознании, сначала появляются субъективные ощущения: шум в ушах, дурнота, онемение губ, дезориентация, оглушенность, нарушения зрения и слуха, сонливость. Эти жалобы возникают при сывороточной концентрации лидокаина 3—6 мкг/мл. Описаны психические расстройства на фоне применения местных анестетиков. Характерно кажущееся переживание собственной смерти. Затем появляются объективные симптомы, обычно в виде возбуждения: дрожь, тремор и, наконец, большие эпилептические припадки (при концентрации 5—9 мкг/мл). При сывороточной концентрации лидокаина более 10 мкг/мл развиваются эпилептические припадки, кома, апноэ и шок.

При быстром в/в введении местных анестетиков могут развиваться эпилептические припадки, предшествующие кардиологическим нарушениям. Струйное в/в введение лидокаина вызывает короткое возбуждение, сменяющееся общим угнетением ЦНС и остановкой дыхания. Первыми проявлениями интоксикации при введении больших доз бупивакаина в/в могут быть брадикардия, цианоз и кома без предшествующей фазы возбуждения.

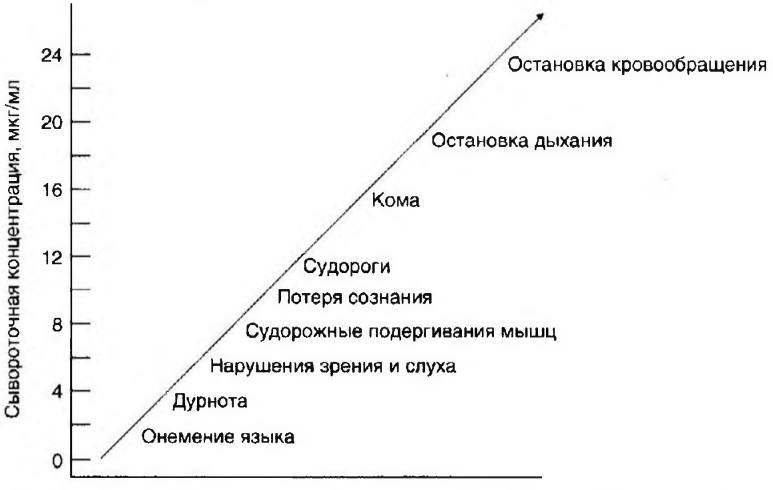


Рисунок 64.1. Взаимосвязь сывороточной концентрации лидокаина и клинических проявлений интоксикации.

Действие на сердечно-сосудистую систему

Токсическое действие на сердечно-сосудистую систему — самый опасный побочный эффект местных анестетиков. За счет прямого и опосредованного (через ЦНС) действия на сердце и сосуды возникают нарушения ритма сердца, снижается тонус сосудов и сократимость миокарда, что может привести к развитию шока. Большинство местных анестетиков оказывают токсическое действие на ЦНС в меньших дозах, чем на ЧСС, поэтому при угнетении деятельности сердца лечение становится крайне затруднительным.

Все местные анестетики оказывают дозозависимое отрицательное инотропное действие, усиливающееся по мере развития обезболивающего эффекта. Токсическое действие на сердечно-сосудистую систему обычно возникает после резкого возрастания сывороточной концентрации анестетика, например вследствие случайного внутрисосудистого введения. В иных случаях кардиотоксичность наблюдается редко, так как для ее развития необходима большая доза препарата, а нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы предшествует угнетение ЦНС, что позволяет своевременно начать лечение.

Наиболее выражено кардиотоксическое действие у бупивакаина. Случайное внутрисосудистое введение одновременно приводит к появлению признаков поражения ЦНС и сердечно-сосудистой системы.

Диагностика

Для выявления причины нарушений ритма сердца определяют содержание электролитов, АМК и креатинина в сыворотке. При подозрении на метгемоглобинемию исследуют уровень метгемоглобина. Разработаны экспресс-методы определения сывороточной концентрации лидокаина и его активного метаболита моноэтилглицинксилидида. Эти методы позволяют предотвратить токсическое действие лидокаина, а также своевременно выявить передозировку препарата. Методов определения сывороточной концентрации других анестетиков пока нет. Лечение следует начинать немедленно, независимо от сывороточной концентрации препарата.

Лечение

При метгемоглобинемии по показаниям назначают метиленовый синий в/в (гл. 122 и А38).

При первом подозрении на токсическое действие на ЦНС введение анестетика прекращают и начинают симптоматическое лечение. Легкие побочные эффекты требуют только постоянного наблюдения, лечение обычно не проводят. Эпилептические припадки, вызванные местными анестетиками, обычно проходят самостоятельно; в противном случае следует немедленно начать противосудорожную терапию, так как продолжительные судороги вызывают гипоксию и ацидоз, усугубляющие поражение ЦНС и сердечно-сосудистой системы. Для лече-

ния применяют барбитураты, бензодиазепины и другие препараты по стандартным схемам.

Необходим тщательный контроль гемодинамики, так как в тяжелых случаях внимание сосредоточивается на купировании припадков, а угнетение работы сердца остается незамеченным.

Воздействие местных анестетиков на сердечно-сосудистую систему очень сложно, а потому и лечение крайне затруднительно. Прежде всего необходимо устранить метаболические нарушения (гипоксию, ацидоз, гиперкалиемию), которые могут усиливать кардиотоксическое действие местных анестетиков. Немедленно начинают сердечно-легочную реанимацию, которую обычно проводят в течение короткого времени, пока не прекратится действие анестетика на сердце. При подозрении на попадание большого количества местного анестетика в сосудистое русло чрезвычайно важно обеспечить максимальную оксигенацию крови. Несмотря на то что в многочисленных небольших исследованиях показаны хорошие результаты применения различных лекарственных средств, убедительных данных о целесообразности отклонения от стандартной схемы реанимационных мероприятий при отравлении местными анестетиками не получено. В то же время необходимо помнить об аритмогенном действии адреналина.

Аритмии, вызванные действием бупивакаина, часто не поддаются кардиоверсии, дефибрилляции и медикаментозному лечению. Обычно проводится только симптоматическое лечение. В отсутствие эффекта нередко приходится выполнять длительную (1—2 ч) и тяжелую сердечно-легочную реанимацию, пока не прекратится действие анестетика. Искусственное кровообращение намного эффективнее, чем непрямой массаж сердца. При этом улучшается кровоток в печени, что способствует ускоренному метаболизму препарата, и в миокарде, ускоряя выведение анестетика из сердца. Гемодиализ, скорее всего, нецелесообразен. При тяжелых отравлениях лидокаином может оказаться полезной гемосорбция, но ее трудно проводить в условиях сильного угнетения сердечно-сосудистой системы. Эффективность инфузии бикарбоната натрия, липидов, инсулина и глюкозы не доказана и продолжает исследоваться.

Глава 65

Ингаляционные анестетики

Общая анестезия возникает вследствие обратимых изменений функции ЦНС под действием препаратов, влияющих на синаптическую передачу. Общепринятые составляющие общей анестезии включают угнетение сознания, амнезию, обезболивание, подавление реакций на болевые раздражители и миорелаксацию. Однако точные определения некоторых из этих терминов отсутствуют.

Изучение химических свойств фтора позволило разработать экономически эффективные методы внедрения его в молекулы веществ, что привело к созданию современных анестетиков. Первым из фторзамещенных анестетиков начал широко применяться флуроксен, однако этот препарат легко воспламенялся и был гепатотоксичным. Впоследствии его вытеснил негорючий анестетик галотан, который был синтезирован в 1951 г. и внедрен в клиническую практику в 1956 г. В 1960 г. клинические испытания прошел метоксифлуран, однако в настоящее время он не используется вследствие нефро- и гепатотоксичности. Созданы более эффективные галогензамещенные углеводороды: энфлуран, изофлуран, десфлуран и севофлуран. Недавно было показано, что для общей анестезии можно использовать инертный газ ксенон; его свойства продолжают изучаться. В сравнении с другими препаратами ксенон экологически чист, однако его побочные эффекты до конца не известны.

ФАРМАКОДИНАМИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА

Как уже говорилось, ингаляционные анестетики вызывают обратимые изменения функции ЦНС, которые приводят к потере сознания, болевой чувствительности и реакции на болевые раздражители и кратковременной амнезии.

Для общей анестезии используются самые разнообразные по химической структуре вещества, поэтому маловероятно, что существуют общие для всех ингаляционных анестетиков рецепторы. Вероятно, эти препараты вызывают общую анестезию за счет изменения синаптической передачи. Ингаляционные анестетики действуют главным образом на ионные каналы. Многие побочные эффекты обусловлены влиянием этих препаратов на ионные каналы периферических органов, и прежде всего — сердца.

Общая анестезия основана на физико-химическом взаимодействии летучих углеводородов с гидрофобными участками белков и липидов в клеточных мембранах. Активность ингаляционных анестетиков пропорциональна их липофильности и растворимости в липидном бислое. Эта зависимость известна как теория Мейера—Овертона. При высоком давлении (100—200 атм) действие ингаляционных анестетиков прекращается. Это дает основания полагать, что при нормальном атмосферном давлении их эффект может быть обусловлен увеличением объема клеточной мембраны (гипотеза критического объема).

Ингаляционные анестетики попадают в организм через легкие, поэтому на их всасывание и распределение в организме влияют растворимость в крови и тканях, кровоток в легких и других органах, а также объем тканей, в которых они накапливаются. Целью ингаляционной анестезии является достижение и поддержание необходимого парциального давления анестетика в основном органе-мишени — головном мозге. Показателем активности ингаляционных анестетиков служит минимальная альвеолярная концентрация (МАК): она соответствует такой концентрации ингаляционного анестетика в альвеолярном воздухе при давлении 1 атм, при которой в 50% случаев предотвращается двигательная реакция на болевой раздражитель. МАК используют при сравнении действия анестетиков в эквивалентных дозах на функции различных органов.

ЗАКИСЬ АЗОТА

Закись азота — наиболее широко используемый во всем мире ингаляционный анестетик. К ее преимуществам относятся слабый запах, отсутствие раздражающего действия на дыхательные пути, быстрое достижение и прекращение глубокой анестезии, минимальное влияние на дыхание и кровообращение. Закись азота вполне безопасна при соблюдении современных стандартов мониторинга для предотвращения гипоксии. К сожалению, работники стационаров и стоматологи часто злоупотребляют этим анестетиком. Описаны случаи смерти и необратимого повреждения головного мозга вследствие гипоксии, обусловленной вдыханием закиси азота (непрямое токсическое действие).

В редких случаях летальные исходы наблюдаются при использовании баллонов с закисью азота при наличии в ней примесей (окиси азота или двуокиси азота). Некоторые осложнения обусловлены физическими свойствами закиси азота. Ее растворимость в крови в 35 раз больше, чем у азота, поэтому растяжимые органы, содержащие воздух (например, кишечник), увеличиваются в объеме, а в нерастяжимых пространствах (например, слуховых трубах) повышается давление. Это обусловлено тем, что закись азота проникает в закрытые пространства по градиенту концентрации значительно быстрее, чем азот проходит в обратном направлении. В результате возможны растяжение кишечных

пстель, разрыв барабанных перепонок или, что более серьезно, быстрый переход пневмоторакса в напряженный пневмоторакс.

Гематологические нарушения

Угнетение кроветворения развивается через 3—5 сут после ингаляции закиси азота. Характерны лейкопения, гипоплазия костного мозга, мегалобластный эритропоэз; впоследствии возникает тромбоцитопения. После отмены анестетика кроветворение восстанавливается в течение 4 сут. Гематологические нарушения при воздействии закиси азота напоминают таковые при дефиците витамина B_{12}. Закись азота окисляет кобальт, переводя его из одновалентной в двухвалентную форму и тем самым инактивируя витамин B_{12}, что приводит к угнетению кроветворения и полинейропатии.

Неврологические нарушения

Впервые тяжелая полинейропатия у медицинских работников, злоупотреблявших закисью азота, была описана в 1978 г. После устранения контакта с анестетиком неврологические функции медленно восстанавливались. Клиническая картина обычно неотличима от фуникулярного миелоза при дефиците витамина B_{12}, который проявляется сенсомоторной полинейропатией и признаками поражения задних и боковых канатиков спинного мозга. Симптомы: онемение и парестезия в конечностях, слабость, статическая атаксия. Неврологические нарушения развиваются через несколько месяцев после начала частого вдыхания закиси азота.

Длительное воздействие закиси азота в малой концентрации

Стоматологи обычно подвергаются воздействию значительно бóльших концентраций ингаляционных анестетиков, чем врачи, работающие в хорошо вентилируемых операционных. Эпидемиологические исследования показывают, что у сотрудников стоматологических кабинетов, длительно подвергающихся действию закиси азота в малой концентрации, несколько чаще встречаются заболевания печени, почек и нервной системы. При интенсивном использовании закиси азота неврологические осложнения наблюдаются в 4 раза чаще. У женщин, работающих с закисью азота в стоматологических учреждениях, выше частота самопроизвольных абортов (в 2—3 раза) и бесплодия; риск врожденных пороков у их детей также возрастает.

Лечение

Общие мероприятия

Прежде всего необходимо прекратить контакт с закисью азота.

Специфическая терапия

При скрытой недостаточности витамина B_{12} кратковременное воздействие закиси азота может привести к развитию мегалобластной анемии и неврологических нарушений. В этом случае хороший результат дает назначение витамина B_{12}. Однако при длительном контакте с закисью азота этот метод неэффективен. При угнетении кроветворения назначают фолиевую кислоту, 30 мг в/в однократно (гл. А14).

ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

Первоначально считали, что ингаляционные анестетики не подвергаются биохимическим превращениям, а случаи токсического действия не имели достаточного объяснения и приписывались прямому действию препаратов на отдельные органы. В настоящее время известно, что это не так: ингаляционные анестетики в организме метаболизируются, и их метаболиты могут вызвать острую или хроническую интоксикацию.

Гепатотоксичность

Галотан вызывает два типа поражения печени. Первое из них — незначительные нарушения функции печени, которые наблюдаются у 20% больных. В течение нескольких суток после воздействия галотана сохраняется умеренное повышение активности АсАТ и АлАТ. Выздоровление обычно полное. Второе — тяжелый, угрожающий жизни гепатит: он развивается у одного из 10 000 больных, а у одного из 35 000 переходит в массивный некроз печени, заканчивающийся смертью. Это поражение обусловлено не прямым токсическим действием препарата, а иммунными механизмами, при которых галотан или какой-либо его метаболит выступают в роли гаптенов. Риск гепатита, вызванного галотаном, выше при частом воздействии этого анестетика, ожирении, у женщин и зависит от возраста и этнической принадлежности.

Гепатотоксическое действие энфлурана выражено в меньшей степени, но в настоящее время этот препарат применяют редко. Изофлуран, десфлуран и севофлуран обладают слабым прямым гепатотоксическим действием. В то же время все ингаляционные анестетики, кроме севофлурана, могут вызвать аутоиммунный гепатит. Возможны перекрестные реакции между отдельными препаратами.

Нефротоксичность

Метоксифлуран вызывает нефрогенный несахарный диабет. Обычно его симптомы сохраняются в течение 10—20 сут, иногда дольше. Нефротоксичность обусловлена действием неорганического фтора (F^-), высвобождающегося при метаболизме метоксифлурана. В почках фтор ингибирует аденилатциклазу, препятствуя действию АДГ. В настоящее время метоксифлуран не используется, однако севофлуран также может временно снизить концентрирующую способность почек. Клини-

чески поражение почек под действием энфлурана или севофлурана почти никогда не проявляется.

ОТРАВЛЕНИЕ ОКИСЬЮ УГЛЕРОДА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНГАЛЯЦИОННЫХ АНЕСТЕТИКОВ

Десфлуран, энфлуран и изофлуран содержат дифторметоксильную группу, при расщеплении которой может образоваться окись углерода, иногда в токсических концентрациях. В редких случаях это приводит к тяжелым отравлениям. Частота случаев опасного воздействия окиси углерода во время анестезии неизвестна, а общепринятых способов выявления такого воздействия в ходе операции нет.

Образование окиси углерода обратно пропорционально содержанию воды в поглотителях углекислого газа. Наиболее распространенные поглотители — натронная известь и баралим (смесь гидроксида кальция с октагидратом гидроксида бария) — изначально содержат 13—15% жидкости, но при высокой скорости подачи газа быстро высыхают. Отравления окисью углерода чаще наблюдаются в начале рабочей недели, так как в течение выходных непрерывный поток сухого кислорода приводит к высыханию поглотителей углекислого газа. Если в начале дня обнаруживается, что такой поток имел место, целесообразно заменить поглотитель углекислого газа. Можно также использовать вместо баралима натронную известь. Обычные аппараты, используемые в операционных, не позволяют определять уровень окиси углерода в крови, но в специальных приборах такая возможность (например, с помощью масс-спектрометрии) есть.

ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫМИ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ АНЕСТЕТИКАМИ

Использование ингаляционных анестетиков не по назначению (суицидальные попытки, достижение эйфории, лечение простого герпеса) может приводить к тяжелым, иногда опасным для жизни осложнениям. Галотан при приеме внутрь вызывает гастроэнтерит, сопровождающийся рвотой, затем угнетение сознания, артериальную гипотонию, поверхностное дыхание, брадикардию, экстрасистолию и синдром острого повреждения легких. Развивается кома, которая обычно проходит в течение 72 ч. Правильный диагноз при наличии описанных проявлений помогает поставить сладковатый фруктовый запах галотана изо рта. Проводят поддерживающую терапию (в том числе интубацию трахеи) и промывание желудка через назогастральный зонд, предварительно приняв меры для защиты медицинского персонала от отравления. Возможно полное выздоровление без необратимых повреждений органов.

Введение галотана в/в возможно при суицидальных попытках или непреднамеренно во время вводной анестезии. Развиваются кома, артериальная гипотония, а также синдром острого повреждения легких вследствие прямого токсического действия высокой концентрации галотана на легочные сосуды.

Злоупотребление ингаляциями галотана чаще всего встречается среди медицинских работников. Вдыхание галотана вызывает такие же приятные ощущения, как и вдыхание паров клея. Смерть может наступить от аритмии или обструкции верхних дыхательных путей при потере сознания.

Глава 66
Миорелаксанты

У веществ, вызывающих миорелаксацию (паралич скелетных мышц), могут быть самые разные точки приложения. Например, тетродотоксин блокирует быстрые натриевые каналы, подавляя проведение потенциала действия от мотонейронов. Ботулотоксин препятствует связыванию пузырьков, содержащих ацетилхолин, с мембраной пресинаптического окончания, блокируя высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель. Однако миорелаксантами, за некоторым исключением, называют вещества, блокирующие действие ацетилхолина на N-холинорецепторы скелетных мышц.

Первым из известных миорелаксантов был кураре — растительный яд (точнее, группа сходных по действию ядов), используемый южноамериканскими индейцами для смазывания наконечников стрел на охоте. Раненные такими стрелами животные погибали от паралича. Алкалоиды кураре получают из коры растений рода Strychnos, а самые мощные, токсиферины, — из стрихноса ядовитого (Strychnos toxifera).

Фармакодинамика

Передача возбуждения в нервно-мышечном синапсе осуществляется за счет выделения из пресинаптического окончания ацетилхолина, действующего на постсинаптические N-холинорецепторы. Активация этих рецепторов приводит к открыванию натриевых каналов и деполяризации постсинаптической мембраны. Миорелаксанты — препараты, обратимо блокирующие нервно-мышечную передачу. Все они содержат одно или несколько четвертичных аммонисвых оснований, которые связываются с N-холинорецепторами, препятствуя действию ацетилхолина. Выделяют два типа миорелаксантов — деполяризующие и недеполяризующие. В настоящее время используется только один деполяризующий миорелаксант — суксаметония хлорид. Никотин в больших дозах также может вызвать блокаду нервно-мышечной передачи за счет деполяризации.

Суксаметония хлорид представляет собой димер ацетилхолина. Он не разрушается АХЭ, что приводит к длительной деполяризации постсинаптической мембраны и инактивации быстрых натриевых каналов. На этом фоне выбрасывающийся из пресинаптического окончания ацетилхолин перестает действовать.

Недеполяризующие миорелаксанты связываются с N-холинорецепторами, но не вызывают деполяризацию. Таким образом, они являются конкурентными антагонистами ацетилхолина. Недеполяризующие миорелаксанты могут быть сверхкороткого, короткого, среднего и дли-

тельного действия. По химическому строению эти препараты разделяют на аминостероиды, которые получают из растительных алкалоидов, и синтетические бензилизохинолины.

Фармакокинетика

Миорелаксанты обладают высокой гидрофильностью и относительно низкой липофильностью, благодаря чему плохо проходят через гематоэнцефалический барьер. Их фармакологические свойства представлены в табл. 66.1.

В целом к миорелаксантам более чувствительны мелкие быстрые мышцы, например глазодвигательные, чем крупные медленные мышцы, в частности диафрагма. Благодаря этому при использовании миорелаксантов дыхательные движения могут сохраняться даже на фоне паралича многих мышц. После в/в струйного введения недеполяризующего миорелаксанта возможно одновременное развитие паралича диафрагмы и мышц гортани, что обусловлено их интенсивным кровоснабжением и быстрым проникновением препарата в нервно-мышечные синапсы. По мере прекращения действия миорелаксантов быстрее всего восстанавливается функция диафрагмы и межреберных мышц, затем — крупных мышц туловища и конечностей и в последнюю очередь — мышцы, приводящей большой палец, мышц гортани, глотки и глазодвигательных мышц.

Побочные эффекты и осложнения

Эти побочные эффекты и осложнения можно разделить на три группы: 1) особые трудности, связанные с обездвиженностью больного (например, скрытое развитие гиповентиляции вследствие нарушения работы респиратора или обструкции дыхательных путей, трудности в слежении за функциями ЦНС, случайное пробуждение больного, повреждения нервов, тромбоз глубоких вен, пролежни); 2) немедленные побочные эффекты; 3) побочные эффекты при длительном воздействии препарата.

Сохранность сознания

Обездвиженность на фоне миорелаксантов наступает на фоне полностью сохраненного сознания, поэтому вместе с ними обязательно назначают седативные препараты или общие анестетики. Важно помнить, что у здоровых людей на фоне недеполяризующих миорелаксантов сохраняется реакция зрачков на свет (важный показатель сохранности ствола мозга), так как она опосредована М-холинорецепторами, на которые миорелаксанты не действуют.

Высвобождение гистамина

Многие миорелаксанты, особенно бензилизохинолины, напрямую стимулируют высвобождение гистамина из тучных клеток. Этот эффект

Таблица 66.1. Фармакологические свойства некоторых миорелаксантов

Название[а]	Класс	Продолжительность действия	Начальная доза, мг/кг[б, в]	Начало действия, мин[г]	Продолжительность действия, мин[д]	Индекс восстановления, мин[е]
Суксаметония хлорид (Анектин, 1951)	Деполяризующий	Сверхкороткая	0,6—1	1—1,5	3—7	2
Атракурий* (Тракриум, 1983)	Недеполяризующий, бензилизохинолин	Промежуточная	0,4	2—4	20—40	11
Цисатракурий* (Нимбекс, 1995)	Недеполяризующий, бензилизохинолин	Промежуточная	0,1	2—4	35—50	10—15
Доксакурий (Нуромакс, 1991)	Недеполяризующий, бензилизохинолин	Длительная	0,05	4—6	90—120	30—45
Мивакурий (Мивакрон, 1992)	Недеполяризующий, бензилизохинолин	Короткая	0,16	2—4	15—20	6—12
Тубокурарин (Кураре, 1942)	Недеполяризующий, бензилизохинолин	Длительная	1	4—6	60—90	48
Панкуроний (Павулон, 1972)	Недеполяризующий, аммониевый стероид	Длительная	0,14	3—6	60—100	55
Рокуроний (Земурон, 1994)	Недеполяризующий, аммониевый стероид	Промежуточная	0,6	1,5—3	30—40	10—15

Таблица 66.1 (продолжение). Фармакологические свойства некоторых миорелаксантов

Название[а]	Выведение с мочой за первые 24 ч, % от общего количества неизмененного вещества	Выведение с желчью за первые 24 ч, % от общего количества неизмененного вещества	Действие при печечной недостаточности	Действие при печеночной недостаточности	Активный метаболит
Суксаметония хлорид (Анектин, 1951)	< 10	Минимально	Изменяется незначительно	Изменяется незначительно	Янтарная кислота (?)
Атракурий* (Тракриум, 1983)	5—10	Минимально	Не изменяется	Не изменяется или изменяется незначительно	Нет, кроме лауданозина
Цисатракурий* (Нимбекс, 1995)	10—20	Минимально	Не изменяется или изменяется незначительно	Не изменяется	Нет, кроме лауданозина
Доксакурий (Нуромакс, 1991)	50—70	Минимально	Изменяется незначительно	Изменяется незначительно	?
Мивакурий (Мивакрон, 1992)	< 10	Минимально	Удлиняется	Удлиняется	Нет
Тубокурарин (Кураре, 1942)	40—50	10	Удлиняется	Изменяется незначительно	Нет
Панкуроний (Павулон, 1972)	40—60	10—20	Удлиняется (препарата и его метаболитов)	Изменяется умеренно	3-дезацетилпанкуроний
Рокуроний (Земурон, 1994)	10—20	50—70	Незначительно удлиняется	Удлиняется	Нет
Векуроний (Норкурон, 1984)	20—40	40—70	Удлиняется (препарата и его метаболитов)	Удлиняется (препарата и его метаболитов)	3-дезацетилвекуроний

Таблица 66.1 (окончание). Фармакологические свойства некоторых миорелаксантов

Название[а]	Высвобождение гистамина	Влияние на ЧСС	Возможность продленного апноэ
Суксаметония хлорид (Анектин, 1951)	Минимально	Редко — выраженная брадикардия	Недостаточность псевдохолинэстеразы (развитие II фазы блокады)
Атракурий* (Тракриум, 1983)	Минимально	Нет	Да
	Нет	Нет	Да
Доксакурий (Нуромакс, 1991)	Нет	Нет	Да
Мивакурий (Мивакрон, 1992)	Минимально	Нет	Недостаточность псевдохолинэстеразы
Тубокурарин (Кураре, 1942)	Выраженное	Тахикардия	Нет
Панкуроний (Павулон, 1972)	Нет	Тахикардия	Да
Рокуроний (Земурон, 1994)	Нет	При введении большой дозы — тахикардия	Да
Векуроний (Норкурон, 1984)	Нет	Нет	Да

[а] В скобках приведены торговое название и год выпуска.

[б] Дозы цисатракурия рассчитывают и приводят в пересчете на основание, остальных препаратов — в пересчете на соль.

[в] Обычно начальная доза равна удвоенной $ЭД_{95}$ (доза, необходимая для снижения на 95% амплитуды сокращения мышцы, приводящей большой палец, вызванного раздражением локтевого нерва).

[г] Время от введения до развития полной (100%) блокады.

[д] Время от введения до восстановления амплитуды мышечного сокращения на 25%.

[е] Время восстановления амплитуды мышечного сокращения от 25 до 75%.

* Атракурий состоит из 10 различных изомеров с различными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, а цисатракурий содержит только 1R-цис-, 1'R-цис-изомер.

Donati F. Neuromuscular blocking drugs for the new millennium: Current practice, future trends—Comparative pharmacology of neuromuscular blocking drugs. Anesth Analg 2000; 90:S2 S6; McManus M. C.: Neuromuscular blockers in surgery and intensive care, part 1. Am J Health Syst Pharm 2001;58:2287—2299; Murray M. J., Cowen J., DeBlock H., et al: Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. Crit Care Med 2002; 30:142—156.

зависит от дозы. Способность вызывать высвобождение гистамина убывает в ряду тубокурарин > атракурий и мивакурий > суксаметония хлорид.

Анафилактические реакции

Около 60% анафилактических реакций во время общей анестезии обусловлены миорелаксантами и лишь 17% — латексом. В свою очередь, из всех вызываемых миорелаксантами анафилактических реакций 43% случаев приходится на долю рокурония и 23% — суксаметония хлорида. Реже всего тяжелые аллергические реакции встречаются при использовании панкурония.

Нарушения регуляции дыхания

В малых дозах недеполяризующие миорелаксанты не вызывают паралич дыхательных мышц, но угнетают реакцию дыхательного центра на гипоксию (но не на гиперкапнию).

Влияние на вегетативную нервную систему

Нейрональные N-холинорецепторы вегетативных ганглиев менее чувствительны к миорелаксантам, чем мышечные N-холинорецепторы. Однако тубокурарин, например, блокирует нейрональные N-холинорецепторы как в парасимпатических (вызывая тахикардию), так и в симпатических (подавляя рефлекторные реакции симпатической нервной системы) ганглиях.

В редких случаях суксаметония хлорид вызывает нарушения ритма сердца, в том числе брадикардию, АВ-узловой ритм, желудочковые экстрасистолы и даже остановку кровообращения. Видимо, эти эффекты обусловлены стимуляцией М-холинорецепторов кардиомиоцитов, во всяком случае, для их предупреждения назначают атропин.

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные взаимодействия миорелаксантов перечислены в табл. 66.2.

Суксаметония хлорид

Суксаметония хлорид разрушается в основном псевдохолинэстеразой и в меньшей степени за счет щелочного гидролиза. При в/в введении в дозе 1 мг/кг суксаметония хлорид обычно усиливает мозговой кровоток и электрическую активность коры головного мозга и увеличивает внутричерепное и внутриглазное давление, особенно при поверхностной анестезии.

Побочные эффекты

К побочным эффектам суксаметония хлорида относятся: 1) анафилактические реакции; 2) продленное апноэ; 3) гиперкалиемия; 4) рабдо-

Таблица 66.2. Влияние предварительного введения некоторых препаратов на действие миорелаксантов

Препарат	Влияние на действие суксаметония хлорида	Влияние на действие недеполяризующих миорелаксантов
Аминогликозиды	Усиливают	Усиливают
Антагонисты кальция	Усиливают	Усиливают
Ботулотоксин		Сначала усиливает, затем вызывает устойчивость
Глюкокортикоиды		Угнетают
Дантролен	?	Усиливает
Изофлуран	Усиливает	Усиливает
Ингибитор АХЭ центрального действия донепезил	Усиливает	Усиливает действие мивакурия
Ингибиторы АХЭ периферического действия	Увеличивают время действия (кроме эдрофония)	Угнетают; увеличивают время действия мивакурия (кроме эдрофония)
Карбамазепин	?	Угнетает, укорачивает время действия
Карбонат лития	Замедляет начало действия и увеличивает продолжительность блокады	Увеличивает время действия панкурония
Лидокаин	Усиливает	В малых дозах усиливает блокаду, в больших — подавляет высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний и блокирует N-холинорецепторы
Недеполяризующие миорелаксанты	Прекураризация недеполяризующими миорелаксантами ускоряет начало действия и уменьшает побочные эффекты суксаметония хлорида; тубокурарин уменьшает продолжительность блокады, панкуроний — увеличивает	Длительное применение недеполяризующих миорелаксантов приводит к развитию устойчивости; в сочетании эти препараты усиливают действие друг друга, особенно при сочетании панкурония с тубокурарином или метокурином
Полимиксин В	Усиливает	Усиливает
Пропранолол	Усиливает у кошек; влияние у человека до конца не изучено	Усиливает
Сердечные гликозиды	Увеличивают риск аритмий	Панкуроний способствует повышению уровня катехоламинов и может вызвать аритмии

Таблица 66.2 (окончание). Влияние предварительного введения некоторых препаратов на действие миорелаксантов

Препарат	Влияние на действие суксаметония хлорида	Влияние на действие недеполяризующих миорелаксантов
Суксаметония хлорид	Предварительное введение малых доз суксаметония хлорида может уменьшить фасцикуляции	Незначительно увеличивает время действия тубокурарина, панкурония и векурония
Сульфат магния	Усиливает, может подавлять фасцикуляции	Усиливает, может увеличивать продолжительность блокады
Теофиллин		Угнетает
Фенелзин	Увеличивает время действия	
Фенитоин		Вызывает устойчивость, уменьшает время действия
Фуросемид		
< 10 мкг/кг	Усиливает	Усиливает
1—4 мг/кг	Угнетает	Угнетает
Эсмолол	Незначительно увеличивает время действия (?)	Замедляет начало действия рокурония и мивакурия
Эхотиофат	Усиливает	

миолиз; 5) злокачественная гипертермия; 6) ригидность жевательных мышц; 7) нарушения ритма сердца.

Продленное апноэ

При сниженной активности псевдохолинэстеразы распад суксаметония хлорида замедляется. В этих условиях его действие, и прежде всего паралич дыхательных мышц, может продолжаться несколько часов.

Гиперкалиемия

При введении суксаметония хлорида уровень калия в плазме повышается примерно на 0,5 ммоль/л как у здоровых людей, так и у больных с почечной недостаточностью. Это повышение более выражено у больных миопатиями, при денервационном увеличении количества внесинаптических N-холинорецепторов (травме головного или спинного мозга, инсультах, нейропатиях, длительном использовании недеполяризующих миорелаксантов), при поражениях мышц (травмах, синдроме длительного раздавливания, туннельных синдромах), при тяжелых общих заболеваниях (геморрагическом шоке, длительном сепсисе, например при инфекциях брюшной полости), длительной неподвижности, ожогах, отморожениях.

Рабдомиолиз

Тяжелая гиперкалиемия редко наблюдается в отсутствие сопутствующих заболеваний, поэтому высокий риск гиперкалиемии можно легко установить при сборе анамнеза. Однако существует одно важное исключение. Описаны случаи острого или отсроченного рабдомиолиза, гиперкалиемии, желудочковых аритмий, остановки кровообращения и смерти у внешне здоровых детей; при последующем обследовании или на аутопсии в таких случаях выявляли миопатию. При сопутствующей гипертермии, мышечной ригидности, гиперлактатемии, метаболическом или дыхательном ацидозе следует заподозрить злокачественную гипертермию и немедленно начать лечение дантроленом.

Злокачественная гипертермия

Злокачественная гипертермия — состояние, обычно наблюдающееся у внешне здоровых людей. Предрасположенность к злокачественной гипертермии наследуется аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью. В основе этой предрасположенности лежат разнообразные мутации гена *Ryr-1*, кодирующего кальциевый канал саркоплазматического ретикулума («рианодиновый рецептор») и расположенного на длинном плече 19-й хромосомы (сегмент 19q13.1); таким образом, предрасположенность к злокачественной гипертермии характеризуется генотипической, а потому и фенотипической гетерогенностью. Распространенность злокачественной гипертермии составляет 1:20 000 среди детей и 1:50 000 среди взрослых. Злокачественная гипертермия обычно развивается уже в операционной вскоре после начала общей анестезии, но может возникать и через несколько часов после нее (иногда через 12 ч после операции).

Злокачественную гипертермию обычно вызывают суксаметония хлорид и ингаляционные анестетики (например, галотан). Безопасными считаются недеполяризующие миорелаксанты, закись азота, пропофол, кетамин, этомидат, бензодиазепины, барбитураты, опиоиды и местные анестетики.

Злокачественная гипертермия обусловлена резким повышением метаболизма в скелетных мышцах с развитием мышечной ригидности. Чрезмерный выброс Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума с его последующим обратным закачиванием Ca^{2+}-АТФазой приводит к истощению запасов АТФ в скелетных мышцах, повышению теплопродукции, гипертермии, усиленному потреблению кислорода и выработке углекислого газа, снижению насыщения венозной крови кислородом и гиперкапнии, ускорению анаэробного метаболизма и лактацидозу. Первым признаком злокачественной гипертермии может быть ригидность жевательных мышц, затем быстро повышается образование углекислого газа и нарастает его содержание в артериальной и венозной крови и в альвеолярном воздухе, развиваются тахикардия, тахип-

ноэ, повышение АД или его колебания, ригидность скелетных мышц. Несмотря на название заболевания, гипертермия наблюдается не всегда. Выброс большого количества калия из мышечных волокон может приводить к развитию опасной для жизни гиперкалиемии.

Для лечения злокачественной гипертермии применяют дантролен, тормозящий выброс кальция из саркоплазматического ретикулума скелетных мышц и быстро снижающий теплопродукцию (гл. А20). Не следует одновременно назначать антагонисты кальция, так как они могут способствовать развитию гиперкалиемии и тяжелой артериальной гипотонии (табл. 66.3).

Ригидность жевательных мышц

У 0,3—1% детей при использовании комбинации суксаметония хлорида и галотана наблюдается ригидность жевательных мышц, которая может оказаться первым симптомом злокачественной гипертермии, а также нарушать проходимость дыхательных путей. Показано, что она может возникать на фоне врожденной миотонии.

Недеполяризующие миорелаксанты

Фармакологические свойства недеполяризующих миорелаксантов приведены в табл. 66.1.

Побочные эффекты

Основные осложнения при применении недеполяризующих миорелаксантов — последствия накопления метаболита атракурия лауданозина и стойкая мышечная слабость. Лауданозин блокирует опиатные рецепторы, N-холинорецепторы и рецепторы ГАМК в головном мозге и в больших концентрациях вызывает возбуждение ЦНС. Стойкой называют мышечную слабость, сохраняющуюся дольше, чем ожидается на основании скорости элиминации миорелаксанта. Это осложнение чаще возникает при использовании недеполяризующих миорелаксантов в течение более чем 48 ч. Его риск можно снизить путем ограничения дозы и наблюдения за глубиной миорелаксации с помощью электростимуляции нервов.

Декураризация

Прекращение действия миорелаксантов, или декураризация, вначале происходит за счет их перераспределения, затем метаболизма, выведения и конкурентного вытеснения ацетилхолином. Ингибиторы АХЭ увеличивают концентрацию ацетилхолина в синаптической щели, тем самым усиливая это вытеснение. Многие из этих средств представляют собой полярные четвертичные аммониевые основания (неостигмин, пиридостигмин). Самый распространенный и неприятный побочный эффект ингибиторов АХЭ — брадикардия. Для ее профилактики назначают М-холиноблокаторы (атропин или скополамин).

Таблица 66.3. Рекомендации по лечению злокачественной гипертермии

Неотложные мероприятия

1. Позвать на помощь коллег. При подозрении на злокачественную гипертермию немедленно вызвать опытных специалистов.
2. Прекратить введение провоцирующих веществ (в частности, ингаляционных анестетиков и суксаметония хлорида).
3. Начать ИВЛ в режиме гипервентиляции со 100% кислородом.
4. Начать лечение дантроленом. Вначале вводят 2,5 мг/кг в/в струйно быстро, затем повторяют введение препарата до устранения симптомов (тахикардии, мышечной ригидности, повышения концентрации CO_2 в выдыхаемом воздухе, гипертермии). Обычно достаточно общей дозы 10 мг/кг, но в некоторых случаях может потребоваться в 3 раза больше.
5. Тщательно наблюдать за температурой тела. При чрезмерно интенсивной терапии возможна гипотермия.
6. Одновременно с остальными мероприятиями необходимо охлаждать больного.
   - Лучше всего погрузить больного в воду со льдом. Хорошие результаты дает также перитонеальный лаваж и промывание желудка.
   - Грелки со льдом, **охлаждающее одеяло.**
7. Быстро устранить гиперкалиемию. Для борьбы с этим частым осложнением применяют ИВЛ в режиме гипервентиляции, вводят бикарбонат натрия, глюкозу в/в и инсулин. При тяжелой гиперкалиемии назначают также препараты кальция. Гипокалиемию следует лечить крайне осторожно из-за опасности развития гиперкалиемии вследствие рабдомиолиза.
8. Следить за содержанием CO_2 в выдыхаемом воздухе, газами артериальной и венозной крови, концентрацией калия и кальция в плазме, ПВ, АЧТВ и диурезом.
9. При метаболическом ацидозе вводить бикарбонат натрия под контролем исследования газов артериальной крови.
10. Нарушения ритма сердца обычно самостоятельно проходят после назначения дантролена, ликвидации ацидоза и гиперкалиемии. При упорных или угрожающих жизни аритмиях назначить обычные антиаритмические средства.
    - Не следует назначать антагонисты кальция (особенно верапамил), так как эти препараты могут усилить гиперкалиемию и вызвать шок.
11. Обеспечить адекватный диурез с помощью инфузионной терапии и (или) маннитола либо фуросемида. Может понадобиться мониторинг ЦВД и ДЗЛА.
12. Неотложную консультацию можно получить на сайте http://www.mhaus.org и по телефону горячей линии «Злокачественная гипертермия»:
    - В США и Канаде: +1(800)-MH-HYPER (800-644-9737).
    - В других странах: +1(315)-464-7079.

Дальнейшее ведение больных

1. В связи с тем что частота рецидивов злокачественной гипертермии достигает 25% (особенно при молниеносном течении и устойчивости к лечению), все больные в течение последующих 24—48 ч должны находиться под наблюдением в БИТ.

Таблица 66.3 (окончание). Рекомендации по лечению злокачественной гипертермии

2. В течение 24—48 ч после развития симптомов продолжают вводить дантролен, 1 мг/кг в/в каждые 4—6 ч.
3. Регулярно (например, каждые 6 ч) измеряют газы артериальной крови, уровень КФК, калия, кальция, фосфора, а также концентрацию миоглобина в сыворотке и моче, ПВ, АЧТВ, число тромбоцитов и температуру тела вплоть до нормализации этих показателей. Тщательно следят за температурой ядра тела (измеряют в прямой кишке или пищеводе).
4. Рассказывают больному и его родственникам о злокачественной гипертермии и необходимых мерах предосторожности.
   - В США плановые консультации проводит Ассоциация по борьбе со злокачественной гипертермией (тел. 888-274-7899, адрес: 11 East State Street, PO Box 1069, Sherburne, NY 13460).
   - О случаях злокачественной гипертермии следует сообщить в регистрационный отдел Ассоциации по борьбе со злокачественной гипертермией (тел. 412-692-5464).
   - Родственников больного предупреждают о возможности развития злокачественной гипертермии во время анестезии.
5. Больному рекомендуют постоянно носить с собой медицинский идентификационный браслет или медальон с информацией о предрасположенности к злокачественной гипертермии.

Примечания:

1. В каждом флаконе с дантроленом содержится 20 мг дантролена и 3 г маннитола для улучшения растворимости в воде. Содержимое флакона разводят 60 мл стерильной воды для инъекций. Растворение происходит медленно. Необходимо тщательное перемешивание.
2. Приведенные выше рекомендации не являются универсальными и при необходимости корректируются в соответствии с индивидуальными особенностями.
3. При развитии внезапной остановки кровообращения после введения суксаметония хлорида у детей младше 10 лет в отсутствие гипоксии и передозировки анестетика прежде всего необходимо провести мероприятия по борьбе с гиперкалиемией, в частности назначить хлорид кальция. У таких детей следует заподозрить скрытую миопатию и пригласить для консультации невропатолога.

Определение концентрации миорелаксантов

Количественные методы диагностики (высокоэффективная жидкостная хроматография и масс-спектрометрия) позволяют определить концентрацию миорелаксантов (как недеполяризующих, так и суксаметония хлорида) и их метаболитов в крови и тканях.

Глава А20

Дантролен



Дантролен — особый миорелаксант, разобщающий электромеханическое сопряжение в мышцах. Это единственный препарат, эффективный для профилактики и лечения злокачественной гипертермии. Несмотря на то что дантролен представляет собой производное гидантоина и сходен по химической структуре с местными анестетиками и противосудорожными средствами, он не обладает свойствами данных препаратов.

Фармакокинетика

Дантролен растворим в жирах и сравнительно плохо растворим в воде. Препарат метаболизируется в печени путем гидроксилирования имидазольного кольца или восстановления нитрогруппы. До 25% введенного дантролена выводятся с мочой в виде метаболита 5-гидроксидантролена, активность которого в два раза ниже, чем исходного вещества. $T_{1/2}$ дантролена составляет 4—8 ч, а 5-гидроксидантролена — 15 ч. Всасывание дантролена в тонкой кишке происходит неравномерно, максимальная сывороточная концентрация достигается через 3—6 ч после приема. Биодоступность при приеме внутрь достигает 70%.

Механизм действия

Дантролен действует на кальциевые каналы саркоплазматического ретикулума. Он снижает высвобождение из ретикулума кальция (как постоянное, так и импульсное), уменьшает концентрацию свободного кальция в саркоплазме и тем самым разобщает электромеханическое сопряжение. Действие препарата зависит от дозы.

Показания

Дантролен применяют как для лечения злокачественной гипертермии, так и для предотвращения ее рецидивов. В редких случаях дантролен назначают внутрь длительными курсами для лечения хронической спастичности.

Дантролен показан всем больным с тяжелой гипертермией, если нельзя полностью исключить злокачественную гипертермию, особенно при наличии провоцирующих факторов, в частности суксаметония хлорида. Важно помнить об атипичных формах злокачественной гипертермии, развивающихся вне зависимости от предшествовавшего назначения общих анестетиков.

Описано применение дантролена для лечения острой гипертермии другой этиологии: злокачественного нейролептического синдрома, се-

ротонинового синдрома, теплового удара, передозировки ингибиторов МАО и метилендиоксиметамфетамина («экстази»), отмены баклофена после интратекального введения, тиреотоксического криза. Имеются лишь единичные сообщения о применении дантролена при этих состояниях; строгих научных подтверждений эффективности препарата пока не получено.

Назначение дантролена при гипертермии не заменяет интенсивного охлаждения. Например, при тепловом ударе дантролен не ускоряет охлаждение организма.

Способ применения и дозы

Дантролен выпускается в виде стерильного лиофилизированного порошка во флаконах по 70 мл, содержащих 20 мг дантролена и 3 г маннитола. После разведения 60 мл стерильной воды для инъекций получается раствор с pH около 9,5. Флакон следует тщательно взбалтывать, пока раствор не станет прозрачным. При лечении злокачественной гипертермии дантролен назначают в начальной дозе 2,5 мг/кг в/в струйно. Введение препарата повторяют каждые 15 мин до исчезновения симптомов или достижения суммарной дозы 10 мг/кг. В редких случаях требуются более высокие дозы. Затем дантролен вводят в дозе 1—2 мг/кг в/в каждые 6 ч в течение 1—3 сут для профилактики рецидивов. Начальную дозу, видимо, лучше рассчитывать на единицу веса, так как дантролен хорошо растворим в жирах. Впрочем, фармакокинетика дантролена при ожирении не изучена. Главный критерий эффективности и подбора общей дозы дантролена — исчезновение симптомов повышенного метаболизма в мышцах. При введении эффективной дозы дантролена этот метаболизм начинает нормализоваться в течение 30 мин.

Побочные эффекты

После разведения раствор дантролена приобретает щелочную реакцию и может вызывать раздражение сосудистой стенки и тромбофлебит. Перекрестных реакций на дантролен при аллергии к фенитоину не отмечено.

Дантролен нельзя назначать одновременно с верапамилом, так как это может приводить к гиперкалиемии и снижению сердечного выброса. Механизм данного взаимодействия неизвестен.

При назначении дантролена здоровым людям для профилактики злокачественной гипертермии возможно субъективное ощущение слабости скелетных мышц, в частности диафрагмы (жалобы на одышку), но паралич при этом не развивается.

Ж. Психотропные средства

Глава 67
Нейролептики

Историческая справка. Эпидемиология

До внедрения в клиническую практику в 1950 г. хлорпромазина при шизофрении пытались применять обычные седативные средства, например барбитураты. Появление нейролептиков произвело переворот в терапии психических расстройств. Однако впоследствии оказалось, что у таких больных нередко возникает передозировка нейролептиков, которая может привести к тяжелым осложнениям. Кроме того, эти препараты вызывают множество серьезных побочных эффектов, в том числе экстрапирамидные расстройства — распространенные осложнения, иногда необратимые и опасные для жизни.

Известны два механизма развития большинства побочных эффектов нейролептиков. При передозировке выраженность токсического действия зависит от дозы, а само это действие обусловлено усилением типичных для данных препаратов эффектов, оказываемых на медиаторные системы ЦНС. При использовании нейролептиков в терапевтических дозах возможны идиосинкразические реакции.

Побочные эффекты сильнее выражены у слабых типичных нейролептиков (тиоридазина, хлорпромазина и мезоридазина). По имеющимся данным, изменение тактики лечения привело и к изменению ситуации с побочными эффектами нейролептиков: в настоящее время они чаще вызываются атипичными нейролептиками, а не фенотиазинами.

Фармакодинамика и фармакокинетика

Существует несколько классификаций нейролептиков — например, по химическому строению и по сродству к разным рецепторам. В настоящее время чаще всего нейролептики подразделяют на типичные и атипичные. Типичные нейролептики, в свою очередь, делятся на слабые (тиоридазин, хлорпромазин) и сильные (галоперидол) в зависимости от сродства к D_2-рецепторам. Типичные нейролептики могут вызывать острые, подострые и поздние двигательные нарушения — лекарственные экстрапирамидные расстройства. Большинство атипичных нейролептиков преимущественно блокируют 5-HT_{2A}-рецепторы и реже вы-

зывают экстрапирамидные расстройства. Фармакологические свойства нейролептиков приведены в табл. 67.1 и 67.2.

Таблица 67.1. Нейролептики

Препарат	Средняя суточная доза для взрослых, мг	Объем распределения, л/кг	$T_{1/2}$, ч	Связывание с белками плазмы, %
Типичные нейролептики				
Галоперидол	1—20	18—30	14—41	90
Дроперидол	1,25—30	2—3	2—10	85—90
Мезоридазин	100—400	3—6	2—9	98
Перфеназин	8—64	10—35	8—12	> 90
Пимозид	1—20	11—62	28—214	99
Промазин	50—1000	30—40	8—12	98
Прометазин	25—150	9—25	9—16	93
Прохлорперазин	10—150	13—32	17—27	> 90
Тиоридазин	200—800	18	26—36	96
Тиотиксен	5—30	Нет данных	12—36	> 90
Трифторперазин	4—50	Нет данных	7—18	> 90
Флупентиксол	3—6	7—8	7—36	Нет данных
Фторфеназин	0,5—20	220	13—58[a]	99
Хлорпромазин	100—800	10—35	18—30	98
Хлорпротиксен	30—300	11—23	8—12	Нет данных
Атипичные нейролептики				
Амисульприд	50—1200	5,8	12	16
Арипипразол	10—30	5	47—68	99
Кветиапин	150—750	10	3—9	83
Клозапин	50—900	5,4 ± 3,5	6—17	95
Локсапин[6]	20—250	Нет данных	2—8	90—99
Оланзапин	5—20	10—20	21—54	93
Раклоприд	3—6	1,5	12—24	Нет данных
Ремоксиприд	150—600	0,7	3—7	80
Рисперидон	2—16	0,7—2,1	3—20	90
Сертиндол	12—24	20—40	24—200	99
Сульпирид	200—1200	0,6—2,7	4—11	14—40
Ципразидон	40—160	2	4—10	99

[a] Значения для фторфеназина хлорида. $T_{1/2}$ фторфеназина энантата и фторфеназина деканоата — 3—4 сут и 5—12 сут соответственно.

[6] Локсапин в дозе > 50 мг/сут теряет свойства атипичного нейролептика, поэтому иногда его относят к типичным нейролептикам.

Таблица 67.2. Механизмы токсического действия некоторых нейролептиков

	Блокада α_1-адренорецепторов	Блокада М-холинорецепторов	Блокада быстрых натриевых каналов (I_{Na})	Блокада калиевых каналов задержанного выпрямления (I_{kr})
Проявления	Артериальная гипотония	Проявления центрального и периферического М-холиноблокирующего действия	Расширение комплекса QRS, отклонение электрической оси для конечной части (последних 40 мс) комплекса QRS вправо; угнетение сократительной функции миокарда	Удлинение интервала QTc; пируэтная тахикардия
Типичные нейролептики				
Галоперидол	–	–	+	++
Локсапин	+++	++	++	+
Мезоридазин	+++	+++	+++	++
Перфеназин	+	–	+	++
Пимозид	+	–	+	++
Тиоридазин	+++	+++	+++	+++
Трифторперазин	+	–	+	++
Фторфеназин	–	–	+	+
Хлорпромазин	+++	++	++	++
Атипичные нейролептики				
Арипипразол	++	–	–	–
Кветиапин	+++	+++	+	от – до +
Клозапин	+++	+++	–	+
Оланзапин	++	+++	–	–
Ремоксиприд	–	–	–	–
Рисперидон	++	–	–	–
Сертиндол	+	–	–	++
Ципразидон	++	–	–	+++

Большинство нейролептиков метаболизируются микросомальными ферментами печени — изоферментами цитохрома P450. Различная переносимость препаратов и эффективность лечения обусловлены генетическим полиморфизмом, однако на тяжесть передозировки генети-

ческие факторы не влияют. Риск токсического действия возрастает при применении веществ, ингибирующих микросомальные ферменты печени.

Патогенез и клиническая картина

Наиболее распространенные побочные эффекты нейролептиков в терапевтических дозах приведены в табл. 67.3. В табл. 67.4 описаны симптомы экстрапирамидных расстройств. Сильные нейролептики (галоперидол) значительно чаще вызывают экстрапирамидные расстройства, чем слабые (хлорпромазин, тиоридазин). Атипичные нейролептики редко дают эти побочные эффекты.

Таблица 67.3. Побочные эффекты нейролептиков

ЦНС	Сонливость, кома.
	Угнетение дыхания, подавление рефлексов, обеспечивающих проходимость дыхательных путей.
	Гипертермия.
	Эпилептические припадки.
	Экстрапирамидные расстройства.
	Центральный антихолинергический синдром
Сердечно-сосудистая система	
Клинические симптомы	Тахикардия.
	Артериальная гипотония (ортостатическая или в покое).
	Угнетение сократительной функции миокарда
Изменения на ЭКГ	Расширение комплекса QRS.
	Отклонение электрической оси для конечной части комплекса QRS вправо.
	Удлинение интервала QTc.
	Пируэтная тахикардия.
	Нарушения реполяризации
Эндокринная система	Аменорея, олигоменорея, маточные кровотечения.
	Нагрубание молочных желез, галактореа
ЖКТ	Нарушение перистальтики.
	Сухость во рту
Мочеполовая система	Задержка мочи.
	Нарушения эякуляции.
	Приапизм
Зрение	Мидриаз или миоз.
	Нечеткость зрения
Кожа	Нарушение потоотделения.
	Расширение сосудов кожи

Таблица 67.4. Лекарственные экстрапирамидные расстройства

Расстройство	Период максимального риска	Симптомы	Патогенез	Лечение
Острая дистония	От нескольких часов до нескольких суток	Длительные непроизвольные мышечные сокращения, кривошея, блефароспазм, окулогирные кризы	Дисбаланс дофаминергической и холинергической передачи	Холинолитики, бензодиазепины
Акатизия	От нескольких часов до нескольких суток	Двигательное беспокойство, тревога, неусидчивость	Блокада D_2-рецепторов мезокортикальных путей (?)	Снижение дозы препарата или его замена; пропранолол, бензодиазепины, холинолитики
Паркинсонизм	Несколько недель	Брадикинезия, мышечная ригидность, шаркающая походка, маскообразное лицо, тремор покоя	Блокада постсинаптических D_2-рецепторов стриатума	Снижение дозы препарата, холинолитики, дофаминергические средства
Злокачественный нейролептический синдром	2—10 сут	Разнообразные (см. табл. 67.5): нарушения сознания, двигательные и вегетативные расстройства, гипертермия	Блокада D_2-рецепторов стриатума, гипоталамуса и средней коры	Охлаждение, бензодиазепины, симптоматическое лечение (бромокриптин, дантролен, амантадин)
Поздние нейролептические гиперкинезы («поздняя дискинезия»)	От 3 мес до нескольких лет	Поздние непроизвольные хорсические гиперкинезы, непроизвольные сокращения жевательных мышц, мышц языка и щек	Избыточная активация дофаминовых рецепторов	Своевременная диагностика и отмена препарата; комбинация с другими нейролептиками; М-холиностимуляторы

Pierre J. M. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics: Incidence, prevention and management. Drug Saf 2005; 3:191—208; Trosch R. M.: Neuroleptic-induced movement disorders: Deconstructing extrapyramidal symptoms. J Am Geriatr Soc 2004; 12(Suppl):S266—S271.

Злокачественный нейролептический синдром — опасное для жизни состояние, требующее неотложной помощи. Обычно он развивается на фоне лечения блокаторами D_2-рецепторов, но точно такие же симптомы могут появляться и при отмене стимуляторов дофаминовых рецепторов. Предполагаемые факторы риска: молодой возраст, мужской пол, гиповолемия, применение сильнодействующих нейролептиков и форм длительного действия, одновременное назначение лития, комбинация нескольких препаратов, быстрое повышение дозы. Патогенез злокачественного нейролептического синдрома до конца не изучен. Вероятно, определенную роль играет резкое подавление дофаминергической передачи в гипоталамусе, что приводит к изменению температурной уставки, нарушению терморегуляции и другим изменениям вегетативных функций. Блокада D_2-рецепторов стриатума вызывает мышечную ригидность и тремор. Подробнее клиническая картина злокачественного нейролептического синдрома описана в табл. 67.5.

Лечение в основном симптоматическое. Крайне важно вовремя распознать заболевание и немедленно отменить нейролептик. Если злокачественный нейролептический синдром развивается в результате отмены стимуляторов дофаминовых рецепторов (например, леводофы), необходимо как можно быстрее возобновить прием препарата.

Таблица 67.5. Клинические и лабораторные проявления злокачественного нейролептического синдрома

Нарушения сознания	Делирий, сонливость, оглушенность, сопор, кататония, кома
Двигательные нарушения	Ригидность по типу зубчатого колеса, восковая ригидность, дизартрия, мутизм, паркинсонизм, акинезия, тремор, дистония, дисфагия, дисфония, хореические гиперкинезы
Гипертермия	Температура тела > 38°С
Вегетативные нарушения	Тахикардия, потливость, слюнотечение, недержание мочи, нарушения дыхания, аритмии, артериальная гипертония или гипотония
Лабораторные исследования	Повышение активности мышечных ферментов (КФК, ЛДГ, фруктозодифосфатальдолазы), лейкоцитоз, почечная недостаточность (вследствие гиповолемии и пигментного нефроза), ацидоз, миоглобинурия, умеренное повышение активности аминотрансфераз, гипоксия, гипонатриемия, увеличение ПВ и АЧТВ

Возможно сочетание любых симптомов, хотя гипертермия и некоторое усиление мышечного тонуса наблюдаются почти всегда. Некоторые нарушения носят преходящий характер. Для диагностики необходим сбор подробных сведений о принимаемых препаратах. Необходимо исключить другие причины (заболевания, прием иных препаратов, отравления).

Практически все больные подлежат госпитализации в реанимационное отделение. Проводят ингаляции кислорода, а при развитии дыхательной недостаточности вследствие гиповентиляции центрального генеза, утраты рефлексов, обеспечивающих проходимость дыхательных путей, или ригидности мышц грудной клетки начинают вспомогательную ИВЛ.

При опасной для жизни гипертермии лучший результат дает погружение больного в ванну с ледяной водой (гл. 16). В более легких случаях охлаждение проводят путем испарения: больного раздевают, орошают кожу чуть теплой водой и с помощью вентилятора создают постоянный поток воздуха возле тела. При артериальной гипотонии лечение начинают с инфузий большого объема физиологического раствора, впоследствии при необходимости назначают вазопрессорные средства. Ощелачивание мочи с помощью бикарбоната натрия может снизить риск миоглобинурии и почечной недостаточности при высокой активности КФК, но гораздо важнее поддерживать нормоволемию и достаточный почечный кровоток. Частая причина осложнений и смерти при злокачественном нейролептическом синдроме — венозные тромбозы и эмболии, поэтому при необходимости сохранять постельный режим более 12—24 ч назначают антикоагулянты.

Препаратами выбора при злокачественном нейролептическом синдроме являются бензодиазепины. Для достижения миорелаксации и достаточного седативного эффекта необходимо постепенное повышение дозы. Дантролен и бромокриптин изучены недостаточно, и их преимущества перед адекватным симптоматическим лечением в настоящее время обсуждаются. Однако эти препараты относительно безопасны, поэтому отсутствие убедительных доказательств не должно исключать их применение. Бромокриптин (стимулятор центральных дофаминовых рецепторов) назначают в дозе 2,5—10 мг 3—4 раза в сутки внутрь или через назогастральный зонд. Дантролен вводят в/в в дозе от 2,5 до 10 мг/кг/сут в тяжелых случаях. После улучшения состояния препараты отменяют постепенно во избежание рецидива.

Острая передозировка

Передозировка нейролептиков вызывает множество осложнений, из них самыми серьезными являются центральные и сердечно-сосудистые. Частый дозозависимый токсический эффект — нарушение сознания от сонливости до комы. Угнетение дыхания при этом наблюдается редко, но возможно подавление рефлексов, обеспечивающих проходимость дыхательных путей. Многие нейролептики обладают сильным М-холиноблокирующим действием и могут вызвать антихолинергический синдром. К его проявлениям относятся тахикардия, уменьшение пото- и слюноотделения, гиперемия кожи, задержка мочи, ослабление перистальтических шумов, мидриаз (но иногда при передозировке нейролептиков встречается, напротив, миоз). Часто на-

блюдается умеренное повышение температуры тела из-за снижения теплоотдачи (вследствие уменьшения потоотделения) и, у возбужденных больных, повышения теплопродукции. Тахикардия обусловлена компенсаторной реакцией на артериальную гипотонию и антихолинергическим действием нейролептиков. Артериальная гипотония развивается в результате блокады периферических α_1-адренорецепторов и снижения сосудистого тонуса.

Изменения на ЭКГ такие же, как при передозировке трициклических антидепрессантов (гл. 5 и 71): расширение комплекса QRS и отклонение электрической оси для конечной части комплекса QRS вправо. При этом увеличивается интервал QTc и возрастает риск пируэтной тахикардии.

Диагностика

Отравление нейролептиками диагностируют на основании анамнеза, осмотра и некоторых дополнительных исследований. Описанные выше клинические симптомы и изменения на ЭКГ неспецифичны и могут наблюдаться при передозировке различных лекарственных средств, в том числе трициклических антидепрессантов, миорелаксантов, карбамазепина и H_1-блокаторов первого поколения. Кроме того, отсутствие изменений на ЭКГ не позволяет исключить передозировку нейролептиков. Определение сывороточной концентрации нейролептиков возможно далеко не во всех лабораториях, а результаты мало соответствуют клинической картине и не влияют на лечение. Исследование мочи может подтвердить употребление нейролептиков, но не влияет на прогноз. Иммуноферментные методы выявления трициклических антидепрессантов в крови и моче при одновременном приеме фенотиазинов могут давать ложноположительные результаты.

Лечение

Нередко одновременно с нейролептиками больные принимают другие препараты — антидепрессанты, снотворные, холинолитики, вальпроевую кислоту, а также алкоголь и безрецептурные анальгетики (в частности, аспирин и парацетамол), что затрудняет диагностику и лечение. Терапия при передозировке нейролептиков в основном симптоматическая. При гипоксии проводят ингаляции кислорода. При нарушении сознания назначают тиамин, налоксон и глюкозу в/в. Интубацию трахеи и ИВЛ обычно не проводят, за исключением случаев очень большой передозировки нейролептиков или одновременного приема других препаратов, угнетающих ЦНС. При развернутой клинической картине необходимы мониторинг ЭКГ и обеспечение венозного доступа.

В отсутствие симптомов отравления и изменений на ЭКГ в течение 6 ч после приема препарата риск осложнений считается крайне низким и дальнейший мониторинг ЭКГ не проводится. Наличие клинических

симптомов или изменений на ЭКГ требует постоянного наблюдения в течение не менее 24 ч.

Удаление отравляющего вещества из ЖКТ

Если после передозировки нейролептика или нескольких препаратов прошло не более нескольких часов, назначают активированный уголь в дозе 1 г/кг внутрь или через назогастральный зонд. Категорически противопоказано вызывать рвоту из-за высокого риска аспирации желудочного содержимого. Промывание желудка и кишечника нецелесообразно, за исключением случаев смешанного отравления.

Лечение сердечно-сосудистых осложнений

Проводят мониторинг основных физиологических показателей. При развитии артериальной гипотонии лечение начинают с инфузии физиологического раствора. Если этого недостаточно, вводят α–адреностимуляторы (норадреналин или фенилэфрин). Дофамин является непрямым адреностимулятором и малоэффективен.

Расширение комплекса QRS, обусловленное блокадой быстрых натриевых каналов, может приводить к снижению сердечного выброса и угрожающим жизни желудочковым аритмиям. Препарат выбора при желудочковых аритмиях и расширении комплекса QRS > 0,1 с — бикарбонат натрия в дозе 1—2 ммоль/кг (гл. А6 и гл. 71); его вводят повторно, пока pH крови не достигнет 7,5. Если была выполнена интубация трахеи, можно прибегнуть к гипервентиляции, но ее эффективность ниже. При устойчивых желудочковых аритмиях, сохраняющихся на фоне введения бикарбоната натрия, назначают лидокаин, 1—2 мг/кг, в виде непрерывной в/в инфузии. Антиаритмические средства классов Ia, Ic (прокаинамид, дизопирамид, хинидин, пропафенон, энкаинид, флекаинид) и III (амиодарон, соталол, бретилия тозилат) противопоказаны из-за риска усугубления кардиотоксичности.

Удлинение интервала QTc не требует специального лечения. Обычно достаточно коррекции гипокалиемии и гипомагниемии. При пируэтной тахикардии вводят сульфат магния в/в, стараясь не допустить развития артериальной гипотонии, степень которой зависит от дозы и скорости введения препарата. При неэффективности назначают изопреналин или проводят учащающую наружную или эндокардиальную ЭКС, хотя теоретически эти методы могут усугубить частотозависимую блокаду быстрых натриевых каналов.

Лечение эпилептических припадков

Эпилептические припадки обычно кратковременны и не требуют назначения дополнительных препаратов. При частых или не поддающихся лечению припадках можно применять бензодиазепины. Противосу-

дорожные средства обычно не требуются; хороший результат дает инфузия пропофола и общая анестезия.

Лечение антихолинергического синдрома

Результаты клинических наблюдений и обсервационных исследований показывают, что физостигмин (гл. А13) — безопасное и эффективное средство для лечения делирия при центральном антихолинергическом синдроме. Физостигмин применяют с осторожностью; он противопоказан при аритмиях, АВ-блокаде любой степени и расширении комплекса QRS. Вначале его вводят в дозе 1—2 мг в течение 3—5 мин и тщательно наблюдают за больным. При развитии брадикардии, бронхоспазма или бронхореи назначают атропин или гликопиррония бромид. Действие физостигмина сохраняется 30—90 мин, поэтому часто требуется повторное введение.

Ускорение элиминации отравляющего вещества

Многократное введение активированного угля и меры по изменению pH мочи для ускорения элиминации нейролептиков не обосновано. Большинство нейролептиков имеют большой объем распределения и в значительной степени связываются с белками плазмы, поэтому гемодиализ и гемосорбция практически не влияют на скорость их элиминации.

Глава 68
Литий

Литий — один из лучших препаратов для длительного лечения и профилактики маниакально-депрессивного психоза. Он снижает выраженность симптомов во время обеих фаз заболевания, а также риск самоубийства. В большинстве развитых стран примерно 1 человек из 1000 принимает не менее одной лекарственной формы лития.

Фармакодинамика

Несмотря на простоту химического строения, литий обладает сложным, до конца не изученным механизмом действия. Литий влияет на высвобождение серотонина и чувствительность рецепторов, а также модулирует действие норадреналина. Однако большой латентный период между приемом лития и началом его действия говорит о том, что эффект лития не обусловлен только быстрыми биохимическими процессами. В последние годы изучалось влияние лития на внутриклеточные сигналы, рост и развитие нейронов. В настоящее время считается, что механизм действия лития связан с истощением запасов инозитола в ЦНС.

Фармакокинетика

Объем распределения лития составляет 0,6—0,9 л/кг. Препарат не связывается с белками плазмы и свободно распределяется во всех жидкостях организма, за исключением СМЖ, из которой активно выводится. Короткодействующие препараты лития быстро всасываются в ЖКТ. Максимальная сывороточная концентрация достигается через 1—2 ч. Препараты длительного действия всасываются по-разному, обычно через 6—12 ч после приема. Важно помнить, что при передозировке таких препаратов максимальная сывороточная концентрация достигается через большее время и возможны ее неоднократные подъемы. Для достижения стационарного состояния необходимо длительное время, а для достижения равновесия между плазмой и ЦНС — до 24 ч. При длительном лечении и с возрастом скорость элиминации лития замедляется.

Лития карбонат выпускается в виде таблеток по 300 мг, содержащих 8,12 ммоль лития. Прием одной таблетки обеспечивает повышение сывороточной концентрации лития у больного весом 50—100 кг на 0,1—0,3 ммоль/л.

Литий на 95% выводится с мочой, остальные 5% — с калом. Экскреция лития у взрослых при нормальной функции почек составляет 25—35 мл/мин. Механизм выведения лития почками такой же, как и натрия. Он свободно фильтруется в клубочках, и более 60% реабсорбиру-

ется в проксимальных канальцах. При задержке натрия (например, при гиповолемии или ограничении употребления соли) реабсорбция лития повышается. Риск побочных эффектов лития увеличивается в пожилом возрасте (вследствие снижения СКФ), при приеме тиазидных диуретиков, НПВС, ингибиторов АПФ, ограничении употребления соли и сердечной недостаточности с низким сердечным выбросом.

Терапевтический диапазон препаратов лития достаточно узкий. Считается, что средняя стационарная сывороточная концентрация лития должна составлять 0,6—1,2 ммоль/л.

Клиническая картина

При острой интоксикации литий в организме до момента отравления отсутствует, и выраженность токсических эффектов зависит от скорости всасывания и распределения препарата. При хроническом отравлении, напротив, в организме имеется определенное постоянное содержание лития, при котором сывороточная концентрация находится в пределах терапевтического диапазона; затем по каким-то причинам это равновесие нарушается за счет усиления всасывания или, чаще, снижения элиминации. При длительном приеме лития даже небольшие сдвиги равновесия между всасыванием и элиминацией могут привести к отравлению. Острое отравление на фоне хронического развивается при случайном или умышленном приеме большой дозы лития в условиях уже имеющегося постоянного содержания лития в организме, при этом дополнительный прием лития на фоне насыщения тканевых депо вызывает симптомы отравления.

Острое отравление

На ранних стадиях преобладают желудочно-кишечные нарушения. Неврологические нарушения развиваются позднее, так как литий медленно проникает в ЦНС.

Отравление литием приводит к появлению изменений на ЭКГ, которые не имеют особого клинического значения. Характерны уплощенные или инвертированные зубцы Т, главным образом в грудных отведениях. Иногда наблюдается удлинение интервала QTc, синдром слабости синусового узла, брадикардия. Злокачественные аритмии и выраженная сердечная недостаточность встречаются крайне редко.

Хроническое отравление

Преобладают неврологические нарушения, причем степень их выраженности не соответствует сывороточной концентрации. Прогноз зависит в основном не от уровня лития в сыворотке, а от общего состояния больного и длительности приема избыточных доз препарата.

Нередки нарушения сознания: оглушенность, сопор, кома, эпилептические припадки. Возможны также тремор, фасцикуляции, гиперрефлексия, хореоатетоидные гиперкинезы, клонус, дизартрия, нис-

тагм, атаксия. Необратимые психоневрологические нарушения при хроническом отравлении литием известны как синдром SILENT (от англ. Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity — синдром необратимой вызванной литием нейротоксичности). Он характеризуется неврологическими и психическими расстройствами, вызванными приемом лития в отсутствие предшествовавших неврологических заболеваний и сохраняющимися не менее 2 мес после отмены препарата. Больные с психическими нарушениями обычно принимают несколько препаратов, поэтому отдаленные неврологические нарушения описаны в основном при приеме лития одновременно с другими лекарственными средствами (нейролептиками, карбамазепином, фенитоином, вальпроевой кислотой и др.). Для синдрома SILENT характерно прежде всего поражение мозжечка. Фактором риска является гипертермия, которая ухудшает прогноз при отравлениях литием.

Острое отравление на фоне хронического

Случайный или преднамеренный прием большой дозы лития на фоне длительного употребления этого препарата может вызвать симптомы как острого, так и хронического отравления.

Другие побочные эффекты

Самый частый побочный эффект длительной терапии литием — нефрогенный несахарный диабет. Полагают, что литий нарушает чувствительность почек к АДГ, снижая экспрессию гена *AQP2,* ответственного за синтез белка аквапорина-2. Именно этот белок образует водные каналы, встраивающиеся в мембрану дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек под действием АДГ.

Длительный прием лития приводит также к развитию тубулоинтерстициального поражения почек. Оно проявляется ХПН, при которой протеинурия отсутствует или выражена незначительно. При гистологическом исследовании обнаруживают кистозные изменения канальцев.

Литий вызывает разнообразные эндокринологические расстройства, в том числе гипотиреоз и гиперпаратиреоз. Характерен нейтрофильный лейкоцитоз.

Употребление лития во время беременности повышает риск врожденных пороков сердца, особенно аномалии Эбштейна.

Диагностика

Литий широко применяется в клинической практике, поэтому в большинстве медицинских учреждений имеется возможность следить за его сывороточной концентрацией. Уровень лития определяют при поступлении больного, а при использовании лекарственных форм длительного действия концентрацию лития исследуют многократно. Следует учитывать, что сывороточная концентрация лития может не отражать его концентрацию в ЦНС. Важно подчеркнуть также, что уровень

лития необходим для диагностики отравления, но не для коррекции терапии. Пробирка с кровью не должна содержать литий (например, в качестве антикоагулянта иногда используют литиевую соль гепарина): это может привести к завышенным или ложноположительным результатам. Наблюдают за уровнем электролитов плазмы и АМК, что позволяет своевременно начать интенсивную детоксикацию (в том числе гемодиализ). Проводят мониторинг ЭКГ.

Лечение

Литий практически никогда не вызывает дыхательную недостаточность и не подавляет рефлексы, обеспечивающие проходимость дыхательных путей. В то же время нельзя забывать о том, что одновременно больной может принимать и другие психотропные средства, способные вызвать нарушения дыхания. Необходимо установить, принимает ли больной препараты короткого или длительного действия и насколько регулярно, — это позволяет выяснить, является ли отравление острым, хроническим или острым на фоне хронического.

Удаление отравляющего вещества из ЖКТ

При острой передозировке короткодействующего препарата нередко возникает самопроизвольная рвота. Кроме того, такие препараты быстро всасываются, что снижает эффективность дополнительного удаления содержимого ЖКТ.

Лекарственные формы длительного действия обычно имеют большие размеры, и их нельзя удалить при промывании желудка через зонд, поэтому данный метод лечения не показан (за исключением случаев смешанного отравления).

Литий практически не поглощается активированным углем, поэтому его применение нецелесообразно.

Полистиролсульфонат натрия — катионообменная смола, применяемая для лечения тяжелой гиперкалиемии. Литий также может связываться с этой смолой, что приводит к снижению его сывороточной концентрации. Однако при передозировке лития полистиролсульфонат натрия эффективен только в крайне высоких дозах, что приводит к развитию выраженной гипокалиемии. В настоящее время применение полистиролсульфоната натрия при отравлении литием не рекомендуется.

Промывание кишечника — единственный метод удаления отравляющего лития из ЖКТ с доказанной клинической эффективностью, однако оно применяется только при отравлении препаратами длительного действия.

Поддержание водно-электролитного баланса

При отравлении литием прежде всего необходимо восстановить ОЦК — как в случае острой интоксикации в связи с потерей жидкости через

ЖКТ, так и при хроническом отравлении в связи с нарушением функции почек. Для этого вводят физиологический раствор со скоростью в 1,5—2 раза больше необходимой для поддерживающей терапии, что способствует повышению почечного кровотока, СКФ и выведения лития. Тщательно контролируют диурез и электролитный баланс.

Лечение нефрогенного несахарного диабета включает отмену лития, восстановление водного и электролитного баланса.

Не следует применять форсированный диурез с помощью петлевых диуретиков (фуросемида), осмотических средств (маннитола), ингибиторов карбоангидразы (ацетазоламида) или ингибиторов фосфодиэстеразы (аминофиллина) для ускорения элиминации лития. Первоначально экскреция лития несколько усиливается, однако затем развивается обезвоживание и повышается реабсорбция лития.

Экстракорпоральные методы детоксикации

Вопрос о необходимости применения экстракорпоральных методов детоксикации при отравлении литием остается спорным. Литий успешно выводится при гемодиализе, однако при хроническом отравлении периодический гемодиализ приводит к компенсаторному высвобождению лития из тканей и повторному повышению его сывороточной концентрации. Видимо, это соответствует и выведению лития из ЦНС.

Гемодиализ показан при тяжелых неврологических нарушениях, включая угнетение сознания, а также при почечной недостаточности и других факторах, затрудняющих интенсивную инфузионную терапию.

Несмотря на то, что сывороточная концентрация лития не всегда соответствует тяжести интоксикации, гемодиализ показан всем больным с концентрацией лития более 4 ммоль/л независимо от типа отравления либо с концентрацией более 2,5 ммоль/л при хроническом отравлении.

Диализирующий раствор должен содержать бикарбонат, а не ацетат. Это позволяет уменьшить внутриклеточное накопление лития, обусловленное активацией Na^+,K^+-АТФазы и переносом лития в клетки.

При отравлении литием хорошие результаты могут дать непрерывный веновенозный гемодиализ и гемодиафильтрация. Перитонеальный диализ неэффективен.

Глава 69
Ингибиторы МАО

Историческая справка. Эпидемиология

Впервые ингибиторы МАО стали применяться в начале 1950-х гг. для лечения туберкулеза и артериальной гипертонии. Впоследствии обнаружилось, что эти препараты способны повышать настроение, поэтому их стали назначать при депрессии. Несмотря на эффективность, их применение было ограничено из-за опасных взаимодействий с лекарственными средствами и пищевыми продуктами. В 1970-х гг. ингибиторы МАО были в значительной степени вытеснены трициклическими антидепрессантами, но продолжали использоваться при устойчивой к лечению депрессии, фобиях и тревожных расстройствах. Современные ингибиторы МАО более безопасны (даже при передозировке) и значительно меньше взаимодействуют с лекарственными средствами и пищевыми продуктами. В некоторых растениях (например, зверобое и гармале) находятся природные аналоги ингибиторов МАО. В частности, в гармале содержится гармалин.

Фармакодинамика

Биогенные амины тирамин, адреналин, норадреналин, дофамин и серотонин содержат одну аминогруппу и поэтому относятся к моноаминам. Моноаминоксидаза (МАО) — флавинсодержащий фермент, разрушающий биологически активные моноамины, — обнаружена в различных органах и тканях, в том числе в нервных окончаниях, митохондриальной мембране гепатоцитов, ЖКТ и тромбоцитах.

Разрушение моноаминов МАО является одним из механизмов регуляции содержания медиаторов в пресинаптических окончаниях, поэтому при угнетении МАО концентрация моноаминов в синаптической щели возрастает. В ЖКТ МАО разрушает содержащиеся в пище биологически активные моноамины до их попадания в системный кровоток.

Ингибиторы МАО разделяют на избирательные и неизбирательные, а также обратимые и необратимые. Избирательные ингибиторы действуют на разные изоферменты МАО (МАО А или МАО В). МАО А находится в печени, ЖКТ и моноаминергических нейронах. Печеночная МАО А выполняет важную функцию по инактивации пищевых моноаминов (например, тирамина). МАО В обнаружена в основном в головном мозге и тромбоцитах. Неизбирательные ингибиторы МАО — фенелзин, изокарбоксазид, транилципромин; избирательные — паргилин, клоргилин, селегилин, моклобемид.

Необратимые ингибиторы МАО (фенелзин, изокарбоксазид, транилципромин, клоргилин, селегилин) ковалентно связываются с ферментом и блокируют его. Их эффект длится несколько суток — до тех пор, пока не синтезируются новые молекулы МАО. Обратимые ингибиторы МАО (моклобемид и большинство современных препаратов) конкурентно связываются с ферментом, поэтому его функция восстанавливается через несколько часов.

Ингибиторы МАО блокируют также диаминоксидазу, пиридоксалькиназу, церулоплазмин, декарбоксилазу ароматических L-аминокислот, глутаматдекарбоксилазу и другие пиридоксинсодержащие ферменты.

Фармакокинетика

Ингибиторы МАО существуют только в виде форм для приема внутрь. Они хорошо всасываются, а максимальная сывороточная концентрация достигается через 2—3 ч. Ингибиторы МАО метаболизируются в печени, в основном путем ацетилирования, и выделяются с мочой. По структуре некоторые ингибиторы МАО сходны с амфетамином, вследствие чего обладают амфетаминоподобным действием. Кроме того, метаболитами селегилина являются амфетамин и метамфетамин.

Передозировка ингибиторов МАО

Передозировка старых, необратимых ингибиторов МАО сопряжена с высоким риском тяжелых осложнений и смерти. Описаны летальные исходы при единовременном приеме 170 мг транилципромина и 375 мг фенелзина. Имеются сообщения о смертельных случаях передозировки обратимых ингибиторов МАО, но эти препараты обладают широким терапевтическим диапазоном и обычно не приводят к тяжелым отравлениям. Прием более 2000 мг современного обратимого ингибитора МАО моклобемида обычно сопровождается лишь умеренной симптоматикой или вовсе не вызывает последствий.

Клиническая картина

Симптомы отравления могут развиться через некоторое время, поэтому все больные с подозрением на передозировку должны находиться под наблюдением не менее 24 ч.

Больные жалуются на раздражительность, тревожность, приливы, потливость, тахикардию и головную боль. В более тяжелых случаях возникают гипертермия, повышенный мышечный тонус, эпилептические припадки и выраженная артериальная гипертония. Возможны тахипноэ, нистагм, опсоклонус, мидриаз, галлюцинации, тризм, повышение нервно-мышечной возбудимости, возбуждение и делирий, обусловленные увеличением концентрации моноаминов и амфетаминоподобным действием ингибиторов МАО. При тяжелых отравлениях раз-

виваются артериальная гипотония, аритмии, выраженная гипертермия, оглушенность, ДВС-синдром, шок и полиорганная недостаточность. Эти проявления связаны с истощением запасов катехоламинов и осложнениями гипертермии. Нарушения функции ЦНС и гиперкинетическая реакция кровообращения могут приводить к обезвоживанию, рабдомиолизу, почечной недостаточности, инфаркту миокарда, геморрагическому или ишемическому инсульту.

Лечение

Основные усилия должны быть направлены на поддержание дыхания и нормализацию ЧСС и АД, затем — на устранение гипертермии, эпилептических припадков и мышечной ригидности. В большинстве случаев рекомендуется прием активированного угля, но сразу после приема большой дозы препарата лучше сначала провести промывание желудка.

Для снижения АД следует отдавать предпочтение тем препаратам, дозу которых легко корректировать (с быстрым началом и окончанием действия) — нитропруссиду натрия и нитроглицерину, чтобы избежать развития артериальной гипотонии. Можно применять также короткодействующий α-адреноблокатор фентоламин в дозе 2—5 мг в/в струйно медленно (в течение нескольких минут). Бета-адреноблокаторы противопоказаны, так как они могут вызвать спазм сосудов за счет преобладания активации α-адренорецепторов. При артериальной гипотонии не следует назначать дофамин, так как его действие зависит от высвобождения катехоламинов из пресинаптических окончаний. В результате препарат может оказаться неэффективным или, напротив, вызвать тяжелую артериальную гипертонию. Лучше использовать прямые адреностимуляторы (норадреналин).

Проводят интенсивное лечение гипертермии, погружая больного в ледяную ванну. Дополнительно назначают бензодиазепины для устранения ригидности мышц, эпилептических припадков и возбуждения, которые могут усугублять гипертермию и тахикардию. Если припадки продолжаются, можно использовать барбитураты и миорелаксанты. При частых припадках истощаются запасы витамина B_6, поэтому следует дополнительно назначать его препараты (особенно при отравлении ингибиторами МАО из группы гидразинов, например фенелзином). Иногда при передозировке ингибиторов МАО применяют дантролен, но в стандартную схему лечения он не входит.

Другие осложнения (рабдомиолиз, почечную недостаточность, ДВС-синдром, РДСВ, инфаркт миокарда, внутримозговые кровоизлияния) устраняют по мере их появления.

Серотониновый синдром

Подробнее см. в гл. 70.

Тираминовая реакция

Эта реакция возникает при употреблении продуктов, содержащих биологически активные моноамины (тирамин, фенилэтиламины, гистамин) одновременно с приемом ингибиторов МАО.

Продукты, богатые белком, часто содержат бактерии, которые способны превращать аминокислоты в биологически активные моноамины путем декарбоксилирования. Тирамин, подобно непрямым симпатомиметикам, вызывает высвобождение норадреналина из пресинаптических окончаний, что приводит к гипертоническому кризу. При лечении ингибиторами МАО прием всего 6 мг тирамина оказывает мощное сосудосуживающее действие, которое у здоровых людей наблюдается при употреблении в 10—100 раз большей дозы. Прием обратимых ингибиторов МАО А и избирательных ингибиторов МАО В значительно снижает риск тираминовой реакции. Содержание тирамина в различных продуктах приведено в табл. 69.1.

Клиническая картина

После употребления содержащих тирамин продуктов на фоне приема ингибиторов МАО быстро развиваются артериальная гипертония, тахикардия, головная боль и приливы. В тяжелых случаях возможны нарушение сознания, эпилептические припадки, инфаркт миокарда, внутримозговые кровоизлияния и другие последствия резкого повышения АД. К счастью, моноамины, потребляемые с пищей, быстро разрушаются, и их действие прекращается через несколько часов.

Таблица 69.1. Диетические ограничения при лечении ингибиторами МАО

Продукты с высоким содержанием тирамина	Продукты с низким содержанием тирамина
Зрелые сыры (65—1500 мг/кг)	Крепкие спиртные напитки
Копченое, маринованное, подгнившее мясо или рыба (0—470 мг/кг)	Домашние сыры, творожная масса
Дрожжи и мясные экстракты (65—2250 мг/кг)	Сметана
Красные вина (1,5—12 мг/кг)	Шоколад, напитки, содержащие кофеин
Бобовые	Фрукты
Продукты с умеренным содержанием тирамина	Соевый соус
Мясные экстракты (100—300 мг/кг)	Йогурты
Пастеризованное легкое светлое пиво	
Авокадо	

Продукты с высоким содержанием тирамина следует исключить из рациона. Продукты с умеренным содержанием тирамина можно употреблять в небольших количествах, а с низким содержанием тирамина — неограниченно.

Лечение

Для снижения АД и устранения вызванной артериальной гипертонией головной боли применяют короткодействующие препараты — фентоламин и нитропруссид натрия. Многие врачи используют также антагонисты кальция. В отличие от гипертонической болезни, при тираминовой реакции относительно небольшое повышение АД резко ухудшает состояние больного. С другой стороны, снижение АД обычно не приводит к каким-либо осложнениям, так как до передозировки АД у таких больных обычно нормальное. При нарушении сознания, эпилептических припадках и сохраняющейся головной боли необходимо выполнить КТ или МРТ головы для исключения внутримозгового кровоизлияния.

Лекарственные взаимодействия

Ингибиторы МАО обладают настолько выраженными и сложными лекарственными взаимодействиями, что при назначении любого дополнительного препарата необходима специальная проверка на предмет таких взаимодействий. Одновременный прием ингибиторов МАО и непрямых симпатомиметиков дает реакцию, сходную с тираминовой (артериальная гипертония, головная боль). Лечение описано выше.

Ингибиторы МАО угнетают микросомальные ферменты печени, метаболизирующие пентобарбитал, амобарбитал и гексобарбитал, что требует снижения дозы барбитуратов. Усиливается и удлиняется также седативное действие кодеина. К другим препаратам, чье действие усиливается и удлиняется на фоне ингибиторов МАО, относятся, в частности, общие анестетики, транквилизаторы, H_1-блокаторы, этанол и М-холиноблокаторы. Их дозы часто приходится снижать.

Глава 70

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и атипичные антидепрессанты

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Действие большинства антидепрессантов основано на блокировании обратного захвата серотонина или норадреналина. К селективным ингибиторам обратного захвата серотонина относятся циталопрам, эсциталопрам (активный оптический изомер циталопрама), флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина начали применяться в США в начале 1980-х гг. и до сих пор считаются препаратами выбора при депрессии. Их эффективность при большой депрессии не уступает трициклическим антидепрессантам, а побочные эффекты значительно менее выражены. В результате эти препараты назначаются чаще всего. Другое преимущество селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — относительная безопасность при передозировке (в сравнении с трициклическими антидепрессантами и ингибиторами МАО).

ФАРМАКОДИНАМИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА

Дозы и фармакокинетические свойства применяющихся в настоящее время селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и атипичных антидепрессантов приведены в табл. 70.1. В отличие от трициклических и атипичных антидепрессантов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина практически не связываются с холинорецепторами, рецепторами ГАМК, быстрыми натриевыми каналами и не влияют на обратный захват норадреналина (табл. 70.2).

При назначении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в терапевтических дозах наблюдаются важные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия (см. ниже, «Серотониновый синдром»). Эти препараты и их активные метаболиты — субстраты и одновременно ингибиторы изофермента IID6 и других изоферментов цитохрома P450. В результате при их приеме изменяется

Таблица 70.1. Дозы и фармакокинетические свойства селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и атипичных антидепрессантов

Препарат	Средняя суточная доза, мг	Объем распределения, л/кг	$T_{1/2}$, ч	Основной метаболизирующий изофермент	Основные активные метаболиты	$T_{1/2}$ основного активного метаболита	Ингибирование изоферментов цитохрома P450 самим препаратом (П) или его метаболитами (М)
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина							
Циталопрам	20—60	12—15	33—37	IIC19, IIIA4, IID6	Десметилциталопрам, дидесметилциталопрам	59 ч	Нет или неизвестно
Эсциталопрам	10—20	19	22—32	IIC19, IIIA4, IID6, IIC9	S(+)-десметилциталопрам	59 ч	Нет
Флуоксетин	10—80	14—100	24—144		Норфлуоксетин	4—16 сут	IID6 (П, М), IIC19 (П, М), IIIA4 (М)
Флувоксамин	100—300	25	15—23	IA2, IID6	Нет	—	IA2, IIC9, IIC19, IIIA4
Пароксетин	10—50	8—28	2,9—44	IID6	Нет	—	IID6
Сертралин	50—200	20	24	IIC9, IIB6, IIC19, IID6, IIIA4	Десметилсертралин	62—104 ч	IIC19 (П, М)
Ингибиторы обратного захвата серотонина с α_1-адреноблокирующим действием							
Тразодон	50—600	0,47—1	3—9	Ингибиторы изоферментов IID6, IIIA4 могут увеличивать концентрацию препарата	Метахлорфенилпиперазин	?	Нет или неизвестно
Нефазодон	200—600	0,22—0,87	2—4	IIIA4	Гидроксинефазодон	?	IIIA4

Таблица 70.1 (окончание). Дозы и фармакокинетические свойства селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и атипичных антидепрессантов

Препарат	Средняя суточная доза, мг	Объем распределения, л/кг	$T_{1/2}$, ч	Основной метаболизирующий изофермент	Основные активные метаболиты	$T_{1/2}$ основного активного метаболита	Ингибирование изоферментов цитохрома P450 самим препаратом (П) или его метаболитами (М)
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина							
Венлафаксин	75—375	6—7	3—4	IID6	О-десметилвенлафаксин (метаболизм осуществляется изоферментами IIIA4 и IIC19)	10 ч	Нет или неизвестно
Дулоксетин	40—60	23	8—17	IID6, IA2	4-гидроксидулоксетин, 5-гидрокси-6-метилдулоксетина сульфат (активность не установлена)	?	IID6
Ингибитор обратного захвата серотонина с α_2-адреноблокирующим действием, блокатор 5-HT_2- и 5-HT_3-рецепторов							
Миртазапин	15—45	?	20—40	IIIA4	Десметилмиртазапин	?	
Ингибитор обратного захвата дофамина и других биогенных аминов							
Амфебутамон	150—450	20	9,6—20,9	IID6	Гидроксиамфебутамон, эритрогидроамфебутамон, треогидроамфебутамон	24—37 ч	Нет или неизвестно

Таблица 70.2. Механизмы действия селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и атипичных антидепрессантов

Препарат	Основной механизм действия	Ингибирование обратного захвата норадреналина	Влияние на серотонинергическую передачу	Ингибирование обратного захвата дофамина	Стимуляция периферических α-адренорецепторов
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина					
Циталопрам	СИОЗС, М-холиноблокатор	0	++++	0	0
Эсциталопрам	СИОЗС	0	++++	0	0
Флуоксетин	СИОЗС	0	++++	0	0
Флувоксамин	СИОЗС	0	++++	0	0
Пароксетин	СИОЗС, М-холиноблокатор	–	++++	+	0
Сертралин	СИОЗС	0	++++	+	+
Атипичные антидепрессанты					
Амфебутамон	Ингибитор обратного захвата биогенных аминов	++	+	+	+++
Дулоксетин	Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина	++	++++	0	++
Миртазапин	Альфа$_2$-адреноблокатор, блокатор 5-НТ$_2$- и 5-НТ$_3$-рецепторов	0	++++	0	+
Ребоксетин	Ингибитор обратного захвата норадреналина	++++	0	0	++++
Нефазодон	Ингибитор обратного захвата серотонина, α-адреноблокатор	++	+	+	0—+
Тианептин	Неясен	?	?	?	?
Тразодон	Ингибитор обратного захвата серотонина, α-адреноблокатор	0	++++	0	0—+
Венлафаксин	Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина	++	++++	0	++

Действие на рецепторы: (+) — очень слабое или отсутствует; (++) — слабое; (+++) — сильное; (++++) — очень сильное; 0 — не влияет. СИОЗС — селективный ингибитор обратного захвата серотонина.

фармакокинетика других ксенобиотиков, метаболизирующихся этими изоферментами (гл. 9).

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

Острая передозировка

Большинство симптомов обусловлены усилением терапевтического действия препаратов. Ранние признаки: тошнота, рвота, дурнота, нечеткость зрения, реже — угнетение ЦНС и синусовая тахикардия. Описаны эпилептические припадки и расширение комплекса QRS, однако они наблюдаются редко, даже при приеме очень высоких доз (табл. 70.3). Исключение составляют циталопрам и его оптический изомер эсциталопрам, при передозировке которых наблюдаются удлинение интервала QTc и эпилептические припадки (оба эффекта дозозависимы). Эти осложнения описаны при приеме всего 400 мг циталопрама. В одном исследовании эпилептические припадки оказались ранним проявлением передозировки, а изменения ЭКГ развились спустя 24 ч. Один из мета-

Таблица 70.3. Риск эпилептических припадков и изменений ЭКГ при передозировке ингибиторов обратного захвата серотонина и атипичных антидепрессантов

Препарат	Эпилептические припадки	Удлинение интервала QTc	Расширение комплекса QRS
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина			
Циталопрам	+++	+++	0—+
Эсциталопрам	+++	+++	0—+
Флуоксетин	+	0	0—+
Флувоксамин	+	0	0—+
Пароксетин	+	0	0—+
Сертралин	?	0	0—+
Атипичные антидепрессанты			
Амфебутамон	++++	0—+	0—+
Дулоксетин	++++	Неизвестно	Неизвестно
Миртазапин	Неизвестно	Неизвестно	++
Ребоксетин	++++	Неизвестно	Неизвестно
Тианептин	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Тразодон	0—+	0	0
Венлафаксин	+++	0—+	+++

0 — не вызывает; (+) — очень редко; (++) — редко; (+++) — часто; (++++) — очень часто.

болитов циталопрама, дидесметилциталопрам, вызывает удлинение интервала QTc за счет подавления калиевого тока задержанного выпрямления (I_{Kr}). В более высокой концентрации как дидесметилциталопрам, так и циталопрам вызывают эпилептические припадки.

Лечение в основном симптоматическое. При нарушениях сознания вводят тиамин и глюкозу. Несмотря на низкую частоту сердечно-сосудистых осложнений, у всех больных регистрируют ЭКГ в 12 отведениях для исключения возможного кардиотоксического действия других препаратов (например, трициклических антидепрессантов), которые мог одновременно принимать больной. Передозировка циталопрама и эсциталопрама требует мониторинга ЭКГ в течение 24 ч, так как возможно удлинение интервала QTc и развитие желудочковых аритмий. При стабилизации состояния назначают активированный уголь (1 г/кг) в виде суспензии для адсорбции остатков препарата в ЖКТ. В большинстве случаев передозировка селективных ингибиторов обратного захвата серотонина не опасна для жизни, поэтому промывание желудка не показано.

Побочные эффекты в терапевтических дозах

Побочные эффекты селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в терапевтических дозах, как и при их передозировке, включают желудочно-кишечные нарушения (потерю аппетита, тошноту, рвоту, понос), нарушения половой функции у лиц обоего пола, головную боль, бессонницу, повышенную возбудимость, дурноту и утомляемость. Иногда развивается синдром гиперсекреции АДГ, который может быстро привести к тяжелой гипонатриемии (чаще у женщин старше 70 лет, получающих лечение диуретиками). Время возникновения синдрома гиперсекреции АДГ составляет от 3 сут до 4 мес от начала лечения (обычно в первые 2 нед).

Серотониновый синдром

Серотониновый синдром — самый распространенный и тяжелый побочный эффект селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Впервые он был описан у больных, принимавших одновременно ингибиторы МАО и препараты с серотонинергической активностью. Однако серотониновый синдром возникает и в отсутствие лечения ингибиторами МАО, и его развитие предсказать невозможно (табл. 70.4).

Механизм развития серотонинового синдрома до конца неясен. Определенную роль играет избыточная стимуляция 5-HT_{2A}- и, возможно, 5-HT_{1A}-рецепторов.

К проявлениям серотонинового синдрома относятся нарушения сознания, возбуждение, миоклония, гиперрефлексия, потливость, тремор, понос, нарушения координации, мышечная ригидность и гипертермия. Последняя, обусловленная повышенной мышечной активностью, может угрожать жизни больного: длительная тяжелая гипертер-

Таблица 70.4. Препараты, вызывающие серотониновый синдром

Препараты, нарушающие метаболизм серотонина

Ингибиторы МАО (неселективные)

Фенелзин, моклобемид, клоргилин, изокарбоксазид

Гармин и гармалин, содержащиеся в галлюциногенном напитке айяуаска, приготовленном из лианы банистериопсис каапи (Banisteriopsis caapi) и применяемом жителями бассейнов рек Амазонки и Ориноко в культовых обрядах

Препараты, ингибирующие обратный захват серотонина

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Флуоксетин, циталопрам, пароксетин, флувоксамин, сертралин

Венлафаксин

Декстрометорфан

Кломипрамин

Кокаин

Пентазоцин

Петидин

Тразодон

Предшественники серотонина и стимуляторы серотониновых рецепторов

ЛСД

Триптофан

Препараты, стимулирующие высвобождение серотонина

Амфетамины, особенно метилендиоксиметамфетамин («экстази»)

Буспирон

Кокаин

Литий

Миртазапин (?)

мия вызывает лактацидоз, рабдомиолиз, миоглобинурию, нарушение функции печени и почек, ДВС-синдром, РДСВ и в итоге приводит к смерти.

Лабораторных методов диагностики серотонинового синдрома нет. Клинические признаки приведены в табл. 70.5.

Проводят симптоматическое лечение. Важно устранить мышечную ригидность, играющую, по-видимому, важную роль в развитии гипертермии. Риск осложнений и летального исхода уменьшается при быстром охлаждении больного и назначении больших доз бензодиазепинов. В тяжелых случаях назначают миорелаксанты. Обычно серотониновый синдром проходит в течение 24 ч после отмены вызвавшего его препарата. Препараты длительного действия и активные метаболиты увеличивают продолжительность серотонинового синдрома.

В нескольких работах показана эффективность ципрогептадина (блокатора H_1-, 5-HT_{1A}- и 5-HT_{2A}-рецепторов) в дозе 4 мг внутрь. Предполагают, что этот препарат в тяжелых случаях можно применять в

Таблица 70.5. Диагностические критерии серотонинового синдрома

Основные	Дополнительные
Психоневрологические расстройства	
Нарушения сознания	Беспокойство
Эйфория	Бессонница
Кома	
Другие неврологические нарушения	
Миоклония	Нарушения координации
Тремор	Мидриаз
Дрожь	Акатизия
Ригидность	
Гиперрефлексия	
Вегетативные нарушения	
Гипертермия	Тахикардия
Потливость	Тахипноэ, одышка
	Понос
	Повышение или понижение АД

- Диагноз ставят при наличии не менее 4 основных симптомов или 3 основных и 2 дополнительных, появившихся после начала приема препарата с серотонинергической активностью или увеличения его дозы.
- Необходимо исключить психические заболевания.
- Необходимо исключить другие причины (начало терапии нейролептиками или антагонистами дофамина, отмена стимуляторов дофаминовых рецепторов).

бóльших дозах с целью полной блокады 5-HT_{2A}-рецепторов, однако для этого необходимы дальнейшие исследования.

Дифференциальная диагностика между серотониновым синдромом и злокачественным нейролептическим синдромом

Проявления серотонинового и злокачественного нейролептического синдромов во многом сходны (гл. 67). Их отличия приведены в табл. 70.6.

АТИПИЧНЫЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Эти препараты не принадлежат ни к одному из существующих классов антидепрессантов (селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, трициклическим антидепрессантам, ингибиторам МАО).

Таблица 70.6. Дифференциальная диагностика между серотониновым синдромом и злокачественным нейролептическим синдромом

	Злокачественный нейролептический синдром	Серотониновый синдром
Анамнез		
Причина (препараты)	Антагонисты дофамина	Серотонинергические средства
Сроки развития симптомов после начала приема препарата	От нескольких дней до нескольких недель	Несколько часов
Продолжительность	От нескольких дней до 2 нед	Обычно 24 ч
Симптомы		
Вегетативная нестабильность	+++	+++
Гипертермия	+++	+++
Нарушения сознания (заторможенность и оглушенность)	+++	+++
Нарушения сознания (возбуждение и гиперактивность)	+	+++
Восковая ригидность	+++	+
Тремор, гиперрефлексия, миоклония	+	+++
Дрожь	–	+++
Брадикинезия	+++	–

(–) — отсутствует; (+) — редко; (+++) — часто.

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Венлафаксин ингибирует обратный захват как серотонина, так и норадреналина. Симптомы острой передозировки: тошнота, рвота, дурнота, тахикардия, угнетение ЦНС, артериальная гипотония, гипертермия, повышение активности печеночных ферментов, эпилептические припадки. Блокада быстрых натриевых каналов обычно клинически не проявляется, хотя описаны расширение комплекса QRS и желудочковая тахикардия со смертельным исходом.

Дулоксетин — препарат со сходным действием. В настоящее время сведений о симптомах его передозировки недостаточно, скорее всего, они такие же, как при передозировке венлафаксина.

Ингибиторы обратного захвата норадреналина

Ребоксетин — избирательный ингибитор обратного захвата норадреналина. Данных о проявлениях его передозировки недостаточно. Косвенно о токсическом действии ребоксетина можно судить по его из-

вестным побочным эффектам и по данным о передозировке других препаратов со сходными фармакологическими свойствами. В частности, при передозировке ребоксетина необходимо тщательно следить за возможным развитием тахикардии, артериальной гипертонии или гипотонии, эпилептических припадков.

Прочие атипичные антидепрессанты, подавляющие обратный захват медиаторов

Механизм действия циклического антидепрессанта амфебутамона до конца неясен, но и сам препарат, и его активный метаболит ингибируют обратный захват дофамина и в меньшей степени серотонина и норадреналина. Длительный прием препарата в дозах, превышающих 450—500 мг/сут, повышает риск эпилептических припадков. При передозировке часто развиваются тахикардия, артериальная гипертония, желудочно-кишечные нарушения и возбуждение. Однократный прием большой дозы может привести к эпилептическим припадкам, иногда с расширением комплекса QRS. В некоторых случаях симптомы возникают через 10 ч после приема препарата (особенно форм длительного действия).

При эпилептических припадках по показаниям назначают бензодиазепины, затем — барбитураты. При расширении комплекса QRS вводят бикарбонат натрия. Если после передозировки амфебутамона длительного действия прошло немного времени, назначают активированный уголь, а при опасных для жизни отравлениях — многократное введение активированного угля и промывание кишечника.

Тразодон угнетает обратный захват серотонина, а также обладает некоторым α-адреноблокирующим действием. Самые частые симптомы острой передозировки — угнетение ЦНС и ортостатическая гипотония. Лечение симптоматическое. При необходимости назначают инфузионные препараты и сосудосуживающие средства.

Миртазапин обладает особым механизмом действия: он не только ингибирует обратный захват серотонина, но и, за счет блокады пресинаптических α_2-адренорецепторов, увеличивает содержание норадреналина и серотонина в пресинаптических окончаниях. Кроме того, миртазапин блокирует 5-HT_2 и 5-HT_3-рецепторы, что усиливает антидепрессивный эффект. Основные проявления острой передозировки — нарушения сознания и тахикардия, в тяжелых случаях — угнетение дыхания и удлинение интервала QTc.

СИНДРОМ ОТМЕНЫ

Синдром отмены представляет собой комплекс симптомов, появляющихся после прекращения приема препарата и обусловленных устранением его основного эффекта. Обычно он наблюдается после резкой отмены обычных антидепрессантов, в том числе трициклических ан-

тидепрессантов и ингибиторов МАО. Синдром отмены характерен также для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина: в этом случае он обычно развивается через 5 сут после прекращения приема препарата и продолжается до 3 нед. Самые частые симптомы — дурнота, сонливость, парестезия, тошнота, яркие сновидения, раздражительность и подавленное настроение. Риск синдрома отмены выше для препаратов с коротким $T_{1/2}$ (пароксетин > флувоксамин > сертралин > флуоксетин) и высокой активностью (пароксетин > сертралин > кломипрамин > флуоксетин > венлафаксин > тразодон).

Полагают, что синдром отмены обусловлен десенситизацией серотониновых рецепторов, что приводит к снижению эффектов серотонина и вторичному изменению эффектов других медиаторов (ГАМК, норадреналина, дофамина). Лечение в основном симптоматическое. Возобновляют прерванный прием препарата (при наличии противопоказаний — другого селективного ингибитора обратного захвата серотонина), затем его постепенно отменяют по мере улучшения состояния больного.

Глава 71

Трициклические антидепрессанты

Историческая справка. Эпидемиология

Трициклические антидепрессанты представляют собой группу сходных по фармакологическим свойствам препаратов, применяющихся для лечения депрессии, нейрогенной боли, мигрени, недержания мочи и синдрома нарушения внимания с гиперактивностью. В период с 1960-х гг. до конца 1980-х гг. для лечения депрессии в США в основном использовались именно трициклические антидепрессанты. Однако уже с начала их применения стало известно о токсическом действии на сердечно-сосудистую систему и ЦНС при передозировке. В 1980-х и 1990-х гг. стали появляться новые трициклические антидепрессанты с широким терапевтическим диапазоном, менее выраженными побочными эффектами и меньшим риском тяжелого отравления (табл. 71.1).

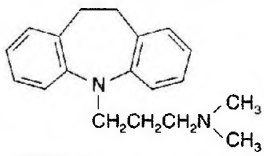
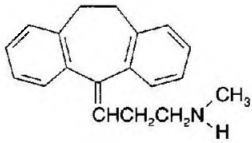
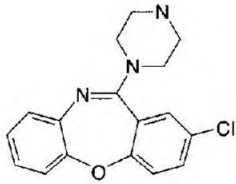
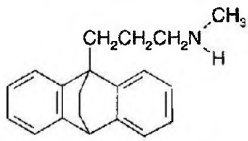
В последние 10 лет эпидемиология отравлений трициклическими антидепрессантами претерпела значительные изменения, в основном за счет появления новых препаратов — селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. В 1993—1997 гг. 95% смертельных отравлений в Англии и Уэльсе были вызваны трициклическими антидепрессантами, особенно дотиепином и амитриптилином. В США до 1993 г. трициклические антидепрессанты были основной причиной смерти от отравлений; впоследствии на первое место вышли анальгетики.

Фармакодинамика

Трициклические антидепрессанты ингибируют обратный захват норадреналина и серотонина в пресинаптических окончаниях, повышая концентрацию этих медиаторов в области постсинаптических рецепторов в ЦНС. При длительном приеме изменяется количество и активность центральных β-адренорецепторов и серотониновых рецепторов, экспрессия генов глюкокортикоидных и других рецепторов.

Другие фармакологические свойства трициклических антидепрессантов лежат в основе побочных эффектов и токсического действия при передозировке. Все препараты данной группы в той или иной степени являются обратимыми конкурентными блокаторами М-холинорецепторов. Это действие обусловливает сухость во рту, задержку мочи, нечеткость зрения, сонливость. Трициклические антидепрессанты блокируют также периферические α_1-адренорецепторы, вызывая вазодилатацию и ортостатическую гипотонию. За счет хинидиноподобного

Таблица 71.1. Классификация трициклических антидепрессантов по химической структуре

Третичные амины	
Амитриптилин Доксепин Имипрамин Кломипрамин Тримипрамин	
Вторичные амины	
Дезипрамин Нортриптилин Протриптилин	
Амоксапин	
Мапротилин	

(мембраностабилизирующего) действия развиваются нарушения проводимости сердца (даже при назначении препаратов в терапевтических дозах); при передозировке возможны опасные для жизни аритмии. Наконец, трициклические антидепрессанты блокируют хлорные каналы рецепторов ГАМК.

Фармакокинетика

Трициклические антидепрессанты быстро и практически полностью всасываются в ЖКТ. Максимальная сывороточная концентрация достигается через 2—8 ч после приема терапевтической дозы. Трициклические антидепрессанты — слабые основания с высоким pK_a, поэтому изменения КЩР влияют на степень ионизации молекул препарата. Это вещества с высокой жирорастворимостью и большими объемами

распределения (15—40 л/кг). Значительная часть связывается с кислым α_1-гликопротеидом плазмы. $T_{1/2}$ варьирует от 7 до 58 ч (54—92 ч для протриптилина) и увеличивается у пожилых больных. Менее 5% трициклических антидепрессантов выводятся с мочой в неизмененном виде.

Патогенез

Трициклические антидепрессанты блокируют вход натрия по быстрым натриевым каналам, замедляя фазу 0 потенциала действия дистальных отделов системы Гиса—Пуркинье и миокарда желудочков. Нарушение деполяризации в проводящей системе сердца замедляет распространение возбуждения по миокарду желудочков, что проявляется расширением комплекса QRS на ЭКГ. Это приводит к характерному сочетанию отклонения электрической оси для конечной части комплекса QRS вправо и блокады правой ножки пука Гиса. Артериальная гипотония обусловлена снижением сократимости миокарда, уменьшением числа адренорецепторов и расширением сосудов вследствие блокады α-адренорецепторов.

Трициклические антидепрессанты оказывают также центральное М-холиноблокирующее действие, проявляющееся возбуждением и спутанностью сознания. Патогенез эпилептических припадков на фоне приема трициклических антидепрессантов до конца не ясен. Вероятно, имеет значение сочетание повышенной концентрации моноаминов (особенно норадреналина), антидофаминергической активности, блокады быстрых натриевых каналов и рецепторов ГАМК.

Клиническая картина

Нередко при поступлении выявляются лишь незначительные симптомы, но в течение ближайших часов развиваются опасные для жизни нарушения функции сердечно-сосудистой системы и ЦНС. У трициклических антидепрессантов низкий порог токсического действия, поэтому доза 10—20 мг/кг для большинства из этих препаратов оказывает выраженное токсическое действие на сердечно-сосудистую систему и ЦНС (терапевтическая доза — 2—4 мг/кг/сут). У взрослых прием более 1 г препарата опасен для жизни. У детей 1—3 лет весом 10 кг возможно тяжелое отравление при приеме двух таблеток имипрамина по 50 мг каждая.

Острое токсическое действие на сердечно-сосудистую систему

Сердечно-сосудистые осложнения — основная причина смерти при отравлениях трициклическими антидепрессантами. Нарушения проводимости включают расширение комплекса QRS и отклонение электрической оси для конечной части (последних 40 мс) комплекса QRS вправо (рис. 5.4). Удлинение интервалов PQ, QTc и расширение ком-

плекса QRS наблюдаются как при передозировке, так и при использовании терапевтических доз. Кардиотоксическое действие трициклических антидепрессантов чаще всего проявляется синусовой тахикардией, не приводящей к нарушениям гемодинамики. Опасной для жизни является желудочковая тахикардия, которую бывает сложно отличить от синусовой тахикардии с аберрантным проведением. При остром отравлении у больных с расширением комплекса QRS обычно наблюдаются нарушения сознания. Риск желудочковой тахикардии повышается при гипоксии, ацидозе, гипертермии, эпилептических припадках и назначении β-адреностимуляторов. Основной причиной смерти, вероятно, является стойкая артериальная гипотония.

Острое токсическое действие на ЦНС

Основные проявления токсического действия на ЦНС — эпилептические припадки и нарушения сознания. Возможны спутанность сознания, дезориентация, возбуждение, делирий, психоз, галлюцинации. Впоследствии возникает сонливость, которая быстро переходит в сопор и кому. Эпилептические припадки обычно генерализованные и кратковременные, развиваются в течение 1—2 ч после приема препарата. Во время припадка или через несколько минут после его прекращения возможно резкое ухудшение гемодинамики — в частности, падение АД и желудочковые аритмии вследствие развития ацидоза, усугубляющего кардиотоксическое действие препарата.

М-холиноблокирующее действие и другие побочные эффекты

М-холиноблокирующее действие при отравлении трициклическими антидепрессантами проявляется в разное время. Возможны мидриаз и снижение реакции зрачков на свет, а также сухость во рту, сухость и покраснение кожи, гипертермия, задержка мочи, паралитическая кишечная непроходимость.

Особое токсическое действие некоторых трициклических антидепрессантов

При передозировке амоксапина риск тяжелого кардиотоксического действия ниже, а эпилептических припадков — значительно выше, чем при отравлении другими трициклическими антидепрессантами. Более того, припадки возникают чаще, и может развиться эпилептический статус. Мапротилин чаще других препаратов этой группы вызывает эпилептические припадки, аритмии и продолжительную кому.

Диагностика

Отравление трициклическими антидепрессантами в основном диагностируют с помощью косвенных методов — ЭКГ и обычных лабораторных исследований. Определение сывороточной концентрации антиде-

прессантов позволяет подтвердить диагноз, но не влияет на тактику лечения.

ЭКГ

Трициклические антидепрессанты вызывают типичные изменения на ЭКГ, позволяющие быстро поставить диагноз и назначить лечение даже в тех случаях, когда анамнез и осмотр малоинформативны. Наибольшей диагностической чувствительностью обладает ширина комплекса QRS в отведениях от конечностей. У 33% больных с шириной комплекса QRS более 100 мс развиваются эпилептические припадки. При расширении комплекса QRS до 160 мс риск желудочковых аритмий увеличивается до 50% (рис. 71.1).

Характерный признак передозировки трициклических антидепрессантов — отклонение электрической оси для конечной части комплекса QRS вправо (до 120—270°). При этом на ЭКГ регистрируются глубокий зубец S в I отведении и высокий зубец R в отведении aVR (рис. 5.4).

Лабораторная диагностика

Определение сывороточной концентрации антидепрессантов не имеет большого диагностического значения и не влияет на тактику лечения. При тяжелых отравлениях, сопровождающихся комой, эпилептическими припадками и аритмиями, эта концентрация обычно превышает 1000 нг/мл, однако опасные для жизни осложнения могут развиваться и при меньшей концентрации.

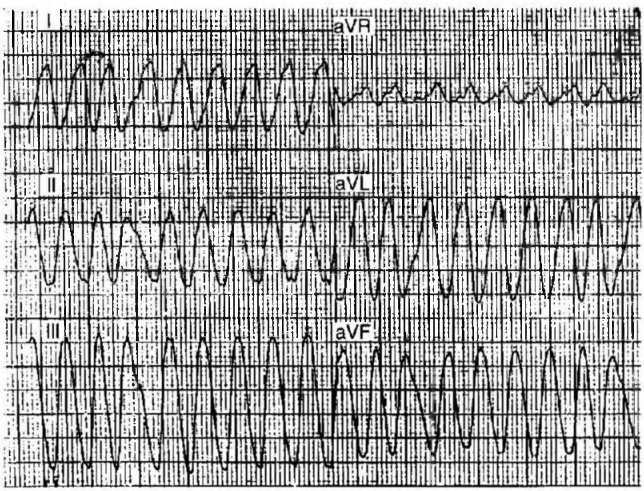


Рисунок 71.1. ЭКГ при отравлении трициклическими антидепрессантами. Регистрируется тахикардия с широкими комплексами QRS различной продолжительности (минимум 220 мс).

Лечение

При отравлении трициклическими антидепрессантами возможно быстрое ухудшение состояния, поэтому при угнетении ЦНС и нестабильности гемодинамики показана ранняя интубация трахеи. Всем больным регистрируют ЭКГ в 12 отведениях, налаживают венозный доступ и постоянный мониторинг ЭКГ.

Удаление отравляющего вещества из ЖКТ

Нельзя вызывать рвоту. В случаях преднамеренной передозировки при появлении первых симптомов промывают желудок. За счет М-холиноблокирующего действия трициклических антидепрессантов возможно нарушение эвакуации из желудка, поэтому промывание желудка даже через несколько часов после отравления может способствовать удалению невсосавшегося препарата. При нарушениях сознания и эпилептических припадках промывание желудка проводят только после интубации трахеи во избежание аспирации желудочного содержимого. Практически всегда назначают активированный уголь.

Аритмии с широкими комплексами QRS, нарушения проводимости и артериальная гипотония

Основу лечения аритмий с широкими комплексами QRS, нарушений проводимости и артериальной гипотонии составляют повышение pH и содержания натрия в плазме с помощью гипертонического раствора бикарбоната натрия. Окончательных рекомендаций по его дозировке и способу введения не разработано. Вначале раствор бикарбоната натрия в дозе 1—2 ммоль/кг вводят в/в в течение нескольких минут. При этом необходим постоянный контроль ЭКГ. В дальнейшем повторно вводят препарат каждые 3—5 мин до нормализации АД и ширины комплексов QRS. Возможна также непрерывная в/в инфузия раствора бикарбоната натрия. Следят за уровнем pH крови (его значение не должно превышать 7,50—7,55). Обычно мы рекомендуем растворять 3 ампулы (132 ммоль) бикарбоната натрия в 1 л 5% глюкозы и вводить полученную смесь со скоростью, в 2 раза большей, чем для поддерживающей инфузионной терапии.

После нормализации ЭКГ продолжают введение бикарбоната натрия в течение 12—24 ч из-за перераспределения трициклического антидепрессанта из тканей. Сроки восстановления проводимости сильно различаются (от нескольких часов до нескольких суток), несмотря на непрерывную в/в инфузию раствора бикарбоната натрия. В этот период необходимо регулярно определять уровень калия в сыворотке.

Антиаритмические средства

Вторым наиболее распространенным препаратом после бикарбоната натрия для лечения аритмий, вызванных передозировкой трициклических антидепрессантов, является лидокаин, хотя в контролируемых

клинических испытаниях его эффективность не была доказана. Антиаритмические средства классов Ia (хинидин, прокаинамид, дизопирамид, морацизин) и Ic (флекаинид, пропафенон) абсолютно противопоказаны, так как они, подобно трициклическим антидепрессантам, блокируют натриевые каналы и тем самым могут усиливать кардиотоксическое действие. Активно изучалось применение фенитоина. В настоящее время он не рекомендуется для лечения аритмий с широкими комплексами QRS, вызванных трициклическими антидепрессантами.

Артериальная гипотония

Лечение артериальной гипотонии обычно начинают с увеличения ОЦК путем инфузии физиологического раствора, а если одновременно имеются нарушения проводимости, добавляют гипертонический раствор бикарбоната натрия. В отсутствие эффекта назначают инотропные и сосудосуживающие средства. Иногда применяют методы вспомогательного кровообращения. Трициклические антидепрессанты блокируют α-адренорецепторы и уменьшают их количество, поэтому лучше применять прямые сосудосуживающие средства (норадреналин), а не дофамин. При не поддающейся лечению артериальной гипотонии используют вспомогательные методы (экстракорпоральную мембранную оксигенацию и искусственное кровообращение), которые позволяют добиться успеха даже в самых тяжелых случаях.

Токсическое действие на ЦНС

Флумазенил при отравлениях трициклическими антидепрессантами противопоказан. Раньше для уменьшения токсического действия на ЦНС применяли физостигмин, но в настоящее время этот препарат не рекомендуется из-за риска усиления кардиотоксичности, развития брадикардии и асистолии, а также способности провоцировать эпилептические припадки. Последние при передозировке трициклических антидепрессантов обычно короткие и нередко самостоятельно прекращаются до начала лечения. Длительные (более 2 мин) и упорные эпилептические припадки, а также эпилептический статус требуют неотложного лечения из-за риска усугубления ацидоза, гипоксии и развития гипертермии и рабдомиолиза. В этих случаях предпочтение отдают бензодиазепинам; при неэффективности назначают барбитураты или пропофол.

Ускорение элиминации отравляющего вещества

Каких-либо эффективных специальных способов ускорения элиминации трициклических антидепрессантов нет. Некоторые авторы рекомендуют многократное введение активированного угля, так как данные препараты в небольшой степени претерпевают кишечно-печеночный и кишечно-желудочный кругооборот, но доказательств эффективности этого метода не получено. Дополнительную дозу активиро-

ванного угля можно назначить в случаях выраженного токсического действия на ЦНС и сердечно-сосудистую систему при наличии кишечных шумов.

Трициклические антидепрессанты обладают большими объемами распределения, хорошо растворимы в жирах и в значительной степени связываются с белками плазмы, поэтому гемодиализ не ускоряет их элиминацию. В некоторых случаях может оказаться полезной гемосорбция.

Показания к госпитализации

Все больные с подозрением на отравление трициклическими антидепрессантами требуют мониторинга или частой повторной регистрации ЭКГ в течение не менее 6 ч. Ранее было рекомендовано госпитализировать всех больных из-за опасности отсроченных осложнений и невозможности предсказать токсическое действие. В большинстве случаев основные симптомы отравления развиваются через несколько часов после госпитализации. В отсутствие симптомов и изменений на ЭКГ (возможна преходящая синусовая тахикардия с узкими комплексами QRS) в момент поступления и в течение последующих 6 ч пребывания в стационаре без проведения лечения, а также после удаления токсичного вещества из ЖКТ больной может быть направлен к психиатру или выписан.

Мониторинг ЭКГ

При расширении комплекса QRS более 100 мс показан мониторинг ЭКГ, длительность которого зависит от многих факторов. Основываясь на данных литературы, мы рекомендуем продолжать мониторинг в течение 24 ч после восстановления уровня сознания и АД и прекращения терапии (включая введение бикарбоната натрия, антиаритмических, инотропных и сосудосуживающих средств). Если при этом нормализуется ЭКГ, больной может быть переведен в обычную палату с мониторным наблюдением, так как риск осложнений становится минимальным.

Глава 72

Транквилизаторы и снотворные

Транквилизаторы назначают с целью уменьшить беспокойство и возбуждение, а снотворные — для нормализации сна. Транквилизаторы часто называют анксиолитиками (более точный термин, отражающий способность этих препаратов уменьшать тревожность).

Общие сведения

Случайная и преднамеренная передозировка транквилизаторов и снотворных встречается довольно часто. По данным Американской ассоциации центров отравлений, транквилизаторы и снотворные постоянно входят в первые пять классов препаратов, при передозировке которыми наблюдается наибольшее количество смертей от лекарственных отравлений, хотя непосредственной причиной смерти эти средства обычно не являются (гл. 130). Возможно, количество летальных исходов при передозировке транквилизаторов и снотворных больше, чем официально зарегистрировано, так как эти препараты применяются чрезвычайно широко.

Фармакодинамика

Все транквилизаторы и снотворные вызывают угнетение ЦНС. Большинство препаратов усиливают хлорный ток через рецепторы ГАМК, увеличивая частоту или длительность открывания ионных каналов. Вариабельность действия снотворных и транквилизаторов можно объяснить сродством к разным подтипам рецепторов ГАМК (гл. 14). В основном тормозные медиаторы в ЦНС действуют на $ГАМК_A$-рецепторы.

Транквилизаторы и снотворные не только усиливают действие ГАМК, но и уменьшают возбуждающее влияние глутамата (пример — активный метаболит хлоралгидрата трихлорэтанол). Бензодиазепины, барбитураты, этомидат и пропофол взаимодействуют с NMDA-, AMPA- и каинатными рецепторами; при этом барбитураты и пропофол значительно ослабляют возбуждающий эффект глутамата. Бензодиазепины подавляют также инактивацию и обратный захват аденозина, усиливая тем самым стимуляцию пуриновых P_1-рецепторов (аденозиновых рецепторов). Кроме того, они влияют на серотонинергическую передачу.

Фармакокинетика

Клинические эффекты обусловлены относительной способностью этих препаратов (особенно с высокой жирорастворимостью) прони-

кать через гематоэнцефалический барьер. Барбитураты сверхкороткого действия влияют в основном на области мозга с обильным кровоснабжением (прежде всего серое вещество); сон наступает в течение 30 с после введения препарата.

После первоначального распределения большинство транквилизаторов и снотворных подвергаются перераспределению, накапливаясь в различных тканях, прежде всего жировой. Клиническая активность многих препаратов определяется в основном фазами распределения и перераспределения, а не элиминации.

Метаболиты многих транквилизаторов и снотворных обладают фармакологической активностью. Бензодиазепины в печени подвергаются деметилированию, гидроксилированию или быстрой конъюгации с глюкуроновой кислотой. В последнем случае образуются неактивные метаболиты. Некоторые бензодиазепины, например диазепам, деметилируются с образованием активных метаболитов, чей $T_{1/2}$ больше, чем у исходного препарата. В связи с особенностями фармакокинетики и наличием активных метаболитов $T_{1/2}$ и время действия препаратов данных групп часто не взаимосвязаны (табл. 72.1).

Особые фармакологические свойства

Передозировка нескольких транквилизаторов и снотворных опаснее отравления одним препаратом, так как возможно синергичное действие на рецепторы ГАМК (гл. 14). Например, как барбитураты, так и бензодиазепины связываются с этими рецепторами, но барбитураты увеличивают длительность открывания ионных каналов, а бензодиазепины — частоту.

Толерантность

У лиц, длительно принимающих транквилизаторы и снотворные, даже относительно большие дозы этих препаратов могут не оказать ожидаемого действия. Это постепенное ослабление эффекта препарата при регулярном приеме называется толерантностью. Толерантность к транквилизаторам и снотворным обусловлена в основном фармакодинамическими изменениями (гл. 15). К этим препаратам легко развивается перекрестная толерантность.

Зависимость и абстинентный синдром

Физическая зависимость — состояние, проявляющееся развитием физиологических нарушений при резкой отмене препарата. Все транквилизаторы и снотворные вызывают зависимость и абстинентный синдром. Этот синдром возникает примерно у трети больных, длительно принимающих бензодиазепины, при внезапном снижении дозы или прекращении приема препарата. Абстинентный синдром протекает тяжелее при приеме короткодействующих препаратов, высокой дозе, а также при сопутствующих соматических и психических заболеваниях (гл. 15).

Таблица 72.1. Фармакокинетические свойства транквилизаторов и снотворных

	Эквивалентные дозы при приеме внутрь, мг[а]	$T_{1/2}$, ч	Связывание с белками плазмы, %	Объем распределения, л/кг	Активный метаболит
Стимуляторы бензодиазепиновых рецепторов					
Бензодиазепины					
Алпразолам	1,0	10—14	80	0,8	Нет
Диазепам	10	20—70	98,7	1,1	Есть
Клоназепам	0,5	18—50	85,4	Неизвестен	Есть
Клоразепат	15	97	0,9	Да	Неизвестен
Лоразепам	2,0	9—19	90	1—1,3	Нет
Мидазолам	—	3—8	95	0,8—2	Есть
Оксазепам	30	5—15	Неизвестно	Неизвестен	Нет
Темазепам	30	10—16	97	0,75—1,37	Нет
Триазолам	0,25	1,5—5,5	90	0,7—1,5	Есть
Флунитразепам[б]	1,0	16—35	80	1,0—1,4	Есть
Флуразепам	30	2,3	97,2	3,4	Есть
Хлордиазепоксид	50	5—15	96	0,3	Есть
Эстазолам	2,0	8—31	93	0,5	Нет
Препараты небензодиазепинового ряда, действующие в основном на бензодиазепиновые ω_1-рецепторы					
Залеплон	20	1,0	92	0,54	Нет
Золпидем	20	1,7	92	0,5	Нет
Эсзопиклон	?	6	55	1,3	Нет
Барбитураты					
Амобарбитал	—	8—42	Неизвестно	Неизвестен	Неизвестен
Апробарбитал[б]	—	14—34	Неизвестно	Неизвестен	Неизвестен
Барбитал[б]	—	6—12	25	Неизвестен	Неизвестен
Метилфенобарбитал	—	5—6	40—60	Неизвестен	Есть
Метогекситал	—	3—6	73	2,2	Неизвестен
Пентобарбитал	100	15—48	45—70	0,5—1,0	Неизвестен
Примидон	—	3,3—22,4	19	Неизвестен	Есть
Секбутабарбитал	—	34—42	Неизвестно	Неизвестен	Неизвестен
Секобарбитал	—	15—40	52—57	Неизвестен	Неизвестен
Тиопентал	—	6—46	72—86	1,4—6,7	Неизвестен
Фенобарбитал	30	80—120	50	0,5—0,6	Нет

Таблица 72.1 (окончание). Фармакокинетические свойства транквилизаторов и снотворных

	Эквивалентные дозы при приеме внутрь, мг[а]	$T_{1/2}$, ч	Связывание с белками плазмы, %	Объем распределения, л/кг	Активный метаболит
Прочие					
Глутетимид[б]	Нет сведений	5—22	47—59	2,7	Неизвестен
Мепробамат[б]	Нет сведений	6—17	20	0,75	Неизвестен
Метаквалон[б]	Нет сведений	19	80—90	5,8—6,0	Есть
Метиприлон[б]	Нет сведений	3—6	60	0,97	Неизвестен
Паральдегид[б]	Нет сведений	7	Неизвестно	0,9	Неизвестен
Пропофол	Нет сведений	4—23	98	2—10	Нет
Хлоралгидрат	Нет сведений	4,0—9,5	35—40	0,6—1,6	Есть
Этомидат	Нет сведений	2,9—5,3	98	2,5—4,5	Неизвестен
Этхлорвинол[б]	Нет сведений	10—25	30—40	4	Неизвестен

[а] В таблице представлены приблизительные эквивалентные дозы стимуляторов бензодиазепиновых рецепторов и некоторых барбитуратов. Все бензодиазепины являются неспецифическими стимуляторами бензодиазепиновых рецепторов и обладают сходными свойствами (вызывают амнезию, уменьшают тревожность, оказывают седативное и снотворное действие), зависящими от дозы препарата и его сывороточной концентрации. Действие препаратов может сильно зависеть от возраста и пола.

[б] В настоящее время не выпускается в США.

Клиническая картина

Симптомы выраженной передозировки транквилизаторов и снотворных напоминают отравление этанолом: невнятная речь, атаксия, нарушения координации. При среднетяжелых отравлениях возможны оглушение и сопор, при тяжелых — кома с полной утратой реакции на внешние раздражители. Как правило, чем глубже торможение ЦНС, тем выраженнее угнетение дыхания. Гиповентиляция приводит к респираторному ацидозу, который усугубляет сердечно-сосудистые нарушения.

По данным осмотра нельзя установить конкретный препарат, но можно определить его класс. Для отравления всеми транквилизаторами и снотворными характерна гипотермия, но в большей степени она

выражена при отравлении барбитуратами. Последние могут вызывать также фиксированную токсидермию в виде буллезных высыпаний в местах давления на кожу. Впрочем, это неспецифический симптом, наблюдающийся также при отравлениях окисью углерода, метадоном, имипрамином, глутетимидом и бензодиазепинами. Метаквалон вызывает мышечную ригидность и клонус, глутетимид оказывает М-холиноблокирующее действие. Передозировка хлоралгидрата приводит к угнетению дыхания и нарушениям работы сердца, в том числе опасным для жизни желудочковым аритмиям, обусловленным действием активного метаболита трихлорэтанола.

В раннем периоде отравления барбитуратами смерть наступает от остановки дыхания и шока, позднее — от ОПН, пневмонии, синдрома острого повреждения легких, отека мозга и полиорганной недостаточности.

При в/в введении больших доз транквилизаторов и снотворных интоксикация обусловлена действием растворителя пропиленгликоля (артериальная гипотония, гиперосмолярная кома, метаболический ацидоз). Липидный носитель при в/в введении пропофола вызывает опасный для жизни метаболический ацидоз.

Диагностика

По показаниям проводят лабораторные исследования (уровень электролитов, печеночных ферментов, глюкозы, показатели функции почек и щитовидной железы, газы артериальной или венозной крови, исследование СМЖ). Может потребоваться КТ головного мозга. Стандартный скрининг на психоактивные вещества обычно бесполезен, так как он позволяет выявить оксазепам и десметилдиазепам, но не большинство других бензодиазепинов.

Помощь в диагностике может оказать определение сывороточной концентрации этанола или фенобарбитала, однако стандартных методов оценки концентрации других транквилизаторов и снотворных нет. Рентгенография живота иногда выявляет хлоралгидрат в ЖКТ.

Лечение

Смерть при отравлении транквилизаторами и снотворными наступает в результате сердечно-сосудистой недостаточности и угнетения дыхания, поэтому необходимо тщательно следить за состоянием больного и поддерживать проходимость дыхательных путей, оксигенацию и гемодинамику. При нестабильности гемодинамики проводят инфузионную терапию, при неэффективности назначают сосудосуживающие средства. При аритмиях, вызванных хлоралгидратом, с осторожностью применяют β-адреноблокаторы.

В некоторых случаях могут потребоваться не только ИВЛ, но и другие инвазивные методы лечения. При передозировке хлоралгидрата с развитием опасных для жизни сердечно-сосудистых осложнений, а

также при приеме чрезвычайно больших доз фенобарбитала или мепробамата, требующих длительной ИВЛ, рекомендуется проведение гемодиализа.

Удаление отравляющего вещества из ЖКТ

При массивном отравлении и стабильном состоянии больного назначают активированный уголь. Многократное введение активированного угля позволяет увеличить элиминацию фенобарбитала на 50—80%.

Промывание желудка проводят только при отравлениях препаратами, замедляющими перистальтику или образующими конкременты в ЖКТ (в частности, фенобарбиталом и мепробаматом).

Антидоты

Конкурентный блокатор бензодиазепиновых рецепторов флумазенил быстро устраняет седативное влияние бензодиазепинов. Однако при нарушениях сознания и отравлении неизвестным препаратом риск применения флумазенила может быть слишком большим (гл. А21).

Отдельные препараты

Барбитураты

Барбитураты представляют собой производные барбитуровой кислоты, которая сама по себе не вызывает угнетения ЦНС. Различные боковые цепи влияют на жирорастворимость, активность и скорость элиминации препаратов. Элиминацию фенобарбитала, препарата длительного действия с низким pK_a (7,24), можно ускорить в 5—10 раз за счет повышения pH мочи до 7,5—8 с помощью бикарбоната натрия.

Барбитураты, как и другие транквилизаторы и снотворные, вызывают угнетение ЦНС и дыхания. Часто наблюдаются гипотермия и буллезные высыпания на коже — симптомы, встречающиеся при отравлении различными транквилизаторами и снотворными, но более выраженные при передозировке барбитуратов.

Бензодиазепины

Бензодиазепины применяют в основном в связи с их анксиолитическим действием. Темазепам и триазолам назначают для достижения снотворного эффекта, клоназепам используют как противосудорожное средство. В редких случаях бензодиазепины вызывают необычные психические побочные эффекты: ночные кошмары, делирий, психозы, преходящую полную амнезию. Бензодиазепины действуют как на $ГАМК_А$-рецепторы в ЦНС, так и на отдельные виды периферических бензодиазепиновых рецепторов, которые, несмотря на название, находятся не только в различных тканях (особенно в клетках надпочечников, вырабатывающих кортикостероиды, аденогипофизе и половых органах), но и в головном мозге. Точная роль этих рецепторов не уста-

новлена, но считается, что бензодиазепины могут влиять на основные клеточные функции (регуляцию дыхательной цепи, рост и дифференцировку клеток). Периферические бензодиазепиновые рецепторы, вероятно, участвуют в патогенезе печеночной энцефалопатии, тревожных расстройств и нарушений иммунитета. Теоретически наличие бензодиазепиновых рецепторов в сердце оправдывает применение бензодиазепинов для уменьшения кардиотоксического действия хлорохина и кокаина.

Еще одно уникальное свойство бензодиазепинов — относительная безопасность даже при приеме больших доз. Бензодиазепины не оказывают повреждающего действия на ткани, в том числе при длительном приеме. Смертельные отравления бензодиазепинами наблюдаются крайне редко; в основном смерть наступает при одновременном приеме бензодиазепинов с алкоголем или другими транквилизаторами и снотворными.

Резкое прекращение приема бензодиазепинов после длительного лечения может вызвать абстинентный синдром, для которого характерны вегетативная нестабильность, нарушения восприятия, парестезия, головная боль, тремор и эпилептические припадки.

Хлоралгидрат

Хлоралгидрат метаболизируется в печени с помощью алкогольдегидрогеназы. В результате образуется активный жирорастворимый метаболит трихлорэтанол, обеспечивающий снотворное действие хлоралгидрата. $T_{1/2}$ трихлорэтанола составляет 4—12 ч. Под действием алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы он метаболизируется до неактивной трихлоруксусной кислоты.

Симптомы острого отравления хлоралгидратом не похожи на передозировку других транквилизаторов и снотворных. Основной причиной смерти являются аритмии. Обычные антиаритмические средства часто неэффективны, и в большинстве случаев рекомендуется применять β-адреноблокаторы. Хлоралгидрат — рентгеноконтрастное вещество, и его иногда можно обнаружить при рентгенографии.

Метаквалон

Способность метаквалона повышать настроение привело к широкому злоупотреблению препаратом и впоследствии к изъятию его из продажи в США. В отличие от других транквилизаторов и снотворных, метаквалон может вызывать гиперрефлексию, клонус и выраженное повышение мышечной активности. После передозировки могут сохраняться парестезия и полинейропатия.

Мепробамат и каризопродол

Мепробамат представляет собой метаболит каризопродола. Подобно барбитуратам, мепробамат открывает ионные каналы, связанные с ре-

цепторами ГАМК, и снижает ток через каналы, связанные с NMDA-рецепторами. Из всех транквилизаторов небарбитурового ряда мепробамат чаще всего вызывает эйфорию. В желудке больных, погибших от отравления мепробаматом, при аутопсии нередко обнаруживают конгломераты или безоары из нерастворившихся таблеток, которые могут приводить к повторной интоксикации. В связи с этим при отравлении мепробаматом показано промывание желудка с помощью толстого зонда и многократное введение активированного угля. При обнаружении большого количества таблеток или небольших конкрементов проводят промывание кишечника.

Бромиды

Препараты бромидов практически полностью исключены из Фармакопеи США, но отравления ими наблюдаются до сих пор, так как некоторые лекарственные средства (например, декстрометорфан) выпускаются в виде солей брома. Бромиды имеют продолжительный $T_{1/2}$ (около 12 сут), поэтому токсическое действие развивается спустя определенное время после достижения высокой концентрации препарата в тканях. Бромиды вызывают раздражение ЖКТ, а при длительном приеме приводят к появлению характерной угревидной сыпи на лице. В старых анализаторах нет возможности отличить бром от хлора, поэтому у принимающих бромиды больных иногда ошибочно диагностируют гиперхлоремию (гл. 17).

Золпидем, залеплон и эсзопиклон

Эти снотворные в настоящее время стали применяться шире, чем бензодиазепины. Золпидем и залеплон не являются производными бензодиазепинов, но связываются преимущественно с определенными подтипами бензодиазепиновых рецепторов в головном мозге. При передозировке этих препаратов обычно наблюдаются сонливость и угнетение ЦНС, но кома и нарушения дыхания встречаются крайне редко. Флумазенил может устранять действие данных препаратов.

Пропофол

Пропофол — быстродействующий препарат для в/в введения, применяющийся для вводной анестезии и поддержания анестезии. Пропофол хорошо растворим в жирах и быстро проникает через гематоэнцефалический барьер. Анестезия обычно достигается менее чем через 1 мин после введения препарата и продолжается 3–8 мин, так как пропофол быстро выводится из ЦНС.

Пропофол оказывает различные побочные эффекты. Непосредственно после введения наступает дозозависимое угнетение дыхания, иногда с кратковременным апноэ. Длительная инфузия (более 48 ч) со скоростью 5 мг/кг/ч может вызвать лактацидоз, повреждение скелетных мышц и миокарда. Препарат выпускают в виде эмульсии на основе

соевого белка, которая может привести к нарушению функции макрофагов и гипертриглицеридемии.

Этомидат

Этомидат — препарат небарбитурового ряда для в/в введения, применяющийся для вводной анестезии. Действие начинается в течение 1 мин и сохраняется менее 5 мин.

Растворителем для этомидата служит 35% раствор пропиленгликоля, который может вызвать гиперосмолярный метаболический ацидоз. Возможны непроизвольные мышечные сокращения. Этомидат угнетает синтез кортизола и альдостерона в надпочечниках, иногда даже после однократного введения.

Глава А21
Флумазенил



Историческая справка

Попытки создать бензодиазепин с мощным анксиолитическим и противосудорожным действием в сочетании со слабым снотворным и миорелаксирующим эффектами привели к появлению производных с высоким сродством к рецепторам in vitro и низкой активностью in vivo. Первоначально это объясняли неспособностью препаратов проникнуть в ЦНС. При экспериментальной проверке этой гипотезы было обнаружено, что действие диазепама, использовавшегося для обездвиживания животных, резко ослаблялось. Это открытие послужило толчком для дальнейших исследований, в результате которых был создан антагонист бензодиазепинов флумазенил.

Фармакологические свойства

Флумазенил — конкурентный блокатор бензодиазепиновых рецепторов, обладающий слабым стимулирующим действием на эти рецепторы у животных и людей. Бензодиазепиновые рецепторы модулируют действие ГАМК на $ГАМК_А$-рецепторы, увеличивая частоту открывания хлорных каналов, что приводит к гиперполяризации. Стимуляторы бензодиазепиновых рецепторов (диазепам) вызывают активацию этих рецепторов, обратные агонисты связываются с рецепторами и снижают их конститутивную активацию, блокаторы (флумазенил) конкурентно связываются с рецепторами, не влияя на их функцию, но препятствуют присоединению стимуляторов и обратных агонистов. С помощью позитронно-эмиссионной томографии обнаружено, что введение 1,5 мг флумазенила приводит к инактивации 55% рецепторов, а 15 мг блокируют практически все бензодиазепиновые рецепторы. Фармакокинетические свойства флумазенила приведены в табл. А21.1.

Действие флумазенила при приеме бензодиазепинов в терапевтических дозах

Исследования на добровольцах показали, что флумазенил устраняет действие бензодиазепинов. Эффект флумазенила зависит от дозы и начинается через несколько минут после введения препарата, достигая максимальной силы через 6—10 мин. В большинстве случаев действие бензодиазепинов полностью прекращается после в/в введения 1 мг флумазенила. При назначении бензодиазепинов для премедикации флумазенил успешно купирует их влияние, а также частично уменьшает амнезию и когнитивные нарушения, не оказывая побочных эффек-

Таблица А21.1. Физико-химические и фармакологические свойства флумазенила

pK_a	Слабое основание
Коэффициент распределения октанол/фосфатный буфер при pH 7,4	14
Объем распределения	1,06 л/кг
$T_{1/2}$ распределения	≤ 5 мин
Метаболизм	В печени с образованием трех неактивных метаболитов. Быстрая элиминация
Кинетика элиминации	Первого порядка
Связывание с белками плазмы	54—64%
$T_{1/2}$	53 мин
Начало действия	1—2 мин
Продолжительность действия	Зависит от дозы и элиминации бензодиазепинов, времени их приема, дозы флумазенила, функции печени

тов. Действие бензодиазепинов возобновляется через 20—120 мин в зависимости от их дозы и фармакокинетики, а также дозы флумазенила. В связи с этим за больными тщательно наблюдают; при необходимости повторно вводят флумазенил.

В редких случаях возможны парадоксальные реакции на бензодиазепины. Механизм до конца неясен; вероятно, определенную роль играет растормаживание. Лечение при таких реакциях включает повышение дозы бензодиазепинов, добавление других препаратов (наркотических анальгетиков, дроперидола), прекращение процедуры, введение флумазенила (0,5 мг в/в полностью купирует парадоксальные реакции при эндоскопии).

Флумазенил не всегда устраняет вызванное бензодиазепинами угнетение дыхания. При исследовании угнетения дыхания после в/в введения мидазолама флумазенил способствовал быстрому пробуждению больных, но не повышал минутный объем дыхания и оксигенацию крови. Поэтому при гиповентиляции на фоне бензодиазепинов применяют обычные методы — ингаляции кислорода, поддержание проходимости дыхательных путей, вентиляцию с помощью дыхательного мешка, при необходимости — интубацию трахеи.

Действие флумазенила при передозировке бензодиазепинов

Вопрос о применении флумазенила при передозировке бензодиазепинов остается спорным. Основной аргумент против его использования

состоит в том, что отравление бензодиазепинами редко приводит к серьезным осложнениям и смерти. Сторонники применения флумазенила утверждают, что он позволяет избежать ненужных методов диагностики. Показания к назначению флумазенила определяют после уточнения факторов риска у больных, находящихся в коме. К группе низкого риска относятся больные с угнетением ЦНС без нарушения основных физиологических показателей, неврологических функций, не принимавшие трициклические антидепрессанты (по данным анамнеза или ЭКГ), без эпилептических припадков и длительного приема бензодиазепинов в анамнезе. Все остальные больные относятся к группе высокого риска. У больных, входящих в группу низкого риска, флумазенил дает хорошие результаты, позволяя достичь пробуждения без развития побочных эффектов. У больных из группы высокого риска сознание часто восстанавливается не полностью, возможны эпилептические припадки. К сожалению, большинство больных с передозировкой бензодиазепинов попадают в группу высокого риска. Таким образом, в отдельных случаях назначение флумазенила может принести пользу, но применение его у всех больных не рекомендуется.

Побочные эффекты

Исследования на добровольцах показали безопасность флумазенила, в том числе при назначении после премедикации, однако возможность провоцирования эпилептических припадков у больных с бензодиазепиновой зависимостью, развития аритмий при одновременном приеме аритмогенных препаратов и возобновление действия бензодиазепинов через определенное время ограничивают его применение. Эти побочные эффекты нечасты, но всегда необходимо учитывать возможность их развития. Общепринятые рекомендации: 1) флумазенил не заменяет обычной интенсивной терапии; 2) до введения флумазенила необходимо устранить гипоксию и артериальную гипотонию; 3) флумазенил назначают в низкой дозе, при необходимости постепенно повышая ее; 4) флумазенил противопоказан при эпилептических припадках (в том числе в анамнезе) и мышечных подергиваниях, а также при передозировке трициклических антидепрессантов; 5) флумазенил должны применять только опытные специалисты. Возможно, что применение малых доз (< 1 мг) позволит заблокировать достаточное число бензодиазепиновых рецепторов и в то же время снизить риск абстинентного синдрома и эпилептических припадков.

Флумазенил противопоказан при передозировке препаратов, способных вызвать эпилептические припадки и аритмии, а также при приеме теофиллина, карбамазепина, хлоралгидрата, хлорохина и отравлении хлорзамещенными углеводородами. Флумазенил не применяют при подозрении на отравление трициклическими антидепрессантами на основании данных анамнеза, осмотра или изменений ЭКГ (расширение комплекса QRS или удлинение интервала QTc). Эпилеп-

тические припадки, вызванные флумазенилом, хорошо поддаются лечению бензодиазепинами (диазепамом или лоразепамом) в терапевтической дозе.

Способ применения и дозы

Наиболее целесообразно вводить флумазенил в/в медленно в дозе 0,1 мг/мин; при этом общая доза не должна превышать 1 мг. Действие бензодиазепинов может возобновиться через 20—120 мин, что нередко требует повторного введения флумазенила. После насыщающей дозы часто переходят на непрерывную в/в инфузию флумазенила в физиологическом растворе или глюкозе со скоростью 0,1—1,0 мг/ч, но эта схема не одобрена ФДА.

Лекарственные формы

Флумазенил выпускают в виде раствора с концентрацией 0,1 мг/мл, содержащего эфиры параоксибензойной кислоты, во флаконах по 5 и 10 мл.

3. Психоактивные вещества

Глава 73
Амфетамины

Собственно амфетамин принадлежит к фенилэтиламинам и представляет собой рацемическую смесь оптических изомеров β-фенилизопропиламина, или α-метилфенилэтиламина. Его название является акронимом, составленным из начальных букв элементов химической формулы: Альфа-МетилФенилЭТилАМИН. В результате добавления разнообразных радикалов к фенилэтиламину получаются амфетаминоподобные соединения, которые обычно относят к амфетаминам, хотя правильнее было бы называть их фенилэтиламинами. Первоначально амфетамины пытались использовать при депрессии, ожирении, недержании мочи, постэнцефалитическом паркинсонизме, коме и алкоголизме. Сейчас показаний для назначения амфетаминов значительно меньше: это нарколепсия, синдром дефицита внимания с гиперактивностью и ожирение. В лечебных целях используют метилфенидат, пемолин, фентермин, фендиметразин, амфетамин, дексамфетамин и метамфетамин.

В 1980-х гг. появились и стали популярными кустарно приготовленные наркотики, в частности метилендиоксиметамфетамин («экстази»). Это привело к принятию в США соответствующих поправок к «Закону о контролируемых веществах». Однако, несмотря на запрет, студенты и завсегдатаи вечеринок продолжали употреблять метилендиоксиметамфетамин, и в 1990-х гг. метамфетаминовая наркомания распространилась на большей части территории США. В настоящее время метамфетамин остается самым популярным из нелегально производимых наркотиков.

Фармакодинамика

Фармакологические эффекты амфетаминов сложны, но в их основе лежит главный механизм действия — увеличение высвобождения из пресинаптических окончаний биогенных аминов, в частности дофамина и норадреналина. В этих окончаниях биогенные амины содержатся как в аксоплазме, так и в пузырьках. Полагают, что в низких концентрациях амфетамины вызывают выход биогенных аминов из аксоплазмы (путем связывания с переносчиком, отвечающим за нейро-

нальный захват биогенных аминов, и поступления в аксоплазму в обмен на выход последних в синаптическую щель), а в высоких дозах, кроме того, в аксоплазму из пузырьков. Возможный механизм этого последнего эффекта состоит в следующем. Важную роль в накоплении и хранении биогенных аминов в пузырьках играет поддержание кислой среды внутри пузырьков. Проникшие в аксоплазму амфетамины проходят в пузырьки и, будучи слабыми основаниями, ощелачивают их содержимое. Вследствие этого биогенные амины выходят из пузырьков, а затем, посредством обратного транспорта, в синаптическую щель. Различие в действии отдельных амфетаминов связано с их высокой избирательностью по отношению к переносчикам разных биогенных аминов. Например, сродство метилендиоксиметамфетамина к переносчикам серотонина в 10 раз большее, чем к переносчикам дофамина и норадреналина, поэтому он в первую очередь обладает серотонинергическим действием. В связи с тем что амфетамины непосредственно взаимодействуют с переносчиками медиаторов, даже минимальное изменение их молекулы существенно влияет на профиль фармакологического действия.

Фармакокинетика

Амфетамины в большинстве своем липофильны, поэтому они легко преодолевают гематоэнцефалический барьер и проникают в мозг. По структуре амфетамины отличаются от катехоламинов тем, что у них нет катехолового кольца (бензольного кольца с гидроксильными группами в положениях 3 и 4), поэтому они устойчивы к воздействию катехол-О-метилтрансферазы. Добавление метильной группы в α-положении придает амфетаминам устойчивость к действию моноаминоксидазы, что увеличивает их биодоступность при приеме внутрь и удлиняет период действия.

Амфетамины элиминируются путем как печеночного метаболизма, так и почечной экскреции. Теоретически эффект амфетаминов должен быть более выраженным у лиц со сниженной активностью изофермента IID6 цитохрома P450, но на практике это бывает редко, так как амфетамины метаболизируются разными путями и вдобавок выводятся почками.

Клиническая картина

Эффекты амфетаминов в значительной степени обусловлены стимуляцией центральных и периферических адренорецепторов. Клинические проявления и осложнения часто неотличимы от тех, что возникают при употреблении кокаина, за исключением большей продолжительности действия амфетаминов (до 24 ч).

По сравнению с кокаином, амфетамины реже вызывают эпилептические припадки, нарушения ритма сердца и ишемию миокарда — видимо, потому, что эти осложнения обусловлены особой способностью

кокаина блокировать быстрые натриевые каналы и повышать свертываемость крови. Действие амфетаминов на сердечно-сосудистую систему проявляется, как правило, тахикардией и повышением АД. Однако амфетамины чаще, чем кокаин, вызывают психозы, что можно объяснить усилением выброса дофамина. Большинство случаев поступлений в приемные отделения лиц, употребляющих амфетамины, обусловлены нервно-психическими расстройствами. Такие больные тревожны, импульсивны, агрессивны, иногда в состоянии угрожающего жизни возбуждения. Часто наблюдаются психозы со зрительными и с тактильными галлюцинациями. К признакам возбуждения симпатической нервной системы помимо кардиологических нарушений относятся мидриаз, повышенное потоотделение и гипертермия. Смерть чаще всего наступает в результате гипертермии, нарушений ритма сердца и кровоизлияний в мозг. Тахикардия, повышение АД и спазм сосудов могут привести к ишемическому инсульту, инфаркту миокарда и другим осложнениям. Из-за возбуждения, повышенной двигательной активности и гипертермии могут развиться метаболический ацидоз и рабдомиолиз.

Одной из форм употребления амфетаминов являются так называемые «марафоны», когда, стремясь поддержать состояние подъема, наркоманы принимают новую дозу сразу по окончании действия предыдущей, причем из-за острого развития толерантности требуются все более высокие дозы. Продолжительность «марафона» может достигать нескольких дней или даже недель, часто без сна и почти без приема пищи. В таких случаях возможны острые психозы, сходные с параноидной шизофренией и способные привести к немотивированным убийствам или самоубийствам.

Из других расстройств характерными являются повторяющиеся действия — ощипывание кожи, бруксизм или хореоатетоидные движения. При длительном употреблении возможны кардиомиопатия и некротизирующий васкулит. Фенфлурамин и другие анорексанты могут вызвать легочную гипертензию и фиброз клапанов сердца.

В экспериментах на животных было показано, что длительное употребление амфетаминов, особенно метилендиоксиметамфетамина и его аналогов, приводит к истощению запасов дофамина и серотонина в нейрональных синапсах и необратимому разрушению нейронов.

Диагностика

В настоящее время нет достаточно специфичных методов определения амфетаминов. Качественный иммунологический анализ мочи на содержание амфетаминов позволяет определить наличие этих веществ, но при острой передозировке он бесполезен и, кроме того, часто дает ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Множество средств от насморка содержат вещества, близкие по строению к амфетаминам (например, псевдоэфедрин), способные давать перекрестные

реакции при иммунологическом анализе. Даже истинно положительный результат говорит лишь о том, что человек принимал какой-либо амфетамин в последние несколько дней. Иммунологические пробы не выявляют всех амфетаминов, что приводит к отрицательным результатам. Даже при проведении газовой хроматографии с масс-спектрометрией (исследование, которое признано эталонным методом для выявления лекарственных и наркотических веществ) неопытный исследователь может ошибочно принять за d-метамфетамин некоторые изомеры, например l-метамфетамин, присутствующий, в частности, в мазях и носовых карандашах от насморка.

Определяют содержание глюкозы, мочевины и электролитов в плазме. При нарушениях сознания у лиц, предположительно принимавших метилендиоксиметамфетамин, необходимо исключить гипонатриемию. Для исключения гиперкалиемии, токсического поражения и ишемии миокарда необходимо зарегистрировать ЭКГ и наладить ее мониторинг. В зависимости от клинической картины могут назначаться общий анализ крови, мочи, коагулограмма, рентгенография грудной клетки, КТ головы и люмбальная пункция.

Лечение

Общие принципы лечения больных с амфетаминовой интоксикацией приведены в табл. 73.1. Первичный осмотр больного, находящегося в состоянии возбуждения, должен включать исследование основных физиологических показателей и быстрое, но полное физикальное обследование. Часто при оценке основных физиологических показателей упускается измерение температуры. В то же время одним из частых и опасных проявлений наркотического делирия является гипертермия, способная быстро привести к смерти и потому требующая экстренных мер.

При возбуждении препаратами выбора служат бензодиазепины, так как они обладают широким терапевтическим диапазоном и предупреждают развитие эпилептических припадков. Бензодиазепины эффективны при делирии, вызванном острой передозировкой кокаина, амфетаминов и других психостимуляторов, а также обусловленном абстинентным синдромом на фоне отмены этанола, транквилизаторов и снотворных. Некоторые рекомендуют нейролептики, но мы считаем, что бензодиазепины столь же эффективны, но более безопасны.

Отдельные препараты

Метамфетамин

Метамфетамин известен среди наркоманов под названиями «мет», «мед», «метамфа», «порох» и др. По фармакологическим свойствам метамфетамин очень близок к амфетамину, но его действие на ЦНС сильнее. Из-за большого $T_{1/2}$ (19—34 ч) длительность действия метамфетамина может превышать 24 ч. В 1990-х гг. метамфетамин продавался в

Таблица 73.1. Лечение больных с амфетаминовой интоксикацией

Возбуждение	**Артериальная гипертония**
Бензодиазепины (можно использовать и при наличии сердечно-сосудистых расстройств): диазепам 10 мг (или иной препарат в эквивалентной дозе) в/в, повторное введение через короткий промежуток времени до купирования возбуждения (суммарная доза диазепама может быть более 100 мг)	В первую очередь устранение возбуждения Альфа-адреноблокаторы (фентоламин) Сосудорасширяющие средства (нитропруссид натрия, нитроглицерин)
Эпилептические припадки	**Бред или галлюцинации на фоне нарушения основных физиологических показателей**
Бензодиазепины Барбитураты Пропофол	При возбуждении — бензодиазепины
Гипертермия	**Бред или галлюцинации при нормальных физиологических показателях**
Наружное охлаждение Быстрое устранение возбуждения	Возможно назначение галоперидола или дроперидола (необходимо оценить соотношение пользы и риска)
Удаление отравляющего вещества из желудка	
Прием активированного угля	

мелкокристаллической форме, за что получил название «кристалл». По фармакологическим свойствам он не отличается от других форм метамфетамина.

Метамфетамин легко синтезировать, имея небольшой набор химикатов и минимум оборудования. Сырьем для его производства является эфедрин. В настоящее время в большинстве стран продажа псевдоэфедрина без рецепта запрещена и тщательно контролируется. В качестве реактива используется ацетат свинца, что может привести к свинцовому отравлению при употреблении наркотика кустарного производства.

Метилендиоксиметамфетамин

Для метилендиоксиметамфетамина наркоманы используют названия «экстази», «Е», «Ешка», «Адам», «Икс» и др. Близкие по строению вещества — метилендиоксиэтамфетамин («Ева») и метилендиоксиамфетамин, а также производные метилендиоксиметамфетамина, к которым относятся 4-бром-2,5-метоксифенилэтиламин, 2,4-диметокси-4-(n)-пропилтиофенилэтиламин и N-метил-1-(3,4-метилендиоксифенил)-2-бутанамин (табл. 73.2). Название «экстази» может использоваться для любого из этих наркотиков. Метилендиоксиметамфетамин продается

Таблица 73.2. Амфетамины

Амфетамин	Клинические характеристики
4-бром-2,5-диметоксиамфетамин	Сильнее мескалина. Продается нанесенным на бумагу, как ЛСД. Отсроченное начало действия, пик через 3—4 ч. Фантазии, измененное настроение в течение 10 ч, прекращение действия через 12—24 ч. Возбуждение, симпатомиметические эффекты
4-бром-2,5-метоксифенилэтиламин	Расслабление. Искажение ощущений. Возбуждение. Галлюцинации. Сильнее мескалина
Меткатинон (кат, джеф, эфедрон)	По галлюциногенному и симпатомиметическому действию сравним с метамфетамином
4-метил-2,5-диметоксиамфетамин	Узкий терапевтический диапазон. Эйфория, искажение восприятия. Галлюцинации, симпатомиметические эффекты
3,4-метилендиоксиамфетамин (MDA)	Повышенная эмпатия, эйфория. Возбуждение, бред, галлюцинации, смерть наступает от резко выраженных симпатомиметических эффектов
3,4-метилендиоксиэтамфетамин (MDEA, «Ева»)	Сравним по действию с метилендиоксиметамфетамином. Симпатомиметические эффекты
3,4-метилендиоксиметамфетамин (MDMA, «Адам», «экстази»)	Облегчает психотерапию. Эйфория, повышенная эмпатия. Тошнота, снижение аппетита. Тревога, бессонница. Симпатомиметические эффекты
Параметоксиамфетамин	Мощный галлюциноген. Выраженное психостимулирующее действие
2,4,5-триметоксиамфетамин	Идентичен мескалину

в виде разноцветных таблеток от 50 до 200 мг. Метилендиоксиметамфетамин и его аналоги называют эмпатогенами за их способность повышать эмпатию и общительность, вызывать эйфорию, состояние умиротворения. Люди, употребляющие метилендиоксимстамфетамин, описывают повышение сексуальности и чувства удовольствия, ощущение «расширения сознания» без утраты контроля. К негативным эффектам относят атаксию (пошатывание при ходьбе), неусидчивость, спутанность сознания, неспособность сконцентрироваться и нарушения па-

мяти. Метилендиоксиметамфетамин увеличивает высвобождение серотонина. В небольших дозах препарат не оказывает выраженного действия на симпатическую нервную систему. Однако при приеме значительной дозы развивается типичная клиническая картина передозировки амфетаминов, и смерть может наступить от обычных для этих веществ осложнений. Метилендиоксиметамфетамин повышает высвобождение АДГ, что приводит к гипонатриемии. У подростков, употребляющих метилендиоксиметамфетамин на дискотеках, гипонатриемия может оказаться особенно выраженной, так как они теряют много натрия с потом и пьют много жидкости. Серьезное последствие употребления метилендиоксиметамфетамина — долговременные осложнения со стороны головного мозга.

Кат, катинон и меткатинон

Кат — это свежие листья и побеги кустарника каты (Catha edulis, ката съедобная), самый распространенный наркотик в Восточной и Центральной Африке и некоторых областях Аравийского полуострова. Жители этих областей жуют листья и нежные побеги, иногда добавляют их в чай, часто употребляют на праздниках. Активный ингредиент свежих листьев — катинон (бензилкетоамфетамин). При хранении листьев катинон превращается в неактивный катин, поэтому высушенные листья в качестве наркотика не используют.

Меткатинон, метиловое производное катинона, синтезируется из эфедрина. По силе действия он сравним с метамфетамином. Меткатинон (другое название — эфедрон) в настоящее время остается широко распространенным в России, где продается под названием «кат» или «джеф».

Эфедрин

Эфедрин входит в состав средств от простуды, которые долгое время продавались без рецепта. Он является активным веществом китайского растения ма-хуан (семейства эфедровых), которое веками использовалось для лечения бронхиальной астмы. Эфедрин обладает меньшей активностью, чем амфетамин, но в сочетании с другими стимуляторами выброса катехоламинов или в большой дозе он может вызвать значительную интоксикацию. В настоящее время производные эфедры вытеснены растительными препаратами на основе померанца, которые содержат некоторое количество адренергических аминов, в том числе синефрин. Померанец имеет сходное с эфедрой фармакологическое и токсическое действие.

Глава 74
Кокаин

Историческая справка. Эпидемиология

Кокаин является естественным алкалоидом листьев коки (Erythroxylum coca) — кустарника, произрастающего в Колумбии, Перу, Боливии, на Антильских и Багамских островах и в Индонезии. Еще в VI веке среди жителей Перу было принято жевать листья коки во время праздников или религиозных обрядов. В XVII веке инки использовали слюну от пережеванных листьев для местного обезболивания при ритуальных трепанациях черепа. Европейцы мало знали о кокаине до 1884 г., когда он впервые начал использоваться в качестве местного анестетика при хирургических вмешательствах в офтальмологии. К 1887 г. было описано более 30 случаев тяжелого отравления кокаином, а к 1895 г. — как минимум 8 смертельных исходов.

В США до 1914 г. было разрешено использование кокаина в качестве средства, поднимающего настроение, а затем его применение было ограничено медицинскими целями. Но только в 1982 г. в США были опубликованы данные об инфаркте миокарда, вызванном употреблением кокаина. По недавним оценкам, 34 млн американцев употребляли кокаин хотя бы раз в жизни, а более 2 млн делают это регулярно.

Физико-химические свойства и фармакокинетика

Кокаина гидрохлорид обычно вдыхают через нос или наносят на другие слизистые, разводят в воде и вводят в виде инъекций или принимают внутрь, но для курения он не подходит, поскольку разлагается при нагревании. В процессе производства кокаина для курения (крэка) к растворенному в воде кокаина гидрохлориду добавляют бикарбонат натрия. Для получения кокаина-основания («чистого» кокаина) добавляют органический растворитель, экстрагируют кокаин в органическую фазу, после чего выпаривают.

Кокаин быстро всасывается при любом способе введения, но при вдыхании или приеме внутрь всасывание происходит медленнее (из-за сосудосуживающего эффекта) и пик действия наступает позже. Если при курении или в/в введении биодоступность достигает 90%, то при вдыхании — только 80%. В табл. 74.1 приведены характерные для разных путей введения кокаина значения начала и продолжительности действия.

После всасывания кокаин почти на 90% связывается с белками крови. Объем его распределения равен примерно 2,7 л/кг, а $T_{1/2}$ — около 1 ч. Кокаин метаболизируется различными путями с участием или без уча-

Таблица 74.1. Временны́е характеристики действия кокаина

Способ введения	Начало действия, мин	Максимум действия, мин	Продолжительность действия, мин
В/в	< 1	3—5	30—60
Вдыхание	1—5	20—30	60—120
Курение	< 1	3—5	30—60
Внутрь	30—60	60—90	Неизвестна

стия ферментов. Путем неферментативного гидролиза образуется основной метаболит кокаина — бензоилэкгонин. Именно его определяют при исследовании мочи на кокаин. Другой путь метаболизма, гидролиз псевдохолинэстеразой, возможно, определяет различия в индивидуальных реакциях на кокаин. При курении кокаина образуется метиловый эфир экгонина (метилэкгонин). Наконец, при взаимодействии этанола с кокаином происходит реакция трансэтерификации, в результате чего образуется бензоилэтилэкгонин (этилкокаин, кокаэтилен).

Патофизиология

Механизмы действия

Кокаин блокирует обратный захват биогенных аминов. Особенно выражено его действие в отношении серотонина и катехоламинов — дофамина, норадреналина и адреналина. Избыток дофамина вызывает психомоторное возбуждение, высвобождение адреналина из надпочечников приводит к развитию тахикардии, а норадреналина из симпатических нервов — к артериальной гипертонии. Серотонин является важным модулятором действия дофамина и играет роль в развитии пристрастия к кокаину, кокаиновой эйфории и эпилептических припадков. Кроме того, кокаин увеличивает концентрацию в клетках мозга возбуждающих аминокислот, что также вызывает возбуждение и эпилептические припадки.

Влияние на отдельные органы

Атерогенное действие, повышение свертываемости крови, ишемия миокарда

Употребление кокаина вызывает ишемию и инфаркты миокарда в молодом возрасте. Считается, что до 25% инфарктов миокарда в возрасте до 45 лет происходят вследствие кокаиновой зависимости. Кроме повышения потребности миокарда в кислороде и сужения сосудов, значительную роль играют атерогенное действие кокаина, повышение под его влиянием свертываемости крови и последствия сопутствующего употребления никотина.

Нарушения ритма сердца

Кокаин блокирует быстрые натриевые каналы кардиомиоцитов, ответственные за возникновение фазы 0 потенциала действия. Таким образом, кокаин обладает свойствами антиаритмического средства класса Ia. Одним из последствий блокады быстрых натриевых каналов является предрасположенность к полиморфным желудочковым тахикардиям и фибрилляции желудочков. Кокаин блокирует также калиевые каналы, что приводит к удлинению интервала QT и пируэтной тахикардии.

Легочные осложнения

Курение кокаина может стать причиной возникновения или обострения бронхиальной астмы. Бронхоспазм может быть вызван действием на дыхательные пути самого кокаина, примесей или горячего воздуха, а также, как показано в экспериментах на животных, метилэкгонина (см. выше), обладающего М-холиностимулирующим действием.

Клиническая картина

При кокаиновой интоксикации наблюдаются изменения основных физиологических показателей, характерные для адренергического синдрома: артериальная гипертония, тахикардия, тахипноэ и гипертермия. Экспериментальные и клинические наблюдения показывают, что наиболее опасным проявлением является гипертермия. Другие типичные для адренергического синдрома признаки — расширение зрачков, повышенное потоотделение и нервно-психические расстройства.

Из-за сужения сосудов, усиления свертывания крови и кровотечений, вызванных повышением напряжения сдвига в стенках сосудов, кокаин поражает практически все органы.

ЦНС

В низких дозах кокаин приводит к обострению чувств, повышению настроения и сексуальности и другим изменениям. Эти эффекты редко заставляют обращаться к врачу, поскольку именно ради них и употребляют кокаин. При увеличении дозы могут появиться возбуждение, агрессивное поведение, спутанность сознания, дезориентация и галлюцинации. Возможны двигательные нарушения, например острая дистония или хореоатетоз. После запойного употребления кокаина развивается «кокаиновая ломка», видимо, обусловленная истощением запасов дофамина. Больные жалуются на сонливость и ангедонию, однако при этом они бодрствуют и их когнитивные функции не страдают.

Кокаин может вызвать тяжелые осложнения со стороны ЦНС. Их следует исключать, если эпилептические припадки, кома, головная боль, очаговая неврологическая симптоматика или нарушения поведения сохраняются после того, как действие кокаина заведомо должно

было закончиться. Возможны субарахноидальные, внутрижелудочковые и внутримозговые кровоизлияния в любых отделах головного мозга. Спазм мозговых сосудов может привести как к преходящей ишемии мозга, так и к ишемическому инсульту. Спазм сосудов спинного мозга является причиной нарушений кровообращения в бассейне передней спинномозговой артерии, проявляющихся параличами.

Глаза, нос и глотка

Повышение симпатического тонуса приводит к мидриазу за счет сокращения дилататора зрачка, при этом реакция зрачков на свет сохраняется. Как и другие вещества, расширяющие зрачок, кокаин может стать причиной приступа острой закрытоугольной глаукомы. Спазм сосудов сетчатки может привести к односторонней или двусторонней потере зрения. Вследствие намеренного или случайного попадания кокаина в глаза повреждается поверхностный слой роговицы, что сопровождается болью и снижением остроты зрения. Из-за действия горячего дыма при курении крэка возникает мадароз — выпадение ресниц и бровей.

Постоянное употребление кокаина ведет к перфорации носовой перегородки. Ее причина — частые эпизоды ишемии при вдыхании кокаина, в результате которых часть ткани отмирает и отторгается. У курящих крэк наблюдаются отек Квинке и ожоги ротоглотки, видимо, из-за вдыхания горячего дыма.

Легкие

Описаны случаи пневмоторакса, пневмомедиастинума и пневмоперикарда при вдыхании кокаина и курении крэка. Эти осложнения обусловлены не столько токсическим действием кокаина, сколько повышением внутригрудного давления вследствие задержки дыхания.

Кокаин усугубляет бронхиальную астму и другие бронхоспастические состояния. У употребляющих кокаин часто наблюдаются свистящее дыхание и одышка. Причиной кашля и одышки является также геморрагический альвеолит, вызванный курением крэка. Наконец, спазм и последующий тромбоз легочной артерии или ее ветвей могут привести к инфаркту легкого.

Сердечно-сосудистая система

Частая жалоба, предъявляемая кокаиновыми наркоманами в приемных отделениях, — боль или неприятные ощущения в груди, хотя только у 5 % таких больных удается выявить биохимические изменения, подтверждающие поражение миокарда. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с поражениями легких и пищевода (см. выше), органов брюшной полости (см. ниже), повреждениями грудной стенки, расслаиванием аорты и коронарных сосудов и нарушениями ритма сердца. Каких-либо характерных симптомов, позволяющих на-

дежно отличить у таких больных поражения сердечно-сосудистой системы от поражений других систем, нет. Постоянное употребление кокаина может привести к дилатационной кардиомиопатии.

Органы брюшной полости

У кокаиновых наркоманов значительно повышен риск перфорации язвы. Спазм сосудов кишечника приводит к ишемическому колиту, который может проявляться болью в животе или наличием крови в кале. Постоянный или очень сильный однократный спазм сосудов с тромбозом или без него может привести к инфаркту кишечника. Признаки кишечной непроходимости, например рвота или вздутие живота, могут наблюдаться у наркокурьеров-глотателей (см. ниже). Реже встречаются инфаркты селезенки и почек.

Опорно-двигательная система

У кокаиновых наркоманов часто развивается рабдомиолиз. В отличие от большинства других случаев наркотического опьянения, при употреблении кокаина рабдомиолиз не обязательно бывает обусловлен психомоторным возбуждением: повреждение мышц может происходить вследствие спазма сосудов или прямого действия кокаина.

Беременность и роды

Употребление кокаина беременной может привести к преждевременной отслойке плаценты, признаком которой являются боль в животе и кровотечение из половых путей. Регулярное употребление кокаина приводит к внутриутробной задержке и неспецифическим порокам развития.

Диагностика

Кокаин и его основной метаболит бензоилэкгонин могут быть обнаружены в крови, моче, слюне, волосах и мекониии. Кокаин элиминируется уже через несколько часов после употребления, но бензоилэкгонин можно обнаружить в моче даже через 2—3 дня после употребления кокаина.

Чаще всего необходимость в проведении проб на кокаин возникает при случайном отравлении, а также при подозрении на жестокое обращение с ребенком. В этом случае лабораторное подтверждение необходимо для предъявления официального обвинения. Кроме того, анализ мочи на кокаин может быть полезным при обследовании наркокурьеров-глотателей, особенно если наркотик неизвестен. Если при первом обследовании результаты анализа отрицательны, а повторный анализ положителен, то это не только подтверждает факт проглатывания упаковки с наркотиком, но и указывает на нарушение целости этой упаковки, что может привести к угрожающему жизни отравлению. Наконец, тест на содержание кокаина в моче необходим, если

больной молодого возраста жалуется на боль в груди, а выяснить историю употребления наркотиков не удается.

При боли в груди, связанной с употреблением кокаина, ЭКГ недостаточно чувствительна и специфична, чтобы подтвердить или опровергнуть повреждение миокарда. Поэтому при подозрении на ишемию или инфаркт миокарда необходимо провести исследование крови на содержание маркеров некроза миокарда. Рентгенография грудной клетки помогает исключить другие причины боли в груди, в том числе выявить воздух под диафрагмой в случае перфорации желудка или кишечника.

Лечение

Поддерживающая и симптоматическая терапия

Как и при любом отравлении, в первую очередь необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей, стабильное дыхание и кровообращение. При проведении интубации трахеи следует учитывать, что кокаиновая интоксикация — относительное противопоказание к использованию в качестве миорелаксанта суксаметония хлорида. Во-первых, суксаметония хлорид усугубляет вызванную рабдомиолизом гиперкалиемию, что может привести к развитию угрожающих жизни нарушений ритма. Во-вторых, поскольку суксаметония хлорид и кокаин метаболизируются одним и тем же ферментом псевдохолинэстеразой, при их совместном применении возможно либо развитие чрезмерной миорелаксации, либо увеличение продолжительности кокаиновой интоксикации. При артериальной гипотонии целесообразно использовать инфузию физиологического раствора, поскольку это осложнение у данных больных часто бывает обусловлено потерей жидкости из-за повышенного потоотделения и гипертермии.

Важнейшим из угрожающих жизни нарушений является гипертермия, поэтому необходимо быстрое снижение температуры тела. Можно поместить пострадавшего в ванну с прохладной водой либо использовать обдувание увлажненным воздухом при помощи вентилятора. Жаропонижающие (парацетамол, салицилаты), средства, устраняющие дрожь (хлорпромазин или петидин), и дантролен не показаны — они малоэффективны и могут вызвать побочные эффекты.

При угнетении сознания проводят экспресс-анализ крови на содержание глюкозы либо эмпирически назначают гипертонический раствор глюкозы. Важнейшая цель терапии — устранение возбуждения. Для этого применяют бензодиазепины, причем с фармакокинетической точки зрения предпочтительнее использовать мидазолам и диазепам, чем лоразепам. Начинают с обычной дозы, при необходимости постепенно увеличивая ее. Например, при использовании диазепама начальная доза составляет 5—10 мг, введение можно повторять каждые 3—5 мин, при необходимости увеличивая дозу. Иногда необходимы очень высокие дозы бензодиазепинов (для диазепама — 1 мг/кг). Если

не удается купировать возбуждение при помощи бензодиазепинов, используют барбитураты короткого действия или пропофол. Фенотиазины и бутирофеноны противопоказаны.

Артериальная гипертония и тахикардия обычно уменьшаются по мере снижения температуры тела, восстановления ОЦК и уменьшения возбуждения. В тех случаях, когда артериальная гипертония и тахикардия сохраняются, категорически противопоказаны β-адреноблокаторы и α- и β-адреноблокаторы. Назначаются прямые вазодилататоры (например, нитроглицерин или нитропруссид натрия) или α-адреноблокаторы (например, фентоламин).

Удаление отравляющего вещества из ЖКТ

Большинство поступающих в приемные отделения кокаиновых наркоманов не нуждаются в удалении наркотика из ЖКТ. Однако есть особые ситуации, когда такое удаление обязательно, вплоть до хирургического вмешательства. Это касается наркокурьеров-глотателей и лиц, проглотивших наркотик, чтобы скрыть улики.

Специфическая терапия

Если после устранения возбуждения, нормализации температуры и регидратации сохраняются признаки ишемии органов, обусловленной спазмом сосудов, назначают сосудорасширяющие средства — например, фентоламин. Последний лучше вводить непосредственно прямо в артерию ишемизированного органа. Если такой возможности нет, фентоламин вводят в/в, при необходимости повторно, каждый раз увеличивая дозу на 1—2,5 мг до устранения симптомов или развития артериальной гипотонии.

Острая коронарная недостаточность

Для повышения доставки кислорода к сердцу применяют ингаляцию кислорода с высокой скоростью потока. В связи с антиагрегантным действием кокаина имеет смысл назначить аспирин. Кроме того, может оказаться полезным морфий, который уменьшает вызванный кокаином спазм сосудов и потому теоретически должен оказывать такое же благоприятное действие, как при ишемической болезни сердца. Нитроглицерин также расширяет суженные под воздействием кокаина коронарные сосуды (как нормальные, так и пораженные атеросклерозом), уменьшая боли в груди и другие симптомы. Однако клинические исследования показали, что при вызванной кокаином ишемии миокарда бензодиазепины не менее эффективны, чем нитроглицерин, или даже превосходят его.

У животных назначение β-адреноблокаторов при кокаиновой интоксикации увеличивало смертность. У человека они усиливают вызванный кокаином спазм коронарных сосудов и приводят к тяжелой артериальной гипертонии. Лабеталол при таком спазме также оказался

не эффективнее плацебо. Таким образом, при кокаиновой интоксикации β-адреноблокаторы абсолютно противопоказаны. При устойчивом спазме сосудов может быть показан фентоламин. Если развивается гемодинамически значимая тахикардия, можно назначить дилтиазем в возрастающих дозах вплоть до ее устранения, но только в тех случаях, когда тахикардия не является компенсаторной реакцией на низкий сердечный выброс вследствие поражения миокарда.

Данных об эффективности нефракционированного или низкомолекулярных гепаринов, блокаторов гликопротеида IIb/IIIa или клопидогреля нет. Решение о применении этих препаратов должно приниматься с учетом соотношения риска и пользы. При тромбозах может быть показан тромболизис, при этом необходимо учитывать АД, психический статус больного и риск расслаивания аорты. Данных о влиянии тромболизиса на смертность при кокаиновой интоксикации пока недостаточно, но он, бесспорно, способен восстанавливать проходимость сосудов. Тем не менее иногда предпочтительнее хирургическое восстановление кровотока, в частности потому, что причиной вызванных кокаином инфарктов нередко бывает не тромбоз, а спазм сосудов.

Нарушения ритма сердца

У большинства кокаиновых наркоманов, обращающихся за медицинской помощью, наблюдается синусовая тахикардия, которая проходит на фоне уменьшения возбуждения, нормализации температуры тела, восстановления ОЦК и просто со временем по мере элиминации кокаина. Однако возможны также наджелудочковые и желудочковые аритмии, которые иногда требуют специального лечения. При тахикардиях с широкими комплексами QRS, обусловленных блокадой быстрых натриевых каналов, применяют гипертонический раствор бикарбоната натрия (гл. А6), а при его неэффективности — лидокаин. Бета-адреноблокаторы и антиаритмические средства классов Ia и Ic абсолютно противопоказаны. Использование амиодарона при кокаиновой интоксикации изучено недостаточно, и он не может быть рекомендован. При фибрилляции предсердий и реципрокной тахикардии с узкими комплексами QRS предпочтительнее антагонисты кальция, например дилтиазем.

Госпитализация

При наличии типичных симптомов повышенного симпатического тонуса, разрешающихся спонтанно или на фоне обычной седативной терапии, и в отсутствие признаков поражения органов-мишеней больной может быть отпущен после короткого периода наблюдения. Если же имеются гипертермия, признаки рабдомиолиза или поражений других органов, обязательна госпитализация.

Тактика при боли в груди хорошо разработана и основана на обширном клиническом опыте. Если имеются клинические или электрокар-

диологические признаки ишемии или инфаркта миокарда, подтвержденные анализом крови на маркеры некроза миокарда, аритмии (кроме синусовой тахикардии), сердечная недостаточность или не купирующаяся боль в груди, необходима госпитализация. Больной может быть выписан, если боль прекратилась, ЭКГ нормализовалась и хотя бы один маркер некроза миокарда в образце крови, взятой по меньшей мере через 8 ч после начала болей, отрицателен. Всем больным должно быть рекомендовано лечение кокаиновой зависимости, поскольку дальнейшее употребление кокаина резко повышает риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Проглатывание кокаина с целью сокрытия

Иногда наркоманы проглатывают кокаин для сокрытия улик. Такие действия не планируются заранее, поэтому кокаин проглатывается без специальной упаковки и быстро начинает всасываться. Чувствитель-

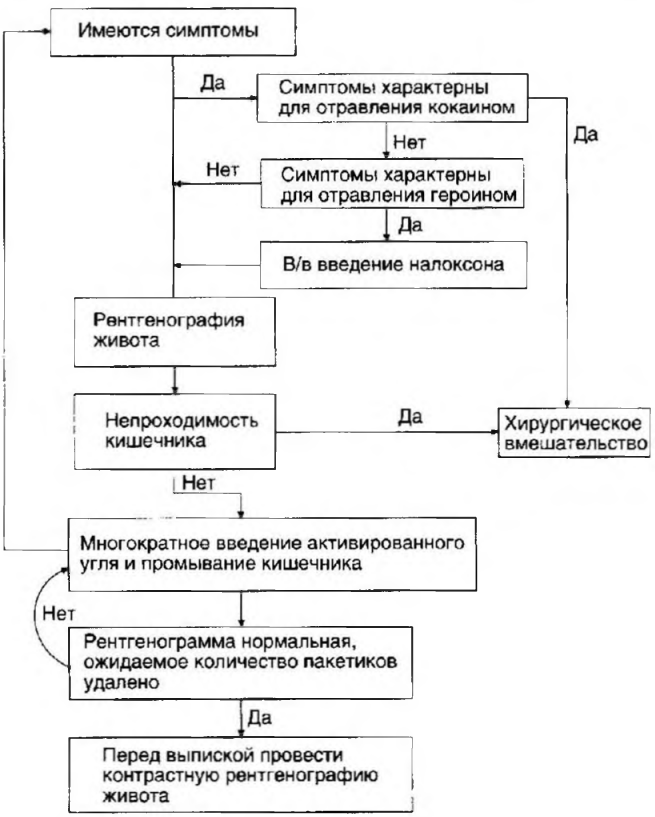


Рисунок 74.1. Алгоритм ведения наркокурьеров-глотателей.

ность и специфичность рентгенологического исследования в таких случаях низкие. В большинстве случаев достаточно многократного введения активированного угля, так как кокаин хорошо им адсорбируется. Если же, несмотря на это, развивается симптоматика кокаиновой интоксикации (как правило, в первые несколько часов после проглатывания наркотика), то лечение проводят, как описано выше.

Наркокурьеры-глотатели обычно проглатывают большое (иногда до 0,5—1 кг) количество кокаина, специально упакованного для контрабандной транспортировки. Если упаковка прорывается, то доза наркотика, поступающего в ЖКТ, намного превышает смертельную. Наличие признаков механической непроходимости кишечника или подозрение на повреждение упаковки наркотика являются абсолютными показаниями для хирургического вмешательства. В остальных случаях проводят обычное промывание кишечника (гл. А4). Возможно также однократное или многократное введение активированного угля. Наличие активированного угля в кишечнике, с одной стороны, может уменьшить интоксикацию в случае повреждения упаковки наркотика, с другой стороны, при необходимости срочной операции способно нанести вред из-за загрязнения брюшной полости. Проводят рентгенографию живота. Она может не дать правильных сведений о количестве проглоченных пакетиков, но тем не менее обычно все же выявляет их и позволяет судить об эффективности промывания кишечника. При отрицательных результатах обычной рентгенографии живота проводят рентгенографию или КТ с контрастированием. Однако и эти методы могут не выявить упаковок с наркотиком, поэтому в случае их отрицательных результатов подозреваемого следует наблюдать в течение 24 ч после исследования, позволяя ему принимать пищу. Общий алгоритм представлен на рис. 74.1.

Глава 75

Этанол

Историческая справка. Эпидемиология

Из всех веществ, вызывающих зависимость, этанол, или этиловый спирт, который часто называют просто алкоголем, является, вероятно, самым распространенным. Алкоголь употребляют подростки, взрослые, представители всех социальных слоев, что стоит обществу огромных финансовых и социальных затрат.

Этанол используют для изготовления не только спиртных напитков, но и множества лекарственных средств, где он содержится в качестве растворителя в концентрациях от 0,3 до 75%. Так, жидкость для полоскания рта может содержать до 75% этанола, а одеколон обычно состоит из этанола на 40—60%. При случайном употреблении, например, ребенком, эти продукты могут вызвать отравление. Нелегально производимый алкоголь (самогон) обычно вызывает отравление из-за содержащихся в нем метанола, свинца и мышьяка.

Алкогольные напитки помимо этанола и воды содержат различные добавки — вещества, придающие напитку специфический вкус, аромат и цвет. Считается, что похмелье связано именно с этими добавками.

В США алкоголизм является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности. Распространенность алкогольной зависимости в стране довольно постоянна, составляя около 6% для мужчин и 2% для женщин. Общие ежегодные затраты системы здравоохранения США, связанные с употреблением алкоголя, составляют 185 млрд долларов. Ежегодно от алкоголизма умирают более 200 тысяч американцев, что значительно превышает смертность от всех других наркоманий, вместе взятых. Алкоголь является ведущей причиной смерти людей в возрасте 15—45 лет. У лиц с низкой толерантностью к этанолу даже невысокая его концентрация в крови, около 20 мг% (4,35 ммоль/л), нарушает способность управлять автомобилем. При более высокой концентрации, 50 мг% (10,87 ммоль/л), наступает значительное расстройство координации движений и ориентации и появляются клинические признаки алкогольной интоксикации. В то же время у лиц с высокой толерантностью к этанолу признаков опьянения может не быть даже при концентрациях свыше 300 мг% (65,22 ммоль/л).

Фармакодинамика

Несмотря на то что этанол известен и изучается уже давно, специфические рецепторы этанола до сих пор не найдены, а механизм его действия, ведущего к интоксикации, остается предметом споров. По-види-

мому, основной эффект этанола состоит в усилении ингибирующего воздействия ГАМК на $ГАМК_А$-рецепторы и блокаде глутаматных NMDA-рецепторов. При алкоголизме глутаматергическая передача уменьшается, а антагонистическое действие глицина остается прежним, что приводит к компенсаторному увеличению числа NMDA-рецепторов и повышению высвобождения глутамата для поддержания нормального уровня возбуждения (глутамат — основной возбуждающий медиатор ЦНС). Это лежит в основе развития толерантности к этанолу. Резкое прекращение употребления алкоголя вызывает состояние перевозбуждения, что приводит к развитию алкогольного абстинентного синдрома и оказывает нейротоксическое действие (гл. 76).

Фармакокинетика

Этанол быстро всасывается из ЖКТ, причем около 20% — из желудка, а остальная часть — из тонкой кишки. При оптимальных для всасывания условиях уже через 60 мин всасывается 80—90% употребленной дозы, а наличие в желудке еды замедляет или уменьшает всасывание.

Этанол распределяется в тканях пропорционально содержанию в них воды. Уровень этанола в крови поддерживается благодаря обратной диффузии из тканей, которая возникает всякий раз, когда концентрация этанола в крови становится ниже тканевой. Этанол свободно проникает через плацентарный барьер, при этом концентрация его в крови плода сравнима с таковой в крови матери.

Основным ферментом, отвечающим за окисление этанола, является алкогольдегидрогеназа, содержащаяся в желудке и печени. Она окисляет этанол до ацетальдегида, который, в свою очередь, превращается в ацетат под воздействием НАД-зависимого фермента альдегиддегидрогеназы. Из-за полиморфизма гена, кодирующего синтез альдегиддегидрогеназы 2 типа в митохондриях, метаболизм ацетальдегида может быть снижен. Такая особенность часто встречается среди населения азиатских стран Тихоокеанского бассейна. Употребление коренными жителями этих стран даже небольшого количества алкоголя (0,2 г/кг) вызывает резкие приливы, выраженные сердечно-сосудистые расстройства и субъективный дискомфорт — состояние, похожее на антабусную реакцию (гл. 77). Облегчить симптоматику помогает прием НПВС (например, аспирина) и блокаторов гистаминовых H_1- и H_2-рецепторов.

Этанол более чем на 90% выводится печенью после ферментативного окисления, и только 5—10% его в неизмененном виде выводится почками, легкими и с потом. Этанол метаболизируется также изоферментом IIE1 цитохрома P450 (в микросомах эндоплазматического ретикулума) и каталазой (в пероксисомах гепатоцитов).

Насыщение алкогольдегидрогеназы происходит при относительно низком уровне этанола в крови, при этом элиминация этанола переключается с кинетики первого порядка на кинетику нулевого порядка. У взрослых средняя скорость метаболизма этанола составляет от 100—

125 мг/кг/ч у малопьющих до 175 мг/кг/ч у часто употребляющих алкоголь. Таким образом, в организме взрослого человека в среднем метаболизируется 7—10 г этанола в час, что приводит к снижению концентрации этанола в крови на 15—20 мг%/ч (3,26—4,35 ммоль/л/ч). При высокой толерантности изофермент ПЕ1 работает более активно, в результате скорость экскреции этанола увеличивается до 30 мг%/ч (6,52 ммоль/л/ч). Хотя средняя скорость экскреции этанола составляет около 20 мг%/ч (4,35 ммоль/л/ч), возможны довольно значительные индивидуальные колебания: стандартное отклонение составляет около 6 мг%/ч , или 1,3 ммоль/л/ч (табл. 75.1).

Взаимодействия с лекарственными средствами

Взаимодействия этанола с лекарственными средствами чаще всего обусловлены тем, что этанол вызывает повышение активности печеночных ферментов, метаболизирующих эти средства. Однократное употребление алкоголя может, напротив, замедлить метаболизм лекарственных средств из-за снижения активности печеночных ферментов или печеночного кровотока. Взаимодействие этанола и дисульфирама (антабуса) хорошо известно и может вызвать угрожающие жизни последствия (гл. 77).

Таблица 75.1. Основные физические и фармакологические свойства этанола

Молекулярная масса: 46

Удельный вес: 0,7939 (~ 0,8) г/мл

Объем распределения (V_p): 0,6 л/кг

Количество, ммоль = мг/46

Молярная концентрация, ммоль/л = мг%/4,6

Сывороточная концентрация, мг% = Доза (мг)/V_p (л/кг) × Масса тела (кг) × 10

Для человека весом 70 кг:

Доза	*Концентрация в крови*
10 мл/кг 10%	167 мг% (36,3 ммоль/л)
3 мл/кг 10%	50 мг% (10,87 ммоль/л)
1,5 мл/кг 10%	25 мг% (5,43 ммоль/л)
150 мл 40%	143 мг% (31,09 ммоль/л)
30 мл 40%	27 мг% (5,87 ммоль/л)

Концентрация в крови при приеме допустимого количества спиртного = 10,87—17,39 ммоль/л (50—80 мг%, или 0,05—0,08 г%)

Среднее снижение концентрации алкоголя в крови (фаза элиминации):

Непьющий взрослый: 3,26—4,35 ммоль/л/ч (15—20 мг%/ч, 100—125 мг/кг/ч)

Взрослый с высокой толерантностью: 6,52—8,7 ммоль/л/ч (30—40 мг%/ч, 175 мг/кг/ч)

Этанол усиливает седативное действие H_1-блокаторов, циклических антидепрессантов, фенотиазинов, наркотических анальгетиков и других снотворных и транквилизаторов, таких как бензодиазепины, барбитураты, глутетимид и хлоралгидрат. Кроме того, этанол усиливает эффект сосудорасширяющих и пероральных сахароиижающих средств и антиагрегантное действие аспирина.

Отдельные сообщения и ретроспективные исследования дают основание предполагать, что при постоянном употреблении этанола появляется предрасположенность к гепатотоксическому действию парацетамола (гл. 34), даже если последний употребляется в рекомендуемых производителем дозах не более 4 мг/сут. В клинических испытаниях этот факт пока не подтвержден.

Патофизиология

Метаболизм этанола с участием изофермента IIE1 приводит к образованию высокоактивных кислородных радикалов, в том числе гидроксиэтильных. Это усиливает свободнорадикальное окисление, повреждающее клетки печени. Кислородные радикалы запускают также перекисное окисление липидов, что приводит к образованию высоко реакционноспособных молекул малондиальдегида и 4-гидрокси-2-ноненаля. Они вступают в реакцию с белками или ацетальдегидом, образуя производные, которые способствуют развитию алкогольного поражения печени.

Окисление этанола создает избыток восстановительного потенциала в цитозоле в форме НАДН, при этом отношение $НАД^+$ к НАДН значительно уменьшается. От этого отношения, определяющего окислительно-восстановительный потенциал клетки, зависит ее способность к осуществлению окислительных процессов.

Клиническая картина

В малых дозах этанол оказывает избирательное, а в больших дозах — общее тормозящее действие на ЦНС. Вначале торможение охватывает корковые зоны мозга, отвечающие за высшие функции, что парадоксальным образом приводит к оживлению поведения и снижению самоконтроля и объясняется устранением контролирующего, тормозящего воздействия коры. Признаки легкого опьянения различны. Человек может быть оживленным, говорливым, несдержанным, эмоционально неустойчивым, излишне общительным или же не контролирующим себя, раздражительным, со склонностью к антисоциальным поступкам. При углублении опьянения происходит дальнейшее торможение и нарушение деятельности нейронов. Пьяный становится агрессивным, склонным к насилию, оскорблениям, речь его нечеткая, при этом может отмечаться спутанность сознания, дезориентация или сонливость. Тяжелое опьянение приводит к угнетению защитных дыхательных рефлексов, развивается кома и повышается риск смерти от остановки дыхания. Сте-

пень выраженности симптомов зависит от толерантности к алкоголю. Например, у непьющих взрослых кома часто развивается при концентрации этанола в крови выше 250 мг% (54,35 ммоль/л).

Алкогольную интоксикацию можно заподозрить по таким симптомам, как покраснение лица, потливость, тахикардия, снижение АД, гипотермия, гиповентиляция, расширение зрачков, нистагм, тошнота и рвота, дизартрия, нарушение координации движений, атаксия, нарушение сознания или кома. По наличию или отсутствию запаха алкоголя в выдыхаемом воздухе нельзя точно определить, пьян ли человек и принимал ли он недавно алкоголь. Диплопия, нарушения зрения и нистагм могут быть признаками как алкогольной интоксикации, так и энцефалопатии Вернике. Причинами гипотермии могут быть переохлаждение, плохое питание и вызванное этанолом расширение сосудов. Нарушение психического состояния также может объясняться рядом причин, к которым относятся алкогольная интоксикация, употребление токсичных спиртов, гипогликемия, передозировка лекарственных средств или наркотиков, синдром Вернике—Корсакова, черепно-мозговая травма, постиктальное (послеприпадочное) состояние, инфекция, внутричерепная гематома (острая или хроническая), печеночная энцефалопатия, нарушения электролитного или кислотно-щелочного равновесия или алкогольный абстинентный синдром.

Диагностика

В большинстве лечебных учреждений для определения содержания этанола в жидкостях организма используют иммунологический анализ или газовую хроматографию. Обычно для этой цели исследуют сыворотку, иногда — выдыхаемый воздух и слюну.

Исследование крови, назначаемое больным с алкогольной интоксикацией или алкогольным кетоацидозом, должно включать общий анализ крови, электролиты, АМК, креатинин, кетоновые тела, ацетон, липазу, ферменты печени, ПВ, аммиак, кальций и магний. У больных с метаболическим ацидозом с повышенным анионным интервалом необходимо определять кетоновые тела в моче и концентрацию сывороточного лактата (гл. 17 и 103). Высокий уровень ацетона в сыворотке может свидетельствовать об отравлении изопропиловым спиртом, тогда как повышение в сыворотке или моче уровня кетоновых тел скорее говорит об алкогольном или диабетическом кетоацидозе либо о кетозе, вызванном голоданием. Поскольку реакция с нитропруссидом выявляет в основном кетоновые тела (ацетон и ацетоуксусную кислоту), а не β-оксимасляную кислоту, анализ на содержание кетоновых тел в моче у больного с алкогольным кетоацидозом часто дает заниженные результаты.

Уже в первый анализ крови нужно включить определение концентрации этанола в крови. Больным в коме, у которых содержание этанола в крови меньше 300 мг% (65,22 ммоль/л), а также тем, у кого это со-

держание превышает 300 мг%, но состояние за время наблюдения не улучшилось, необходимо провести КТ головы, а затем, если это обосновано, — люмбальную пункцию.

Лечение

Любой больной, поступивший в приемное отделение с признаками остро изменившегося психического статуса, требует немедленного обследования для выявления и лечения состояний, причину которых можно устранить, например гипоксии, гипогликемии или передозировки опиоидов. Агрессивных, склонных к насилию больных необходимо ограничить, вначале физически, а затем при помощи лекарственных средств. Лечение должно быть направлено на восстановление и стабилизацию нарушенных физиологических показателей. Нужно провести оценку водно-электролитного баланса и принять меры по его восстановлению. Необходимо также учитывать возможность развития энцефалопатии Вернике.

В настоящее время нет эффективных лекарственных средств для уменьшения интоксикации или ускорения выведения этанола. У больных с тяжелым алкогольным отравлением, с дыхательной недостаточностью или находящихся в коме, эффективным средством для ускорения элиминации этанола является гемодиализ. Он может применяться как вспомогательное средство при симптоматическом лечении, однако назначается редко и столь же редко является необходимым.

Показания к госпитализации

Больного с неосложненной алкогольной интоксикацией можно выписать из приемного отделения после тщательного обследования, включающего консультацию психиатра и работников социальной службы. Если клинические признаки интоксикации сохраняются, выписывать больного нельзя. Исключение может быть сделано в тех случаях, когда дома больной будет под наблюдением ответственного, непьющего взрослого. В этом случае клиническое обследование важнее, чем определение концентрации этанола в крови. Показаниями для госпитализации являются сохраняющиеся нарушения основных физиологических показателей и психические нарушения, независимо от того, есть ли для них очевидная причина. Госпитализация необходима и в тех случаях, когда вместе с алкоголем больной принял высокие дозы других психоактивных веществ или есть сопутствующая тяжелая травма, выраженный алкогольный абстинентный синдром, серьезные сопутствующие заболевания, такие как панкреатит или желудочно-кишечное кровотечение.

Алкогольная гипогликемия

Считается, что гипогликемия при употреблении алкоголя возникает из-за того, что в процессе метаболизма этанола создается низкий окис-

лительно-восстановительный потенциал в клетках. Обычно гипогликемия возникает при снижении калорийности питания и истощении запасов гликогена в печени, например после ночного голодания. У детей запасы гликогена меньше, поэтому развитие гипогликемии более вероятно.

Больные с алкогольной гипогликемией обычно поступают с нарушением сознания через 2—10 ч после употребления алкоголя. При обследовании обнаруживаются гипотермия и тахипноэ. При лабораторном исследовании кроме гипогликемии выявляются этанол в крови, кетонурия без глюкозурии и небольшой ацидоз. Лечение алкогольной гипогликемии такое же, как при гипогликемии другой этиологии (гл. 48).

Алкогольный кетоацидоз

Развитие алкогольного кетоацидоза происходит в результате сочетания внешних и внутренних факторов, порой не связанных друг с другом. Нормальной реакцией организма на голодание и истощение запасов гликогена печени является превращение аминокислот в пируват. Низкий окислительно-восстановительный потенциал в клетках способствует превращению пирувата в лактат, тем самым не позволяя ему стать субстратом для глюконеогенеза. В ответ организм мобилизует альтернативный источник энергии, жировую ткань, и повышает метаболизм жирных кислот. Это приводит к образованию ацетоуксусной кислоты. Бóльшая ее часть вследствие низкого окислительно-восстановительного потенциала превращается в β-гидроксимасляную кислоту.

Диагноз алкогольного кетоацидоза устанавливают методом исключения. Обычно он развивается у больных алкоголизмом после нескольких суток запойного пьянства, во время которого они очень мало едят. Такие больные могут выглядеть довольно тяжелыми из-за обезвоживания, тахипноэ, тахикардии и артериальной гипотонии.

Концентрация этанола в крови часто низкая или неопределяемая, поскольку алкогольный кетоацидоз обычно развивается уже после окончания запоя. Признаки алкогольного кетоацидоза — метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом, не обусловленным повышением сывороточной концентрации лактата. Уровень глюкозы в крови может быть низким или немного повышенным.

Лечение начинают с восстановления ОЦК путем инфузии солевых растворов и глюкозы и введения тиамина. Другие витаминные смеси, калий и магний назначают с учетом индивидуальных особенностей. Инсулин и бикарбонат натрия обычно не нужны.

Алкоголизм

Алкоголизм — хроническое прогрессирующее заболевание, для которого характерны повышение толерантности к этанолу и физическая зависимость от него, а также патологические изменения внутренних органов. Алкоголизм является многофакторным расстройством с наслед-

ственной предрасположенностью. Всякий раз, когда в приемное отделение поступает больной с необъяснимой травмой, эпилептическими припадками или неадекватным поведением, необходимо иметь в виду возможность алкоголизма. При физикальном обследовании обнаруживаются характерные симптомы: покраснение лица, увеличение околоушных слюнных желез, гинекомастия, кардиомиопатия, гепатомегалия, «малые» признаки цирроза печени, атрофия яичек, покраснение ладоней, контрактуры Дюпюитрена, полинейропатия, дефицит массы тела и рецидивирующие инфекции.

Очевидно, что лечение алкоголизма должно начинаться на ранних стадиях, а для своевременного его выявления необходим надежный метод массового обследования. Попытки создания такого метода привели к разработке таких диагностических опросников, как Мичиганский тест на алкоголизм и опросник CAGE. Они делают акцент на социальных аспектах и поведенческих расстройствах много пьющих людей. Выяснить уже в приемном отделении, насколько изменилось физическое и психологическое состояние больного, не менее важно, чем узнать, сколько он пьет ежедневно.

Алкоголизм — тяжелое заболевание с серьезными последствиями как для здоровья каждого больного, так и для экономики страны в целом. Тем не менее он диагностируется недостаточно, а лечение его по-прежнему остается трудной задачей. Существуют различные программы лечения алкоголизма, включающие психосоциальные воздействия, медикаментозное лечение или и то, и другое. Налтрексон снижает частоту выпивок и запоев, однако не помогает полному воздержанию от алкоголя. Акампрозат снижает частоту выпивок, но его эффективность с точки зрения полного отказа от алкоголя недостаточно ясна, то же касается и дисульфирама. Данные об использовании серотонинергических препаратов недостаточны и не слишком оптимистичны. С другой стороны, весьма успешным может быть немедикаментозное лечение алкоголизма. По данным нескольких исследований и опроса членов общества «Анонимные алкоголики», участие в программах этого общества приводит к излечению (по крайней мере, кратковременному) 40—80% больных.

Глава А22

Тиамина гидрохлорид



Биохимия

Тиамин (витамин B_1) — водорастворимый витамин, необходимый для выработки и использования клеточной энергии. Тиамина дифосфат, активная форма тиамина, является коферментом пируватдегидрогеназного комплекса и ускоряет превращение пирувата в ацетил-КоА (рис. 13.1). Этот процесс связывает анаэробный гликолиз с циклом Кребса, в котором аэробный распад каждого моля глюкозы дает 36 молей АТФ. Кроме того, тиамин служит кофактором α-кетоглутарат-дегидрогеназы (фермента цикла Кребса) и транскетолазы (фермента пентозофосфатного пути, в котором образуется НАДФН, используемый в восстановительном биосинтезе).

Потребность в тиамине определяется калорийностью пищи и энергозатратами, минимальная потребность составляет 0,5 мг/ккал/сут. Источником тиамина служат субпродукты, дрожжи, яйца, зелень. Выпускается тиамин в виде гидрохлорида.

Фармакологические свойства

Тиамин хорошо всасывается в ЖКТ. Его биодоступность снижается при хронических заболеваниях печени, дефиците фолиевой кислоты, стеаторее и других заболеваниях, сопровождающихся нарушением всасывания. У больных алкоголизмом нарушение всасывания тиамина особенно опасно. Тиамин преимущественно выводится почками с участием как клубочковой фильтрации, так и канальцевой секреции и канальцевой реабсорбции.

Дефицит тиамина

Патофизиология

В эксперименте уже через 10 сут после перевода на бедную тиамином дисту у животных появлялись симптомы энцефалопатии. Отмечались признаки повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера, выход в ткани альбумина и кровоизлияния в сосцевидные тела, как у человека при энцефалопатии Вернике.

Некоторые механизмы развития неврологических нарушений при дефиците тиамина были установлены в опытах на животных. Выяснилось, что в пораженных отделах мозга повышается концентрация глу-

тамата, а затем лактата, причем последний процесс можно приостановить введением антагониста кальция никардипина. Это говорит о том, что значительную роль в развитии энцефалопатии при дефиците тиамина играет нарушение транспорта кальция, вызванное возбуждающими аминокислотами. В других экспериментах было показано, что причиной повреждения нервной ткани является также свободнорадикальное окисление и перекисное окисление липидов.

Клиническая картина

При полном отсутствии тиамина в пище клинические проявления его дефицита обычно развиваются в течение 2—3 нед, хотя первый признак, тахикардия, может появиться уже через 9 сут. Существуют два синдрома дефицита тиамина: влажная форма бери-бери с поражением сердечно-сосудистой системы и сухая форма бери-бери с поражением нервной системы, или синдром Вернике—Корсакова. Иногда наблюдаются оба синдрома с преобладанием одного из них. К неврологическим нарушениям предрасполагают генетически обусловленное снижение активности транскетолазы в сочетании с низкой физической активностью и низкоуглеводной диетой. Напротив, богатая углеводами диета и повышенная физическая активность чаще приводят к развитию сердечно-сосудистой формы заболевания.

Влажная форма бери-бери проявляется сердечной недостаточностью с высоким сердечным выбросом, вызванной расширением периферических сосудов и артериовенозным сбросом крови. Больные жалуются на утомляемость, непереносимость физической нагрузки, одышку, отеки. Для энцефалопатии Вернике характерна классическая триада симптомов, в которую входят глазодвигательные нарушения, атаксия и спутанность сознания. Другие проявления включают гипотермию и отсутствие сухожильных рефлексов. Часто энцефалопатии Вернике сопутствует корсаковский психоз — необратимое расстройство когнитивных функций с нарушением кратковременной памяти и конфабуляциями. Смертность при энцефалопатии Вернике составляет 10—20%, у 80% выживших развивается корсаковский психоз.

Группы риска

Дефицит тиамина лучше всего распознается и наиболее подробно описан у больных алкоголизмом, важным источником энергии для которых является этанол. В литературе описан дефицит тиамина у заключенных, у больных в послеоперационном периоде, при неукротимой рвоте беременных или нервной анорексии, у больных, получающих парентеральное питание, у страдающих СПИДом, при злокачественных опухолях, у стариков, живущих в домах престарелых, у больных с врожденной сердечной недостаточностью, принимающих фуросемид, а также при лечении гемодиализом.

Показания

Тиамина гидрохлорид эффективен как для лечения энцефалопатии Вернике, так и для предупреждения ее возможного развития. Поскольку риск энцефалопатии Вернике и смертность от нее очень высоки, а лечение безопасно и недорого, тиамина гидрохлорид всегда следует включать в начальную терапию: 1) больным, получающим глюкозу; 2) больным с нарушениями сознания; 3) поступающим с подозрением на алкоголизм или с истощением.

Способ применения и дозы

Начинают с парентерального (в/м или в/в) введения 100 мг тиамина гидрохлорида. Прием препарата внутрь нежелателен из-за возможного нарушения всасывания. Некоторые симптомы, например офтальмоплегия, могут исчезнуть после введения уже 2 мг тиамина, тогда как другие неврологические и сердечно-сосудистые проявления дефицита тиамина требуют большей дозы и продолжительности лечения, а иногда и не поддаются терапии. Хотя по литературным данным 100 мг/сут тиамина считается достаточной дозой, последние исследования показали, что при назначении 200 мг/сут может достигаться лучшее восстановление когнитивных функций. При упорных неврологических расстройствах в первые 12 ч вводили до 1000 мг тиамина гидрохлорида.

Еще одним показанием к назначению тиамина является отравление этиленгликолем. Это обусловлено тем, что один из путей распада гликоксиловой кислоты (метаболита этиленгликоля) связан с ее превращением в α-гидрокси-β-кетоадипиновую кислоту под действием тиамин- и магнийзависимого фермента гликоксилаткарболигазы.

Тиамин необходим также больным с сердечной недостаточностью, длительно получающим диуретики. В одном исследовании было показано, что назначение таким больным тиамина гидрохлорида в дозе 200 мг/сут через 7 нед приводило к увеличению фракции выброса на 22%.

Побочные эффекты

Осложнения при парентеральном введении, в частности анафилактические реакции, крайне редки. Для оценки безопасности тиамина было проведено клиническое исследование, в котором 1000 больных получали парентерально до 500 мг тиамина без серьезных осложнений.

Употребление при беременности

По классификации лекарственных средств, применяемых во время беременности (ФДА), тиамина гидрохлорид относится к категории А. Он считается безопасным и для употребления кормящими.

Лекарственные формы

Тиамина гидрохлорид для в/м и в/в применения выпускается многими производителями, как правило, в концентрации 50 или 100 мг/мл.

Глава 76

Алкогольный абстинентный синдром

Хорошо известно, что при алкоголизме часто развиваются психомоторное возбуждение и делирий, однако до 1950-х гг. оставалось неясным, являются ли причиной этого употребление алкоголя, прекращение его приема или сопутствующие психологические расстройства. В настоящее время показано, что эти осложнения обусловлены алкогольным абстинентным синдромом — тяжелым и распространенным состоянием как у госпитализированных, так и у амбулаторных больных.

Клиническая картина

В «Руководстве по диагностике и статистике психических болезней» (DSM-IV) алкогольный абстинентный синдром определяется как состояние, развивающееся через несколько часов или суток после прекращения интенсивного и длительного употребления алкоголя и характеризующееся двумя или более симптомами, перечисленными в табл. 76.1; эти симптомы не должны быть вызваны другим органическим заболеванием. Алкогольный абстинентный синдром классифи-

Таблица 76.1. Диагностические критерии алкогольного абстинентного синдрома по DSM-IV

А. Прекращение или значительное уменьшение употребления алкоголя после интенсивного и длительного употребления.

Б. Два или более из следующих симптомов, появившихся в течение нескольких часов или суток после прекращения употребления алкоголя, описанного в критерии А:

1. Вегетативные нарушения (например, повышенное потоотделение или учащение пульса до 100 мин$^{-1}$ и более)
2. Выраженный тремор рук
3. Бессонница
4. Тошнота или рвота
5. Преходящие зрительные, тактильные или слуховые иллюзии или галлюцинации
6. Психомоторное возбуждение
7. Тревога
8. Большие эпилептические припадки

В. Симптомы, описанные в критерии Б, значительно ухудшают самочувствие или вызывают нарушение социальной, профессиональной или других важных сфер жизнедеятельности.

Г. Симптомы не обусловлены иным расстройством, в том числе психическим

цируют по времени развития (ранний или поздний) и по тяжести (осложненный или неосложненный), хотя полностью подходящих и общепринятых критериев для различения этих вариантов нет. Кроме того, течение алкогольного абстинентного синдрома, в том числе последовательность его стадий, может значительно различаться у разных больных. Некоторые больные алкоголизмом вообще не испытывают симптомов отмены после прекращения употребления спиртного. Тяжесть состояния во многом определяется субъективными факторами, поэтому мы считаем, что ее нельзя оценивать только исходя из наличия тех или иных синдромов (например, алкогольного делирия).

Ранний неосложненный абстинентный синдром

Алкогольный абстинентный синдром начинается уже через 6 ч после прекращения употребления алкоголя. Для его начала характерны вегетативные реакции (тахикардия, тремор, артериальная гипертония) и психомоторное возбуждение. Эти симптомы неприятны для больного, но не опасны. С этих проявлений в большинстве случаев, хотя и не всегда, начинаются и тяжелые формы алкогольного абстинентного синдрома. На этой стадии симптомы легко устраняются приемом этанола, что и делают ежедневно большинство страдающих алкоголизмом.

Алкогольный галлюциноз

Галлюцинации бывают примерно у 25% больных с алкогольным абстинентным синдромом, а у части из них развивается алкогольный галлюциноз — состояние, проявляющееся постоянными галлюцинациями, преимущественно тактильными или зрительными. В отличие от алкогольного делирия, галлюциноз протекает на фоне ясного сознания.

Абстинентные эпилептические припадки

Эпилептические припадки наблюдаются примерно у 10% больных с алкогольным абстинентным синдромом, причем часто они бывают первым его признаком. Примерно у 40% больных припадки единичные, а у 3% развивается эпилептический статус. Абстинентные припадки обычно генерализованные тонико-клонические, кратковременные, с коротким постиктальным периодом. Они могут развиваться в отсутствие других признаков алкогольного абстинентного синдрома. Из-за быстрого восстановления и нормального психического состояния больного после припадка серьезность припадков при алкогольном абстинентном синдроме недооценивают. Тем не менее примерно у трети больных с алкогольным делирием его развитию предшествовали единичные абстинентные припадки.

Алкогольный делирий

Алкогольный делирий (белая горячка) — самое тяжелое осложнение алкогольного абстинентного синдрома. Как правило, он начинается

через 48—96 ч после прекращения запоя. Многие проявления алкогольного делирия — тремор, вегетативные расстройства (тахикардия и артериальная гипертония) и психомоторное возбуждение — те же, что при раннем неосложненном алкогольном абстинентном синдроме, хотя и более выражены. В отличие от алкогольного абстинентного синдрома, при алкогольном делирии, по определению DSM-IV, наблюдаются: 1) расстройство сознания со снижением способности переключать или сосредоточивать внимание, спутанностью, с делирием и психозом или 2) нарушения когнитивных функций (снижение памяти, дезориентация, нарушения речи) или восприятия, которые не могут быть объяснены уже имеющейся или развивающейся деменцией. Если ранний неосложненный алкогольный абстинентный синдром проходит через 3—5 сут, то алкогольный делирий может длиться до 2 нед.

Патофизиология

В основе клинических проявлений алкогольного абстинентного синдрома лежит изменение медиаторной передачи при постоянном употреблении алкоголя. Постоянная стимуляция этанолом рецепторов ГАМК ведет к уменьшению числа этих рецепторов. В результате даже на фоне такой концентрации этанола в мозге, которая в норме оказывает седативный эффект, уровень сознания остается прежним и развивается толерантность — для достижения эйфории требуется дополнительный прием алкоголя. Это, в свою очередь, приводит к дополнительному снижению числа рецепторов ГАМК. С глутаматными NMDA-рецепторами происходят обратные процессы. Как следствие, прекращение употребления алкоголя приводит к снижению тормозных ГАМК-ергических воздействий и повышению возбуждающих глутаматергических воздействий. Клинически это проявляется вегетативными расстройствами и психомоторным возбуждением.

Предрасполагающие факторы и прогностические показатели

Риск алкогольного абстинентного синдрома наиболее высок у лиц, у которых он уже возникал или имеется в семейном анамнезе. Один из наиболее часто используемых методов определения тяжести алкогольного абстинентного синдрома — шкала оценки тяжести алкогольного абстинентного синдрома CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised).

Было предпринято множество попыток найти биохимические факторы, предрасполагающие к развитию или способствующие более тяжелому течению алкогольного абстинентного синдрома. Если у больного с алкогольным абстинентным синдромом повышена концентрация этанола в крови, то этот синдром, как правило, протекает тяжелее.

Лечение

Абстинентные припадки

Эти припадки, как правило, проходят самопроизвольно. Если этого не происходит, препаратами выбора являются бензодиазепины. Фенитоин не способствует ни предупреждению, ни купированию припадков — видимо, из-за того, что не влияет на ГАМКергическую и глутаматергическую передачу, играющую главную роль в возникновении алкогольных абстинентных припадков. С другой стороны, фенитоин при припадках у больных алкоголизмом может быть эффективным, если эти припадки возникают на фоне абстинентного синдрома неалкогольного генеза или имеется эпилепсия в анамнезе.

Алкогольный абстинентный синдром

На начальных стадиях абстинентного синдрома больные часто самостоятельно принимают алкоголь, что приводит к улучшению состояния. Из тех, кто обращается за медицинской помощью, многим достаточно амбулаторного лечения. Другие нуждаются в госпитализации в центр отравлений или обычную клинику в зависимости от тяжести абстинентного синдрома и сопутствующих заболеваний.

Вначале необходимо тщательное обследование для выявления сопутствующих соматических и психических расстройств или интоксикаций. При подозрении на травмы и инфекции ЦНС показаны КТ и люмбальная пункция. При нарушениях сознания или лихорадке антибиотики назначают до проведения люмбальной пункции. Всем больным вводят тиамин для предупреждения энцефалопатии Вернике.

В начальных стадиях или при умеренно выраженном абстинентном синдроме обычно помогают бензодиазепины. Их можно назначить внутрь, хотя действеннее в/в введение в возрастающих дозах до достижения эффекта. В/в введение диазепама позволяет наиболее быстро достичь эффекта, что снижает риск передозировки с чрезмерным седативным действием. Напротив, максимальный эффект лоразепама развивается примерно через 10—20 мин после в/в введения, в связи с чем иногда этот препарат ошибочно вводят повторно еще до того, как подействовала первая доза. Если в/в введение невозможно, можно назначить мидазолам в/м, хотя в этом случае он поступает в кровь медленнее. Из-за лучших фармакокинетических свойств и простоты применения предпочтительнее начинать лечение с бензодиазепинов, а не с барбитуратов, хотя существенного различия между ними в отношении продолжительности делирия и смертности не выявлено.

При алкогольном делирии начинают с в/в введения бензодиазепинов в нарастающих дозах до достижения седативного эффекта. Цель лечения — уменьшение возбуждения при сохранении самостоятельного дыхания и основных физиологических показателей. Режим введения диазепама надо подобрать так, чтобы по мере стихания симптомов

снижалась и концентрация в крови как самого диазепама, так и его активного метаболита десметилдиазепама с соответствующим уменьшением седативного эффекта. В многочисленных исследованиях показано, что подбирать дозы бензодиазепинов лучше на основании симптоматики, а не в соответствии с какими-либо стандартными схемами. Нужно заметить, что в этих исследованиях симптоматика оценивалась по шкале CIWA-Ar (обычно дополнительные дозы бензодиазепинов назначались при количестве баллов > 8), что говорит о важности использования стандартных шкал.

Резистентный алкогольный абстинентный синдром и алкогольный делирий

Для достижения и поддержания седативного эффекта иногда требуются очень высокие дозы бензодиазепинов — до 2600 мг диазепама в первые 24 ч лечения. Такие больные должны находиться под постоянным наблюдением или в БИТ. Тактика зависит от нескольких факторов, в том числе и возможности госпитализации в БИТ. В условиях БИТ мы рекомендуем продолжать вводить бензодиазепины, несмотря на их кажущуюся неэффективность. Обычно в таких случаях при струйном в/в введении от 10 до 100 мг диазепама седативный эффект наступает, но бывает кратковременным. В обычных отделениях возможности повторного в/в введения диазепама ограничены, поэтому лучше использовать другие препараты — например, фенобарбитал в дозе до 130 мг в/в в сочетании с бензодиазепином. Необходимо помнить, что действие фенобарбитала начинается примерно через 20—40 мин, и во избежание передозировки не спешить с повторными введениями. Пропофол действует быстро, но его дозу подобрать сложнее.

Этанол

Достоверных данных о применении этанола внутрь и в/в для лечения госпитализированных больных с алкогольным абстинентным синдромом или алкогольным делирием мало. Этот метод лучше не использовать, так как он чреват серьезными осложнениями, а определить безопасный режим введения этанола сложно.

Антиадренергические средства

В рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях было установлено, что β-адреноблокаторы и клонидин снижают АД и ЧСС. Однако эти препараты действуют лишь симптоматически, поэтому в качестве монотерапии их рекомендовать нельзя.

Магний

Соли магния показаны только при электролитных нарушениях.

Глава 77

Дисульфирам и антабусная реакция

Дисульфирам (тетраэтилтиурама дисульфид) и сходные по строению вещества используются как катализаторы при вулканизации резины (добавлении к ней серы). В начале 1990-х гг. у рабочих, контактировавших с дисульфирамом, была отмечена непереносимость алкоголя. Это открытие дало начало использованию дисульфирама для лечения алкоголизма. Он и сейчас широко используется, хотя его эффективность спорна. Токсические эффекты дисульфирама могут проявляться при его взаимодействии с этанолом (так называемая антабусная реакция, от коммерческого названия дисульфирама — «Антабус»), при острой передозировке и при длительном применении.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Дисульфирам хорошо растворяется в жирах и почти не растворяется в воде. Попадая в организм, препарат всасывается в неизмененном виде или превращается в кислой среде желудка в диэтилдитиокарбаминовую кислоту (диэтилдитиокарбамат). Последняя в кислой среде также нестабильна и поэтому либо быстро всасывается, либо самопроизвольно разлагается до сероуглерода и диэтиламина, либо образует комплекс с медью — бис(диэтилдитиокарбамат) меди. Около 70—90% принятого в терапевтической дозе дисульфирама всасывается именно в виде этого комплекса. При приеме 250 мг дисульфирама его максимальная сывороточная концентрация достигается через 8—10 ч. Как дисульфирам, так и его метаболиты имеют высокое сродство к белкам плазмы.

При приеме 250 мг дисульфирама $T_{1/2}$ самого препарата, диэтилдитиокарбамата и сероуглерода составляют соответственно 7,3 ± 1,5 ч, 15,5 ± 4,5 ч и 8,9 ± 1,4 ч.

АНТАБУСНАЯ РЕАКЦИЯ

Патофизиология

Этанол метаболизируется алкогольдегидрогеназой до ацетальдегида, который обычно быстро превращается в ацетат под действием альде-

гиддегидрогеназы. Дисульфирам и его метаболиты ингибируют альдегиддегидрогеназу, что приводит к увеличению концентрации ацетальдегида в 5—10 раз. Механизм действия дисульфирама на альдегиддегидрогеназу неясен; возможно, он обусловлен образованием внутренних связей между атомами серы или конкуренцией с НАД. Вещества, структурно сходные с дисульфирамом, такие как сероуглерод, тетраметилтиурамдисульфид (тирам) и тетраметилтиураммоносульфид, вызывают похожие реакции при взаимодействии с этанолом. Другие вещества с подобным действием перечислены в табл. 77.1.

Время, в течение которого сохраняется ингибирование альдегиддегидрогеназы, отчасти зависит от дозы дисульфирама. При приеме 500 мг дисульфирама это время достигает 4 сут, при приеме 1000 мг — 6 сут, а при приеме 1500 мг — 8 сут.

Таким образом, антабусная реакция обусловлена накоплением ацетальдегида. Сходные симптомы развиваются и при в/в введении ацетальдегида. Кроме прямого эффекта, ацетальдегид увеличивает высвобождение гистамина, что усиливает токсическое действие.

Таблица 77.1. Вещества, вызывающие антабусную реакцию при взаимодействии с этанолом

- Антимикробные средства
  - Гризеофульвин
  - Латамоксеф
  - Метронидазол
  - Нитрофурантоин
  - Триметоприм/сульфаметоксазол
  - Хлорамфеникол
  - Цефалоспорины, особенно содержащие метилтиотетразольную группу, такие как цефотетан, цефоперазон, цефамандол и цефменоксим
- Пероральные сахаропонижающие средства, производные сульфанилмочевины
  - Толбутамид
  - Хлорпропамид
- Прочие вещества
  - Аналоги тиурама (фунгициды)
    - Тетраметилтиурамдисульфид (тирам)
    - Тетраэтилтиурамдисульфид (дисульфирам)
  - Диметилдитиокарбаматы цинка и железа
  - Диметилформамид
  - Диэтилдитиокарбаматы меди, ртути и натрия
  - Карбимид кальция
  - Мепакрин
  - Нитрефазол
  - Прокарбазин
  - Сероуглерод
  - Трихлорэтилен
  - Фентоламин
  - Хлоралгидрат
  - Четыреххлористый углерод
  - Этиленбисдитиокарбаматы цинка и натрия
- Грибы
  - Навозники (Coprinus atramentarius, Coprinus insignis, Coprinus variegates, Coprinus quadrifidus), дубовик оливково-бурый (Boletus luridus), говорушки (Clitocybe clavipes), трутовик серно-желтый (Laetiporus sulphureus), чешуйчатка обыкновенная (Pholiota squarosa), рядовка золотистая (Tricholoma aurantium) и шапочка сморчковая (Verpa bohemica)

Клиническая картина

При употреблении алкоголя на фоне дисульфирама антабусная реакция в большинстве случаев наступает в течение 15 мин, достигает максимума в течение часа, а затем в течение нескольких часов стихает, хотя иногда симптоматика сохраняется вплоть до полного выведения этанола и прекращения образования ацетальдегида. К проявлениям антабусной реакции относятся покраснение и чувство жара в лице и во всем теле, инъекция конъюнктив, зуд, крапивница, потливость, головокружение, дурнота, головная боль, тошнота и рвота, боль в животе. К сердечно-сосудистым нарушениям относятся сердцебиение, боль в груди и одышка. Часто встречаются тахикардия и артериальная гипотония, причем ортостатическая гипотония может привести к обмороку. На ЭКГ признаки ишемии миокарда обнаруживаются нечасто и только при тяжелой артериальной гипотонии. К редким осложнениям относятся шок, артериальная гипертония, бронхоспазм и метгемоглобинемия. Следствием рвоты могут быть разрыв пищевода и внутричерепное кровоизлияние.

Диагностика

При подозрении на токсическое действие дисульфирама, будь то вследствие его острой передозировки, длительного приема или антабусной реакции, определение концентрации этого препарата в крови малоинформативно. Гораздо важнее подтвердить наличие этанола, поскольку это поможет определить возможную продолжительность симптоматики. Для возникновения антабусной реакции достаточно очень небольшого количества этанола, принятого внутрь или даже нанесенного на кожу, поэтому иногда при наличии этой реакции этанол в крови не определяется.

Лечение

Лечение в основном симптоматическое. Промывание желудка бесполезно, так как этанол всасывается быстро, к тому же у большинства больных бывает рвота. Для устранения тошноты используют противорвотные средства, а для уменьшения кожной реакции — H_1-блокаторы (в частности, дифенгидрамин). Предпочтительно парентеральное введение препаратов, обеспечивающее 100% биодоступность. При гиповолемии показана инфузия солевых растворов. Если после их введения сохраняется артериальная гипотония, назначают сосудосуживающие препараты. Применение сосудосуживающих препаратов прямого действия, в частности норадреналина, оправдано и с патофизиологической точки зрения, поскольку дисульфирам ингибирует необходимую для синтеза норадреналина дофамин-β-монооксигеназу.

Для предотвращения образования ацетальдегида используют метилпиразол — препарат, ингибирующий алкогольдегидрогеназу. В испытаниях на добровольцах прием метилпиразола приводил к мгновенно-

му снижению сывороточной концентрации ацетальдегида и быстрому клиническому улучшению. Этанол можно вывести из организма при помощи гемодиализа. Однако как метилпиразол, так и гемодиализ назначаются только по жизненным показаниям и только больным, не поддающимся стандартной терапии.

ОСТРАЯ ПЕРЕДОЗИРОВКА ДИСУЛЬФИРАМА

Клиническая картина

Острая передозировка дисульфирама встречается нечасто и обычно не приводит к угрожающим жизни состояниям. У большинства больных симптомы отравления развиваются в течение 12 ч, а к исходу 24 ч разрешаются. Самыми частыми симптомами бывают тошнота, рвота и боль в животе. Могут быть признаки угнетения ЦНС, от сонливости до комы. Редко встречаются метаболический ацидоз, дизартрия и двигательные нарушения, включая миоклонию, атаксию, дистонию и акинезию. Возможно, двигательные нарушения связаны с прямым действием сероуглерода на базальные ядра. Сенсомоторная нейропатия, слабость и психоз также встречаются нечасто. У детей ведущим симптомом является снижение мышечного тонуса. В отдельных случаях неврологические нарушения как у детей, так и у взрослых могут сохраняться неделями или месяцами.

Лечение

В отсутствие противопоказаний назначают активированный уголь, 1 г/кг. Промывание желудка и кишечника в случае изолированного отравления дисульфирамом требуется редко. Сироп ипекакуаны также не назначают, в том числе и потому, что он содержит этанол, который способен спровоцировать антабусную реакцию. Проводят обычное поддерживающее лечение.

ДЛИТЕЛЬНОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕ ДИСУЛЬФИРАМА

О побочных эффектах дисульфирама известно в основном из отдельных сообщений. Токсичность при длительном лечении дисульфирамом мало зависит от дозы, а период от начала лечения до появления симптомов может быть различным. Чаще всего наблюдаются реакции со стороны печени, кожи и ЦНС. Обычно встречаются тошнота, сонливость, дурнота, головная боль, металлический привкус во рту, неприятный запах изо рта и от кожи (описывается как запах меди или чеснока), снижение полового влечения, импотенция и артериальная гипертония.

Поражения печени варьируют от бессимптомного повышения уровня аминотрансфераз до молниеносного развития печеночной недоста-

точности и смерти. Механизм неясен и, возможно, связан с индивидуальной непереносимостью дисульфирама. Поражение печени развивается через 2 нед — 6 мес от начала лечения. Дерматозы на фоне лечения дисульфирамом включают эритродермию, контактный дерматит, крапивницу, зуд, угри и желтизну ладоней. К серьезным неврологическим и психическим расстройствам относятся спутанность сознания, нарушение памяти, атаксия, паркинсонизм, эпилептические припадки, нейропатия зрительного нерва, кома, полинейропатия, психозы, депрессия, кататония и органический психосиндром.

Лечение

При появлении признаков интоксикации препарат отменяют. Рекомендуется определение уровня аминотрансфераз как до начала лечения, чтобы определить исходный уровень, так и в процессе терапии. В отсутствие симптомов интоксикации определение уровня аминотрансфераз должно проводиться каждые 2 нед в начале лечения дисульфирамом и каждые 3—6 мес в последующем.

Глава 78
Оксибат натрия

Оксибат натрия (натриевая соль γ-гидроксимасляной кислоты) был открыт как аналог ГАМК. С тех пор он прошел путь от препарата, используемого в экспериментах и разрешенного к применению у человека, до токсичного компонента запрещенных пищевых добавок и наркотика. Вместе со своими многочисленными предшественниками и структурными аналогами, среди которых наиболее известны γ-бутиролактон и 1,4-бутандиол, оксибат натрия относится к классу так называемых клубных наркотиков. Они, как и большинство представителей этого класса, вызывают физическую и психическую зависимость, а также способны приводить к острым и хроническим отравлениям, которые могут быть тяжелыми и даже смертельными.

Историческая справка. Эпидемиология

Оксибат натрия был открыт в 1960 г. как структурный аналог ГАМК (тормозного медиатора ЦНС), способный проникать через гематоэнцефалический барьер. Через три года выяснилось, что γ-гидроксимасляная кислота присутствует в головном мозге млекопитающих. С начала 1960-х гг. оксибат натрия вошел в клиническое применение как анестетик. В 1966 г. появилось первое сообщение о сходстве эффектов оксибата натрия и 1,4-бутандиола. Оксибат натрия до сих пор исследуют и применяют для анестезии, хотя в США он не нашел в этом качестве широкого распространения.

Позднее оксибат натрия стал известен как спортивная пищевая добавка и «естественное» снотворное. В конце 1980-х гг. оксибат натрия появился на рынке пищевых добавок для здорового и диетического питания с сомнительными утверждениями производителей о том, что он может метаболизировать жир, ускорять увеличение мышечной массы и улучшать сон. Однако вскоре выяснилось, что он может вызывать тяжелые побочные эффекты и даже смерть. Вследствие этого в ноябре 1990 г. ФДА запретила безрецептурную продажу пищевых добавок, содержащих оксибат натрия. Тем не менее замена действующего вещества с оксибата натрия на γ-бутиролактон позволила обойти этот запрет. Вскоре после этой замены появились сообщения о токсических эффектах γ-бутиролактона, сходных с таковыми оксибата натрия — вплоть до летальных исходов. После этого в 1999 г. ФДА объявила о добровольном отзыве пищевых добавок, содержащих γ-бутиролактон, и тогда он был заменен еще одним предшественником оксибата натрия — 1,4-бутандиолом. Как и следовало ожидать, последствия злоупотребления и неправильного применения 1,4-бутандиола оказались

сходными с таковыми при применении оксибата натрия и γ-бутиролактона, включая и смертельные исходы. Недавно оксибат натрия получил от ФДА статус редко используемого препарата и экспериментального препарата для лечения нарколепсии.

Оксибат натрия и его аналоги чаще всего употребляют на рейвах и в ночных клубах (в качестве наркотика), в спортивных секциях, залах культуризма и фитнесс-центрах, а также в быту для достижения «естественного положительного действия» на здоровье. Кроме того, эти препараты применяют в преступных целях при изнасиловании. В то время как в США употребление оксибата натрия и его производных достигло стабильного уровня, в других странах, по последним данным, оно увеличивается. К примеру, в Испании в течение 15 мес наблюдения в приемном отделении городской государственной больницы 3,1% всех неотложных состояний, вызванных отравлением, были связаны с приемом оксибата натрия. Кроме того, он был вторым по частоте наркотиком, из-за которого больным требовалась экстренная консультация специалистов. Хотя европейские и азиатские страны сообщают об увеличении количества острых отравлений оксибатом натрия, его производными и структурными аналогами, все сообщения о наркотической зависимости от этих веществ и абстинентном синдроме исходят из США.

Фармакодинамика

Оксибат натрия обладает двояким фармакологическим действием. Эффект эндогенной γ-гидроксимасляной кислоты отличается от эффекта введенного извне оксибата натрия. Видимо, эндогенная γ-гидроксимасляная кислота действует на собственные рецепторы, а экзогенный оксибат натрия — еще и на $ГАМК_B$-рецепторы.

Эндогенная γ-гидроксимасляная кислота

Хотя γ-гидроксимасляная кислота распределена в ЦНС млекопитающих неравномерно, ее наибольшие концентрации обнаруживаются в гиппокампе, базальных ядрах, гипоталамусе и черной субстанции. В синтезе γ-гидроксимасляной кислоты в пресинаптических окончаниях задействованы три предшественника (ГАМК, γ-бутиролактон и 1,4-бутандиол) и пять ферментов (ГАМК-аминотрансфераза, редуктаза янтарного полуальдегида, алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа и сывороточные и тканевые лактоназы) (рис. 78.1).

Рецепторы γ-гидроксимасляной кислоты не обладают сродством к ГАМК, баклофену и глутамату, и эти вещества не вытесняют меченую γ-гидроксимасляную кислоту из участков связывания. Активация этих рецепторов вызывает накопление цГМФ и инозитолтрифосфата в нейронах гиппокампа, что приводит к изменению активности других медиаторных систем. Низкие дозы γ-гидроксимасляной кислоты снижают высвобождение ГАМК в таламусе (что, видимо, объясняет роль оксиба-

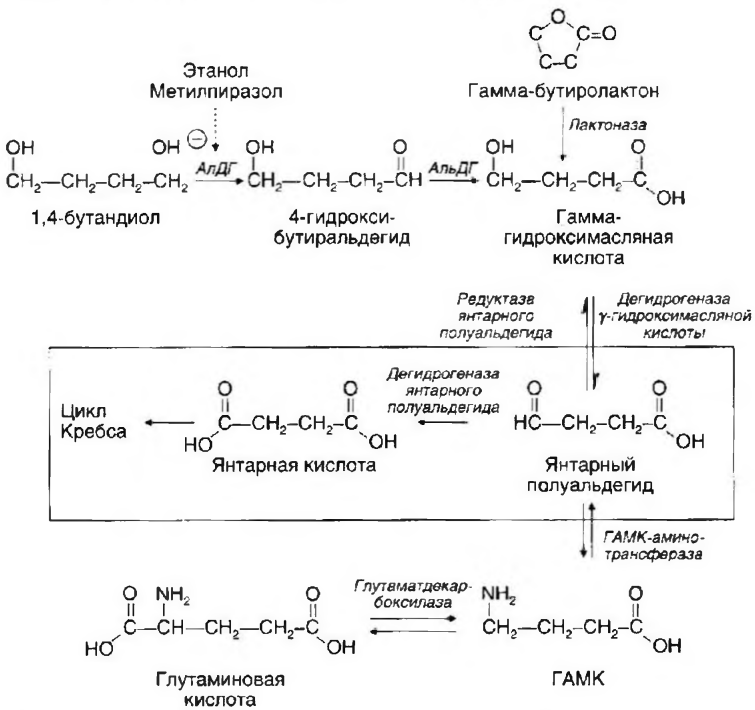


Рисунок 78.1. Синтез и метаболизм γ-гидроксимасляной кислоты. АлДГ — алкогольдегидрогеназа; АльДГ — альдегиддегидрогеназа.

та натрия в возникновении абсансов) и внеклеточную концентрацию ГАМК в лобной коре. Более высокие дозы γ-гидроксимасляной кислоты, наоборот, увеличивают внеклеточную концентрацию ГАМК в лобной коре. Гамма-гидроксимасляная кислота оказывает также выраженное модулирующее действие на дофаминергическую передачу. Однократное введение оксибата натрия блокирует высвобождение дофамина и приводит к его накоплению в пресинаптическом окончании. Этим можно объяснить снижение двигательной активности у подопытных животных и больных с передозировкой оксибата натрия.

Гамма-гидроксимасляная кислота не обладает сродством к опиатным рецепторам, однако увеличивает высвобождение эндогенных опиоидов во всех отделах мозга. В связи с этим налоксон и налтрексон у подопытных животных могут ослабить или устранить влияния γ-гидроксимасляной кислоты на дофаминергическую передачу и вызванную γ-гидроксимасляной кислотой каталепсию, несмотря на то, что сами эти препараты не действуют на рецепторы γ-гидроксимасляной кислоты.

Инактивация выделившейся в синаптическую щель γ-гидроксимасляной кислоты осуществляется за счет обратного захвата пресинапти-

ческим окончанием, в котором γ-гидроксимасляная кислота либо переносится в пресинаптические пузырьки с помощью переносчика тормозных аминокислот (ГАМК и глицина), либо метаболизируется четырьмя разными путями — до янтарной кислоты (которая потом вступает в цикл Кребса), ГАМК, транс-4-гидроксикротоновой кислоты или 4,5-дигидроксикапроновой кислоты.

Экзогенный оксибат натрия

Фармакологические свойства оксибата натрия, его физиологические, поведенческие и токсические эффекты опосредованы активацией $ГАМК_B$-рецепторов. Когда в результате введения оксибата натрия концентрация γ-гидроксимасляной кислоты в головном мозге увеличивается на 2—3 порядка, наступает насыщение ее рецепторов и она начинает действовать преимущественно на $ГАМК_B$-рецепторы, что приводит к нарушению работы головного мозга.

Эндогенные и синтетические аналоги и предшественники γ-гидроксимасляной кислоты

У γ-гидроксимасляной кислоты существуют несколько эндогенных структурных аналогов (ГАМК, транс-4-гидроксикротоновая кислота) и предшественников (γ-бутиролактон, 1,4-бутандиол, γ-кротонолактон). К синтетическим структурным аналогам оксибата натрия относятся 5-гидроксивалериановая кислота, γ-метил-γ-гидроксимасляная кислота, γ-фенил-гидроксимасляная кислота, γ-(*n*-хлорфенил)-γ-гидроксимасляная кислота, γ-(*n*-метоксифенил)-γ-гидроксимасляная кислота, γ-бензил-γ -гидроксимасляная кислота, R-γ-бензил-γ-гидроксимасляная кислота, S-γ-бензил-γ -гидроксимасляная кислота и γ-(*n*-метоксибензил)-γ-гидроксимасляная кислота (NCS 435), а к синтетическим предшественникам — γ-валеролактон и тетрагидрофуран. По имеющимся данным, из всех перечисленных аналогов в качестве наркотика употребляют только γ-бутиролактон, 1,4-бутандиол, γ-метил-γ-гидроксимасляную кислоту, γ-валеролактон и тетрагидрофуран.

Эндогенные предшественники

Гамма-бутиролактон — это содержащий лактонное кольцо предшественник γ-гидроксимасляной кислоты. Гамма-бутиролактон содержится в головном мозге млекопитающих в концентрации, равной приблизительно 10% концентрации γ-гидроксимасляной кислоты. Помимо общепринятого химического названия существуют еще много синонимов γ-бутиролактона, например бутиролактон, 4-бутиролактон, 4-бутанолид, тетрагидро-2-фуранон, 4-дезокситетроновая кислота, бутиролактон-γ, лактон 4-гидроксимасляной кислоты, лактон γ-гидроксимасляной кислоты, бутирил лактон, лактон масляной кислоты, лактон гидроксимасляной кислоты, тетрагидро-2-фуранон, 1,4-бутанолид и 1,4-лактон. Часто их преднамеренно указывают на этикетках незакон-

ных продуктов, в которых содержится γ-бутиролактон, чтобы скрыть содержание этого вещества. Имеющиеся данные позволяют предположить, что γ-бутиролактон, скорее всего, является предшественником γ-гидроксимасляной кислоты. Другой естественный предшественник, 1,4-бутандиол, помимо общепринятого химического названия также имеет несколько дополнительных химических синонимов, в том числе 1,4-бутиленгликоль, 1,4-дигидроксибутан и 1,4-тетраметиленгликоль. Угнетающее действие 1,4-бутандиола на ЦНС обусловлено его превращением в γ-гидроксимасляную кислоту.

Синтетические аналоги

Синтезировано множество фармакологически активных структурных аналогов оксибата натрия, и их список постоянно увеличивается, однако на сегодняшний день существуют данные о злоупотреблении только γ-метил-γ-гидроксимасляной кислотой.

Синтетические предшественники

Гамма-валеролактон (лактон 4-гидроксипентановой кислоты) — синтетический предшественник γ-метил-γ-гидроксимасляной кислоты, а тетрагидрофуран — γ-бутиролактона и γ-гидроксимасляной кислоты. Оба вещества используются в нелегальных целях. Гамма-валеролактон синтезируют путем метилирования γ-бутиролактона в позиции γ. В организме γ-валеролактон гидролизуется, превращаясь в аналог γ-гидроксимасляной кислоты γ-метил-γ-гидроксимасляную кислоту. Гамма-валеролактон используют для нелегального синтеза γ-метил-γ-гидроксимасляной кислоты. Тетрагидрофуран представляет собой циклический эфир и является структурным аналогом γ-бутиролактона, поэтому при незаконном синтезе последнего тетрагидрофуран служит основным компонентом. Тетрагидрофуран широко применяется в промышленности в качестве растворителя, поэтому отравления этим веществом чаще всего бывают производственными. Симптомы таких отравлений включают тошноту, головную боль, нечеткость зрения, дурноту, шум в ушах, боль в груди, кашель и угнетение сознания.

Фармакокинетика

Оксибат натрия быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Его действие начинается через 15 мин и достигает максимума в течение 90—120 мин после применения. Объем распределения оксибата натрия составляет приблизительно 0,58 л/кг. Это вещество выводится очень быстро, его $T_{1/2}$ составляет 30 мин. В моче обнаруживается менее 5% процентов исходного соединения. Гамма-бутиролактон более жирорастворим, поэтому еще быстрее всасывается и имеет более длительный период действия. 1,4-бутандиол метаболизируется алкогольдегидрогеназой, поэтому этанол и метилпиразол могут удлинять его действие за счет конкурентного ингибирования этого фермента.

Клиническая картина

В исследованиях на добровольцах, которым проводили сомнографию, был выявлен четкий дозозависимый эффект оксибата натрия: в дозе 30 мг/кг он вызывал угнетение ЦНС и миоклонию, в дозе 50 мг/кг — потерю сознания, а в дозе 60 мг/кг — кому. Подобная клиническая картина описана в ряде подтвержденных случаев передозировки оксибата натрия. Видимо, сходные эффекты развиваются при передозировке всех родственных оксибату натрия веществ. Обычно развиваются также артериальная гипотония, брадикардия, брадипноэ и гипотермия. Самое опасное среди этих нарушений — брадипноэ, так как чаще всего причиной смерти становится остановка дыхания. Зрачки, как правило, сужены и плохо реагируют на свет. Часто развиваются слюнотечение и рвота, особенно при выраженном угнетении ЦНС. Это повышает риск аспирации желудочного содержимого, которая может усугубить последствия брадипноэ и гиповентиляцию.

Центральные эффекты варьируют от галлюцинаций, дезориентации и возбуждения до сонливости, сопора и комы. Эти явления, скорее всего, отражают расторможенность высших психических функций и соответствуют эффектам других снотворных и транквилизаторов. Тем не менее, в отличие от больных с передозировкой этанола, снотворных и транквилизаторов, больные с передозировкой оксибата натрия часто бывают агрессивными после пробуждения или при попытках оценить наличие рвотного рефлекса либо провести интубацию трахеи.

Часто возникают судороги, однако неясно, являются ли они эпилептическими припадками или миоклонией (или и тем, и другим одновременно). У животных оксибат натрия вызывает эпилептические припадки, но постоянная запись ЭЭГ у людей свидетельствует о том, что судороги, скорее всего, служат проявлением миоклонии.

Среди других изменений отмечается появление выраженных зубцов U на ЭКГ. Лабораторные показатели, как правило, в норме.

Обычно эффекты веществ этой группы длятся недолго. Многие больные через несколько часов после появления симптомов внезапно приходят в себя, при этом их состояние кажется совершенно нормальным. Даже если больному потребовалась интубация трахеи, через 8 ч его обычно экстубируют. Если не развились аспирация желудочного содержимого и гипоксия, то интоксикация проходит бесследно.

Диагностика

Наличие оксибата натрия и родственных ему веществ в моче и сыворотке можно определить с помощью ряда качественных и количественных методов. Основная сложность заключается в том, чтобы установить пороговое значение сывороточной концентрации, позволяющее отличить нормальное содержание эндогенной γ-гидроксимасляной кислоты от повышенной концентрации, вызванной приемом или передозировкой оксибата натрия и его аналогов. Обычно при сыворо-

точной концентрации 50 мкг/мл наступает потеря сознания, а при концентрации выше 260 мкг/мл развивается глубокая кома. В то же время судить о тяжести отравления по сывороточной концентрации оксибата натрия можно не всегда, так как существует толерантность к этому веществу. В большинстве лабораторий методов определения аналогов оксибата натрия нет, а выздоровление при передозировке наступает очень быстро, поэтому измерение сывороточной концентрации оксибата натрия и сходных веществ не играет существенной роли в лечении.

Лечение

Основой лечения остается симптоматическая терапия. Решение об интубации трахеи принимается у постели больного и должно основываться на состоянии оксигенации и вентиляции. У многих больных даже в глубокой коме сохраняются нормальное дыхание и защитные рефлексы дыхательных путей. Так как потеря сознания длится относительно недолго, одна только кома не должна служить абсолютным показанием к интубации трахеи. При артериальной гипотонии обычно помогает инфузионная терапия, а брадикардия редко требует медикаментозного вмешательства. Гипотермия умеренная и, как правило, проходит при пассивном внешнем согревании.

При наличии показаний вводят глюкозу и тиамин. Применяемых в клинике специфических антагонистов оксибата натрия нет, но иногда пытаются использовать налоксон и физостигмин. Пробное введение налоксона часто бывает оправдано у больных с непонятной клинической картиной, узкими зрачками и угнетением ЦНС и дыхания, но при отравлении оксибатом натрия налоксон обычно неэффективен. Сообщается о единичных случаях положительного эффекта физостигмина, однако убедительных доказательств этого нет.

Удаление отравляющего вещества из ЖКТ при отравлении оксибатом натрия и его аналогами не проводится. С одной стороны, эти вещества быстро всасываются и к моменту поступления больного в желудке обычно остается лишь незначительная их часть. С другой стороны, они могут вызвать нарушение защитных дыхательных рефлексов, и в этих условиях прием активированного угля, иногда приводящий к рвоте, сопряжен с повышенным риском аспирации рвотных масс. Если же подозревается одновременный прием нескольких веществ, то в отсутствие противопоказаний тот или иной способ удаления отравляющего вещества из ЖКТ может быть полезен.

Синдром отмены

Резкое прекращение или уменьшение употребления оксибата натрия, как и любых его предшественников и аналогов, приводит к тяжелым, порой опасным для жизни последствиям. Симптоматика часто развивается уже через несколько часов после последнего приема. Клиниче-

ская картина соответствует абстинентному синдрому при отмене транквилизаторов и снотворных: развиваются возбуждение, дезориентация и галлюцинации, повышаются АД и температура тела, появляются тремор и эпилептические припадки.

Прежде всего исключают другие причины неадекватного поведения, в том числе травмы. Лечение включает назначение седативных препаратов, охлаждение больного и инфузионную терапию. Самыми безопасными седативными препаратами считаются бензодиазепины, но иногда они могут потребоваться в чрезмерных дозах. При устойчивости к бензодиазепинам можно назначить барбитураты или пропофол.

Глава 79
Летучие соединения

Историческая справка. Эпидемиология

Намеренное вдыхание летучих веществ для изменения сознания или достижения эйфории было впервые описано в 1951 г. Летучие вещества дешевы, легко доступны и продаются свободно, поэтому они особенно часто используются подростками.

Распространенность злоупотребления летучими веществами по социальной и возрастной структуре существенно отличается от распространенности других наркоманий. По приблизительным подсчетам, в США более 2 млн подростков в возрасте от 12 до 17 лет злоупотребляли такими веществами хотя бы раз в жизни. За период с 1994 по 2000 г. число впервые попробовавших летучие вещества увеличилось более чем на 50%; медиана возраста первого употребления этих веществ составила 13 лет. В США злоупотребление летучими веществами чаще всего встречается у детей из низших социально-экономических групп, особенно у белых подростков.

Летучие вещества употребляют тремя способами. Можно просто нюхать тюбики, бутылочки и пр., как в случае с синтетическим или резиновым клеем. Самый частый способ употребления — дыхание через ткань, например лоскут материи или носок, смоченную летучей жидкостью. Третий способ заключается во вдыхании из пластмассового или бумажного пакета, в котором находится растворитель, например аэрозольная краска.

Наиболее распространенные вещества

Большинство летучих соединений, которые применяют с целью злоупотребления, представлены летучими углеводородами и находятся в свободной продаже. Они представляют собой смесь алифатических и ароматических углеводородов (к примеру, бензин содержит более 1500 компонентов). Замещенные углеводороды содержат галогены или другие функциональные группы, например гидроксил или нитритогруппу. Из углеводородов чаще всего употребляют пары топлива, например бензина, и растворителей, например толуола. Часто применяют также аэрозольные краски, жидкости для зажигалок, освежители воздуха и клеи. Хотя алкилнитриты, по сути, являются замещенными углеводородами, их фармакологические свойства, воздействие на поведение и способ применения иные, чем у других летучих углеводородов. Типичный представитель алкилнитритов амилнитрит стал популярным в 1960-х гг. с появлением «поппперсов», маленьких стеклянных

капсул с химическим веществом, упакованных в пластиковый контейнер или марлю. Из летучих веществ, которые не относятся к углеводородам, чаще всего применяют закись азота. Это вещество имеется в свободной продаже в баллончиках для изготовления взбитых сливок (закись азота служит для последних пропеллентом).

Фармакологические свойства

Психоактивные летучие соединения химически неоднородны, однако большинство из них отличаются высокой липофильностью, которая обеспечивает их быстрое проникновение в ЦНС. О действии летучих веществ на клеточном уровне известно мало, и до сих пор не ясно, можно ли отнести все эти вещества к одной фармакологической группе. Видимо, их основные эффекты обусловлены стимуляцией рецепторов ГАМК, хотя описывается и влияние на глутаматные NMDA-рецепторы.

Данные о фармакокинетике летучих веществ также ограничены. На нее влияют концентрация данных веществ во вдыхаемом воздухе, коэффициент распределения кровь/газовая смесь, взаимодействие с другими вдыхаемыми веществами, этанолом и наркотиками. Помимо этого имеют значение частота дыхания, сердечный выброс и масса тела, а также индивидуальные особенности метаболизма химического вещества. При высоком коэффициенте распределения кровь/газовая смесь в крови растворяется большее количество вещества. С другой стороны, вещества с низким коэффициентом распределения кровь/газовая смесь, например закись азота, быстро поступают в головной мозг и быстро выводятся из него при прекращении поступления извне (табл. 79.1).

Летучие вещества элиминируются либо в неизмененном виде через легкие, либо путем печеночного метаболизма, либо обоими способами одновременно. Закись азота и алифатические углеводороды часто выводятся в неизмененном виде через легкие. Ароматические углеводороды, как правило, элиминируются путем метаболизма микросомальными ферментами печени, особенно изоферментом IIE1 цитохрома P450, который катализирует метаболизм множества алифатических, ароматических и галогензамещенных углеводородов.

Алкилнитриты и закись азота

Считается, что, в отличие от других углеводородов, летучие алкилнитриты не оказывают прямого действия на ЦНС. Их эффекты опосредованы расслаблением гладких мышц, механизмы которого такие же, как у других доноров окиси азота (например, нитроглицерина и нитропруссида натрия). При вдыхании закиси азота ее накопление, наступление общей анестезии и выход из анестезии происходят быстро, так это вещество мало растворимо в крови, мышцах и жировой клетчатке и не подвергается превращениям в организме. Исследования на животных выявили, что закись азота вызывает значительное снижение ион-

Таблица 79.1. Коэффициент распределения кровь/газовая смесь, пути элиминации и основные метаболиты некоторых летучих веществ

Вещество	Коэффициент распределения кровь/газовая смесь (37°C)	Элиминация	Основные метаболиты
Ацетон	243—300	В основном в неизменном виде, 95% через легкие и 5% через почки	Отсутствуют
Бутан	0,019	В основном в неизменном виде через легкие	Отсутствуют
Гексан	2	10—20% в неизменном виде через легкие, остальное — печеночный метаболизм и почечная экскреция	Под действием изофермента IIE1 образуются 2-гексанол, 2,5-гександион, γ-валеролактон
Закись азота	0,47	> 99% в неизмененном виде через легкие	Отсутствуют
Метиленхлорид	5—10	92% в неизмененном виде через легкие, остальное — печеночный метаболизм и почечная экскреция	1) Под действием изофермента IIE1 образуются CO и CO_2. 2) Под действием глутатионтрансфераз образуются CO_2, формальдегид и муравьиная кислота
Толуол	8—16	< 20% в неизмененном виде через легкие, остальное — печеночный метаболизм и почечная экскреция	Под действием изофермента IIE1 образуется бензойная кислота, которая: 1) связывается с глицином и образует гиппуровую кислоту (68%) или 2) связывается с глюкуроновой кислотой и образует бензоилглюкуронид (этот путь имеет значение только при воздействии большого количества толуола)
1,1,1-трихлорэтан	1—3	91% в неизмененном виде через легкие, остальное — печеночный метаболизм и почечная экскреция	Под действием изофермента IIE1 образуется трихлорэтанол, который: 1) связывается с глюкуроновой кислотой или 2) окисляется до трихлоруксусной кислоты

Таблица 79.1 (окончание). Коэффициент распределения кровь/газовая смесь, пути элиминации и основные метаболиты некоторых летучих веществ

Вещество	Коэффициент распределения кровь/газовая смесь (37°С)	Элиминация	Основные метаболиты
Трихлорэтилен	9	16% в неизмененном виде через легкие, остальное — печеночный метаболизм и почечная экскреция	Под действием изофермента IIE1 образуются эпоксид (промежуточный продукт), хлоралгидрат (промежуточный продукт), трихлорэтанол (45%) и трихлоруксусная кислота (32 %)
Четыреххлористый углерод	1,6	50% в неизмененном виде через легкие, 50% — печеночный метаболизм и почечная экскреция	Под действием изофермента IIE1 цитохрома P450 метаболизируется до трихлорметильного радикала и фосгена

ного тока через каналы, связанные с глутаматными NMDA-рецепторами, и не влияет на ток через каналы, связанные с рецепторами ГАМК.

Клиническая картина

Признаки вдыхания психоактивных летучих веществ могут быть малозаметными и сильно различаются в каждом отдельном случае. Обычно они исчезают в течение двух часов после употребления. При дыхании больного или от его одежды может чувствоваться отчетливый запах, а окраска кожи вокруг рта и носа может быть изменена. Из-за раздражения слизистых возможны чихание, кашель и слезотечение. Больные могут жаловаться на одышку и сердцебиение. К жалобам со стороны ЖКТ относятся тошнота, рвота и боль в животе. После начального периода эйфории могут оставаться головная боль и дурнота.

Летучие углеводороды

К первоначальным проявлениям со стороны ЦНС относятся эйфория и галлюцинации (зрительные и слуховые). По мере усиления токсического действия нарастает угнетение ЦНС, речь становится неразборчивой, появляются спутанность сознания, тремор и слабость. Есть данные о преходящих поражениях черепных нервов. Дальнейшее угнетение ЦНС проявляется атаксией, сонливостью, эпилептическими припадками, комой и угнетением дыхания. Эти острые состояния обычно проходят самопроизвольно.

При постоянном употреблении ярче всего проявляются нарушения со стороны ЦНС. Характерный признак хронического нейротоксического действия летучих углеводородов — лейкоэнцефалопатия, которая проявляется деменцией, атаксией, глазодвигательными нарушениями и аносмией. Возможны также снижение внимания, апатия, нарушение памяти и зрительно-пространственной ориентации, при этом речь остается относительно сохранной.

Самое драматическое проявление острого кардиотоксического действия летучих углеводородов — внезапная смерть. Летучие углеводороды повышают риск аритмий, так как блокируют быстрый компонент калиевого тока задержанного выпрямления (I_{Kr}) и тем самым удлиняют реполяризацию. На этом фоне повышенный выброс катехоламинов (на фоне физической нагрузки или стресса) может вызвать фибрилляцию желудочков. Помимо острого кардиотоксического действия летучих углеводородов, сообщается и о развитии дилатационной кардиомиопатии при хроническом злоупотреблении толуолом или трихлорэтиленом.

Дыхательные нарушения обусловлены прежде всего гипоксией, возникающей при повторном вдыхании воздуха из замкнутого пакета или при замещении кислорода на углеводород во вдыхаемой смеси. Прямое токсическое действие летучих углеводородов на легкие обычно связано со случайной аспирацией этих веществ в жидком состоянии и развитием синдрома острого повреждения легких. Раздражающее действие на легкие чаще всего кратковременно, но иногда развивается токсический пневмонит, который проявляется тахипноэ, лихорадкой, тахикардией, влажными и сухими хрипами, лейкоцитозом и рентгенологическими изменениями. Возможна также баротравма, сопровождающаяся пневмомедиастинумом или подкожной эмфиземой.

Галогензамещенные углеводороды, особенно четыреххлористый углерод, хлороформ, трихлорэтан, трихлорэтилен и толуол, оказывают гепатотоксическое действие. Нефротоксическое действие чаще всего развивается после вдыхания толуола. Скорее всего, оно обусловлено метаболитом толуола гиппуровой кислотой. Эта кислота быстро образуется и быстро выводится почками, так как не только фильтруется, но и дополнительно секретируется. Поскольку образующегося в почках аммиака недостаточно для связывания экскретируемого гиппурата, последний выделяется с натрием и калием, а ионы водорода остаются в крови. В результате развивается ацидоз с нормальным анионным интервалом (так как органический анион — гиппурат — выводится с мочой), а длительная потеря калия приводит к гипокалиемии, на фоне которой может развиться характерная для злоупотребляющих толуолом глубокая мышечная слабость.

Если газ находится в сжатом состоянии, то при выходе из баллона он быстро расширяется и охлаждается. Поэтому вдыхание такого газа вызывает появление везикулярной сыпи, как при обморожении, и мас-

сивный отек ротоглотки, надгортанника, гортани и трахеи, способный привести к асфиксии.

Метиленхлорид (дихлорметан), который чаще всего входит в состав средств для удаления краски и обезжиривающих средств, занимает особое положение среди галогензамещенных углеводородов. Под действием изофермента IIE1 он метаболизируется в печени до окиси углерода CO. Поэтому помимо острого нейро- и кардиотоксического действия вдыхание метиленхлорида сопровождается отсроченным появлением длительно сохраняющихся признаков отравления окисью углерода.

Отравление метанолом может развиться после намеренного вдыхания паров содержащих метанол жидкостей для очистки карбюраторов. К основным проявлениям отравления относятся метаболический ацидоз, угнетение ЦНС и дыхания и слепота.

Постоянное вдыхание гексана — простого алифатического углеводорода, который в качестве растворителя входит в состав резинового клея и других средств, — может вызвать дистальную сенсомоторную нейропатию. Чаще всего первой жалобой становится онемение и покалывание пальцев рук и ног. Затем может последовать прогрессирующее восходящее нарушение движений с развитием тетрапареза.

Тератогенное действие

Это действие растворителей, впервые описанное в 1979 г., проявляется формированием неправильных черт лица, внутриутробной задержкой развития и микроцефалией. Такое сочетание признаков напоминает фетальный алкогольный синдром. У женщин, злоупотребляющих летучими углеводородами, повышен риск рождения маловесных детей с уменьшенной длиной тела и окружностью головы. При длительном наблюдении у таких детей отмечается задержка развития по сравнению с ровесниками того же пола, расы и социально-экономического статуса.

Абстинентный синдром

Сходство острых эффектов летучих углеводородов и других веществ, угнетающих ЦНС, позволяет предположить, что и проявления абстинентных синдромов при отмене всех этих ксенобиотиков будут похожими. Действительно, после прекращения вдыхания летучих углеводородов в течение 2—5 сут наблюдаются нарушения сна, тошнота, тремор и раздражительность. Неясно, впрочем, обусловлены ли эти симптомы абстинентным синдромом или представляют собой остаточные эффекты употребленных летучих углеводородов.

Алкилнитриты

Хорошо описана метгемоглобинемия, развивающаяся при вдыхании амилнитрита, бутилнитрита и изобутилнитрита. К ее проявлениям относятся чувство нехватки воздуха, цианоз, тахикардия и тахипноэ.

Закись азота

Гибель при вдыхании закиси азота (N_2O) бывает обусловлена несчастными случаями, например асфиксией или автомобильной аварией, а не прямым токсическим действием N_2O. Постоянное употребление N_2O ведет к поражению нервной системы из-за необратимого окисления ионов кобальта в кобаламине (витамине B_{12}). Клиническая картина при этом во многом такая же, как при фуникулярном миелозе (при авитаминозе B_{12}). Преобладает симптоматика поражения задних канатиков спинного мозга, кортикоспинальных путей и нервов: онемение и покалывание в дистальных отделах конечностей, снижение болевой, тактильной, вибрационной и проприоцептивной чувствительности, нарушения походки, симптом Лермитта (внезапная боль при наклоне головы вперед, напоминающая удар током), гиперрефлексия, спастичность, недержание мочи и кала и патологические разгибательные рефлексы.

Диагностика

Обычные токсикологические анализы мочи не выявляют летучие вещества и их метаболиты. Большинство этих веществ можно обнаружить с помощью газовой хроматографии, при этом вероятность выявления зависит от дозы, времени взятия образцов и условий их хранения. Для исследования лучше брать кровь, но иногда определение метаболитов (например, гиппуровой кислоты — метаболита толуола) в моче позволяет подтвердить контакт с летучим веществом в более поздние сроки. По показаниям проводят дополнительные исследования, например ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, определение уровня электролитов, активности печеночных ферментов и pH крови и т. д.

Лечение

Прежде всего необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей, поддержание дыхания и кровообращения. Налаживают пульс-оксиметрию и мониторинг ЭКГ. При наличии свистящих хрипов назначают ингаляции кислорода и сальбутамол через распылитель. Для определения характера токсичного вещества и тактики лечения может потребоваться консультация с местным центром отравлений.

Развитие аритмий на фоне вдыхания летучих веществ сопряжено с неблагоприятным прогнозом. У больных с аритмиями важно как можно раньше исключить или устранить угрожающие жизни электролитные нарушения. При аритмиях, сопровождающихся остановкой кровообращения, проводят дефибрилляцию. Основанных на контролируемых испытаниях рекомендаций по лечению аритмий, вызванных употреблением летучих веществ, не существует, но считается, что β-адреноблокаторы могут уменьшить риск опасных аритмий.

При развитии других осложнений, включая метгемоглобинемию, карбоксигемоглобинемию и отравление метанолом, проводят специфи-

ческое лечение. Если у больного длительно сохраняются признаки поражения дыхательной системы, необходимо обследование на предмет токсического пневмонита и соответствующее лечение. При возбуждении, вызванном вдыханием летучих веществ или абстинентным синдромом, эффективны и безопасны бензодиазепины. В большинстве случаев симптоматика быстро стихает и госпитализация не требуется.

Глава 80
Галлюциногены

Эпидемиология

Галлюциногены — это разнородная группа естественных и синтетических химических веществ, которые нарушают и искажают восприятие, мышление и настроение, но не угнетают сознание. Естественные галлюциногены в течение тысячелетий применялись различными культурами, в основном при религиозных ритуалах. Синтетические галлюциногены появились с открытием ЛСД. В настоящее время галлюциногены все шире применяются в ночных клубах и на рейвах.

Отдельные галлюциногены

Термин «галлюцинации» можно определить как ложное восприятие не существующих в реальности предметов и явлений. Галлюцинации отличаются от иллюзий — неправильных восприятий реально существующих объектов. Галлюциногены могут вызывать и иллюзии. Некоторые галлюциногены называют также психоделиками, энтеогенами и эмпатогенами. Энтеогены — это вещества, которые дают ощущение «собственной божественности», а эмпатогены повышают эмпатию и общительность.

Основные классы галлюциногенов — это лизергамиды, триптамины (индолалкиламины), фенилэтиламины (амфетамины), арилгексамины, каннабиноиды, гарминовые и тропановые алкалоиды. Кроме того, существуют несколько галлюциногенов, не относящихся ни к одному из этих классов, например сальвинорин. В этой главе рассматриваются лизергамиды, триптамины, амфетамины и сальвинорин. Остальные классы галлюциногенов описаны в гл. 73, 81, 83 и 113.

Лизергамиды

Лизергамиды — это производные лизергиновой кислоты. Естественные лизергамиды содержатся в растениях, которые аборигены Южной Америки называют «утреннее сияние» (Ipomoea violacea) и «ололиуки» (Rivea corymbosa), а также в малой гавайской древовидной розе (Argyreia nervosa). Синтетический лизергамид ЛСД производят из алкалоидов спорыньи (гриба Claviceps purpurea). Он представляет собой белый растворимый в воде порошок без цвета, вкуса и запаха. Обычно ЛСД продается в виде пропитанной им промокательной бумаги или маленьких разноцветных квадратиков перфорированной бумаги, а также микротаблеток и так называемых «оконных стекол» (желатиновых квадратиков). ЛСД можно приобрести также в жидком и порошко-

образном виде и в обычных таблетках. Минимальная действующая доза при приеме внутрь составляет 25 мкг, обычная доза составляет 20—80 мкг. Действие начинается через 30—60 мин после приема и продолжается в течение 10—12 ч. ЛСД обычно вызывает обостренное восприятие слуховых и зрительных раздражителей с искаженным восприятием размера, формы и цвета. Как правило, возникает синестезия, которую описывают как смешение чувств: принявшие ЛСД могут сообщить, что «слышат цвета» или «видят звуки». Может развиться деперсонализация и чувство «расширенного сознания» или необыкновенных знаний.

Триптамины

Триптамины, или индолалкиламины, — это класс естественных и искусственных веществ, которые содержат в своей структуре замещенную моноаминовую группу. К эндогенным триптаминам относятся серотонин и мелатонин. Из естественных экзогенных триптаминов известны псилоцибин, буфотенин и диметилтриптамин. Псилоцибин содержится в грибах родов псилоцибе (Psilocybe), панеолус (Panaeolus) и коносиб (Conocybe) (гл. 113). Действие псилоцибина такое же, как ЛСД, но короче (около 4 ч). Диметилтриптамин — это сильный галлюциноген короткого действия, который вдыхают в виде порошка. Он входит также в состав галлюциногенного напитка айяуаска. Для приготовления этого напитка используют растения, содержащие диметилтриптамин (например, психотрия, или чакруна, Psychotria viridis) и гарминовые алкалоиды (например, банистериопсис каапи, или «лоза духов», Banisteriopsis caapi). Последние ингибируют МАО и повышают биодоступность диметилтриптамина. Диметилтриптамин обычно курят, вдыхают или вводят в инъекциях. При таких способах приема галлюциногенный эффект достигает максимума за 5—20 мин и длится около 30—60 мин. В состав яда некоторых видов жаб рода Bufo входят буфотенин и 5-метокси-диметилтриптамин (а также сердечный гликозид, который в большой дозе может привести к смерти; гл. 62).

Из искусственных триптаминов наибольшее значение имеют N,N-диизопропил-5-гидрокситриптамин и α-метилтриптамин. N,N-диизопропил-5-гидрокситриптамин чаще всего принимают внутрь, но его можно также курить и вдыхать. Действие начинается через 20—30 мин после приема, галлюциногенный эффект длится в течение 3—6 ч. Альфа-метилтриптамин ингибирует МАО. Раньше он продавался в СССР в качестве антидепрессанта. Несмотря на химическое сходство с N,N-диизопропил-5-гидрокситриптамином, его действие может длиться 12—16 ч.

Амфетамины

К эндогенным амфетаминам относятся дофамин, норадреналин и тирозин. Экзогенные амфетамины стимулируют высвобождение катехо-

ламинов и оказывают множество физиологических и психических эффектов, включая галлюцинации. Распространенные представители этой группы веществ метилендиоксиметамфетамин («экстази»), амфетамин и метамфетамин подробно рассматриваются в гл. 73. Из природных амфетаминов хорошо известен мескалин, содержащийся в мелком зелено-голубом кактусе лофофоре Вильямса, или пейоте (Lophophora williamsii). Этот кактус не имеет колючек и произрастает на сухих каменистых склонах северной Мексики и юго-западных районов США. Появлению галлюцинаций часто предшествуют тошнота, рвота и обильное потоотделение.

Сальвинорин

Это вещество содержится в шалфее предсказателей (Salvia divinorum) — многолетнем растении из рода шалфеев семейства яснотковых. Известно более 500 видов растений этого семейства, но только шалфей предсказателей обладает галлюциногенными свойствами. Это растение можно жевать, курить или заваривать. Галлюцинации появляются почти сразу после употребления и длятся только 1—2 ч. Иногда развиваются синестезии.

Фармакокинетика

Из всех галлюциногенов лучше всего изучен ЛСД, в том числе и в отношении фармакокинетических свойств. Связывание ЛСД с белками плазмы составляет 80%, объем распределения 0,28 л/кг, а $T_{1/2}$ — около 2,5 ч. Небольшое количество ЛСД выводится в неизмененном виде с мочой. Психическая толерантность к ЛСД развивается через 2—3 сут ежедневного употребления, но она быстро проходит при двухдневном воздержании от наркотика. Сообщается о перекрестной психической толерантности к ЛСД, мескалину и псилоцибину. Доказательства физической толерантности, физической зависимости и абстинентного синдрома при приеме ЛСД отсутствуют.

Фармакодинамика

Хотя лизергамиды, триптамины и амфетамины имеют различную структуру, все они действуют на центральные 5-HT_2-рецепторы, скорее всего, на 5-HT_{2A}-рецепторы. Между сродством триптаминов и амфетаминов к 5-HT_2-рецепторам in vitro и выраженностью их галлюциногенного действия имеется сильная корреляция.

Клиническая картина

Изменениям восприятия, которые возникают под действием галлюциногенов, часто сопутствуют (а порой предшествуют) физиологические реакции. Они могут быть вызваны как непосредственным действием наркотика, так и устрашающими или приятными галлюцинациями. Повышение симпатического тонуса может проявляться мидриазом,

тахикардией, повышением АД, гипертермией и обильным потоотделением. Описаны также гусиная кожа, дурнота, гиперактивность, мышечная слабость, атаксия, нарушения сознания, кома и гиппус (ритмичное сужение и расширение обоих зрачков). Галлюциногенному действию псилоцибина и мескалина часто предшествуют тошнота и рвота.

При сильной передозировке ЛСД могут развиться такие опасные для жизни осложнения, как гипертермия, кома, апноэ, повышение АД, тахикардия и коагулопатия. Впрочем, подавляющее большинство смертей, вызванных приемом галлюциногенов, обусловлены травмами.

Психические эффекты галлюциногенов зависят от дозы. Эти вещества могут влиять на уровень сознания, восприятие, мышление, эмоциональное состояние и самосознание. Переживаемые ощущения зависят от образа мыслей, эмоционального состояния и ожиданий человека при употреблении наркотика и могут изменяться в зависимости от внешнего окружения. Часто возникают изменения восприятия, как правило, они выражаются в искажении схемы тела и нарушении зрительного восприятия. Галлюциногены могут вызвать острые психические расстройства, такие как панические приступы, истинные галлюцинации, психотические приступы и приступы дисфорической депрессии. Чаще всего возникают панические приступы, проявляющиеся устрашающими иллюзиями, сильнейшей тревогой, страхом и паническим чувством утраты самоконтроля.

Диагностика

Обычные наркологические пробы не выявляют ЛСД и другие галлюциногены. Для обнаружения этих веществ существуют сложные методы, но они не применяются в клинике. Некоторые амфетамины могут выявляться в моче с помощью качественного теста.

Лечение

Большинство употребляющих галлюциногены не обращаются за медицинской помощью, так как получают от наркотика только желаемый результат. При поступлении в клинику больного, принявшего галлюциногены, необходимо прежде всего оценить проходимость дыхательных путей, состояние дыхания и кровообращения, уровень сознания и основные физиологические показатели. При нарушении сознания, даже если есть веские основания подозревать употребление галлюциногенов, назначают глюкозу, тиамин, налоксон, по показаниям — ингаляции кислорода и исключают другие возможные причины.

Нежелательные эффекты галлюциногенов редко бывают опасными для жизни. При развитии таких эффектов применяют в основном бензодиазепины, так как они не только уменьшают возбуждение и тревожность, но и, за счет седативного действия и снижения симпатического тонуса, устраняют повышение АД, тахикардию и гипертермию. При

выраженной гипертермии помимо срочного введения бензодиазепинов необходимы меры по охлаждению.

Если галлюциногены приняты недавно и симптомы еще не появились, можно назначить активированный уголь. Если же симптомы появились, эта мера бесполезна и может только усилить возбуждение. Нужно избегать излишнего ограничения физической активности из-за опасности гипертермии и рабдомиолиза.

После применения галлюциногенов, в частности ЛСД, триптаминов и амфетаминов, может развиться серотониновый синдром. В таких случаях может потребоваться назначение ципрогептадина (гл. 70).

Отдаленные последствия

К отдаленным последствиям приема ЛСД относятся психозы, депрессия и обострение имеющихся психических заболеваний. Около 15—80% потребителей ЛСД переживают яркие повторные воспоминания (флешбеки), в частности, после общей анестезии, при употреблении алкоголя и ряда фармакологических препаратов, при стрессе, во время болезни или физической нагрузки. Как правило, это воспоминания пережитых галлюцинаций. При постоянном приеме ЛСД развивается хроническое галлюциногенное расстройство восприятия. Согласно «Руководству по диагностике и статистике психических болезней» (DSM-IV), этот диагноз устанавливают при наличии повторных эпизодов таких же расстройств восприятия, как при приеме галлюциногена, приводящих к нарушениям психической активности и не обусловленных иным заболеванием. Основной симптом — это зрительные нарушения, при этом оценка окружающей действительности обычно остается нормальной. После приема ЛСД часто возникает палинопсия — сохранение или повторное возникновение зрительного образа после его исчезновения из поля зрения.

Для лечения хронического галлюциногенного расстройства восприятия применяли много препаратов, но большинство из них оказались неэффективными. По имеющимся данным, клоназепам может уменьшить, а галоперидол и рисперидон — усилить панические расстройства и зрительные нарушения.

Глава 81
Каннабиноиды

В конопле посевной (Cannabis sativa) содержится более 60 химических веществ, которые называют каннабиноидами. К главным из них относятся каннабинол, каннабидиол и тетрагидроканнабинол. Основной психоактивный каннабиноид — Δ^9-тетрагидроканнабинол. Смесь высушенных листьев и цветков конопли обычно называют марихуаной. Из прессованной пыльцы готовят гашиш, а также выжимают гашишное масло. Содержание Δ^9-тетрагидроканнабинола колеблется от 1% в низко концентрированной марихуане до 50% в гашишном масле. Существуют фармакологические препараты каннабиноидов — дронабинол (Δ^9-тетрагидроканнабинол) и набилон (синтетический каннабиноид).

Историческая справка. Эпидемиология

Препараты конопли употребляют более 4000 лет. Первое сообщение о применении марихуаны для медицинских целей было найдено в Китае и относится к IV веку до н. э. Сейчас марихуана — самый распространенный наркотик в США. Недавнее исследование Управления по борьбе с наркоманией и психическими расстройствами (США) показало, что 95 млн человек от 12 лет и старше (40% этой группы) хотя бы один раз в жизни употребляли марихуану. Приблизительно 14,6 млн последний раз использовали марихуану меньше чем за месяц до исследования, из них 4,8 млн за этот месяц употребляли ее в течение 20 и более дней.

Фармакодинамика и патофизиология

В начале 1990-х гг. были выделены каннабиноидные рецепторы типов CB_1 (Cnr_1) и CB_2 (Cnr_2). Недавно были выявлены эндогенные лиганды каннабиноидных рецепторов (анандамид и палмитоилэтаноламид) и получены стимуляторы и блокаторы этих рецепторов.

CB_1-рецепторы имеются во многих отделах головного мозга. Их концентрация наиболее высока в базальных ядрах, черной субстанции, мозжечке, гиппокампе и коре головного мозга (особенно в лобных долях). CB_2-рецепторы расположены в периферических органах и на клетках иммунной системы (селезенка, макрофаги), в нервных окончаниях и семявыносящих протоках. Активация обоих типов рецепторов приводит к ингибированию аденилатциклазы и увеличению проницаемости калиевых каналов. CB_1-рецепторы расположены на пресинаптических окончаниях, и их активация сопровождается снижением высвобождения ацетилхолина, глутамата, ГАМК, норадреналина, дофамина и серотонина.

Нейрофармакологические механизмы действия каннабиноидов, обусловливающие их психоактивные эффекты, изучены не полностью. Считается, что влияния каннабиноидов на мышление, память, двигательную активность, болевую чувствительность, тошноту и рвоту опосредованы активацией CB_1-рецепторов.

Фармакокинетика

Всасывание

При ингаляции и курении веществ, содержащих Δ^9-тетрагидроканнабинол, их психоактивное действие начинается в течение нескольких минут. При курении марихуаны всасывается от 10 до 35% Δ^9-тетрагидроканнабинола, а его максимальная сывороточная концентрация достигается через 3—10 мин (в среднем через 8 мин) от начала курения. Максимальная сывороточная концентрация зависит от дозы. При выкуривании одной сигареты с марихуаной, содержащей 1,75% Δ^9-тетрагидроканнабинола, она составляет примерно 85 нг/мл. Прием препаратов конопли внутрь приводит к непредсказуемому развитию психоактивного действия в течение 1—3 ч, максимальная сывороточная концентрация при этом достигается через 2—4 ч, но иногда лишь через 6 ч. Так как Δ^9-тетрагидроканнабинол разлагается в желудочном соке и метаболизируется при первом прохождении через печень, в системный кровоток попадает только 5—20% вещества.

Биодоступность дронабинола при приеме внутрь составляет примерно 10%, а его максимальная сывороточная концентрация достигается через 2—3 ч после употребления. Биодоступность набилона при приеме внутрь превышает 90%, максимальная сывороточная концентрация достигается через 2 ч после употребления. Терапевтическая сывороточная концентрация Δ^9-тетрагидроканнабинола, необходимая для устранения тошноты и рвоты, превышает 10 нг/мл.

Распределение

В сыворотке Δ^9-тетрагидроканнабинол на 98% пребывает в связанном состоянии (в основном с липопротеидами). Объем распределения в стационарном состоянии составляет примерно 2,5—3,5 л/кг. Каннабиноиды жирорастворимы и накапливаются в жировой ткани, поэтому их распределение носит двухфазный характер.

Метаболизм

Дельта^9-тетрагидроканнабинол почти полностью метаболизируется в печени за счет гидроксилирования и окисления цитохромом P450 (в основном изоферментом IIC9). В результате образуется активный метаболит (11-гидрокси-Δ^9-тетрагидроканнабинол, или 11-OH-Δ^9-тетрагидроканнабинол), который затем окисляется до неактивного 11-нор-9-карбокси-Δ^9-тетрагидроканнабинола и ряда других метаболитов.

Элиминация

Данные о $T_{1/2}$ Δ^9-тетрагидроканнабинола и его основных метаболитов значительно варьируют. После в/в введения Δ^9-тетрагидроканнабинола его $T_{1/2}$ колеблется от 1,6 до 57 ч. Считается, что при вдыхании Δ^9-тетрагидроканнабинола его $T_{1/2}$ такой же. Через 72 ч после приема внутрь около 15% Δ^9-тетрагидроканнабинола выводится с мочой и приблизительно 50% — с калом. После в/в введения около 15% Δ^9-тетрагидроканнабинола выводится с мочой и только 25—35% — с калом. Видимо, при вдыхании соотношение такое же. В течение 5 сут выводится 80—90% Δ^9-тетрагидроканнабинола.

После прекращения длительного приема Δ^9-тетрагидроканнабинола его метаболиты могут обнаруживаться в моче в течение нескольких недель. Такие факторы, как возраст, вес и неоднократное применение Δ^9-тетрагидроканнабинола в течение суток, лишь частично объясняют столь длительное выведение.

Препараты каннабиноидов

Каннабиноиды предлагалось использовать для лечения многих состояний, но в настоящее время они разрешены только при рвоте (на фоне химиотерапии, в послеоперационном периоде, устойчивой к обычным противорвотным препаратам) и для повышения аппетита у больных с ВИЧ-кахексией.

Клиническая картина

Действие Δ^9-тетрагидроканнабинола, время наступления и длительность эффекта зависят от дозы, пути введения, опыта употребления марихуаны, чувствительности к психоактивным средствам и окружающей обстановки.

Психические эффекты

Самый распространенный эффект — это ощущение расслабления. Часто развиваются такие эффекты, как изменения восприятия (повышение чувствительности, ощущение замедления времени), чувство благополучия (возможны расторможенность или смешливость) и повышение аппетита.

Физиологические эффекты

Каннабиноиды влияют на мозговой кровоток, сердце, легкие и глаза. Дельта^9-тетрагидроканнабинол увеличивает мозговой кровоток, особенно в лобных долях, островке, поясной извилине и подкорковых зонах. Этот эффект наступает через 30—60 мин после употребления и длится по меньшей мере 120 мин. Типичные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы — тахикардия и снижение ОПСС, последнее может привести к ортостатической гипотонии, дурноте и обмороку. Вдыхание или прием внутрь приводит к кратковременному дозоза-

висимому снижению аэродинамического сопротивления дыхательных путей как у здоровых людей, так и у больных бронхиальной астмой. При вдыхании этот эффект достигает максимума через 15 мин и длится 60 мин, при приеме внутрь развивается через 30 мин, достигает максимума через 3 ч и длится 4—6 ч. Препараты конопли вызывают инъекцию конъюнктивы и снижают внутриглазное давление. Центральное действие проявляется нарушением координации и точности движений и мышечной слабостью. Возможны также сонливость, вялость, неспособность к сосредоточению, снижение реакций и замедленная речь. У лиц, употребляющих коноплю, могут возникать недоверчивость, дисфория, страх, панические и психотические приступы.

У детей младшего возраста даже однократное употребление внутрь препаратов конопли опасно для жизни. Через 30—75 мин после попадания внутрь 250—1000 мг гашиша у детей развивалась оглушенность, у каждого третьего ребенка — тахикардия свыше 150 мин$^{-1}$. К более редким проявлениям относятся апноэ, цианоз, брадикардия, артериальная гипотония и опистотонус.

Последствия длительного употребления

При длительном употреблении препаратов конопли возникает множество побочных эффектов. Каннабиноиды влияют на иммунитет, действуя на звенья вторичного иммунного ответа (макрофаги, Т- и В-лимфоциты, белки острой фазы воспаления и цитокины). Тем не менее случаи заболеваний, обусловленных снижением иммунитета, при приеме препаратов конопли не описаны. При курении марихуаны в нижние дыхательные пути попадает больше твердых частиц, чем при курении табака. При постоянном курении марихуаны повышается риск рака легких, хотя это может быть обусловлено и одновременным курением табака. Показано снижение фертильности, обусловленное олигоспермией, нарушениями менструального цикла и торможением овуляции. Препараты конопли относятся к категории С по безопасности при беременности и приводят к снижению веса и роста ребенка при рождении, но не вызывают пороков развития. В эпидемиологических исследованиях, в которых лиц, употребляющих препараты конопли, выявляли на основании добровольных опросов, не было обнаружено связи между тератогенезом и использованием конопли во время беременности.

Постоянное употребление препаратов конопли приводит к расстройству когнитивных функций и снижению успеваемости, которые длительно сохраняются после прекращения их приема. С приемом препаратов конопли связывают также амотивационный синдром — недостаточно четко определенное сочетание апатии, снижения интереса к учебе или работе и утраты жизненной энергии. Возможно, амотивационный синдром тем или иным образом связан с депрессией.

Известно, что при постоянном ежедневном приеме препаратов конопли формируется зависимость, однако доза, частота и длительность

злоупотребления, при которых она развивается, не установлены. Основной довод в пользу существования каннабиноидной зависимости — наличие абстинентного синдрома. Обычно он проявляется такими симптомами, как раздражительность, беспокойство, нервозность, нарушение сна и аппетита. Кроме того, иногда наблюдаются тремор, обильное потоотделение, гипертермия и тошнота.

Диагностика

Каннабиноиды можно выявить в сыворотке или в моче. Наиболее распространенные методы — гомогенный иммуноферментный анализ и радиоиммунологический анализ, а эталонным считается метод газовой хроматографии с масс-спектрометрией, который является самым специфичным.

Гомогенный иммуноферментный анализ — это качественный метод исследования мочи, который часто применяют в качестве скринингового. Он позволяет выявлять основные метаболиты Δ^9-тетрагидроканнабинола. В такого рода тестах суммируются концентрации всех присутствующих метаболитов, и эти тесты не позволяют оценить степень интоксикации или дозу принятого вещества. Согласно рекомендациям Национального института наркологии США, тест считается положительным, если концентрация основных метаболитов превышает 50 нг/мл при скрининговом исследовании и 15 нг/мл при подтверждающем исследовании. После выкуривания одной сигареты с марихуаной метаболиты Δ^9-тетрагидроканнабинола могут выявляться в моче в течение 72—96 ч, а при длительном злоупотреблении — в течение нескольких недель после последнего употребления.

Лечение

Меры по удалению из ЖКТ препаратов конопли, набилона или дронабинола при их попадании внутрь не показаны, так как тяжелая интоксикация развивается редко и поддается симптоматической терапии. Кроме того, у больных с нарушениями психического состояния (сонливостью, возбуждением или тревожностью) риск от проведения этих мер превышает их возможную пользу.

При психических расстройствах (возбуждении, тревожности, психотических приступах) больного нужно успокоить и, при необходимости, назначить бензодиазепины (лоразепам, 1—2 мг в/м, или диазепам, 5—10 мг в/в). Специфических антидотов каннабиноидов нет. Важно выявить признаки одновременного приема других веществ, например кокаина или этанола, и назначить соответствующее лечение.

Глава 82
Никотин и табак

Историческая справка. Эпидемиология

Широко известно, что табак вызывает привыкание и что главным фактором, ответственным за формирование табачной зависимости, является никотин.

В США курят 50 млн человек, то есть 25% взрослого населения. Ежегодно от причин, связанных с курением, умирают 350 000 человек, поэтому курение — один из главных устраняемых факторов преждевременной смерти. Основными источниками никотина являются табачная продукция (сигареты, сигары, трубочный табак, жевательный и нюхательный табак) и никотинсодержащие средства для отвыкания от курения (жевательные резинки, пластыри, аэрозоли для интраназального введения, ингаляторы, леденцы). В течение небольшого времени никотин употреблялся в ружьях с транквилизаторами для животных. В 1920—1930-х гг. никотинсодержащие инсектициды широко применялись в сельском хозяйстве, и они до сих пор используются некоторыми земледельцами, не применяющими ядохимикатов.

Источники никотина

Содержание никотина в обычных сигаретах американского производства составляет 13—20 мг, в легких сигаретах — вдвое меньше. В сигаретах европейского производства содержание никотина часто достигает 30 мг. Во время курения курильщик вдыхает лишь 0,5—2 мг никотина в зависимости от длины оставляемого окурка и от количества и глубины затяжек. В табл. 82.1 приведено содержание никотина в разных никотинсодержащих продуктах и количество никотина, получаемое при их употреблении.

Так называемая болезнь табачных листьев поражает сборщиков табака во время сбора свежих покрытых росой листьев: никотин, хорошо растворяющийся в воде, всасывается через незащищенную кожу.

Химические и фармакологические свойства

Никотин — это третичный амин. Он представляет собой бесцветную, горькую на вкус, хорошо растворимую в воде летучую слабощелочную (pK_a 8,0—8,5) жидкость. Основным источником никотина является курительный, или настоящий, табак Nicotiana tabacum, но он содержится также в махорке Nicotiana rustica и в меньших количествах в растениях других родов. Некоторые другие алкалоиды — включая лобелин, содержащийся в лобелии вздутой (Lobelia inflata), цитизин, содержащий-

Таблица 82.1. Источники никотина

Источник	Содержание, мг	Поступающая в организм доза, мг[a]
Одна сигарета	13—30	0,5—2
Одна сигарета с пониженным содержанием никотина	3—8	0,1—1
Один окурок	5—7	—
Одна сигара	15—40	0,2—1
Один грамм влажного нюхательного табака	12—16	2—3,5
Один грамм жевательного табака	6—8	2—4
Одна пластинка никотиновой жевательной резинки	2 или 4	1—2
Один никотиновый пластырь	8,3—114	5 за 22—24 ч
Одна доза никотинового аэрозоля для интраназального введения	0,5	0,2—0,4

[a] При обычном употреблении.

ся в семенах софоры одностороннецветковой (Calia secundiflora, прежнее название — Sophora secundiflora), и кониин, смертельный яд болиголова (Conium), — сходны с никотином по химической структуре и физиологическому действию.

Фармакокинстические характеристики никотина приведены в табл. 82.2.

Таблица 82.2. Фармакокинетические характеристики никотина

Всасывание	Легкие, слизистая рта, кожа, кишечник (кислотность желудочного содержимого препятствует всасыванию)
Объем распределения	Около 1 л/кг
Связывание с белками	5—20%
Метаболизм	На 80—90% в печени, остальное — в легких и почках; основные метаболиты — котинин, никотин-1-N-оксид
$T_{1/2}$	1—4 ч, у курильщиков меньше (в среднем 2 ч); $T_{1/2}$ котинина — 19 ч
Выделение	На 2—35% выводится с мочой в неизмененном виде

Взаимодействие с лекарственными средствами

В ряде исследований показано, что у курильщиков ускорен метаболизм многих лекарственных средств (табл. 82.3).

Физиология и патофизиология

Никотин взаимодействует с N-холинорецепторами, локализующимися в вегетативных ганглиях, мозговом веществе надпочечников, голов-

Таблица 82.3. Вещества, метаболизм которых у курильщиков ускорен

Бензодиазепины
Бета-адреноблокаторы
Кофеин
Никотин
Опиоиды
Теофиллин
Трициклические антидепрессанты
Фенацетин
H_2-блокаторы

ном и спинном мозге, нервно-мышечных синапсах, хеморецепторах сонного гломуса и аортальных телец. N-холинорецепторы нервно-мышечных синапсов являются частью катионных каналов. Активация этих рецепторов ведет преимущественно ко входу Na^+ внутрь клетки, деполяризации постсинаптической мембраны мышцы и запуску потенциала действия, возникающего и распространяющегося по мышце путем активации потенциалзависимых натриевых каналов.

N-холинорецепторы мозгового вещества надпочечников, центральных и периферических нейронов также связаны с ионными каналами. В некоторых случаях вход Ca^{2+} через эти каналы имеет большее значение, чем вход Na^+.

Вещества, стимулирующие N-холинорецепторы (N-холиностимуляторы), могут возбуждать также постганглионарные симпатические и парасимпатические нейроны и центральные нейроны. Длительная деполяризация N-холинорецепторов приводит к их блокаде, что вызывает двухфазный синдром: артериальная гипертония, тахикардия, рвота, понос, фасцикуляции и судороги (фаза возбуждения) сменяются артериальной гипотонией, брадикардией, параличом и комой (фаза торможения).

Клиническая картина

В подавляющем большинстве никотин острого отравления не вызывает, так как его доза слишком мала. В то же время возможны и тяжелые отравления. У детей, проглотивших одну сигарету или 3 окурка, симптомы отравления проявляются в 90% случаев (при воздействии меньших доз — лишь в половине случаев). У детей младшего возраста 1 мг никотина может привести к отравлению; для взрослых, особенно некурящих, 4—8 мг являются токсической дозой, а доза порядка 40—60 мг может оказаться смертельной.

Самым частым симптомом никотинового отравления является рвота (более 50% случаев). В то же время иногда наблюдаются сонливость и угнетение дыхания без предшествующей рвоты или других признаков

возбуждения ЦНС. У детей при отравлении никотиновыми жевательными резинками рвота возникает реже (20% случаев), чем при проглатывании сигарет. Обычно признаки интоксикации у детей появляются через 30—90 мин, за исключением отравления никотиновой жевательной резинкой, когда в результате более быстрого всасывания никотина через слизистую рта признаки отравления проявляются уже через 15—30 мин. В случае летального исхода смерть обычно наступает в течение часа после отравления. При легком отравлении симптомы сохраняются лишь 1—2 ч, а при тяжелом отравлении — от 48 до 72 часов.

Симптомы тяжелого отравления никотином, часто протекающего со сменой фаз возбуждения и торможения, перечислены в табл. 82.4.

Диагностика

Значение токсикологического анализа на никотин и его производные невелико. На тяжелое отравление указывает сывороточная концентрация никотина более 50 нг/мг, но для некурящих эта цифра может быть ниже. Наличие никотина или котинина в моче может быть результатом

Таблица 82.4. Симптомы острого никотинового отравления

	Желудочно-кишечные	Дыхательные	Сердечно-сосудистые	Неврологические
Фаза возбуждения (15—60 мин)	Боль в животе. Тошнота. Слюнотечение. Рвота	Бронхорея. Гипервентиляция	Артериальная гипертония. Тахикардия. Бледность	Головная боль. Психомоторное возбуждение и тревожность. Спутанность сознания. Атаксия. Головокружение. Нечеткость зрения. Нарушения слуха. Фасцикуляции. Тремор. Эпилептические припадки
Фаза торможения (0,5—4 ч)	Понос	Апноэ. Гиповентиляция	Брадикардия. Аритмии. Артериальная гипотония. Шок	Заторможенность. Слабость. Снижение сухожильных рефлексов. Мышечная гипотония. Паралич. Кома

активного или пассивного курения и не служит подтверждением отравления.

Лечение

У детей младшего возраста дозы никотина при случайном проглатывании обычно невелики, а возникающая при этом рвота часто приводит к его выведению. При проглатывании более одной сигареты или более 3 окурков, а также при попадании внутрь более токсичных никотинсодержащих продуктов назначают активированный уголь (в отсутствие противопоказаний). Если рвоты не было, доза никотина достаточно велика и после отравления прошло немного времени, перед назначением активированного угля проводят промывание желудка. Поскольку никотин подвергается кишечно-печеночному кругообороту, при тяжелом отравлении применяют многократное введение активированного угля. При попадании на кожу мокрых табачных листьев, никотинсодержащих пестицидов или концентрированного никотина одежду снимают и укладывают в пакет (но не возвращают пострадавшему), а кожу тщательно обрабатывают водой с мылом. Во избежание вторичного отравления медицинский персонал должен быть обеспечен защитными костюмами и перчатками.

Симптоматическое лечение

Лечение зависит от симптоматики. Особое внимание следует уделить дыхательным нарушениям, при угнетении дыхания обычно применяют ингаляции кислорода, интубацию трахеи и, по показаниям, ИВЛ. При эпилептических припадках, как правило, назначают бензодиазепины, противосудорожные средства длительного действия в большинстве случаев не нужны. При брадикардии назначают атропин, при артериальной гипотонии — инфузионную терапию, а при ее неэффективности добавляют вазопрессорные средства, такие как дофамин и норадреналин.

Ускорение выведения никотина

Несмотря на то что никотин проявляет свойства слабого основания (pK_a 8,0—8,5) и закисление мочи теоретически может усилить его выведение, этот метод не применяют, так как опасность осложнений закисления мочи у больных с эпилептическими припадками и риском рабдомиолиза слишком велика.

Глава 83
Фенциклидин и кетамин

Историческая справка. Эпидемиология

Фенциклидин был синтезирован в 1926 г., но исследования его как препарата для общей анестезии начались только в 1950-е гг. С 1963 г. фенциклидин начали применять в хирургии, однако вскоре его использование прекратилось из-за часто возникающих в послеоперационном периоде психозов и дисфорий. С этого же времени фенциклидин появился у уличных продавцов наркотиков под названием «ангельская пыль», а в 1970-е гг. его популярность значительно выросла. Причиной послужили относительно простое и недорогое производство, а также то, что его часто продавали под видом ЛСД, мескалина, псилоцибина, кокаина, амфетамина или дронабинола. В 1978 г. в США фенциклидин был внесен в федеральный список контролируемых веществ, а его легальное производство запрещено. Поскольку наркоманы употребляли не только фенциклидин, но и многие его аналоги, в 1986 г. Законом о контролируемых веществах США эти продукты также были отнесены к запрещенным, а все случаи назначения пиперидина, предшественника фенциклидина, подлежали обязательной регистрации.

Лабораторные исследования производных фенциклидина привели к синтезу кетамина, который начали использовать в медицинских целях в 1970 г., а уже в 1971 г. стали известны первые случаи злоупотребления. Кетамин не производят нелегально, его получают из препаратов, используемых, в частности, в стоматологии и ветеринарии. В последние 15 лет злоупотребление кетамином участилось несмотря на осложнения, которые он вызывает. Кетамин популярен как наркотик для вечеринок и часто употребляется в ночных клубах, так как он вызывает галлюцинации и ощущение «выхода из тела», недорог, а действие его непродолжительно (одна доза действует 15—20 мин).

Химические и фармакологические свойства

В медицинской литературе упоминаются более 60 аналогов фенциклидина, обладающих психоактивным действием. Все они вызывают сходные клинические проявления, хотя по силе действия различаются. Кетамин — единственный препарат, который используется в клинической практике для диссоциированной анестезии.

Кетамин существует в виде D- и L-стереоизомеров. Первый является более эффективным анестетиком, но он дает больше осложнений, требующих неотложной помощи. Препараты кетамина являются рацемической смесью двух стереоизомеров, то есть содержат равное их количество.

Фенциклидин относится к слабым основаниям с pK_a от 8,6 до 9,4 и высоким коэффициентом распределения между липидной и водной фазами. Он быстро всасывается из дыхательных путей и ЖКТ, поэтому наркоманы употребляют его внутрь, вдыхают через нос, курят, а также вводят в/в и п/к.

Действие фенциклидина зависит от способа применения и дозы. Самое быстрое начало действия (уже через 2—5 мин) наблюдается при в/в введении или вдыхании, а самое медленное — при приеме внутрь (через 30—60 мин). Один и тот же уровень седативного действия достигается в/в введением 0,25 мг фенциклидина или приемом внутрь 1—5 мг. Симптомы интоксикации обычно наблюдаются на протяжении 4—6 ч, а при значительной передозировке — до 24—48 ч. Фенциклидин имеет большой объем распределения (6,2 л/кг) и накапливается в жировой ткани и мозге. Попадая в кислую среду СМЖ, фенциклидин ионизируется и задерживается там (эффект ионной ловушки), поэтому концентрация его в спинномозговой жидкости примерно в 6—9 раз выше, чем в плазме.

Элиминация фенциклидина подчиняется кинетике первого порядка в пределах широкого диапазона доз. $T_{1/2}$ фенциклидина около 21 ± 3 ч как при обычной дозе, так и при передозировке. На 90% фенциклидин метаболизируется печенью, а около 10% выводится почками в неизменном виде. Почечная элиминация зависит от pH мочи. Если моча кислая, фенциклидин ионизируется и его реабсорбция становится невозможной. Это увеличивает почечный клиренс препарата с 1,98 ± 0,48 до 2,4 ± 0,78 л/ч, то есть на 23%, хотя суммарный клиренс при этом возрастает лишь на 1,1%.

Кетамин также растворим как в воде, так и в жирах, что позволяет ему легко накапливаться в СМЖ. Его pK_a равен 7,5, а объем распределения — 1,8 ± 0,7 л/кг. Кетамин слабее фенциклидина примерно в 10 раз. Максимальная сывороточная концентрация достигается при в/в введении через 1 мин, а при в/м введении в дозе 5 мг/кг — через 5 мин. При в/в введении кетамин действует 15 мин, при в/м введении — 30—120 мин, при приеме внутрь — 4—8 ч, а при вдыхании через нос — 45—90 мин. При приеме внутрь или ректально кетамин всасывается медленно, а метаболизируется быстро, уже при первом прохождении через печень.

Элиминация кетамина в значительной степени осуществляется за счет печеночного метаболизма. $T_{1/2}$, отражающий как скорость метаболизма, так и скорость экскреции, составляет 2,3 ± 0,5 ч и увеличивается при одновременном назначении препаратов, которые тоже метаболизируются печенью.

Патофизиология

Механизмы функционального и электрофизиологического разобщения соматосенсорной коры и высших корковых центров под действи-

ем фенциклидина и кетамина сложны и до конца не изучены. Препараты блокируют NMDA-рецепторы, а также ингибируют систему обратного захвата биогенных аминов, хотя сродство фенциклидина и кетамина к этой системе в 5—10 раз ниже, чем к NMDA-рецепторам. Это слабое ингибирование обратного захвата катехоламинов и дофамина приводит к возникновению симпатомиметического эффекта и психомоторного возбуждения. В дозах, вызывающих кому, фенциклидин и кетамин стимулируют опиатные σ-рецепторы; сродство этих препаратов к данным рецепторам ниже, чем к NMDA-рецепторам. В еще более высокой, близкой к летальной дозе фенциклидин и кетамин связываются также с N-холинорецепторами и M-холинорецепторами.

У животных фенциклидин вызывает умеренную толерантность и зависимость. Физическая зависимость у человека не исследовалась, хотя есть основания предполагать, что она возможна.

Клиническая картина

Различия в клинических проявлениях фенциклидиновой интоксикации зависят от дозы, способа введения, одновременного приема других препаратов и наличия сопутствующих заболеваний. Кроме того, при оценке симптомов нужно учитывать индивидуальную чувствительность к препарату, возможное развитие толерантности при постоянном применении, а также наличие примесей.

Изменение основных физиологических показателей

Фенциклидин и кетамин редко приводят к изменению температуры тела. Гипертермия скорее свидетельствует о развитии осложнений, среди которых могут быть энцефалопатия, рабдомиолиз, миоглобинурия, электролитные нарушения и печеночная недостаточность. У большинства больных наблюдаются умеренные признаки возбуждения симпатической нервной системы. Фенциклидин вызывает дозозависимое повышение как систолического, так и диастолического АД. Под его воздействием увеличивается ЧСС, хотя не всегда. Кетамин также умеренно повышает АД, ЧСС и сердечный выброс.

Сердечно-легочные осложнения

Выраженная артериальная гипертония или мозговые кровоизлияния в результате спазма сосудов наблюдаются редко. Значительный опыт применения кетаминовой анестезии во время хирургических вмешательств или катетеризации сердца показывает, что в терапевтических дозах он не вызывает аритмий. В эксперименте аритмии возникали только при очень высоких дозах фенциклидина и кетамина.

Кетамин создавался как диссоциативный анестетик, использование которого предполагает самостоятельное дыхание больного во время операции, поэтому угнетение дыхания возникает крайне редко и только при быстром введении или передозировке кетамина. При интокси-

кации фенциклидином могут быть нарушения дыхательного ритма, при этом тахипноэ встречается чаще, чем брадипноэ. Гиповентиляция развивается только при приеме очень высокой дозы фенциклидина.

Неврологические и психические расстройства

У большинства больных, которым потребовалась медицинская помощь после приема фенциклидина или кетамина, наблюдаются различные психомоторные расстройства. Вызывая разобщение различных отделов мозга, эти препараты приводят к снижению реакции на внешние стимулы. Внешне больной напоминает человека в состоянии опьянения, он может быть заторможен или возбужден, иногда агрессивен. При значительной передозировке наркотический эффект препаратов приводит к развитию сопора или комы. Оба препарата способны вызвать апатию, деперсонализацию, враждебность, ощущение изолированности и нарушения восприятия схемы тела. Галлюцинации чаще слуховые, а не зрительные, как бывает при приеме ЛСД. Наркоманы называют возникающее при приеме кетамина состояние «кетаминовой дырой». Переживания индивидуальны, но часто включают жужжание, звон или свист, чувство движения сквозь темный тоннель, яркие видения, ощущения «выхода из тела», переживания, близкие к умиранию.

Из неврологических симптомов могут наблюдаться вращательный нистагм, атаксия и нарушения походки. За исключением атаксии, моторика больного, находящегося в сознании, не нарушена. Зрачки обычно относительно узкие. Возможны миоклонические подергивания, тремор, психомоторное возбуждение, атетоз, стереотипии и каталепсия.

Реакция пробуждения

Клиническое применение фенциклидина было прекращено из-за так называемой реакции пробуждения — острого психоза, возникающего при выходе больных из анестезии. Наблюдались странное поведение, спутанность сознания, яркие сновидения наяву и галлюцинации. Развитие реакции пробуждения ограничивает и применение кетамина. Ее риск наиболее велик у детей до 10 лет, женщин, лиц с расстройствами личности и тех, кто часто видит сны.

Лабораторные исследования

Количественный анализ на фенциклидин проводят лишь в специализированных центрах, но качественный анализ возможен во многих клиниках. Впрочем, он лишь редко бывает необходим, так как отрицательный результат не исключает того, что был принят один из множества аналогов фенциклидина. Из-за сходного с фенциклидином строения перекрестные реакции могут давать декстрометорфан и его метаболит декстрорфан. Есть сообщения, что возможны перекрестные реакции с кетамином.

Неспецифические изменения крови, вызываемые фенциклидином или кетамином, включают лейкоцитоз, гипогликемию, повышение активности мышечных ферментов, уровня миоглобина, АМК и креатинина.

Лечение

Возбуждение

Лечение при интоксикации фенциклидином и кетамином направлено на нормализацию дыхания, кровообращения и терморегуляции. Психические нарушения при острых диссоциативных реакциях и при реакции пробуждения одинаковые. Для предотвращения самоповреждений, которые могут стать причиной осложнений и смерти, приходится прибегать к мерам физического, а затем фармакологического сдерживания. Лечение при психомоторном возбуждении должно быть начато немедленно. Безопасными и эффективными являются бензодиазепины, например диазепам, который вводят в/в каждые 5—10 мин, постепенно повышая дозу до 10 мг или до устранения возбуждения. По показаниям проводят инфузию 100 мг тиамина в растворе глюкозы. Если температура тела выше 41°С, помогает погружение на короткое время в ванну с ледяной водой.

Удаление токсичного вещества

Если известно, что больной недавно принял фенциклидин внутрь, желательно удалить препарат из желудка. Однако искусственное вызывание рвоты может быть опасным из-за риска резкого возбуждения или дыхательных нарушений. Промывание желудка при помощи орогастрального зонда почти всегда бесполезно, если только нет одновременного отравления другим препаратом. Продолжительное отсасывание содержимого желудка может быть опасно, и в нем обычно нет необходимости. Как можно быстрее назначают активированный уголь по 1 г/кг каждые 4 ч, что приводит к связыванию фенциклидина и повышению его внепочечного клиренса. Активированный уголь можно давать и без предшествующего удаления препарата из желудка.

Теоретически фенциклидин выводится быстрее, если реакция мочи кислая. Однако риск, связанный с закислением мочи, превышает предполагаемые преимущества, поэтому такой подход не рекомендуется.

Симптоматическое лечение

Токсическое действие фенциклидина в основном проявляется нарушениями поведения. Часты самоповреждения, травмы из-за чрезмерных физических усилий или в результате сопротивления. Больные кажутся отрешенными от реальности и не обращают внимания на боль из-за эффекта диссоциированной анестезии. Травмы, рабдомиолиз и вызванная им миоглобинурия с последующей почечной недостаточно-

стью — основные причины осложнений и смерти при фенциклидиновой интоксикации.

При выраженном рабдомиолизе для предотвращения почечной недостаточности как можно раньше назначают инфузионную терапию с ощелачиванием мочи. Последнее теоретически может усилить почечную реабсорбцию фенциклидина и его накопление в жировой ткани, но доказательств этому нет. Клинический опыт лечения интоксикаций кетамином и декстрометорфаном недостаточен, поскольку люди, употребляющие их с развлекательной целью, в больницы попадают редко. Видимо, эти препараты вызывают те же симптомы, что и фенциклидин, но эффект их мягче и не такой продолжительный. Лечение в большинстве случаев ограничивается инфузионной терапией и назначением бензодиазепинов.

И. Тяжелые металлы и мышьяк

Глава 84

Сурьма

Химические свойства

Сурьма (Sb) относится к той же группе периодической системы, что и мышьяк (As), поэтому многие физические, химические и токсикологические свойства этих элементов сходны. Сурьма проявляет свойства как металлов, так и неметаллов. В чистом виде она представляет собой серебристо-белый, блестящий, хрупкий и твердый металл. Сурьма быстро окисляется либо до оксида сурьмы (V), либо до оксида сурьмы (III), поэтому в этой главе под «сурьмой» понимаются соединения сурьмы. Подобно мышьяку, сурьма может входить в состав как неорганических, так и органических соединений, находясь при этом в трехлибо пятивалентном состоянии. Наиболее распространенные неорганические соединения трехвалентной сурьмы — оксид Sb_2O_3, сульфид Sb_2S_3, хлорид $SbCl_3$, антимонила-калия тартрат $C_8H_4K_2O_{12}Sb_2 \times 3H_2O$ и сурьмянистый водород (SbH_3). Соединения пятивалентной сурьмы — сульфид Sb_2S_5 и оксид Sb_2O_5 — могут действовать как окислители. Антимонила-калия тартрат («рвотный камень») — мощное рвотное средство без запаха, но со сладковатым металлическим привкусом.

Фармакокинетика

Всасывание

Сурьма может всасываться из дыхательных путей, ЖКТ или с поверхности кожи. Хотя всасывание из ЖКТ начинается сразу же после попадания вещества внутрь, биодоступность при этом составляет всего 15—50%. Из-за плохого всасывания в ЖКТ, а также из-за рвоты, которую вызывают соединения сурьмы, многие из ее препаратов приходится вводить парентерально. В легких большинство неорганических соединений пятивалентной сурьмы всасывается очень медленно из-за низкой растворимости. Напротив, трехвалентная сурьма при вдыхании быстро попадает в кровь.

Распределение

Распределение сурьмы в организме зависит от ее валентности. У животных через 2 ч после попадания в организм более 95% трехвалентной

сурьмы накапливается в эритроцитах, но 90% пятивалентной сурьмы все еще находится в плазме. Пятивалентная сурьма накапливается преимущественно в обильно кровоснабжаемых органах: печени, почках, щитовидной железе, надпочечниках. Трехвалентная сурьма, как уже говорилось, накапливается в основном в эритроцитах, а также, в значительно меньшей степени, в печени и селезенке.

Выведение

Соединения трехвалентной сурьмы в основном выводятся с желчью после конъюгации с глутатионом, значительная их часть подвергается кишечно-печеночному кругообороту. Небольшая часть трехвалентной сурьмы экскретируется с мочой. Выведение из организма происходит очень медленно: за первые 24 ч выводится лишь 10% вещества, за первую неделю 30%, и даже через 100 дней после попадания сурьмы в организм ее следы все еще обнаруживаются в моче. Пятивалентная сурьма выводится почками гораздо быстрее — 50—60% за первые 24 ч.

Патофизиология

Считается, что элементная сурьма токсичнее, чем ее соединения, но отравления элементной сурьмой достаточно редки, поэтому в клинической практике особого значения не имеют. Подобно другим токсичным металлам, сурьма связывается с сульфгидрильными группами, ингибируя многие метаболические процессы. Трехвалентная сурьма токсичнее пятивалентной, поскольку ее сродство к эритроцитам и сульфгидрильным группам выше. Антимонила-калия тартрат и другие соли сурьмы оказывают также раздражающее действие на ЖКТ. Кроме того, есть данные о прямом действии сурьмы на рвотный центр, особенно в высоких дозах.

Клиническая картина

Данные по токсичности сурьмы у человека скудны и опираются главным образом на описания производственных отравлений и побочных эффектов при лечении сурьмой лейшманиоза. Умышленное отравление сурьмой встречается крайне редко.

Симптомы хронического отравления при производственном контакте с сурьмой развиваются исподволь. Важно помнить, что сурьмяные руды содержат небольшие примеси мышьяка, и поэтому бывает трудно определить, чем именно вызвана симптоматика. При лечении антипаразитарными препаратами возможно острое или подострое отравление.

При попадании сурьмы внутрь развивается острое отравление, симптомы которого сходны с таковыми при отравлении мышьяком и токсичными металлами.

Местное раздражающее действие

Токсичность сурьмы в значительной степени обусловлена ее местным раздражающим действием. В высоких концентрациях она раздражает глаза, кожу и слизистые. При длительном контакте может развиться конъюнктивит. При раздражении верхних дыхательных путей возможен фарингит.

ЖКТ

При остром отравлении быстро появляются тошнота, рвота, боль в животе и понос. Иногда пострадавшие жалуются на металлический вкус во рту. При тяжелых отравлениях может развиться геморрагический гастрит. При длительном профессиональном контакте с пылью, содержащей сурьму, с высокой частотой наблюдаются язвы желудка и кишечника. Частым осложнением при лечении соединениями пятивалентной сурьмы является панкреатит.

Сердечно-сосудистая система

Сурьма снижает сократимость миокарда, вызывает брадикардию и артериальную гипотонию. Как правило, выявляются изменения на ЭКГ. Часто отмечают удлинение интервала QTc, инверсию или уплощение зубца Т, изменения сегмента ST. Возможна пируэтная тахикардия.

Дыхательная система

Местное раздражение, вызванное оксидом трехвалентной сурьмы, может привести к ларингиту, трахеиту и пневмониту. При остром отравлении оксидом пятивалентной сурьмы возможно развитие синдрома острого повреждения легких. Кроме того, оксиды сурьмы вызывают литейную лихорадку.

Почки

При лечении стибоглюконатом натрия возможны различные проявления нефротоксичности — от появления в моче клеточных цилиндров, протеинурии и повышенного уровня АМК до почечной недостаточности. Возможны почечный канальцевый ацидоз и острый канальцевый некроз.

Кровь

При лечении висцерального лейшманиоза стибоглюконатом натрия иногда наблюдаются анемия и тромбоцитопения. Кроме того, лечение препаратами сурьмы часто вызывает лейкопению.

Кожа

Вокруг потовых и сальных желез могут образовываться папулезно-пустулезные высыпания, напоминающие высыпания при ветряной оспе.

Нервы

Описана обратимая сенсорная нейропатия на фоне лечения препаратами сурьмы.

Репродуктивная система

У животных при отравлениях сурьмой наблюдаются атрофия яичников, метаплазия эндометрия и снижение способности к зачатию. Отмечено возрастание частоты спонтанных абортов и преждевременных родов у женщин, контактировавших с солями сурьмы на производстве.

Сурьмянистый водород

При взаимодействии соединений сурьмы с атомарным водородом образуется крайне ядовитый сурьмянистый водород SbH_3, по свойствам сходный с мышьяковистым водородом AsH_3. Это, вероятно, самое токсичное соединение сурьмы. Сурьмянистый водород — бесцветный газ с крайне неприятным запахом, при температуре выше 150°C он быстро разлагается. При отравлении наблюдаются симптомы поражения ЖКТ (тошнота, рвота, боль в животе), но помимо этого сурьмянистый водород является сильным окислителем и может вызвать массивный гемолиз. При тяжелом отравлении сурьмянистым водородом, как и при отравлении мышьяковистым водородом, развиваются гематурия, рабдомиолиз, возможен смертельный исход.

Диагностика

Важно выявить гиповолемию и поражение почек. Проводят общий анализ крови, общий анализ мочи, измеряют уровни электролитов и оценивают функцию почек. При отравлении сурьмянистым водородом или подозрении на него дополнительно проводят пробы на гемолиз, например определяют уровни билирубина и гаптоглобина. Определяют группу крови и Rh-принадлежность, проводят пробу на индивидуальную совместимость, так как может понадобиться переливание крови.

Чтобы выявить удлинение интервала QTc и другие изменения, регистрируют ЭКГ. Если у пострадавшего есть кардиологические заболевания, оценку функции сердца и повторные записи ЭКГ проводят чаще.

Тяжесть отравления сурьмой, как трех-, так и пятивалентной, можно оценить по содержанию сурьмы в суточной моче. В норме концентрация сурьмы в моче равна 0,5—6,2 мкг/л. Определить сывороточную концентрацию сурьмы в достаточно быстрый срок нельзя, однако известно, что в норме она составляет 0,8—3 мкг/л.

Лечение

Удаление отравляющего вещества из организма

Попадание внутрь значительного количества сурьмы, как правило, вызывает рвоту. Вызывать ее искусственно обычно не имеет смысла. На-

против, промывание желудка может быть полезным, особенно до того, как началась самопроизвольная рвота. Неизвестно, связывает ли активированный уголь сурьму, но по аналогии с отравлениями мышьяком, таллием и ртутью можно предположить, что активированный уголь должен быть эффективным и при отравлении сурьмой. Поскольку известно, что сурьма подвергается кишечно-печеночному кругообороту, имеет смысл прибегнуть к многократному введению активированного угля.

Симптоматическая терапия

В основе лечения при отравлении сурьмой лежит симптоматическая терапия. Для восполнения ОЦК проводят регидратацию изотоническими солевыми растворами. Необходим тщательный контроль диуреза и уровней электролитов в сыворотке. При нарушениях гемодинамики может потребоваться мониторинг ЦВД. Показаны противорвотные средства: они облегчают состояние больного и дают возможность ввести активированный уголь. При отравлении сурьмянистым водородом нужен контроль гематокрита; при необходимости переливают кровь.

Комплексообразующие средства

Данных по лечению комплексообразующими средствами при отравлении сурьмой мало, поскольку тяжелые отравления редки. У животных димеркапрол, сукцимер и унитиол повышали выживаемость. В одном клиническом исследовании 3 из 4 пострадавших выжили при отравлении антимонила-калия тартратом после в/м введения 200—600 мг/сут димеркапрола. Конкретные рекомендации дать трудно, но начинать лучше с парентерального введения димеркапрола; когда сурьма будет полностью выведена из ЖКТ, можно перейти на прием сукцимера внутрь. Поскольку дозы комплексообразующих средств при отравлениях сурьмой не определены, их назначают по схемам, которые безопасны и эффективны при отравлениях другими металлами.

Глава 85
Мышьяк

Эпидемиология

Отравления мышьяком могут быть случайными, умышленными (попытка самоубийства или покушение на убийство), производственными, ятрогенными или в результате поступления мышьяка из окружающей среды. В последнем случае его источником обычно являются почва, вода либо пищевые продукты, при этом из неорганических веществ преобладают соединения пятивалентного мышьяка. В последние 20 лет примеси мышьяка в питьевой воде стали ведущей причиной массовых хронических отравлений этим веществом. Недавно Агентство по охране окружающей среды США снизило максимальную допустимую концентрацию мышьяка в питьевой воде до 0,01 мг/л. Основанием для этого послужили данные статистического моделирования, согласно которым при концентрации мышьяка 0,05 мг/л, ранее считавшейся допустимой, повышается риск рака легких и мочевого пузыря.

Фармакодинамика

Мышьяковистый ангидрид As_2O_3 в лечебных целях обычно назначается в дозе 0,15—0,16 мг/кг/сут внутрь либо в/в. Его эффективность при остром промиелоцитарном лейкозе связана с тем, что в концентрациях 0,5—2 ммоль/л он вызывает индукцию апоптоза. Трехвалентный мышьяк связывается с сульфгидрильными группами белков митохондриальных мембран, приводя к повреждению мембран и их деполяризации. В низких дозах (0,08 мг/кг/сут) мышьяковистый ангидрид стимулирует дифференцировку опухолевых клеток при остром промиелоцитарном лейкозе, этот эффект проявляется при сывороточной концентрации мышьяка 0,1—2 ммоль/л. Меларсопрол, оксид одного из органических соединений мышьяка, применяется при лечении менингоэнцефалитической стадии сонной болезни, как западноафриканской (гамбийской), так и восточноафриканской (родезийской) форм. Препарат накапливается в трипаносомах при участии имеющегося у них переносчика пуринов и связывается с трипанотионом, который является в клетках трипаносом основным восстановителем. Снижение количества трипанотиона ведет к тому, что клетки паразита становятся чувствительными к действию окислителей и в дальнейшем подвергаются лизису.

Фармакокинетика

По литературным данным, LD_{50} у человека составляет 1,43 мг/кг для мышьяковистого ангидрида, 50 мг/кг для метиларсоновой кислоты и 500 мг/кг для диметиларсиновой кислоты.

Неорганические соединения мышьяка лишены вкуса и запаха. Растворимые соединения трехвалентного и пятивалентного мышьяка хорошо всасываются через слизистые ЖКТ и дыхательных путей, малорастворимые соединения (например, мышьяковистый ангидрид) всасываются хуже. Всасывание из дыхательных путей зависит также от размера вдыхаемых частиц. Крупные частицы, не проникающие в легкие, выводятся из дыхательных путей ресничками мерцательного эпителия и проглатываются, что приводит к всасыванию мышьяка из ЖКТ. Из мелкодисперсных частиц, оседающих в легких, мышьяк может всасываться на протяжении дней и даже недель или же оставаться в легких годами. Всасывание мышьяка через неповрежденную кожу к острому отравлению привести не может.

При однократном в/в введении 10 мг мышьяковистого ангидрида максимальная сывороточная концентрация составляет 6,85 мкмоль/л, а конечный $T_{1/2}$ — 12,13 ± 3,31 ч. В исследовании с в/в введением радиоактивного мышьяка (^{74}As) было показано, что у человека его удаление из крови протекает в три стадии:

— стадия 1 (2—3 ч) — быстрое выведение, $T_{1/2}$ составляет 1—2 ч. В это время может быть выведено более 90% вещества;
— стадия 2 (от 3 ч до 7 сут) — более медленное выведение, $T_{1/2}$ составляет около 30 ч. Через 10 ч после в/в введения мышьяк накапливается в эритроцитах, его концентрация там становится втрое выше, чем в сыворотке;
— стадия 3 (10 сут и более) — еще более медленное выведение, $T_{1/2}$ составляет около 300 ч.

Мышьяк метаболизируется главным образом в печени, а также в почках, яичках и легких. При этом 50—70% пятивалентного мышьяка восстанавливается до трехвалентного состояния. При метилировании образуется метиларсонистая кислота (в случае присоединения одной метильной группы) либо диметиларсинистая кислота (в случае присоединения двух метильных групп).

Выведение мышьяка с мочой в неизмененном виде и в виде метилированных соединений происходит путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции; кроме того, в почках мышьяк частично реабсорбируется. В первые 4—5 сут выводится 46—68,9% принятого внутрь мышьяка. Примерно 30% выводится с $T_{1/2}$ больше 1 нед, а остальная часть медленно экскретируется с $T_{1/2}$ более 1 мес.

Патофизиология

Главной мишенью трехвалентного мышьяка является пируватдегидрогеназный комплекс. В результате его ингибирования снижается образование ацетил-КоА, что приводит к замедлению реакций цикла Кребса и синтеза АТФ. Мышьяк блокирует также рециркуляцию липоевой кислоты в цикле Кребса. Кроме того, он ингибирует ацетил-КоА-ацетилтрансферазу, которая катализирует последнюю стадию окисления

жирных кислот, что еще сильнее снижает образование АТФ. Трехвалентный мышьяк подавляет также активность глутатионсинтазы, Г-6-ФД (необходимой для синтеза НАДФН) и глутатионредуктазы.

Мышьяк блокирует калиевые каналы задержанного выпрямления I_{Ks} и I_{Kr}, обеспечивающие реполяризацию кардиомиоцитов. Это приводит к желудочковым аритмиям, в том числе пируэтной тахикардии. Снижение транспорта глюкозы и подавление глюконеогенеза могут привести к истощению запасов гликогена и гипогликемии.

Токсичность пятивалентного мышьяка может быть отчасти связана с его восстановлением до трехвалентного состояния. Кроме того, он может нарушать окислительное фосфорилирование, замещая в ходе гликолиза неорганический фосфат. При длительном контакте с мышьяком возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний, портального фиброза печени и злокачественных новообразований.

Клиническая картина

Симптомы отравления зависят от конкретного соединения, попавшего в организм, его количества, а также от того, острое это отравление или хроническое. При высоких дозах высокотоксичных соединений (например, мышьяковистого ангидрида) быстро развиваются симптомы острого отравления, а при длительном поступлении с питьевой водой малых доз мышьяка медленно развивается иная клиническая картина. Симптомы подострого отравления могут развиться как у выживших после острого отравления, так и при длительном поступлении мышьяка из окружающей среды.

Острое отравление

Самые ранние симптомы острого отравления мышьяком при приеме внутрь — признаки поражения ЖКТ (тошнота, рвота, боли в животе, понос). Они появляются в первые же минуты, самое большее — несколько часов спустя. Понос тяжелый, почти как при холере, стул может иметь вид рисового отвара. К поражению разных органов могут привести как гиповолемия, так и прямое действие мышьяка. Сердечно-сосудистые нарушения варьируют от синусовой тахикардии и ортостатической гипотонии до шока. Удлинение интервала QTc может привести к желудочковым аритмиям. Возможна острая энцефалопатия, прогрессирующая на протяжении нескольких суток и проявляющаяся спутанностью сознания, комой и эпилептическими припадками. Ее причиной считают отек головного мозга и точечные кровоизлияния в мозг. Возможны синдром острого повреждения легких, РДСВ, дыхательная недостаточность, гепатит, гемолитическая анемия, ОПН, рабдомиолиз и смертельный исход. ОПН может быть следствием ишемии почек, вызванной артериальной гипотонией, осаждения миоглобина или гемоглобина в почечных канальцах, некроза коркового вещества или прямого действия мышьяка на почечные канальцы.

Подострое отравление

После острого отравления на протяжении суток или недель могут сохраняться или появляться новые симптомы поражения ЦНС, ЖКТ, легких, сердечно-сосудистой системы, гематологические и дерматологические нарушения. Возможно развитие стойкой энцефалопатии (головная боль, оглушенность, спутанность сознания, нарушения памяти, изменения личности, раздражительность, галлюцинации, эпилептические припадки). Сообщалось о поражениях отводящего нерва и двусторонней нейросенсорной тугоухости. Нейропатии обычно развиваются через 1—3 нед после острого отравления, но иногда и раньше. Среди возможных дерматологических проявлений — гнездная алопеция, герпетиформные высыпания на слизистой рта, диффузная пятнистая зудящая сыпь и отрубевидное шелушение, не сопровождающееся зудом. Изредка наблюдаются месовские полоски — поперечные белые полосы на ногтях шириной 1—2 мм. При подостром отравлении неорганическими соединениями мышьяка возможны также нефропатия, утомляемость, снижение аппетита и похудание, пируэтная тахикардия и стойкие симптомы поражения ЖКТ.

Хроническое отравление

Хроническое отравление малыми количествами неорганических соединений мышьяка обычно вызвано контактом на производстве или попаданием из окружающей среды. Симптомы поражения ЖКТ (тошнота, рвота, понос) встречаются реже, чем при остром отравлении. Длительное потребление мышьяка с питьевой водой сопряжено с повышенным риском поражений кожи (в том числе злокачественных новообразований), артериальной гипертонии, сахарного диабета, поражений мелких артерий и различных злокачественных новообразований внутренних органов. Кожа очень чувствительна к токсическому действию мышьяка. Описаны гиперпигментация, гиперкератоз, плоскоклеточный и базальноклеточный рак, болезнь Боуэна. Согласно популяционным исследованиям, мышьяк при хроническом воздействии повышает частоту сахарного диабета, рестриктивных дыхательных нарушений и поражений сосудов. В частности, выявлена связь между длительным воздействием мышьяка и обнаруженным на Тайване поражением артерий ног, сопровождающимся нарастающей ишемией тканей вплоть до гангрены стоп. Среди наиболее распространенных неврологических симптомов — энцефалопатия и нейропатии.

Диагностика

Способ измерения концентрации мышьяка в организме, время взятия проб и интерпретация результатов зависят от характера отравления (острое, подострое, хроническое, отдаленные последствия) и клинической картины. На результаты анализа могут влиять такие факторы, как

накопление органических соединений мышьяка (например, диметиларсенита и арсенобетаина) при ХПН или их поступление с пищей. В срочных случаях перед тем, как начать лечение комплексообразующими средствами, определяют концентрацию мышьяка в разовой порции мочи. Высокая концентрация при типичных анамнезе и клинической картине подтверждает диагноз, но низкая концентрация еще не исключает отравления. Так как скорость выведения мышьяка с мочой непостоянна, диагноз считается окончательно установленным при концентрации мышьяка в суточной моче ≥ 50 мкг/л или ≥ 100 мкг/г креатинина.

Если концентрация мышьяка в моче лишь слегка повышена, нужно учитывать данные анамнеза и клиническую картину, так как известно, что употребление в пищу морепродуктов может кратковременно повысить концентрацию мышьяка в моче до 1700 мкг/л. Если источником мышьяка могли быть морепродукты, выясняют, какое именно соединение содержится в моче. Если это невозможно, измерение повторяют после того, как пострадавший в течение недели воздерживается от употребления в пищу рыбы, моллюсков и водорослей.

Некоторые лабораторные показатели важны в диагностике как хронического, так и подострого отравления, в последнем случае они могут измениться через несколько дней или недель после острого отравления. К ним относятся клинический анализ крови, активность печеночных ферментов, показатели функции почек, общий анализ мочи, концентрация мышьяка в суточной моче. Возможны нормоцитарная, нормохромная или мегалобластная анемия, лейкоцитоз с последующей лейкопенией (число нейтрофилов при этом снижается в большей степени, чем число лимфоцитов), относительная эозинофилия, тромбоцитопения, быстрое падение уровня гемоглобина (признак гемолиза или желудочно-кишечного кровотечения), базофильная зернистость эритроцитов. Сывороточные концентрации креатинина и билирубина и активность аминотрансфераз могут повыситься, а концентрация гаптоглобина — снизиться. Возможны протеинурия, гематурия и пиурия. После прекращения контакта с мышьяком его экскреция с мочой со временем постепенно снижается, но небольшие количества мышьяка могут выводиться даже несколько месяцев спустя.

Рентгенография живота, проведенная вскоре после попадания мышьяка внутрь, может выявить в ЖКТ рентгеноконтрастный материал. Чувствительность и специфичность этого метода неизвестны, поэтому отрицательный результат не исключает отравления. На ЭКГ отмечается расширение комплекса QRS, удлинение интервала QTc, депрессия сегмента ST, уплощение зубца T, желудочковая экстрасистолия, неустойчивая мономорфная желудочковая тахикардия и пируэтная тахикардия. Для диагностики аксонопатии, в том числе бессимптомной, исследуют скорость распространения возбуждения по нервам.

Лечение

Острое отравление мышьяком опасно для жизни и требует активного лечения, при необходимости в БИТ. При этом важно помнить о некоторых особенностях. Во-первых, необходимо пристально наблюдать за водным балансом, поскольку возможен отек головного мозга и легких. Во-вторых, следует избегать препаратов, удлиняющих интервал QT, например антиаритмических средств классов Ia, Ic и III. По этой же причине важно поддерживать нормальные сывороточные концентрации калия, магния и кальция. В-третьих, необходимо обеспечивать нормальные уровень глюкозы плазмы и запасы гликогена.

In vitro мышьяк плохо связывается активированным углем, но in vivo активированный уголь оказывается достаточно эффективным. Если в ЖКТ обнаруживается рентгеноконтрастный материал, показано промывание кишечника. С кожи мышьяк легко удаляется мылом, водой и мочалкой.

Показания к терапии комплексобразующими средствами и сроки ее начала зависят от состояния пострадавшего и концентрации мышьяка в организме. Если состояние тяжелое, а диагноз острого отравления мышьяком точно установлен или достаточно вероятен, лечение начинают, не дожидаясь результатов анализа. При подостром и хроническом отравлении можно дождаться данных экспресс-анализа и лишь затем начинать лечение, но только если состояние пострадавшего не ухудшается. В США применяют димеркапрол и сукцимер. Их дозы, способ применения и побочные эффекты рассмотрены в гл. А23 и А24. При остром отравлении вначале назначают димеркапрол. Он вводится парентерально, поэтому моторика ЖКТ на него не влияет. Однако у димеркапрола узкий терапевтический диапазон, в связи с чем после удаления мышьяка из ЖКТ и стабилизации гемодинамики обычно переходят на сукцимер. Пеницилламин не применяется, так как он плохо связывает мышьяк и не противодействует его токсическому эффекту.

Гемодиализ

При гемодиализе (вне зависимости от того, вводится ли димеркапрол) мышьяк удаляется в незначительных количествах, поэтому больным с нормальной функцией почек гемодиализ не показан. У пострадавших с почечной недостаточностью клиренс мышьяка при гемодиализе составляет 76—87,5 мл/мин. В одном исследовании при сеансе гемодиализа длительностью 4 ч из организма было выведено около 3—5 мг мышьяка, что несущественно по сравнению с экскрецией мышьяка нормально функционирующими почками.

Глава А23
Димеркапрол



Механизм комплексообразования

Ионы некоторых металлов, например Hg^{2+}, Au^{+}, Cu^{+}, Ag^{+}, обладают большим атомным радиусом и большим числом электронов на наружной оболочке (мягкие кислоты по Пирсону). Такие ионы образуют наиболее прочные комплексы с серосодержащими соединениями (мягкими основаниями). Примером может быть димеркапрол, каждый атом серы которого образует с металлом координационную связь, отдавая ему пару электронов. Более того, у димеркапрола имеются две расположенные рядом сульфгидрильные группы; благодаря их наличию димеркапрол образует с ионом металла кольцевую структуру, что повышает стабильность комплекса. Напротив, Na^{+}, K^{-}, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Al^{3+} (жесткие кислоты по Пирсону) образуют наиболее прочные комплексы с жесткими основаниями, содержащими карбоксильную группу (например, кальциево-динатриевая соль ЭДТА). Пограничные ионы (Pb^{2+}, Cd^{2+}, Cu^{2+}, As^{3-}, Zn^{2+}) образуют комплексы преимущественно с азотсодержащими соединениями, но могут связываться также с жесткими и с мягкими основаниями.

Теоретически комплексообразующие средства должны обладать минимальной токсичностью, образовывать с металлами стабильные комплексы и распределяться в тканях так же, как связываемые ими металлы. Кроме того, желательно, чтобы комплекс с металлом выводился из организма в неизмененном виде и не накапливался в головном мозге и других жизненно важных органах. Наконец, лекарственные средства на базе комплексообразующих средств должны быть клинически эффективными. К сожалению, таких идеальных средств на сегодняшний день нет, а многие стороны фармакокинетики комплексообразующих средств изучены не до конца. Применение этих средств во многом опирается на предпочтения врача и сложившиеся традиции.

Химические свойства

Димеркапрол — маслянистая жидкость с неприятным запахом; его растворимость в воде составляет всего 6% (вес/объем), в арахисовом масле — 5%. В водном растворе димеркапрол легко окисляется, а в арахисовом масле стабилен. Для повышения растворимости димеркапрола в арахисовом масле добавляют бензилбензоат, две части на одну часть димеркапрола.

Фармакокинетика

При в/м введении максимальная сывороточная концентрация димеркапрола достигается через 30 мин. Затем он быстро распределяется по

тканям, и через 2 ч его концентрация в крови начинает снижаться. За 6 ч с мочой в виде метаболитов выводится почти 45% димеркапрола, за 24 ч — 81%. Димеркапрол накапливается в почках, печени и тонкой кишке. Его находят также в кале, что с большой вероятностью говорит о кишечно-печеночном кругообороте. При почечной недостаточности для удаления из организма комплекса димеркапрола с металлом можно применять гемодиализ.

Применение при отравлении мышьяком

Исследования на животных

У грызунов димеркапрол в низких дозах при местном применении надежно предотвращал последствия контакта с люизитом и смягчал уже имеющиеся проявления, если с момента попадания люизита на кожу проходило не более часа. У кроликов обработка глаза димеркапролом не позднее чем через 20 мин после попадания люизита предотвращала гибель глаза. На кроликах изучена эффективность однократного и многократного парентерального введения димеркапрола при отравлении люизитом и другими соединениями мышьяка. При введении димеркапрола в дозе 4 мг/кг каждые 4 ч начиная с первых 2 ч после отравления люизитом выживало 50% подопытных животных. Согласно более поздним исследованиям, димеркапрол увеличивает LD_{50} арсенита натрия, однако терапевтический диапазон димеркапрола узок, и при введении этого препарата происходит накопление мышьяка в головном мозге. Сукцимер и унитиол в тех же исследованиях тоже увеличивали LD_{50}, но обладали более широким терапевтическим диапазоном и к накоплению мышьяка в головном мозге не приводили.

Исследования на человеке

У добровольцев, получавших малые количества мышьяка, димеркапрол примерно на 40% повышал концентрацию мышьяка в моче. Максимум экскреции приходился на 2—4 ч после введения препарата. При в/м введении димеркапрола наступало субъективное и объективное улучшение, вызванный мышьяком дерматит проходил быстрее, а выведение мышьяка с мочой ускорялось. В одном исследовании отравлений неорганическими соединениями мышьяка (всего 227 пострадавших) наибольшая эффективность в сочетании с минимальной токсичностью достигалась при введении димеркапрола в дозе 3 мг/кг в/м каждые 4 ч в течение 48 ч, затем 2 раза в сутки в течение 7—10 сут. При такой схеме полностью выздоровели 6 из 7 пострадавших с тяжелой энцефалопатией, вызванной мышьяком. В другом исследовании 33 пострадавших с такой энцефалопатией выжили 18 из 24 (75%), которым димеркапрол начали вводить в первые 6 ч, и только 4 из 9 (44%), которых начали лечить с задержкой 72 ч и больше.

Применение при отравлении ртутью

Судить об эффективности димеркапрола при отравлениях неорганическими соединениями ртути можно по данным, касающимся отравлений сулемой. В одном исследовании с ретроспективно подобранной контрольной группой сравнивали 38 пострадавших, принявших внутрь более 1 г сулемы и начавших получать димеркапрол не позднее 4 ч после отравления. Среди получавших димеркапрол выжили все, а в контрольной группе умерли 27 из 86 пострадавших. В случае приема внутрь солей ртути димеркапрол особенно эффективен, потому что из-за токсического действия ртути на ЖКТ возможность приема антидотов внутрь (например, сукцимера) ограничена.

Мы не рекомендуем димеркапрол при отравлении короткоцепочечными органическими соединениями ртути, так как это может привести к повышению концентрации метилртути в головном мозге. В этом случае лучше применять другие препараты.

Применение при свинцовом отравлении

При тяжелом свинцовом отравлении можно применять димеркапрол в сочетании с кальциево-динатриевой солью ЭДТА. В остальных случаях предпочтительнее сукцимер. При свинцовой энцефалопатии обязательно сначала вводят димеркапрол, а спустя 4 ч, одновременно со второй дозой димеркапрола — кальциево-динатриевую соль ЭДТА. Таким образом предотвращается накопление свинца в головном мозге при введении ЭДТА. После того как выведение свинца началось, важно не прерывать лечения, чтобы избежать поступления свинца в головной мозг.

Побочные эффекты

Токсичность димеркапрола зависит от дозы и от pH мочи. В кислой моче комплекс димеркапрола с металлом диссоциирует. При в/м введении димеркапрола (2,5 мг/кг каждые 4—6 ч, всего 4 инъекции) незначительные побочные эффекты (например, болезненность) отмечены менее чем в 1% случаев из общего числа 700 инъекций. При дозах 4 и 5 мг/кг частота побочных эффектов составляла соответственно 14 и 65%. При этом отмечались в порядке снижения частоты: тошнота и рвота; головная боль; жжение в области губ, рта, горла и глаз; слезотечение; насморк; слюнотечение; миалгия; жжение и покалывание в конечностях; зубная боль; повышенное потоотделение; боль в груди; тревожность; возбуждение. Часто наблюдались повышение систолического и диастолического АД и тахикардия — тем чаще, чем выше доза. У детей, получающих димеркапрол, в 30% случаев развивается лихорадка, которая сохраняется до конца лечения.

Поскольку в кислой моче комплекс димеркапрол—металл распадается, при терапии димеркапролом мочу защелачивают гипертоническим раствором бикарбоната натрия до pH 7,5—8,0, чтобы предотвра-

тить высвобождение металла в почках. С осторожностью применяют димеркапрол при недостаточности Г-6-ФД, так как в подобных случаях возможен гемолиз. Поскольку димеркапрол растворяют в арахисовом масле, нужно выяснить у пострадавшего, нет ли у него аллергии к арахису. Непреднамеренное в/в введение димеркапрола теоретически может вызвать жировую эмболию, липоидную пневмонию, хилоторакс и обусловленную этими состояниями гипоксию.

Способ применения и дозы

При свинцовой энцефалопатии димеркапрол вводят в дозе 75 мг/м^2 в/м каждые 4 ч в течение 5 сут. Как уже говорилось, первую дозу нужно вводить за 4 ч до первой дозы кальциево-динатриевой соли ЭДТА.

Доза димеркапрола при тяжелых отравлениях неорганическими соединениями мышьяка не определена. Одна из схем лечения предлагает вводить 3 мг/кг в/м каждые 4 ч в течение 48 ч, а затем 2 раза в сутки в течение 7—10 сут. Согласно другой схеме вводят 3—5 мг/кг в/м каждые 4—6 ч в первые сутки, а затем постепенно снижают дозу и частоту введения в зависимости от состояния пострадавшего. По третьей схеме число инъекций снижается на 2-е сутки, а полностью лечение прекращается на 5—7-е сутки

При отравлениях неорганическими соединениями ртути димеркапрол вводят сначала в дозе 5 мг/кг в/м, затем 2,5 мг/кг в/м каждые 8—12 ч в первые сутки, а затем 2,5 мг/кг каждые 12—24 ч до улучшения состояния (до 10 сут).

Димеркапрол следует вводить глубоко в мышцу.

Лекарственные формы

Димеркапрол выпускается в ампулах по 3 мл, содержащих 100 мг/мл димеркапрола, 200 мг/мл бензилбензоата и 700 мг/мл арахисового масла.

Глава 86
Висмут

Историческая справка. Эпидемиология

Висмут применяется в медицине уже почти 300 лет. Он входил в состав мазей, а также средств для приема внутрь при различных заболеваниях ЖКТ. Уже в 1802 г. была отмечена его нефротоксичность. В начале XX века наблюдались случаи почечной недостаточности у детей, которым вводили соли висмута в/м для лечения стоматита.

В прошлом в/м инъекциями солей висмута лечили сифилис. Иногда при этом развивалась диффузная пятнистая сыпь на туловище и конечностях, проходившая самостоятельно («эритема девятого дня»). Позднее наблюдались вспышки вызванной висмутом энцефалопатии, особенно среди перенесших илеостомию или колостомию.

В США внутрь чаще всего назначают субсалицилат висмута. Входящий в его состав салицилат хорошо (до 90%) всасывается в ЖКТ. Описаны случаи отравления салицилатом, поэтому и при кратковременном, и при длительном приеме данного препарата обязательно определяют сывороточную концентрацию салицилата. Отмечены отдельные случаи метгемоглобинемии, вызванной субнитратом висмута.

Фармакокинетика

В природе висмут встречается в трех- и пятивалентном состоянии. В медицинских целях применяют лишь трехвалентный висмут (например, гидроксисоли, ранее считавшиеся солями радикала висмутила BiO). Подавляющая часть принятого внутрь висмута в неизмененном состоянии выводится с калом, всасывается лишь 0,2%. Всасывание некоторых препаратов (например, коллоидного субцитрата висмута) возрастает при повышении pH в желудке. Распределение и элиминация висмута после приема внутрь описывается сложной многокамерной моделью. Объем распределения у человека неизвестен.

Попав в кровь, висмут связывается с α_2-макроглобулином, IgM, апопротеинами ЛПНП и гаптоглобином. Он быстро проникает в печень, почки, легкие и костную ткань. Ионы висмута способны проходить через плаценту, проникая в околоплодные воды и кровоток плода. Они также легко проникают через гематоэнцефалический барьер. Около 90% висмута выводится почками, при этом индуцируется синтез специфически связывающего висмут белка, отличного от металлотионеина.

Элиминация висмута после приема проходит в три этапа: начальный $T_{1/2}$ составляет около 1—4 ч, промежуточный 5—11 сут, а конечный колеблется от 21 до 72 сут, причем висмут в моче можно обнаружить даже через 5 мес после приема его последней дозы.

Патофизиология

Соли висмута можно разделить на четыре группы на основании их растворимости и всасывания в ЖКТ (табл. 86.1). Токсические эффекты солей этих четырех групп различны.

Вызываемая висмутом энцефалопатия, очевидно, обусловлена его связыванием с сульфгидрильными группами нейронных белков. Однако неясно, что именно повышает риск ее возникновения при лечении солями висмута из группы II. Пол, возраст и длительность лечения на это не влияют.

Клиническая картина

Острое отравление

При попадании в ЖКТ большого количества солей висмута развиваются боль в животе и олигурия (или даже анурия). Может развиться ОПН, причем не только при отравлении солями группы III (растворимыми в воде). Висмут, как и другие тяжелые металлы, вызывает дегенеративные изменения проксимальных канальцев.

Хроническое отравление

Самое частое осложнение длительного приема висмута — диффузная прогрессирующая энцефалопатия. Характерны психоневрологические нарушения, например апатия и раздражительность, в дальнейшем — снижение концентрации внимания и кратковременной памяти, в некоторых случаях зрительные галлюцинации. Возможны двигательные расстройства (подергивания мышц, миоклония, атаксия, тремор). Мышечная слабость, а в редких случаях эпилептические припадки могут смениться полной обездвиженностью. Если не прекратить прием висмута, больные могут впасть в кому и умереть.

Тяжелые нервно-мышечные расстройства (такие, как миоклония)

Таблица 86.1. Характеристика солей висмута

Группа	Химические свойства	Токсическое действие	Примеры
I	Нерастворимы в воде Неорганические соединения	Незначительно	Субнитрат висмута Субкарбонат висмута
II	Растворимы в жирах Органические соединения	Нейротоксичность	Субсалицилат висмута Субгаллат висмута
III	Растворимы в воде Органические соединения	Нефротоксичность	Висмута натрия нитрилотриацетат
IV	Гидролизуются Растворимы в воде Органические соединения	Незначительно	Бисмитропептид (комплекс висмута с белком)

могут стать причиной переломов. Как и некоторые другие тяжелые металлы, висмут вызывает гиперпигментацию кожи. Отложение сульфида висмута в слизистых приводит к сине-черному окрашиванию десен, а его образование в ЖКТ окрашивает кал в черный цвет.

Диагностика

Диагноз вызванной висмутом энцефалопатии ставится при диффузных психоневрологических и двигательных нарушениях в сочетании с приемом висмута в анамнезе. Необходимо исключить другие причины. При рентгенографии живота в кишечнике могут выявляться рентгеноконтрастные участки. Кал окрашен в черный цвет, однако анализ на скрытую кровь дает отрицательный результат.

Повышенная концентрация висмута в крови подтверждает факт отравления, однако по ее абсолютной величине судить о тяжести отравления нельзя. Хотя чаще всего при энцефалопатии концентрация висмута превышает 100 нг/мл (обычно 100—1000 нг/мл), известны случаи, когда она была ниже этой величины.

На ЭЭГ обычно выявляют неспецифический сдвиг в сторону медленных ритмов. Если концентрация висмута в крови выше 2000 нг/мл, на КТ может выявляться диффузное повышение рентгеновской плотности коры головного мозга. После выздоровления эти проявления обычно исчезают. Проведенная в одном случае энцефалопатии МРТ нарушений не выявила.

Лечение

У животных эффективен димеркапрол, сообщалось о его эффективности и у человека. Хотя четко это не доказано, димеркапрол тем не менее часто рекомендуется при отравлении висмутом. Он выводится с желчью — в этом его существенное преимущество перед другими комплексообразующими средствами в условиях, когда возможно развитие ОПН. В исследованиях на добровольцах сукцимер и унитиол в 50 раз усиливали выведение висмута почками после приема внутрь коллоидного субцитрата висмута.

Чаще всего достаточно поддерживающей терапии. Целесообразно удалить висмут из ЖКТ, особенно при тяжелой энцефалопатии. Назначают активированный уголь и раствор полиэтиленгликоля, хотя данных по эффективности этого метода нет. Комплексообразующие средства назначают только при нейротоксичности, хотя с прекращением приема висмута ее симптомы, даже в тяжелых случаях, через несколько дней или недель полностью исчезают. Конкретные препараты, показания к их применению, схемы и дозы не определены. Хорошо переносится сукцимер. У димеркапрола больше побочных эффектов, его назначают при энцефалопатии на фоне почечной недостаточности, если через 48 ч после прекращения приема висмута и промывания кишечника неврологических улучшений нет.

Глава 87
Кадмий

Историческая справка. Эпидемиология

Кадмий применяют в первую очередь для нанесения гальванических покрытий и при производстве никель-кадмиевых элементов питания. Его соединения используются в качестве пигментов, входят в состав люминесцентных покрытий для черно-белых кинескопов и применяются в качестве поглотителя нейтронов в ядерных реакторах. Отравления обычно вызваны поступлением кадмия в организм из окружающей среды либо профессиональным или бытовым контактом с ним.

Поступление из окружающей среды

Обычно кадмий поступает в организм с пищевыми продуктами, выращенными на загрязненных им почвах. Чаще всего это случается в местах добычи и переработки металлических руд, поскольку кадмий часто содержится в них в виде примеси. В 1950-е гг. одна из японских шахт в больших количествах выбрасывала кадмий в окружающую среду, что привело к загрязнению им риса, основного местного пищевого продукта. Разразилась вспышка остеомаляции, затронувшая сотни людей, в первую очередь женщин в постменопаузе с большим числом родов в анамнезе. У пострадавших наблюдались патологические переломы; болезнь получила название «итаи-итаи» (буквально переводится как «ой-ой») по восклицанию, которое больные издавали из-за острой боли при ходьбе.

Профессиональный и бытовой контакт

Работа с кадмием и его сплавами в закрытом помещении с плохой вентиляцией либо без соблюдения достаточных мер предосторожности всегда приводит к отравлению. У сварщиков, паяльщиков и ювелиров, а также у работающих с кадмиевыми сплавами в домашних условиях повышен риск острого отравления парами окиси кадмия.

Фармакокинетика

Неизвестно, необходим ли кадмий организму. Биодоступность металлического кадмия не установлена. Его соли плохо всасываются в ЖКТ (5—20%), однако пары кадмия (точнее, его окиси) легко всасываются в легких (до 90%). Поскольку все данные по фармакокинетике кадмия относятся к его солям и окиси, далее под словом «кадмий» подразумеваются они, если не оговорено иного. Попав в кровь, кадмий связывается с α_2-макроглобулином и альбумином, после чего быстро перераспределяется, главным образом в печень и почки.

В печени и почках кадмий накапливается в виде комплекса с металлотионеином. Из печени комплекс медленно высвобождается в кровь. Он фильтруется в почечных клубочках; значительная часть кадмия реабсорбируется и концентрируется в клетках проксимальных канальцев. Из-за медленного высвобождения комплекса с металлотионеином в печени $T_{1/2}$ кадмия очень велик: 10 и более лет.

Патофизиология

В свободном состоянии кадмий токсичен для клеток. Комплекс с металлотионеином играет защитную роль: металлотионеин можно рассматривать как природное комплексобразующее средство с высоким сродством к кадмию. Кадмий связывается с сульфгидрильными группами белков, что ведет к их денатурации и к инактивации ферментов. Это угнетает деятельность митохондрий, повышая чувствительность клеток к свободнорадикальному окислению. Кадмий нарушает межклеточные контакты и механизмы транспорта кальция, что может повысить внутриклеточную концентрацию кальция и в конечном счете вызвать апоптоз.

Клиническая картина

Острое отравление

Вдыхание (пары кадмия)

При вдыхании паров окиси кадмия развивается пневмонит. В острой фазе он может напоминать литейную лихорадку, но это разные заболевания. Литейная лихорадка проходит самостоятельно, а пневмонит, вызванный парами кадмия, может привести к гипоксии, дыхательной недостаточности и смерти. После 6—12 ч пребывания в закрытом помещении, содержащем пары кадмия, появляются симптомы общего характера (лихорадка, озноб), кашель и дыхательные нарушения. Сначала состояние пострадавших не очень тяжелое: физикальное исследование нарушений не выявляет, показатели оксигенации тканей и результаты рентгенографии грудной клетки в норме. Но по мере того, как пневмонит переходит в синдром острого повреждения легких, появляются сухие и влажные хрипы в легких, оксигенация нарушается, при рентгенографии находят признаки скопления жидкости в альвеолах. Даже при интенсивной терапии может наступить смерть (обычно через 3—5 сут). Выжившим грозят хронические заболевания легких, в том числе нарушения газообмена, рестриктивные нарушения и пневмосклероз.

Попадание в ЖКТ (соли кадмия)

Чаще всего острое отравление кадмием развивается при вдыхании его паров, но может быть и результатом приема внутрь. Быстро развивает-

ся геморрагический гастроэнтерит, затем артериальная гипотония и полиорганная недостаточность. Сообщалось также об отеках лица и глотки.

Хроническое отравление

Почки

При хроническом отравлении кадмием самый частый симптом — протеинурия. Поражение почек развивается медленно, на протяжении нескольких лет. Выраженность протеинурии зависит от степени поражения проксимальных канальцев. В моче появляются низкомолекулярные белки (например, α_2-макроглобулин и ретинолсвязывающий белок). Есть прямая зависимость между общим содержанием кадмия в организме и тяжестью поражения почек. Кроме того, кадмий вызывает гиперкальциурию; при профессиональном контакте с ним выше риск мочекаменной болезни.

Легкие

В крупных исследованиях, проведенных среди тех, кто постоянно работает с кадмием, заметного влияния на функцию легких не обнаружено. Известно, что кадмий повышает риск рака легких.

Кости

Остеомаляция, вызванная воздействием кадмия, — результат нарушений обмена кальция и фосфатов; они тоже обусловлены поражением проксимальных канальцев. Остеомаляция — один из наиболее характерных симптомов болезни итаи-итаи; сниженная минерализация зрелой костной ткани повышает риск патологических переломов. Остеомаляция упоминается в отдельных клинических наблюдениях, но при профессиональных отравлениях кадмием основным симптомом не является.

Печень

Хотя в печени кадмия накапливается не меньше, чем в других органах, гепатотоксичность при хроническом отравлении им встречается редко — вероятно, потому, что в печени кадмий обычно связан с металлотионеином.

ЦНС

Кадмий вызывает расстройства обоняния, нарушения высших мозговых функций и паркинсонизм.

Злокачественные новообразования

У животных кадмий приводит к развитию злокачественных новообразований различных органов, особенно при дефиците цинка. У челове-

ка он повышает риск рака легких. Недавно эта связь была подвергнута сомнению — отчасти потому, что большинство исследований уязвимы с методологической точки зрения: к примеру, не учитывается одновременный контакт с мышьяком, который тоже вызывает рак легких.

Диагностика

Концентрацию кадмия при остром отравлении измеряют только для подтверждения уже поставленного диагноза. При диагностике и лечении руководствуются данными анамнеза, физикального исследования и имеющимися симптомами. При отравлениях парами окиси кадмия более информативны вспомогательные исследования (рентгенография грудной клетки, анализ газов артериальной крови), чем измерение концентрации кадмия.

При постоянном контакте с кадмием его концентрация в моче, отражающая медленное высвобождение из печени комплекса с металлотионеином, лучше характеризует общее содержание в организме, чем концентрация в крови. При высоком профессиональном риске отравления кадмием регулярно проводят анализ мочи на протеинурию. Если ее и других симптомов отравления нет, допустимой считается концентрация 15 мкг кадмия на 1 г креатинина, хотя уже при концентрации 5 мкг на 1 г креатинина иногда наблюдается поражение почек. Приведенная допустимая концентрация кадмия существенно выше, чем в среднем для населения США (у 95% населения США она ниже 2 мкг на 1 г креатинина).

Лечение

Острое отравление

Вдыхание

Следует оценить проходимость дыхательных путей и уровень оксигенации, хотя гипоксии сразу после отравления может и не быть. В большинстве известных случаев применяли глюкокортикоиды, но их эффективность не доказана. Комплексообразующие средства при однократном контакте с парами кадмия бесполезны, поскольку при таком контакте поражаются только органы дыхания.

Пострадавшего обязательно госпитализируют для наблюдения и симптоматического лечения и выписывают лишь после исчезновения симптомов. Необходимо длительное наблюдение пульмонолога, поскольку даже однократный контакт с парами кадмия может вызвать хроническое поражение легких.

Попадание в ЖКТ

Прежде всего обеспечивают проходимость дыхательных путей, принимают меры по поддержанию дыхания и кровообращения; после этого

нужно удалить кадмий из ЖКТ. Попадание внутрь большого количества растворимых солей кадмия — редкость, но такие отравления могут оказаться смертельными. Самая низкая приведенная в литературе доза, оказавшаяся летальной, — 5 г. Таким образом, если проглочено значительное количество кадмия, а рвоты не было, показано промывание желудка. Чаще всего достаточно тонкого назогастрального зонда, поскольку неорганические соли кадмия представляют собой порошок, а не таблетки. Данных по применению активированного угля нет, однако это достаточно безопасный метод, который эффективен при отравлениях некоторыми другими металлами.

Поскольку данных по острым отравлениям кадмием в результате приема внутрь мало, при отравлении или указывающих на него симптомах пострадавшего обязательно госпитализируют; проводят поддерживающее лечение, следят за функцией почек и печени. Если есть подозрение на повреждение ЖКТ, проводят соответствующее обследование.

Эффективность комплексообразующих средств не доказана. На животных испытывались различные препараты, но результаты противоречивы. Сукцимер уменьшает всасывание кадмия в ЖКТ и повышает выживаемость; при этом содержание кадмия во внутренних органах не увеличивается. Сукцимер назначают как можно скорее, поскольку у животных при отравлении кадмием эффективность комплексообразующих средств быстро падает со временем. Доза 10 мг/кг 3 раза в сутки хорошо переносится и является достаточной. Большинство других комплексообразующих средств оказались неэффективными или даже вредными, в том числе димеркапрол, пеницилламин и ЭДТА.

Хроническое отравление

Хроническое отравление кадмием часто выявляют при плановом обследовании — те, кто с ним работает, находятся под постоянным врачебным наблюдением. Возможна протеинурия, реже — симптомы хронического поражения легких.

Лечение в этих случаях сложно. Сразу же исключают контакт с кадмием. Однако уже говорилось, что хроническое поражение почек и легких во многом может быть необратимым.

Комплексообразующие средства в настоящее время не рекомендуются. У животных при хроническом отравлении они не улучшают долгосрочный прогноз. Кроме того, при хроническом отравлении кадмий по большей части связан с внутриклеточным металлотионеином, что существенно снижает его токсичность. Любые попытки удалить его из комплекса могут привести к перераспределению в другие органы с риском ухудшить состояние пострадавшего (такое наблюдалось при лечении димеркапролом).

Глава 88
Хром

Историческая справка. Эпидемиология

Хром может принимать различные степени окисления от −2 до +6, но чаще всего бывает трехвалентным (Cr^{3+}) и шестивалентным (Cr^{6+}). В природе он встречается только в виде соединений, в первую очередь с галогенами, кислородом и серой.

Хром — голубовато-белый, твердый, хрупкий металл; используется как легирующая добавка при производстве нержавеющей стали. С помощью хромирования деталям механизмов (коленчатым валам, печатным валикам, шарикоподшипникам, резцам) придают твердую гладкую поверхность.

Канцерогенность шестивалентного хрома впервые была обнаружена в конце XIX века в Шотландии: у рабочих, имевших дело с хромовыми пигментами, были выявлены опухоли полости носа. В 1930-е гг. в Германии у рабочих, занятых на производстве хроматов, была обнаружена повышенная частота рака легких.

Химические свойства

Хром — микроэлемент; он принимает участие в метаболизме глюкозы. Его дефицит, возможно, играет роль в развитии сахарного диабета и атеросклероза. Химические свойства и токсичность хрома зависят от его степени окисления и растворимости конкретного соединения. Трех- и шестивалентный хром сильно различаются по своим свойствам. In vivo при восстановлении из шестивалентного до трехвалентного состояния атомы хрома отбирают электроны у различных молекул клетки (белков, липидов, ДНК, РНК), а также трансферрина плазмы.

Поступление из окружающей среды

Трехвалентный хром попадает в окружающую среду при переработке хромовых руд, а шестивалентный — при производстве хроматов, хромировании и некоторых видах сварочных работ. В организм человека хром может поступать с водой, с пищей, в составе пищевых добавок (таких, как пиколинат хрома), из протезов суставов и с табачным дымом. С декабря 2003 г. в США прекращена продажа пиломатериалов, обработанных медью, хроматами и арсенатами, из-за опасений, что хром и мышьяк могут представлять угрозу для здоровья потребителей.

Фармакологические свойства

Трех- и шестивалентный хром следует рассматривать раздельно, поскольку их свойства сильно отличаются.

Всасывание

Трехвалентный хром плохо всасывается из ЖКТ. С калом выделяется примерно 98%, лишь 0,1% экскретируется с желчью, а 0,5—2% с мочой. Шестивалентный хром всасывается несколько лучше, отчасти из-за структурного сходства его солей с фосфатами и сульфатами. При попадании на кожу практически не всасываются ни тот, ни другой. Важнейший путь поступления шестивалентного хрома в организм — через легкие. У животных дихромат калия при малых (менее 5 мкм) размерах частиц всасывается в легких на 50—85%.

Распределение

После всасывания шестивалентный хром быстро подвергается восстановлению, и в организме содержатся почти исключительно ионы Cr^{3+}. Больше всего их накапливается в почках, костном мозге, легких, лимфоузлах, печени, селезенке и яичках. На почки и печень приходится около половины общего количества хрома в организме.

Элиминация

Трехвалентный хром быстро выводится с мочой. Шестивалентный хром при парентеральном введении на 80% выводится с мочой в виде ионов Cr^{3+}, а на 2—20% — с калом. Таким образом, его начальный $T_{1/2}$ определяется выведением почками и составляет 15—41 ч. Шестивалентный хром поглощается эритроцитами, где восстанавливается до трехвалентного; это приводит к появлению медленной стадии элиминации хрома, при которой $T_{1/2}$ зависит от срока жизни эритроцитов.

Патофизиология

Соединения трехвалентного хрома

Пиколинат хрома — популярная пищевая добавка, зачастую его принимают ежедневно и помногу. Строгих данных по его эффективности или безопасности практически нет, однако во внутренних органах при этом накапливается трехвалентный хром. У животных и в эпидемиологических исследованиях, посвященных тем, кто профессионально контактирует с ионами Cr^{3+}, не найдено статистически достоверного повышения частоты злокачественных новообразований. Нет убедительных данных и о каком-либо токсическом действии трехвалентного хрома на внутренние органы — возможно, из-за его плохого всасывания.

Соединения шестивалентного хрома

Соединения шестивалентного хрома — сильные окислители с разъедающим и раздражающим действием. Однако прежде всего их токсичность связана со способностью окислять и повреждать ДНК. Конкретные механизмы пока неизвестны, но, скорее всего, в этом участвуют

токсичные промежуточные соединения пяти- и четырехвалентного хрома, образующиеся в процессе внутриклеточного восстановления шестивалентного хрома.

Клиническая картина

Симптомы отравления хромом зависят от его валентности, конкретного вещества, длительности контакта с ним и пути поступления в организм. Целесообразно разделять проявления острого отравления и хронического (малые дозы хрома).

При попадании в ЖКТ большого количества соединений шестивалентного хрома симптомы сходны с наблюдаемыми при отравлении другими металлами с разъедающим действием. Может начаться желудочно-кишечное кровотечение, иногда с перфорацией кишечника; в дальнейшем возможен некроз печени и поджелудочной железы. Поскольку соединения шестивалентного хрома — сильные окислители, есть опасность гемолиза и ДВС-синдрома. Возможна почечная недостаточность вследствие острого канальцевого некроза. Среди метаболических нарушений — лактацидоз, гиперкалиемия, уремия. Через кожу соединения шестивалентного хрома, как правило, почти не всасываются, но, будучи едкими веществами, вызывают воспаление и образование язв. Ожоги кожи от хромовой кислоты (H_2CrO_4) могут вызвать тяжелое общее отравление, даже если охватывают всего 10% поверхности тела.

Тяжелее всего при контакте с хромом поражаются органы дыхания. Шестивалентный хром при вдыхании оказывает раздражающее действие, приводя к воспалению, а в дальнейшем к образованию язв (возможна перфорация носовой перегородки). Его сенсибилизирующее действие может вызвать хронический кашель, одышку, профессиональную бронхиальную астму, бронхоспазм и анафилактические реакции. При длительном отложении шестивалентного хрома в легких возможен пневмосклероз и пневмокониоз.

Исследования, проведенные среди работающих на производстве хроматов, говорят о том, что при контакте с шестивалентным хромом значительно возрастает риск рака легких. Обычно рак развивается через 13—30 лет, однако известны случаи, когда после контакта с хромом проходило всего 2 года.

У работающих с трехвалентным хромом его сенсибилизирующее действие в 10—20% случаев вызывает контактный дерматит. Описаны дерматит кистей рук и «хромовые ожоги» (безболезненные язвы, оставляющие после себя шрамы), причиной которых служит сукно, покрывающее игорные столы, — оно содержит хром.

Диагностика

После попадания в организм хром можно обнаружить в крови, моче и волосах. Различить трехвалентный и шестивалентный хром очень слож-

но; обычно вместо этого измеряют его общую концентрацию. Данные по концентрации хрома в сыворотке и в моче в отсутствие контакта с ним, опубликованные за последние полвека, могут различаться более чем в 5000 раз. Ни для цельной крови, ни для плазмы, ни для мочи не существует общепринятого диапазона нормальных концентраций. Ионы хрома равномерно распределены между плазмой и эритроцитами. Повышение сывороточной концентрации может указывать на недавнее попадание в организм и трех-, и шестивалентного хрома. Однако если повышена концентрация в цельной крови, это свидетельствует о контакте с шестивалентным хромом, поскольку ионы Cr^{3+} не проникают через мембрану эритроцитов. Сывороточная концентрация хрома в отсутствие профессионального контакта с ним составляет, по разным данным, от 0,05 мкг/л (1 нмоль/л) более чем до 2,8 мкг/л (56 нмоль/л). Повышенная концентрация хрома в моче говорит о его поступлении в организм в последние 1—2 сут, но ценность регулярных измерений невелика из-за индивидуальных колебаний в скорости обмена и общем содержании хрома в организме. В отсутствие профессионального контакта с хромом его концентрация в моче, как правило, ниже 1 мкг на 1 г креатинина. По содержанию хрома в волосах и ногтях судить об отравлении нельзя, поскольку трудно отличить включение хрома в состав волос при синтезе белка от поверхностного загрязнения им волос.

При отравлении хромом или подозрении на него всегда проводят общий анализ крови, определяют уровни в плазме электролитов, АМК, креатинина, активность печеночных ферментов, проводят общий анализ мочи.

Лечение

Обеспечив проходимость дыхательных путей и приняв меры по поддержанию дыхания и кровообращения, приступают к удалению хрома из ЖКТ. В случае трехвалентного хрома большой необходимости в этом нет, поскольку его токсичность невелика. Но так как одновременно в ЖКТ могут попасть и другие вещества, назначают активированный уголь.

Соединения шестивалентного хрома — едкие вещества; их попадание внутрь вызывает обильную рвоту, в том числе с кровью. Если пострадавший поступил в приемное отделение в первые час или два после отравления, показано промывание желудка через назогастральный зонд. Данных по эффективности активированного угля при остром отравлении нет. Однако метод достаточно безопасен, а активированный уголь может связать и другие вещества, попавшие в ЖКТ одновременно с хромом, поэтому показано его однократное назначение.

Ацетилцистеин у крыс ускоряет выведение хрома, но по эффективности у человека данных нет. При острых отравлениях назначение ацетилцистеина внутрь обычно вполне обоснованно. Аскорбиновая кислота in vitro способствует восстановлению шестивалентного хрома до

трехвалентного, но ее эффективность при острых отравлениях не доказана.

Ни одно из применяемых сегодня комплексобразующих средств не снижает концентрацию хрома в крови или в сыворотке и не устраняет проявления токсичности у животных.

При помощи гемодиализа, гемофильтрации и перитонеального диализа удалить хром из организма нельзя. При обменном переливании крови его концентрация в крови быстро падает, но данных о том, что это улучшает исход лечения, нет.

Глава 89
Кобальт

Историческая справка. Эпидемиология

В промышленности кобальт применяется в первую очередь для получения твердых, тугоплавких быстрорежущих инструментов. Его сплав с алюминием и никелем (альнико) обладает магнитными свойствами. Кобальт используется также для гальванических покрытий, так как устойчив к окислению, и как пигмент в живописи благодаря яркому синему цвету многих его соединений.

В 1950—1970-х гг. смесь хлорида кобальта с солями железа выпускалась как препарат для лечения анемии. В лучевой терапии используется радиоактивный изотоп кобальта ^{60}Co.

В 1960—1970-х гг. неоднократно отмечены вспышки кардиомиопатии и увеличения щитовидной железы, вызванные употреблением пива, к которому в качестве стабилизатора пенообразования добавляли сульфат кобальта.

Химические свойства

Кобальт может входить в состав неорганических и органических соединений; встречается и в виде металла. Его действие на организм изучено хуже, чем действие ртути и мышьяка. Металлический кобальт может вызывать отравления при вдыхании и при попадании в ЖКТ. В неорганических солях он, как правило, находится в степенях окисления + 2 или + 3. При лечении анемии применялись соли двухвалентного кобальта (Co^{2+}); они же вызывали пивную кардиомиопатию. Основное органическое соединение кобальта, поступающее в организм, — цианокобаламин (витамин B_{12}), но его токсичность незначительна вследствие малого всасывания в ЖКТ и быстрого выведения почками.

Фармакокинетика

Всасывание из ЖКТ различных оксидов, солей и металлического кобальта колеблется в широких пределах; по разным данным, биодоступность составляет от 5 до 45%. Дефицит железа и перегрузка железом усиливают всасывание меченого $^{57}CoCl_2$ в тонкой кишке. При вдыхании оксида кобальта всасывается примерно 30%. Объем распределения и $T_{1/2}$ для кобальта не определены. Более половины его (50—88%) как в органической, так и в неорганической форме выводится почками, а оставшаяся часть — с калом.

Патофизиология

Как и большинство других металлов, кобальт оказывает токсическое действие сразу на многие органы. Сульфат кобальта ингибирует несколько важнейших ферментативных систем и нарушает инициацию синтеза белка. Полирибонуклеотид-нуклеотидилтрансфераза, один из ферментов синтеза РНК, для своей работы нуждается в ионах магния. В присутствии сульфата кобальта ее активность падает вдвое. Предполагают, что кобальт способен вытеснять магний из участка связывания кофактора в молекуле фермента.

Хлорид кобальта ускоряет гликолиз и одновременно снижает потребление кислорода — вероятно, кобальт угнетает аэробный метаболизм. В присутствии НАДН ионы Co^{2+} выступают как мощный ингибитор α-кетоглутаратдегидрогеназы, одного из ферментов цикла Кребса. Кроме того, они нарушают работу цикла Кребса, образуя комплекс с восстановленной формой α-липоевой кислоты. Они могут ингибировать дигидролипоевую кислоту, связываясь с ее сульфгидрильными группами. В результате блокируется превращение пирувата в ацетил-КоА и α-кетоглутарата в сукцинил-КоА, без чего невозможны переход от гликолиза к циклу Кребса и работа самого цикла Кребса.

Кобальт способен принимать электрон, а значит, участвовать в окислительно-восстановительных реакциях и вызывать образование свободных радикалов в легких. $CoCl_2$ ингибирует йодидпероксидазу, фермент, присоединяющий йод к тирозину с образованием монойодтирозина (первая стадия синтеза тиреоидных гормонов). При ингибировании этого фермента снижается количество T_3 и T_4.

У животных неоднократно показано, что $CoCl_2$ вызывает ретикулоцитоз, эритроцитоз и усиливает эритропоэз. Механизмы этого почти не изучены, но есть гипотеза, что кобальт соединяется с железосвязывающими белками (например, трансферрином), нарушая транспорт кислорода в клетки почек, а это, в свою очередь, стимулирует выработку эритропоэтина.

Токсические дозы

Минимальные токсические дозы кобальта точно не определены. При пивной кардиомиопатии пострадавшие неделями или месяцами получали по 6—8 мг/сут $CoSO_4$; новорожденные с анемией на протяжении 3 мес без каких-либо последствий получали ежесуточно значительно больше кобальта в виде смеси солей кобальта и железа (40 мг $CoCl_2$ и 75 мг $FeSO_4$). Вероятно, токсичность кобальта зависит от различных факторов, в том числе от усиленного образования NADH при метаболизме этанола.

Клиническая картина

Острое отравление

Пивная кардиомиопатия

Характеризуется употреблением пива в анамнезе, тахикардией, одышкой и лактацидозом без застойной сердечной недостаточности. Смертность может достигать 38%, смерть обычно наступает в первые 3 сут. Среди других симптомов — эритроцитоз и снижение амплитуды зубцов ЭКГ.

Действие на эндокринную систему

И острое, и хроническое отравление кобальтом могут вызвать гиперплазию щитовидной железы и развитие зоба. Данные, касающиеся профессионального контакта с кобальтом, тоже говорят о том, что вдыхание металлического кобальта, его солей и оксидов может нарушать функцию щитовидной железы. При аутопсии умерших от пивной кардиомиопатии в 11 случаях из 14 были обнаружены гистологические изменения в щитовидной железе, в том числе изменения тироцитов и снижение количества коллоида в фолликулах.

Гематологические проявления

При лечении хлоридом кобальта повышается уровень гемоглобина, возрастает гематокрит и число эритроцитов.

Другие симптомы

Сообщалось о желудочно-кишечных нарушениях после приема внутрь солей кобальта в терапевтических дозах, а также металлического кобальта. При остром отравлении хлоридом кобальта возможны нарушения проприорецепции, поражения преддверно-улиткового нерва, а также неспецифические синдромы поражения других нервов.

Хроническое отравление

Действие на легкие

Кобальт может вызывать два заболевания легких: бронхиальную астму и гигантоклеточную интерстициальную пневмонию. У рабочих, имеющих дело с содержащими кобальт твердыми сплавами, профессиональная бронхиальная астма встречается с частотой 2—5%. Гигантоклеточная интерстициальная пневмония впервые была обнаружена у тех, кто работает с карбидом вольфрама (содержащим в качестве добавки небольшие количества кобальта). Симптомы включают раздражение верхних дыхательных путей, одышку при физической нагрузке, сильный сухой кашель, свистящее дыхание и интерстициальное поражение легких, от альвеолита до пневмосклероза.

Действие на почки

Имеется сообщение, в котором описан обратимый некроз почечных канальцев при длительном приеме хлорида кобальта для лечения анемии.

Дерматологические проявления

Обследование 1782 строительных рабочих, имеющих дело с цементом, зольной пылью и асбестом, содержавшими кобальт, выявило дерматит у 23,6% и угри у 11,2%. Как и при гигантоклеточной интерстициальной пневмонии, трудно определить, является ли кобальт единственной причиной дерматита.

Действие на репродуктивную систему

При введении беременным крысам хлорида кобальта тератогенный эффект или токсическое действие на плод не выявлены. У мышей длительный прием кобальта нарушал сперматогенез и снижал фертильность, не влияя при этом на уровни ФСГ и ЛГ; при остром отравлении этого не наблюдалось. У человека, однако, не описаны случаи, когда кобальт вызывал бы тератогенное действие или снижение фертильности.

Канцерогенное действие

Международное агентство по изучению рака рассматривает кобальт и его соединения как предположительно канцерогенные для человека. Это опирается лишь на данные, полученные на животных: инъекции им хлорида кобальта приводили к саркомам мягких тканей. Согласно отдельным клиническим наблюдениям и когортным исследованиям, вдыхание кобальта повышает риск рака легких, однако в этих работах не учитывалось влияние других канцерогенов, например мышьяка. В ходе крупного когортного исследования, которое длилось свыше 38 лет, велось наблюдение более чем за 1100 работающими; повышения частоты рака легких не выявлено.

Диагностика

Измерять концентрацию кобальта в биологических жидкостях сложно и долго, поэтому в неотложных ситуациях метод неприменим. Для постановки диагноза проводят ряд исследований, среди которых общий анализ крови (с подсчетом ретикулоцитов), определение уровня эритропоэтина и ТТГ в сыворотке. По результатам можно судить о тяжести отравления и характере токсичности, о чем говорилось выше.

Исследование сердца

При пивной кардиомиопатии и легочной гипертензии (при пневмонии) проводят ЭКГ, ЭхоКГ и изотопную вентрикулографию с ^{99}Tc.

Исследование легких

Признаки двустороннего интерстициального поражения верхних долей легких при рентгенографии грудной клетки указывают на гигантоклеточную интерстициальную пневмонию. Снижение жизненной емкости и диффузионной способности легких при исследовании функции внешнего дыхания может говорить о риске пневмосклероза. Диагноз гигантоклеточной интерстициальной пневмонии окончательно ставится по результатам биопсии, при обнаружении многоядерных гигантских клеток на фоне пневмосклероза.

Определение концентрации кобальта

Приводимые в литературе значения «нормальных» концентраций кобальта отличаются большим разбросом; это может отражать различия между популяциями и разницу в методах измерения. Нормальной сывороточной концентрацией часто считается величина 0,1—1,2 мкг/л. Для сравнения, при остром отравлении она в одном случае равнялась 41 мкг/л. Нормальная концентрация кобальта в моче составляет 0,1—2,2 мкг/л. Известен случай попадания металлического кобальта в ЖКТ, когда его концентрация в моче, определенная экспресс-методом, несколько суток спустя составляла 1700 мкг/л. У тех, кто работает с кобальтом, его концентрация в моче в отсутствие симптомов отравления колеблется от десяти до нескольких сотен микрограммов на литр.

Лечение

Острое отравление

Разумно полагать, что методы удаления отравляющего вещества из ЖКТ, применяемые при отравлении другими металлами, подходят и для кобальта. Эффективность промывания желудка, приема активированного угля или промывания кишечника специально не изучалась. Промывание кишечника обязательно проводят, если при рентгенографии живота обнаружены рентгеноконтрастные пятна, указывающие на присутствие кобальта; если это не дало результата, удаляют кобальт с помощью эндоскопии или хирургически. Комплексообразующие средства назначают лишь после удаления кобальта из ЖКТ независимо от того, какой метод применялся.

К сожалению, применение комплексообразующих средств изучено лишь на животных; у человека описан только один случай. Несколько препаратов — ацетилцистеин, сукцимер, ЭДТА, глутатион и диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПА) — способствуют выведению кобальта с мочой и калом. Динатрисвая соль ЭДТА снижает смертность при отравлениях. Димеркапрол не связывает Co^{2+} in vitro и у животных оказался неэффективным.

У человека известен лишь один случай применения комплексообразующих средств (отравление у ребенка). В/в введение кальциево-ди-

натриевой соли ЭДТА (50 мг/кг/сут на протяжении 5 сут) ускорило выведение кобальта почками; одновременно исчезли метаболический ацидоз и нарушения сердечной деятельности. Судя по этому единственному примеру, а также исследованиям на животных и данным по безопасности комплексообразуюших средств, при отравлениях кобальтом можно применять кальцисво-динатриевую соль ЭДТА и ацетилцистеин. Показания к их назначению — ацидоз, сердечная недостаточность, наличие перикардиального выпота, клинически значимое увеличение шитовидной железы и синдром повышенной вязкости крови. Кальцисво-динатриевую соль ЭДТА назначают в тех же дозах, что и при свинцовом отравлении, а ацетилцистеин — как при отравлениях парацетамолом. Ацетилцистеин вводят в/в, по той же схеме, что и при остром некрозе печени (гл. А5). Всем пострадавшим вводят также тиамин. Обычно начинают со 100 мг/сут в/в, повышая дозу до 100 мг/ч при опасных для жизни симптомах (таких, как сердечная недостаточность и метаболический ацидоз), чтобы избежать сопутствующего дефицита тиамина (гл. А22).

Глава 90
Медь

Сульфат меди применяется как фунгицид, для уничтожения водорослей и для борьбы с корнями деревьев, прорастающими в водоотстойники, канализационные системы и системы питьевого водоснабжения. В прошлом он входил в состав наборов типа «Юный химик» и наборов для выращивания кристаллов. Соли меди широко применяются в качестве катализаторов, особенно в нефтеперерабатывающей промышленности. В природе медь встречается в металлическом виде (самородная медь) и в виде сульфидных и оксидных руд. Острое отравление медью — почти всегда результат попадания в ЖКТ (обычно в виде солей, например сульфата), хотя возможны и другие варианты. Растворимые соли, как правило, токсичнее нерастворимых.

Согласно нормам Агентства по охране окружающей среды США, содержание меди в питьевой воде не должно превышать 1,3 мг/л, но в некоторых районах периодически достигает 60 мг/л. Вкус меди в воде начинает ощущаться уже при концентрации 1—5 мг/л, а если она превышает 5 мг/л, вода приобретает голубовато-зеленый оттенок. Острые желудочно-кишечные нарушения развиваются при концентрации свыше 25 мг/л, но уже концентрация 3 мг/л часто считается токсичной.

Химические свойства

Металлическая медь имеет нулевую степень окисления и сама по себе не ядовита, однако в кислой среде возможно образование ионов меди. В сульфате ($CuSO_4$, медном купоросе) медь имеет степень окисления +2.

Фармакологические свойства

Медь — один из восьми микроэлементов, количество которых в организме измеряется миллиграммами (100—150 мг). Она всасывается в тонкой кишке путем активного транспорта с участием Cu^{2+}-АТФазы, расположенной в мембранах клеток слизистой. Всасывание меди зависит от поступления с пищей и характера питания; если с пищей ее поступает много, усваивается всего 12%. При повреждении слизистой (например, в случае острого отравления медью) всасывание может быть значительно выше. В крови ионы меди быстро связываются с белками (альбумином, церулоплазмином) и аминокислотами (гистидином); в таком виде они поступают в печень и другие ткани. $T_{1/2}$ составляет примерно 15 мин. В печени медь в восстановленной форме высвобождается из комплекса с переносчиком и поглощается гепатоцитами с помощью особой АТФазы.

Частично медь высвобождается из печени в виде комплекса с церулоплазмином — α_2-сиалогликопротеидом с массой 132 000. С ним связано примерно 90—95% всей меди в сыворотке. Церулоплазмин — многофункциональный белок, каждая молекула которого связывает 6 атомов меди. Ее $T_{1/2}$ в комплексе с церулоплазмином составляет примерно 24 ч. Церулоплазмин участвует также в высвобождении железа из тканевых запасов и окисляет Fe^{2+} до Fe^{3+} (ферроксидазная активность). В норме доля свободной меди в крови намного ниже 1%.

Объем распределения меди равен 2 л/кг, а $T_{1/2}$ меди, связанной с эритроцитами, составляет 26 сут. В основном медь экскретируется с желчью после связывания с церулоплазмином — примерно в том же количестве, какое всасывается в ЖКТ (около 2000 мкг/сут). Элиминация почками в норме незначительна (5—25 мкг/сут).

Патофизиология

При остром отравлении значительная доля меди в сыворотке связана с белками, обладающими невысоким сродством к ней (например, альбумином), и таким образом остается биологически активной. Медь — переходный металл и может находиться в разных степенях окисления, поэтому активно участвует в окислительно-восстановительных реакциях. В частности, участием в реакции Фентона и цикле Хабера—Вайса объясняется ее токсичность как индуктора свободнорадикального окисления и ингибитора нескольких важнейших ферментных систем (гл. 13).

Клиническая картина

Острое отравление солями меди

Первыми обычно появляются симптомы раздражения ЖКТ: боли в животе, кровотечение и перфорация. Некоторые соли, особенно сульфат меди, могут окрасить рвотные массы в синий цвет. Однако нельзя считать это признаком отравления именно медью; борная кислота, метиленовый синий или пищевые красители тоже вызывают синее окрашивание рвотных масс. Часто пострадавшие жалуются также на боли за грудиной и металлический привкус во рту. Считается, что летальная доза сульфата меди в случае приема внутрь — 0,15—0,3 г/кг, но это, очевидно, нельзя считать строго доказанным.

Первым органом, куда — и в наиболее значительных количествах — медь поступает из ЖКТ, является печень. Поэтому при остром отравлении сульфатом меди часто развивается гепатотоксичность, хотя она редко встречается изолированно. Один из самых частых клинических и биохимических признаков отравления медью — желтуха, но она может быть следствием не только поражения паренхимы печени, но и гемолиза.

Гемолиз при отравлениях медью встречается чаще гепатотоксичности и во многих случаях присутствует одновременно с поражением печени. Он может развиваться очень быстро и протекать тяжело. Причи-

ной гемолиза является прямое окисляющее действие меди на мембрану эритроцитов, что ведет к их лизису (механизм, отличный от гемолиза с образованием телец Гейнца, типичного для действия других индукторов свободнорадикального окисления). Как правило, быстро развивается выраженная метгемоглобинемия, а затем гемолиз.

Возможно токсическое действие меди на почки и легкие — проявление окисляющего действия ионов Cu^{2+} вне эритроцитов. Почечная недостаточность, вызванная гемоглобинурией, при должной инфузионной терапии — редкость даже в случаях массивного внутрисосудистого гемолиза.

В наиболее тяжелых случаях развиваются артериальная гипотония и шок — в основе, как правило, лежит целый комплекс причин. Если состояние пострадавшего продолжает оставаться тяжелым несмотря на интенсивную инфузионную терапию, причиной может быть прямое действие меди на клетки сосудов и кардиомиоциты. Другая причина — сепсис, вызванный проникновением микроорганизмов через поврежденные слизистые.

Угнетение сознания (сонливость или даже кома) и эпилептические припадки, вероятнее всего, являются следствием поражения не ЦНС, а других органов. Особенно часто это наблюдается на фоне печеночной недостаточности, что характерно и для печеночной энцефалопатии, вызванной другими причинами.

При в/в введении сульфата меди, по литературным данным, развиваются те же симптомы, что и после приема внутрь. Случайное п/к введение раствора глицината меди, применяемого в ветеринарии, вызывает некроз кожи в месте инъекции.

Хроническое отравление

Хотя гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона), при которой в организме накапливается медь, — генетическое заболевание, в качественном отношении между нею и острым отравлением медью есть некоторое сходство. Хроническое отравление медью у взрослых — редкость, но в некоторых странах встречается у детей. Оно получило название индийский детский цирроз или (если выявлено за пределами Индии) идиопатический медный токсикоз и обычно наблюдается при употреблении воды из медных сосудов, где ранее хранилось молоко.

«Болезнь опрыскивающих виноградники», впервые описанная в 1969 г., — заболевание легких, которое развивалось в Португалии у рабочих на виноградниках. Там применяли бордосскую жидкость, 1—2% раствор сульфата меди с добавлением гашеной извести. У пострадавших развивался пневмосклероз; в легких можно было обнаружить содержавшие медь гранулемы, в которых присутствовали гистиоциты. Во многих случаях развивались также аденокарцинома легких, гемангиосаркома и мелкоузловой цирроз печени, что указывает на возможную канцерогенность меди при длительном контакте с нею.

Соли меди, особенно при профессиональном контакте, оказывают

раздражающее действие на роговицу, конъюнктиву и вспомогательные структуры глаза.

Диагностика

Измерение концентрации меди в ходе лечения особого смысла не имеет, и почти все решения врача опираются на клинические данные. Концентрацию часто измеряют для подтверждения диагноза или в научных целях. Хотя специально это не изучалось, возможно, с клиническими данными лучше согласуется концентрация меди в цельной крови, а не в сыворотке. Но хотя между концентрацией меди в крови и тяжестью отравления есть статистически достоверная связь, при любой конкретной концентрации (где бы ее ни измеряли) симптомы могут быть самыми разными. Иногда концентрация в сыворотке через какое-то время опять возрастает — вероятно, вследствие высвобождения меди из гепатоцитов при их некрозе.

При гемолизе концентрация меди в сыворотке, по разным сообщениям, составляет от 96 до 747 мкг%. У 11 пострадавших с ОПН, вызванной медью, она равнялась 115—390 мкг%. Суточная экскреция с мочой в норме примерно 25 мкг; известен случай острого отравления, когда она составила 628 мкг.

Хотя при остром отравлении медью уровень церулоплазмина в сыворотке возрастает (скорее всего, это отражает его усиленный синтез в печени), прогнозировать исход отравления по нему нельзя.

При остром отравлении солями меди обязательно проводят исследования, позволяющие выявить гемолиз и гепатотоксичность. Чтобы отличить друг от друга эти причины желтухи, сравнивают уровни прямого и непрямого билирубина в сыворотке, измеряют активность печеночных ферментов и уровень гемоглобина. ПВ может возрастать в отсутствие поражения печени и ДВС-синдрома как следствие прямого действия ионов меди на систему свертывания. Необходимы также определение электролитов плазмы и оценка водного баланса.

Лечение

Основа лечения при острых отравлениях медью — правильно подобранная активная поддерживающая терапия. Прежде чем назначать комплексообразующие средства, вводят противорвотные препараты, проводят коррекцию водно-электролитного баланса и нормализуют основные физиологические показатели. Удаление меди из ЖКТ проводится редко, поскольку в первые же минуты после отравления возникает рвота, часто продолжительная.

При гепатотоксичности лечение также симптоматическое. Эффективность ацетилцистеина не изучена, хотя он может оказывать положительное действие; при гепатотоксичности, если нет противопоказаний, его вводят в/в. При печеночной недостаточности в тех случаях, когда это возможно, показана трансплантация печени.

Комплексообразующие средства

Комплексообразующие средства назначают при гепатотоксичности, гематологических нарушениях или тяжелом состоянии пострадавшего. Сведений об их эффективности при остром отравлении медью мало, поэтому обычно ориентируются на данные по болезни Вильсона.

Чаще всего начинают с в/м введения димеркапрола. Он менее эффективен, чем пеницилламин, зато его можно вводить в тех случаях, когда пеницилламин, который принимают внутрь, назначать нельзя из-за рвоты или поражения ЖКТ. Если пеницилламин переносится нормально, его назначают одновременно с димеркапролом или несколько позже.

Кальциево-динатриевая соль ЭДТА у животных снижала последствия окисления, вызванного ионами меди. Однако когда ее применяли для выведения других металлов, элиминация меди возрастала незначительно.

Пеницилламин (одно из производных пенициллина) — комплексообразующее вещество, содержащее одну сульфгидрильную группу, которое хорошо всасывается в ЖКТ. Пеницилламин применяется при болезни Вильсона для предотвращения гемолиза, вызванного избытком меди. В норме его комплекс с медью быстро выводится почками. Применение пеницилламина при остром отравлении медью не изучалось, но судя по отдельным клиническим наблюдениям и исследованиям на животных, он ускоряет ее выведение. Пеницилламин принимают внутрь; рекомендуемая доза составляет 1—1,5 г/сут, разделенные на 4 приема. Он показан и при хронических отравлениях медью (например, при индийском детском циррозе). При своевременно начатом лечении и устранении контакта с медью функция печени восстанавливается и выживаемость резко возрастает.

При длительном применении пеницилламин может вызвать ряд серьезных осложнений, в том числе апластическую анемию, агранулоцитоз, поражение почек и легких. Однако при острых отравлениях препарат принимают недолго, и основную опасность представляют аллергические реакции — они наблюдаются у 25% пострадавших с аллергией к пенициллину.

Сукцимер у мышей ускорял выведение меди, хотя у человека его эффективность не изучалась. Учитывая удобство применения, эффективность у животных и относительную безопасность, при легких и среднетяжелых отравлениях сукцимер можно применять вместо пеницилламина. Его назначают в тех же дозах и по той же схеме, что и при свинцовом отравлении (см. гл. 91 и А24).

Димеркапрол in vitro усиливает вызванный избытком меди гемолиз. Недостаток данных не позволяет оценить соотношение пользы и риска, поэтому в настоящее время димеркапрол при отравлении медью не применяют.

Эффективность триентина и солей цинка, которые применяют при

болезни Вильсона, при остром отравлении медью не изучена, и в этих случаях они не применяются.

Экстракорпоральные методы детоксикации

Эффективность обменного переливания крови при остром отравлении сульфатом меди не изучалась, но, скорее всего, невелика. Гемодиализ и перитонеальный диализ применяют редко.

Беременность

Контролируемых исследований по лечению острых отравлений медью во время беременности не проводилось. Данные по лечению болезни Вильсона у беременных говорят о тератогенном действии пеницилламина; в этом случае препаратом выбора является цинк.

Глава 91
Свинец

Физические свойства

Свинец — широко распространенный мягкий серебристо-серый металл со степенью окисления +2 или +4. Его неорганические соединения имеют различную растворимость в воде; благодаря ярким цветам некоторые из них широко используются в производстве красок, например желтой (хромат свинца) и красной (оксид свинца). Органические соединения свинца (например, тетраметил- и тетраэтилсвинец) используются как добавки к бензину. В физиологических процессах свинец не участвует.

Историческая справка

Промышленное использование

Благодаря мягкости и низкой температуре плавления свинец стал одним из первых металлов, который начал использовать человек. Есть мнение, что охра употреблялась в качестве краски еще 40 000 лет назад. Свинцом пользовались еще древние египтяне и евреи, а финикийцы уже за 2000 лет до н. э. разрабатывали месторождения свинца в Испании. Сегодня свинец — самый распространенный цветной металл, его ежегодное производство составляет порядка 9 млн тонн. В 1980-е гг. производство свинцовых красок и присадок к бензину в США было прекращено, но свинцовые краски в старых домах все еще угрожают окружающей среде.

Связь с болезнями

О возможности свинцового отравления (сатурнизма) стало известно уже в древности. Греческий врач Диоскорид, живший в I веке н. э., заметил, что под действием свинца нарушается мышление. Предполагают, что использование аристократией выпаренного виноградного сока, содержащего ацетат свинца («свинцовый сахар»), способствовало закату Древнего Рима. На рубеже XX века была отмечена высокая частота мертворождений, бесплодия и спонтанных абортов у женщин, имевших прямое или косвенное отношение к гончарному производству (глазурь содержит свинец). В 1897 г. в Брисбене (Австралия) был описан сатурнизм при отравлении детей свинцовыми красками.

Источники отравления

Источники свинцового отравления весьма многочисленны. Те, что исходят из окружающей среды, влияют на всех людей, прежде всего — де-

тей младшего возраста. Отравление свинцовыми красками у детей бывает следствием извращения аппетита, но чаще случается, когда они пробуют на вкус отколупывающуюся краску. Только в США на производстве контактируют со свинцом более 1 млн человек ста с лишним специальностей. Основной путь отравления в этих условиях — вдыхание свинцовой пыли и летучих соединений. Наконец, описано немало редких источников свинцовых отравлений: народные косметические и лекарственные средства, содержащие свинец инородные тела, оставшиеся в теле пули.

Распространенность отравлений

По недавним оценкам Центра по контролю заболеваемости, в США ежегодно у 434 000 детей в возрасте 1—5 лет концентрация свинца в крови превышает 9 мкг%, а у 10 000 рабочих — 24 мкг%. У детей, входящих в программу Медикэйд, повышенная концентрация свинца в крови выявляется втрое чаще, чем у не входящих. Распространенность отравлений особенно велика у беженцев, иммигрантов и усыновленных детей из других стран. Описаны случаи выявления очень высоких концентраций свинца в крови (> 100 мкг%) при массовых обследованиях.

Фармакокинетика

Неорганические соединения свинца

Всасывание

Из ЖКТ свинец всасывается хуже, чем из легких. У взрослых доля всасываемого из пищи свинца составляет 10—15%, у детей — 40—50%. Попавший в легкие свинец всасывается в среднем на 30—40%. Через кожу неорганические соединения свинца проникают плохо. Напротив, алкилированные производные свинца проходят через кожу в количествах, достаточных для отравления. Свинец легко проходит через плаценту на всех сроках беременности и накапливается в организме плода. Грудное молоко у матерей, длительно контактировавших со свинцом, также может стать источником отравления.

Распределение

Всосавшийся свинец переносится почти исключительно (на 99%) эритроцитами и откладывается в тканях, образуя стабильное депо в костях и лабильное — в мягких тканях. В костной ткани накапливается примерно 95% свинца у взрослых и 70% у детей. Остальной свинец откладывается в печени, почках, костном и головном мозге. Особенно важна его способность накапливаться в сером веществе некоторых отделов головного мозга. Максимальная концентрация свинца обнаруживается в гиппокампе, мозжечке, коре больших полушарий и продол-

говатом мозге. В отличие от мягких тканей, накопление свинца в костях идет в течение всей жизни. Общее содержание свинца в организме колеблется от 200 мг более чем до 500 мг (при наличии профессиональной вредности).

Экскреция

Свинец, не перешедший в тканевые депо, выводится с мочой (около 65%) и желчью (около 35%). У детей в организме задерживается в среднем 33% попавшего свинца (у взрослых лишь 1—4%). Приблизительные цифры $T_{1/2}$ составляют: в крови у взрослых (краткосрочные эксперименты) — 25 сут, в крови у детей (исследования при естественном контакте) — 10 мес, в мягких тканях у взрослых (краткосрочные эксперименты) — 40 сут, в губчатом веществе костей (лабильное депо) — 90 сут, в корковом веществе костей (стабильное депо) — 10—20 лет.

Органические соединения свинца

Тетраэтилсвинец растворим в жирах, легко всасывается через неповрежденную кожу и откладывается в тканях с большим содержанием липидов, включая головной мозг. Считают, что токсичен главным образом его метаболит триэтилсвинец. Алкильные производные постепенно распадаются с высвобождением неорганического свинца, кинетика которого рассмотрена выше.

Патофизиология

Механизмы токсического действия

Свинец действует на многие органы и ткани. На молекулярном уровне его действие трояко. Во-первых, он обладает сродством к восстановителям (особенно к сульфгидрильным группам), связываясь со многими ферментами, рецепторами и структурными белками. Во-вторых, свинец химически сходен с кальцием и вмешивается в различные метаболические процессы, идущие в митохондриях и системах вторых посредников, регулирующих энергетический метаболизм клетки. В-третьих, свинец стимулирует пролиферацию клеток млекопитающих, одновременно вызывая в них мутации; доказано его канцерогенное действие на мышей и крыс.

Нервная система

Нейротоксичность свинца связывают с индукцией апоптоза, накоплением нейротоксичных медиаторов, повреждением митохондрий, действием на системы вторых посредников и медиаторную передачу, повреждающим действием на эндотелий сосудов головного мозга и глию (особенно на олигодендроциты, что сопровождается демиелинизацией). Полинейропатия (преимущественно сенсорная) — типичное проявление свинцового отравления на производстве. В опытах на живот-

ных при этом наблюдались разрушение шванновских клеток, очаговая демиелинизация и дегенерация аксонов.

Кроветворение

Свинец ингибирует несколько ферментов, участвующих в синтезе гема (гл. 24). Повреждая почки, он может снижать продукцию эритропоэтина. Отмечается также укорочение продолжительности жизни эритроцитов, которое связывают с повреждением мембраны. Ингибирование 5′-нуклеотидазы препятствует распаду РНК, вызывая появление базофильной зернистости эритроцитов.

Почки

Свинцовая нефропатия проявляется изменениями, напоминающими синдром Фанкони (аминоацидурия, глюкозурия, фосфатурия). Их связывают с нарушением функции митохондрий. Свинец снижает экскрецию мочевой кислоты, повышая ее сывороточную концентрацию и способствуя развитию подагры.

Сердечно-сосудистая система

Действие свинца на сердечно-сосудистую систему проявляется главным образом артериальной гипертонией. Вероятно, она связана с повышением сократительной активности гладкомышечных клеток сосудов из-за ингибирования Na^-,K^+-АТФазы, приводящего к усилению Na^+/Ca^{2+}-обмена и увеличению внутриклеточной концентрации кальция.

Репродуктивная система

При тяжелом свинцовом отравлении репродуктивная функция нарушается как у мужчин, так и у женщин.

Эндокринная система

У контактирующих со свинцом рабочих снижается функция щитовидной железы и гипофизарно-надпочечниковой системы. У детей повышенная концентрация свинца в крови подавляет секрецию СТГ и ИФР.

Кости

Свинец нарушает метаболизм костей. В метафизах длинных трубчатых костей у детей с тяжелым свинцовым отравлением при рентгенографии обнаруживаются зоны обызвествления в виде полос. Это сопровождается нарушением роста костей и низкорослостью.

ЖКТ

Симптоматику со стороны ЖКТ можно частично объяснить спастическими сокращениями кишечника, по механизму аналогичными повышению тонуса сосудов (см. выше).

Клиническая картина

Неорганические соединения свинца

Из существования нескольких механизмов действия свинца вытекает разнообразие клинической картины отравления. В целом все проявления свинцового отравления можно подразделить на острые и хронические. У взрослых американцев источником отравления обычно бывают производственные вредности, а у детей — свинец из окружающей среды. Эти формы отравления сильно различаются по эпидемиологии, клиническим проявлениям и подходам к лечению и рассматриваются отдельно (табл. 91.1 и 91.2). Развернутая клиническая картина свинцового отравления в последние годы у всех категорий больных наблюдается редко. Следует подчеркнуть, что такая картина у людей, контактирующих со свинцом, обычно является результатом длительно развивавшегося отравления. Биохимические и физиологические нарушения, вызванные накоплением свинца, появляются задолго до первых малозаметных симптомов болезни, выявляемых обычно лишь ретроспективно.

Клинически явные отравления у детей

Самое тяжелое проявление свинцового отравления у детей — острая энцефалопатия. Она проявляется отеком мозга с повышением внутри-

Таблица 91.1. Клиническая картина свинцового отравления у детей

Проявления	Концентрация свинца в крови, мкг%
Тяжелое отравление	
ЦНС: энцефалопатия (кома, нарушения сознания, эпилептические припадки, нарушения поведения, атаксия, апатия, нарушения координации движений, снижение приобретенных навыков, отек дисков зрительных нервов, поражение черепных нервов, признаки повышения внутричерепного давления). ЖКТ: упорная рвота. Кровь: бледность (анемия)	> 70—100
Легкое и среднетяжелое отравление	
ЦНС: раздражительность, преходящая сонливость, отсутствие интереса к играм, «трудный характер». ЖКТ: рвота, боли в животе, отсутствие аппетита	50—70
Латентное отравление	
ЦНС: нарушения интеллекта, поведения, координации тонких движений. Прочее: нарушения слуха, замедление роста	0—49

Таблица 91.2. Клиническая картина свинцового отравления у взрослых

Проявления	Концентрация свинца в крови, мкг%
Тяжелое отравление	
ЦНС: энцефалопатия (кома, эпилептические припадки, оглушенность, делирий, очаговые двигательные нарушения, головная боль, отек диска зрительных нервов, неврит зрительного нерва, признаки повышения внутричерепного давления). Периферическая нервная система: свисание стоп, кистей. ЖКТ: кишечные колики. Кровь: бледность (анемия). Почки: нефропатия	> 100
Среднетяжелое отравление	
ЦНС: головная боль, амнезия, снижение полового влечения, бессонница. ЖКТ: металлический вкус во рту, боли в животе, отсутствие аппетита, запоры. Почки: нефропатия при хроническом отравлении. Прочее: легкая анемия, боли в мышцах и суставах, мышечная слабость	70—100
Легкое отравление	
ЦНС: утомляемость, сонливость, неуравновешенность, снижение мотиваций. Прочее: нарушения при психологическом тестировании, половые расстройства, артериальная гипертония	40—69

черепного давления, неукротимой рвотой, апатией, странностями поведения, утратой недавно приобретенных навыков, атаксией, нарушениями координации, эпилептическими припадками и расстройствами сознания вплоть до комы. При обследовании обнаруживаются отек дисков зрительных нервов, поражения глазодвигательных или лицевых нервов, снижение сухожильных рефлексов и другие признаки повышенного внутричерепного давления. Энцефалопатия возникает обычно при концентрации свинца в крови > 100 мкг%, хотя возможна и при 70 мкг%. Нередко обращение к врачу связано с рвотой и сонливостью, возникающими за 2—7 сут до начала энцефалопатии.

Латентная энцефалопатия характерна для детей 1—5 лет с концентрацией свинца в крови > 70 мкг%, хотя возможна и при 50 мкг%. К сожалению, ее первые симптомы («плохое поведение», отказ от еды, запоры) неспецифичны и часто встречаются у здоровых детей.

Бессимптомные отравления у детей

Дети с бессимптомным повышением содержания свинца в организме — основная группа риска хронического свинцового отравления. Для латентного свинцового отравления характерны малозаметные нарушения роста, слуха и интеллекта. Свинцовое отравление достоверно влияет на коэффициент интеллекта (IQ): повышение концентрации свинца в крови на каждые 10—20 мкг% снижает этот показатель на 1—2.

Отравления у взрослых

У взрослых свинцовое отравление чаще всего связано с длительным вдыханием его соединений. Некоторые авторы расценивают тяжелые отравления давностью до 6 нед и развившиеся у лиц, контактировавших со свинцом менее года, как острые. Тяжелое свинцовое отравление у взрослых часто проявляется кишечными коликами, нейропатией с параличами (например, свисанием кисти или стопы) и практически всегда — анемией.

Умеренно тяжелое отравление протекает с поражением ЦНС, нервов, кроветворения, почек, ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, эндокринной, репродуктивной и сердечно-сосудистой систем. Легкое отравление может сказаться только на интеллекте и настроении, но возможны и изменения АД и нарушения репродуктивной функции.

Органические соединения свинца

Первые симптомы отравления тетраэтилсвинцом (бессонница, эмоциональная лабильность) неспецифичны. Позднее появляются снижение аппетита, тошнота, рвота; возможны тремор и повышение сухожильных рефлексов. При более тяжелых отравлениях вслед за этим развивается энцефалопатия с бредом, галлюцинациями, возбуждением; наиболее тяжелые случаи завершаются комой и смертью.

Диагностика

Клиническая диагностика

При подозрении на свинцовое отравление начинают с тщательного сбора анамнеза, не забывая выяснить вопрос о проглоченных инородных телах и огнестрельных ранах, в которых могли остаться пули. Выясняют возможные контакты больного со свинцом на работе, в местах проживания и отдыха.

Дифференциальную диагностику свинцового отравления проводят с целым рядом болезней. У взрослых его можно спутать с синдромом запястного канала, синдромом Гийена—Барре, болевым кризом при серповидноклеточной анемии, острым аппендицитом, почечной коликой и энцефалитом. У детей его симптомы часто списывают на вирусный гастроэнтерит или возрастные особенности.

Результат исследования концентрации свинца в крови обычно приходит сравнительно поздно. Обычные анализы выявляют анемию с базофильной зернистостью эритроцитов и изменения в анализе мочи. У детей на рентгенограммах костей могут присутствовать свинцовые линии (рис. 91.1), а на обзорных рентгенограммах живота — проглоченные частицы свинцовой краски (рис. 91.2). Решение об эмпирическом назначении комплексообразующих средств как взрослым, так и детям не должно означать отказа от дальнейшего обследования.

Лабораторная диагностика

Определение концентрации свинца в крови — главный метод лабораторной диагностики свинцового отравления. Для исследования используют венозную кровь, взятую в специальную вакуумную пробирку, не содержащую свинца. При массовом обследовании детей часто берут капиллярную кровь, но при обнаружении повышенной концентрации свинца перед началом терапии нужно подтверждающее исследование венозной крови (кроме случаев, когда концентрация превышает 69 мкг% или есть отчетливая клиническая симптоматика). В прошлом для массовых обследований использовали содержание протопорфирина в эритроцитах, отражающее ингибирование свинцом ферментов, участвующих в синтезе гема (гл. 24); сегодня этот метод при-



Рисунок 91.1. А. На рентгенограммах запястий видны отложения кальция в виде полос («свинцовых линий»). (Department of Radiology, St. Christopher's Hospital for Children, Philadelphia, PA.) **Б.** Аналогичные изменения в области коленного сустава у другого больного. (Richard Markowitz, MD, Department of Radiology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA.)



Рисунок 91.2. Обзорная рентгенограмма живота ребенка, проглотившего большое количество свинцовой краски. (Department of Radiology, St. Christopher's Hospital for Children, Philadelphia, PA.)

знан недостаточно чувствительным. В то же время его по-прежнему можно использовать для оценки эффективности терапии и дифференциальной диагностики острых и хронических свинцовых отравлений.

Лечение

В основе лечения лежит устранение контакта со свинцом и, при наличии симптоматики, назначение комплексобразующих средств. Хотя они используются уже почти полвека, их применение продолжает вызывать ряд вопросов. Комплексобразующие средства усиливают экскрецию свинца, снижая его концентрацию в крови и устраняя гематологические проявления отравления. Внедрение комбинированной терапии комплексобразующими средствами в 1960-х гг. резко снизило частоту осложнений и летальность при свинцовой энцефалопатии у детей. Однако при умеренном бессимптомном повышении содержания свинца в организме эффективность этих средств не столь очевидна: у таких больных не выявлено уменьшения содержания свинца в тканях и облегчения симптоматики под действием комплексобразующих средств.

Если анамнез или рентгенологические данные говорят о недавнем отравлении, имеет смысл провести очищение ЖКТ. Предпочтитель-

нее промывание кишечника (гл. А4), поскольку активированный уголь плохо связывает свинец.

Комплексообразующие средства

Особенности применения и показания к назначению этих средств зависят от возраста больного, клинической картины и концентрации свинца в крови (табл. 91.3). Характеристики имеющихся средств представлены в гл. А24 и А25. Важно помнить, что эффективность этих препаратов не абсолютна: стандартный курс лечения уменьшает содержание тяжелых металлов в организме на 1—2%.

Лечение детей

Свинцовая энцефалопатия представляет собой неотложное состояние, требующее лечения в БИТ под наблюдением группы специалистов. Лечение начинают с в/м инъекции димеркапрола, через 4 ч после которой вводят в/в кальциево-динатриевую соль ЭДТА. Отсрочить введение ЭДТА необходимо из-за того, что, как было показано ранее, монотерапия этим препаратом может ухудшить состояние больного. От приема внутрь пищи, жидкости и медикаментов первые несколько дней следует воздерживаться. Тщательно контролируют объем вводимой в/в жидкости, чтобы поддерживать работу почек, избегая при этом гипергидратации с нарастанием отека мозга. Так как свинцовая энцефалопатия может сопровождаться синдромом гиперсекреции АДГ, необходим контроль объема и удельного веса мочи, а также концентрации электролитов в плазме.

Нетяжелое или бессимптомное отравление с концентрацией свинца в крови > 70 мкг% лечат комплексообразующими средствами аналогично свинцовой энцефалопатии. В отсутствие симптоматики можно ограничиться сукцимером в сочетании с кальциево-динатриевой солью ЭДТА или без нее, но эти схемы лечения недостаточно проверены. Желательно наблюдение в палате интенсивной терапии, по крайней мере, в первые дни лечения комплексообразующими средствами.

Детям с концентрацией свинца в крови 45—70 мкг% также рекомендуется лечение комплексообразующими средствами. При бессимптомном отравлении возможна монотерапия сукцимером. Если обеспечены уход и наблюдение, ее проводят амбулаторно; в противном случае нужна госпитализация. Решение о необходимости повторного курса лечения зависит от симптоматики и содержания свинца в крови.

Ведение детей с концентрацией свинца в крови 20—44 мкг% остается предметом обсуждения. Центр по контролю заболеваемости и Американская академия педиатрии рекомендуют ограничиться изменением условий жизни ребенка и периодическим измерением содержания свинца в крови, воздерживаясь от назначения комплексообразующих средств. Тем не менее лечение может потребоваться и этим детям при содержании свинца на уровне верхней половины указанного диапазо-

Таблица 91.3. Применение комплексобразующих средств

Тяжесть отравления (концентрация свинца в крови, мкг%)	Дозы[a]	Схема введения
Взрослые		
Энцефалопатия	Димеркапрол, 450 мг/м^2/сут	По 75 мг/м^2 в/м каждые 4 ч 5 сут
	Кальциево-динатриевая соль ЭДТА, 1500 мг/м^2/сут	Вводится непрерывной инфузией или дробно в 2—4 приема в течение 5 сут (начало через 4 ч после первого введения димеркапрола)
Подозрение на энцефалопатию или > 100	Димеркапрол, 300—450 мг/м^2/сут	По 50—75 мг/м^2 в/м каждые 4 ч 3—5 сут
	Кальциево-динатриевая соль ЭДТА, 1000—1500 мг/м^2/сут	Вводится непрерывной инфузией или дробно в 2—4 приема в течение 5 сут (начало через 4 ч после первого введения димеркапрола). Доза и длительность инфузии зависят от содержания свинца в крови и тяжести симптоматики (см. текст)
Легкое или 70—100	Сукцимер, 700—1050 мг/м^2/сут	По 350 мг/м^2 3 раза в сутки 5 сут, далее 2 раза в сутки 14 сут
Бессимптомное и < 70	Обычно не показаны	Устранение контакта со свинцом
Дети		
Энцефалопатия	Димеркапрол, 450 мг/м^2/сут	По 75 мг/м^2 в/м каждые 4 ч 5 сут
	Кальциево-динатриевая соль ЭДТА, 1500 мг/м^2/сут	Вводится непрерывной инфузией или дробно в 2—4 приема в течение 5 сут (начало через 4 ч после первого введения димеркапрола)
Симптомы отравления или > 69	Димеркапрол, 300—450 мг/м^2/сут	По 50—75 мг/м^2 в/м каждые 4 ч 3—5 сут
	Кальциево-динатриевая соль ЭДТА, 1000—1500 мг/м^2/сут	Вводится непрерывной инфузией или дробно в 2—4 приема в течение 5 сут (начало через 4 ч после первого введения димеркапрола). Доза и длительность инфузии зависят от содержания свинца в крови и тяжести симптоматики (см. текст)

Таблица 91.3. (окончание). Применение комплексообразующих средств

Тяжесть отравления (концентрация свинца в крови, мкг%)	Дозы[a]	Схема введения
Бессимптомное: 45–69	Сукцимер, 700—1050 мг/м^2/сут	По 350 мг/м^2 3 раза в сутки 5 сут, далее 2 раза в сутки 14 сут
	или	
	кальциево-динатриевая соль ЭДТА, 1000 мг/м^2/сут	Вводится непрерывной инфузией или дробно в 2—4 приема в течение 5 сут (см. текст)
	(иногда используется пеницилламин)	
20—44	Комплексообразующие средства обычно не показаны (см. текст). Сведение к минимуму контакта со свинцом	При назначении сукцимера используется та же схема, что и в предыдущей группе
< 20	Комплексообразующие средства не показаны. Сведение к минимуму контакта со свинцом	

[a] Приблизительный пересчет в мг/кг:

Димеркапрол 450 мг/м^2 = 24 мг/кг; 300 мг/м^2 = 18 мг/кг.

Кальциево-динатриевая соль ЭДТА 1000 мг/м^2 = 25—50 мг/кг; 1500 мг/м^2 = 50—75 мг/кг; максимальная доза для взрослых 2—3 г/сут.

Сукцимер 350 мг/м^2 = 10 мг/кг.

Дальнейшее лечение определяется содержанием свинца в крови и клинической симптоматикой.

на (35—44 мкг%), особенно если оно не снижается или даже растет несмотря на все усилия по исключению контакта со свинцом, а также детям младше 2 лет с биохимическими признаками отравления (повышение уровня протопорфирина несмотря на нормальное содержание железа) или наличием хотя бы минимальной симптоматики.

Концентрация свинца в крови 10—19 мкг% расценивается Центром по контролю заболеваемости как результат контакта со свинцом, не требующего лечения. В таких случаях достаточно ограничиться повторными измерениями (при 10—14 мкг%) и изменением условий жизни больного (при 15—19 мкг%).

Лечение взрослых

Общие положения

В первую очередь следует помнить, что комплексообразующие средства не заменяют нормы законодательства об охране труда и профилактиче-

ски не вводятся. Они показаны взрослым с симптоматикой отравления (энцефалопатия, кишечные колики, сильные боли в мышцах и суставах, нейропатия, нефропатия), а также, возможно, рабочим со значительным бессимптомным повышением концентрации свинца в крови, биохимическими признаками отравления или повышенным содержанием связываемого комплексообразующими средствами свинца. Схемы лечения взрослых приведены в табл. 91.3.

Лечение беременных, кормящих и новорожденных

Лечение свинцового отравления у беременных особенно сложно. Комплексообразующие средства на ранних сроках теоретически могут обладать тератогенностью, связанной как с выведением необходимых для плода микроэлементов, так и с переносом выводимого из организма матери свинца к плоду. В то же время наличие симптоматики отравления в сочетании с повышенной концентрацией свинца в крови матери, несомненно, перевешивает подобные соображения. Следует отметить, что, несмотря на падение концентрации свинца в крови матери, у новорожденных она может оставаться повышенной и иногда сопоставимой с таковой у матери до лечения. Это говорит о том, что комплексообразующие средства менее эффективно выводят свинец у плода. В целом аргументов в пользу рутинного назначения комплексообразующих средств беременным мало. Их применение должно диктоваться клинической симптоматикой и уровнем свинца в крови.

После рождения ребенка содержание свинца в его крови может снизиться и без лечения, но этот процесс идет очень медленно. Показания к назначению комплексообразующих средств, как и в более старшем возрасте, определяются концентрацией свинца в крови. Для решения вопроса о возможности грудного вскармливания может потребоваться определение концентрации свинца в грудном молоке (особенно если в крови у матери она превышает 35 мкг%).

Глава А24

Сукцимер



Химические и фармакологические свойства

Сукцимер представляет собой мезоизомер 2,3-димеркаптоянтарной кислоты. Поскольку при его диссоциации может образовываться до 4 ионов водорода, он имеет 4 разных pKa: 2,31, 3,69, 9,68 и 11,14. Два первых значения относятся к карбоксильным группам, а два последних — к сульфгидрильным. Свинец и кадмий связываются с атомами серы и кислорода, а мышьяк и ртуть — с двумя атомами серы, образуя комплексы, растворимость которых в воде зависит от pH. Сукцимер активно связывается с альбумином. Элиминация идет через почки, лишь < 1% выводится с желчью и выдыхаемым воздухом. Экскреция с мочой максимальна через 2—4 ч после приема.

Применение при свинцовом отравлении

В опытах на животных сукцимер усиливал элиминацию свинца и снижал его содержание в крови, головном мозге, печени и почках; в отношении свинца, содержащегося в костях, данные противоречивы. Устранение контакта со свинцом без иных мер снижало концентрацию свинца в крови и головном мозге соответственно на 63 и 34%. При лечении сукцимером эти цифры были сходными, но общее содержание свинца в организме снижалось сильнее, причем его концентрация в крови больше всего падала в первые 5 сут. В различных опытах на животных сукцимер предотвращал действие свинца на синтез гема, АД и поведение.

Клинические испытания сукцимера как у взрослых, так и у детей дают одинаковые результаты. В первые 5 сут лечения концентрация свинца в крови падает примерно на 60—70%. Экскреция свинца с мочой возрастает сильнее, чем полагалось бы исходя из падения концентрации в крови, что говорит о его выходе из мягких тканей. Через 2 нед после окончания лечения концентрация свинца вновь повышается до цифр на 20—40% ниже исходных. В проходящем сейчас испытании «Лечение детей, контактировавших со свинцом» (Treatment of Lead-exposed Children — TLC) изучается влияние сукцимера на интеллектуальное развитие, поведение, рост и АД детей в возрасте 1—3 лет с концентрацией свинца в крови 20—44 мкг%. На сегодняшний день клинически значимых различий между контрольной группой и детьми, получавшими сукцимер, не найдено.

При свинцовой энцефалопатии контролируемых испытаний не проводилось, а опыт применения сукцимера при тяжелых свинцовых отравлениях (в том числе свинцовой энцефалопатии) очень невелик.

Снижение концентрации свинца в крови сопоставимо с таковым при лечении комбинацией димеркапрола (3 сут) и кальциево-динатриевой соли ЭДТА (5 сут).

Применение при отравлении мышьяком

В опытах на животных, подвергавшихся воздействию люизитом или арсенитом натрия, сукцимер снижал содержание мышьяка в почках и печени и повышал LD_{50}, обладая при этом хорошим терапевтическим диапазоном и не вызывая перераспределения мышьяка в головной мозг. Есть отдельные данные и о способности сукцимера повышать выведение мышьяка с мочой у человека, однако эти данные не подтверждены контролируемыми испытаниями. Сравнительные испытания димеркапрола, сукцимера и унитиола показали, что при хроническом отравлении мышьяком димеркапрол обладал наименьшим терапевтическим диапазоном.

Применение при отравлении ртутью

При экспериментальном отравлении неорганическими соединениями ртути и метилртутью сукцимер ускорял их выведение, уменьшал повреждение почек и повышал выживаемость. Он усиливал выведение ртути и у людей с отравлением металлической ртутью и ее соединениями. Во время массового отравления метилртутью в Ираке сукцимер уменьшал ее $T_{1/2}$ с 63 до 10 сут. Контролируемых испытаний у людей не проводилось.

Фармакокинетика

При однократном приеме внутрь $T_{1/2}$ сукцимера у детей примерно в 1,5 раза больше, чем у взрослых. Объем его распределения у больных с отравлениями тяжелыми металлами больше, чем у здоровых людей. Сукцимер подвергается кишечно-печеночному кругообороту, усиливаемому микрофлорой кишечника.

Побочные эффекты

Сукцимер переносится достаточно хорошо, серьезные осложнения редки. Самые частые побочные эффекты — тошнота, рвота, метеоризм, понос и металлический вкус во рту (10—20% случаев). Описано небольшое повышение активности аминотрансфераз. К редким осложнениям относятся озноб, лихорадка, крапивница, сыпь, эозинофилия, преходящая нейтропения. Как показали многочисленные исследования, препарат не повышает элиминацию с мочой цинка, меди, железа и кальция. Очевидным недостатком сукцимера является недостаточный опыт его применения, особенно в отношении отдаленных последствий.

Одно из опасений относительно назначения сукцимера внутрь состоит в том, что в условиях амбулаторного лечения может продолжать-

ся контакт со свинцом, а сукцимер при этом усиливает его всасывание. Опыты на животных показывают, что сукцимер способствует задержке свинца, только если поступление последнего в организм очень велико. Однако из исследований с радиоактивными метками у добровольцев следует, что сукцимер может повышать всасывание свинца из ЖКТ и переносить его в другие ткани. Позднее было описано резкое возрастание концентрации свинца в крови у двух детей, получавших амбулаторно сукцимер. Поэтому при контакте с источником свинца меры по его удалению из ЖКТ должны дополнять назначение сукцимера или даже предшествовать ему.

Описан случай приема 3-летним ребенком сукцимера в дозе 185 мг/кг без развития какой-либо симптоматики. В опытах на животных п/к инъекция 410 мг/кг сукцимера (около 5% LD_{50} при остром отравлении) не вызывала тератогенных эффектов. Тем не менее некоторые авторы активно выступают против использования сукцимера у беременных.

Комбинированное лечение комплексообразующими средствами

Такое лечение позволяет сочетать преимущества сукцимера (выведение свинца из мягких тканей, включая головной мозг) и кальциево-динатриевой соли ЭДТА (выведение свинца из костей). Ряд экспериментов на животных показал, что их комбинация оптимальна с точки зрения выведения свинца, снижения его содержания в тканях и устранения некоторых вызванных им биохимических нарушений. Ретроспективное сравнение комбинаций кальциево-динатриевой соли ЭДТА с димеркапролом и кальциево-динатриевой соли ЭДТА с сукцимером у детей с уровнем свинца в крови > 45 мкг/мл показало их одинаковую эффективность.

Способ применения и дозы

Сукцимер выпускается в заполненных гранулами капсулах по 100 мг. При невозможности проглотить капсулу целиком ее содержимое можно смешать с соком, яблочным пюре, мороженым или мягкой пищей либо высыпать на ложку, принять и запить фруктовым соком. Доза у детей со свинцовым отравлением составляет по 350 мг/м^2 3 раза в сутки в течение 5 сут, далее — по 2 раза в сутки в течение 14 сут. Взрослым препарат назначают в том же режиме, разовая доза составляет 10 мг/кг. У детей расчет дозы на массу тела приводит к занижению дозы, как это и произошло в предварительных испытаниях. При отравлениях другими тяжелыми металлами сукцимер обычно назначается в тех же дозах, но опыт его применения ограничен.

Димеркаптопропансульфонат представляет собой экспериментальное комплексообразующее средство, являющееся, как и сукцимер, водорастворимым аналогом димеркапрола. Он повышает экскрецию меди с мочой, но может вызвать синдром Стивенса—Джонсона. Вопрос о его преимуществах перед сукцимером требует дальнейшего изучения.

Глава А25

Кальциево-динатриевая соль ЭДТА



Химические свойства

ЭДТА относится к полиамино-поликарбоновым кислотам. Хотя она может связывать многие металлы, сегодня ее используют практически только при свинцовом отравлении. Свинец вытесняет из кальциево-динатриевой соли ЭДТА кальций, образуя стабильное хелатное соединение.

Фармакокинетика

Кальциево-динатриевая соль ЭДТА имеет небольшой объем распределения (0,05—0,23 л/кг), примерно равный объему внеклеточной жидкости. В эритроциты она проникает плохо, в спинномозговую жидкость — менее чем на 5%. $T_{1/2}$ равен 20—60 мин, почечный клиренс примерно равен СКФ. Половина препарата оказывается в моче через 1 ч после введения и более 95% — через сутки. После введения кальциево-динатриевой соли ЭДТА экскреция свинца с мочой в виде стойкого неионизированного водорастворимого соединения возрастает в 20—50 раз.

Применение при свинцовом отравлении

У животных кальциево-динатриевая соль ЭДТА снижала содержание свинца в тканях, но при этом могло временно повышаться его содержание в головном мозге. Для снижения концентрации свинца в крови, а затем и в головном мозге требуются повторные введения препарата. Это объясняет случаи усугубления энцефалопатии при лечении кальциево-динатриевой солью ЭДТА без предшествующего введения димеркапрола.

У человека кальциево-динатриевая соль ЭДТА снижает концентрацию свинца в крови, повышает его экскрецию с мочой и устраняет нарушения синтеза гема. Как и в случае других комплексообразующих средств, спустя некоторое время после прекращения лечения концентрация свинца в крови вновь повышается. Хотя препарат применяется с 1970-х гг., клинических исследований его влияния на психоневрологические нарушения не проводилось.

Проба с ЭДТА

Эта проба широко использовалась в свое время для оценки необходимости лечения. Сегодня она считается устаревшей и не рекомендуется.

Побочные эффекты

Большинство побочных эффектов ЭДТА вызывается связанным с ней металлом. При лечении свинцового отравления возможна нефротоксичность, обусловленная высвобождением в почках выводимого свинца. Поскольку свинец может повреждать почки даже в комплексе с ЭДТА, при проведении лечения необходимо следить за функцией почек и при необходимости корректировать терапию. Для уменьшения риска рекомендуется вводить в сутки не более 1 г кальциево-динатриевой соли ЭДТА детям и 2 г взрослым, хотя лечение свинцовой энцефалопатии может потребовать больших доз. Непрерывная инфузия препарата, видимо, более эффективна и менее токсична, чем дробное введение.

В отличие от динатриевой соли ЭДТА, ее кальциево-динатриевая соль не вызывает гипокальциемию. Другие побочные эффекты (недомогание, утомляемость, жажда, озноб, лихорадка, миалгия, дерматит, головная боль, снижение аппетита, учащенное мочеиспускание с императивными позывами, чихание, заложенность носа, слезотечение, глюкозурия, анемия, преходящее снижение АД, удлинение ПВ и инверсия зубца Т) редки. Часто наблюдается небольшое и обычно обратимое повышение активности аминотрансфераз и снижение активности щелочной фосфатазы. При длительном лечении возможно истощение запаса в организме некоторых металлов (особенно цинка, железа и марганца).

Поскольку безопасность кальциево-динатриевой соли ЭДТА при беременности не доказана, при лечении беременных следует тщательно сопоставлять возможный риск и пользу.

Способ применения и дозы

Доза кальциево-динатриевой соли ЭДТА зависит от массы или поверхности тела (максимальная доза при этом превышаться не должна), тяжести отравления и функции почек. При свинцовой энцефалопатии препарат вводится в дозе 1500 мг/м^2/сут непрерывной инфузией спустя 4 ч после первого введения димеркапрола, при условии получения адекватного диуреза. Курс лечения составляет 5 дней с 2—4-дневным перерывом, во время которого происходит перераспределение свинца. При почечной недостаточности суточная доза не должна превышать 50 мг/кг (около 1000 мг/м^2). Концентрацию свинца в крови определяют через 1 ч после окончания инфузии кальциево-динатриевой соли ЭДТА во избежание завышения результата.

У детей с признаками отравления, но без энцефалопатии кальциево-динатриевую соль ЭДТА вводят в дозе 1000 мг/м^2/сут в сочетании с димеркапролом (по 50 мг/м^2 каждые 4 ч). У этой категории больных вместо ЭДТА сейчас все чаще применяют сукцимер.

Поскольку в/м инъекции кальциево-динатриевой соли ЭДТА болезненны, препарат вводят непрерывной круглосуточной инфузией в 5% глюкозе или физиологическом растворе. Концентрация раствора не

должна превышать 0,5% из-за возможности флебита. При угрозе свинцовой энцефалопатии жизненно важен контроль за балансом жидкости из-за опасности повышения внутричерепного давления и отека мозга. Если из-за риска гиперволемии препарат решено вводить в/м, препарат разводят прокаином до концентрации последнего 0,5%. Для этого 1% раствор прокаина смешивают с раствором кальциево-динатриевой соли ЭДТА в отношении 1:1.

Комбинированное лечение

Комбинация кальциево-динатриевой соли ЭДТА с сукцимером увеличивает экскрецию свинца с мочой и калом и снижает его содержание в крови и печени сильнее, чем каждый из препаратов в отдельности. Однако при этом возможны усиление нефротоксичности и потеря цинка.

Лекарственные формы

Кальциево-динатриевая соль ЭДТА выпускается в ампулах по 5 мл с концентрацией 200 мг/мл (1 г препарата на ампулу). Динатриевая соль ЭДТА не может использоваться вместо кальциево-динатриевой соли из-за опасности угрожающей жизни гипокальциемии.

Глава 92
Ртуть

Историческая справка. Эпидемиология

Токсические свойства ртути общеизвестны, поскольку она тысячелетиями применяется в медицине, используется в промышленности и неоднократно становилась причиной экологических катастроф. В природе изредка встречается самородная ртуть, представляющая собой серебристую жидкость. Среди наиболее известных неорганических соединений — киноварь (сульфид ртути II), каломель (хлорид ртути I), сулема (хлорид ртути II) и оксид ртути II; среди органических — метилртуть и диметилртуть.

В XIX веке в США у рабочих, занятых на производстве фетровых шляп (где применялись соли ртути), часто развивались отравления — они получили название «болезнь сумасшедшего шляпника». В начале XX века у детей, которым давали каломель при аскаридозе или для уменьшения боли при прорезывании зубов, описана акродиния — синдром, также связанный с приемом ртути. В 1940-е гг. в Японии, на берегах залива Минамата, произошло массовое отравление жителей рыболовецких деревень, вызванное тем, что в море спускали промышленные отходы, содержавшие метилртуть. Крупнейшее на сегодня отравление метилртутью случилось в Ираке в конце 1971 г., когда обработанное фунгицидом на основе метилртути зерно использовали для выпечки хлеба. В больницы попали 6530 человек, из них более 400 умерли.

Фармакокинетика

По фармакодинамике и фармакокинетике металлическая ртуть, ее неорганические и органические соединения заметно отличаются друг от друга (табл. 92.1). Симптомы отравления в каждом случае тоже различны. В пределах одного класса соединений клиническая картина зависит от пути поступления вещества в организм, его количества, характера распределения и метаболизма, а также соотношения скоростей накопления и выведения ртути различными тканями.

Всасывание

Металлическая ртуть

Металлическая ртуть попадает в организм главным образом через легкие в виде паров, хотя сообщалось о медленном всасывании при аспирации металлической ртути и ее п/к введении. Из ЖКТ металлическая ртуть в норме практически не всасывается, поэтому при попадании

Таблица 92.1. Характеристика отравлений различными классами соединений ртути

	Металлическая ртуть	Неорганические соли	Органические производные
Основной путь поступления в организм	Вдыхание	Через ЖКТ	Через ЖКТ
Основные места накопления в организме	ЦНС, почки	Почки	ЦНС, почки, печень
Элиминация	Почки, ЖКТ	Почки, ЖКТ	Метилртуть: ЖКТ Ароматические производные: почки, ЖКТ
Клинические проявления			
ЦНС	Тремор	Тремор, ртутный эретизм	Парестезия, атаксия, тремор, трубчатое зрение, дизартрия
Легкие	+++	—	—
ЖКТ	+	+++ (едкое вещество)	+
Почки	+	+++ (острый канальцевый некроз)	+
Акродиния	+	++	—
Лечение	Димеркапрол, сукцимер	Димеркапрол, сукцимер	Сукцимер (как можно скорее)

(+) — встречается часто; (++) — встречается очень часто; (+++) — встречается почти всегда.

внутрь может считаться нетоксичной. Однако при сниженной моторике ЖКТ время контакта ртути со слизистой возрастает, что способствует образованию ее ионов, которые всасываются легче.

Неорганические соли

Неорганические соли ртути попадают в организм главным образом через ЖКТ. Кроме того, они могут всасываться через кожу и слизистые, как доказывает появление ртути в моче после применения мазей и присыпок с каломелью.

Органические производные

Органические производные ртути тоже попадают в организм в основном из ЖКТ. Сообщалось об их всасывании через кожу и в легких, но очень трудно оценить это количественно и исключить возможность одновременного всасывания из ЖКТ.

Распределение и метаболизм

После всасывания ртуть распределяется по всему организму, однако больше всего ее накапливается в почках, печени, селезенке и ЦНС. Металлическая ртуть и ее органические производные проникают в ЦНС лучше неорганических солей, поскольку лучше растворимы в жирах.

Металлическая ртуть

Концентрация металлической ртути в ЦНС достигает максимума не сразу, но при остром отравлении парами ртути может быть достаточно велика. Этому способствует окисление ртути в ЦНС до двухвалентного состояния.

Неорганические соли ртути

Концентрация двухвалентной ртути выше всего в почках, особенно в почечных канальцах. Через гематоэнцефалический барьер двухвалентная ртуть из-за своей низкой липофильности проникает плохо, однако медленная элиминация способствует ее накоплению в ЦНС, особенно при хроническом отравлении.

Органические производные ртути

У ароматических производных ртути и у алкильных производных с длинными цепями связь между углеродом и ртутью нестабильна, ее разрыв ведет к высвобождению иона Hg^{2+}. Таким образом, распределение ртути в организме и клиническая картина напоминают те, что наблюдаются при отравлении неорганическими солями, однако наличие органических радикалов облегчает всасывание и снижает разъедающее действие ртути. У алкильных же производных с короткими цепями (таких, как метилртуть) связь углерод—ртуть, напротив, достаточно прочна, и при всасывании они не распадаются. Вследствие своей липофильности метилртуть легко проникает во все ткани, в том числе проходит через гематоэнцефалический барьер и плаценту. Кроме того, она в гораздо большей степени, чем ионы ртути, накапливается в эритроцитах.

Элиминация

Ртуть и ее неорганические соли

Ионы ртути выводятся почками посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, а также с калом путем кишечной экскреции. $T_{1/2}$ ртути и ее неорганических солей составляет около 30—60 сут.

Органические производные

Алкильные производные с короткими цепями выводятся главным образом с калом. Их $T_{1/2}$ несколько больше, чем у неорганических солей

(около 70 сут), так как они подвергаются кишечно-печеночному кругообороту. Небольшая часть метилртути (менее 10%) выводится с мочой и калом в виде ионов Hg^{2+}.

Патофизиология

Токсичность ртути во многом вызвана тем, что она связывается с серой, замещая ион водорода в сульфгидрильных группах различных клеточных белков. В результате подавляется деятельность многих ферментных и транспортных систем, нарушается функция мембран, повреждаются структурные белки. Некроз слизистой ЖКТ и проксимальных почечных канальцев при отравлении солями ртути, скорее всего, вызван прямым окислительным действием ее ионов. В основе мембранозной нефропатии и акродинии, развивающихся при лечении ртутными мазями, очевидно, лежит иммунный механизм. Токсическое действие метилртути на ЦНС отчасти может быть связано с высвобождением кальция из гладкого эндоплазматического ретикулума зернистых клеток мозжечка, опосредованным М-холинорецепторами. У животных показано, что метилртуть способствует образованию активных форм кислорода и подавляет захват астроцитами цистеина (лимитирующая стадия синтеза глутатиона, одного из основных антиоксидантов).

Клиническая картина

Металлическая ртуть

При остром отравлении парами металлической ртути симптомы (кашель, озноб, лихорадка, одышка) развиваются через несколько часов. Характерны желудочно-кишечные нарушения — тошнота, рвота, понос, а также металлический вкус во рту, дисфагия, повышенное слюноотделение, слабость, головная боль и нарушения зрения. При рентгенографии грудной клетки в острой фазе отравления можно обнаружить интерстициальный пневмонит, а также мелкоочаговые ателектазы и эмфизему легких. Возможны развитие синдрома острого повреждения легких, дыхательная недостаточность и смерть.

В острой фазе могут проявиться также симптомы подострого отравления ртутью (тремор, почечная недостаточность, стоматит). Аспирация металлической ртути в трахею и бронхи может вызвать массивное бронхиальное кровотечение со смертельным исходом. Содержащие ртуть зубные пломбы привести к клинически значимому отравлению, по-видимому, не могут.

Изредка встречаются случаи хронического отравления в результате умышленного п/к или в/в введения металлической ртути (рис. 92.1).

Неорганические соли ртути

Попадание солей ртути внутрь вызывает сильное раздражающее действие. Сначала возникают боль во рту и в глотке, тошнота, рвота и понос;

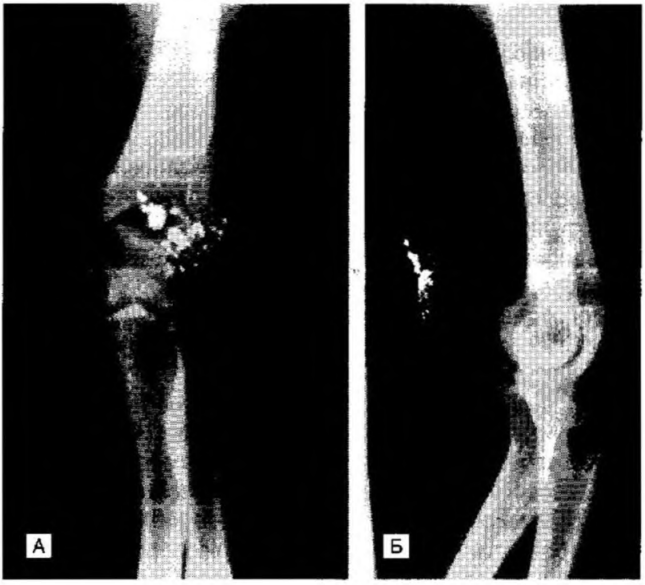


Рисунок 92. 1. Задняя прямая (А) и боковая (Б) проекции локтя после неудавшейся попытки самоубийства путем введения ртути в локтевую вену. Видно обширное скопление ртути, частично удаленное хирургически. Публикуется с разрешения D. Sauter.

затем развивается боль в животе, в рвотных массах и кале появляется кровь. Летальная доза сулемы составляет 30—50 мг/кг. Поражаются почки; возможна терминальная почечная недостаточность.

Подострое или хроническое отравление возможно не только при попадании в ЖКТ или на кожу неорганических солей ртути, но и при вдыхании, аспирации либо инъекции металлической ртути, а также при попадании в ЖКТ ее органических производных (ароматических или алкильных с длинными цепями): медленное окисление металлической ртути in vivo и разрыв связи между углеродом и ртутью в органических производных приводит к появлению ионов одно- и двухвалентной ртути.

Для подострого и хронического отравления характерны желудочно-кишечные нарушения, неврологические расстройства и поражение почек. Наблюдаются металлический привкус и жжение во рту, выпадение зубов, стоматит, повышенное слюноотделение и тошнота.

Основные неврологические нарушения — тремор, неврастения и эретизм. Неврастения представляет собой симптомокомплекс, включающий утомляемость, депрессию, головную боль, повышенную чувствительность к внешним раздражителям, психосоматические жалобы, слабость и снижение способности к сосредоточению. Ртутный эретизм (слово «эретизм» происходит от греческого корня, означающего

«красный») характеризуется патологической стеснительностью больного и склонностью легко краснеть. Другие симптомы — тревожность, эмоциональная неустойчивость, раздражительность, бессонница, потеря аппетита, похудание и спутанность сознания. Многократно описан тремор, вызванный ртутью, — интенционный тремор, исчезающий во время сна. В наиболее тяжелых случаях возможны хореоатетоз и баллизм. Среди других неврологических расстройств — сенсорно-моторная нейропатия, атаксия, концентрическое сужение полей зрения (трубчатое зрение) и аносмия.

Поражение почек может проявляться по-разному, от бессимптомной обратимой протеинурии до нефротического синдрома с отеками и гипопротеинемией. Причиной акродинии (покраснение, отеки и ороговение ладоней, подошв ног и лица, а также розовая папулезная сыпь, которая описывается как кореподобная, уртикарная, везикулярная и геморрагическая), очевидно, является идиосинкразия на ионы ртути. Для акродинии характерны также повышенное потоотделение, тахикардия, раздражительность, потеря аппетита, светобоязнь, бессонница, тремор, парестезия, сниженные сухожильные рефлексы и слабость. На кистях и стопах возможны шелушение и образование язв.

Органические производные ртути

Максимально допустимая суточная доза метилртути составляет от 0,1 мкг ртути/кг (по данным Агентства по охране окружающей среды США) до 0,47 мкг ртути/кг (по данным ВОЗ).

В отличие от неорганических соединений ртути, метилртуть вызывает в основном неврологические расстройства, за исключением наиболее легких случаев — необратимые. В остром периоде возможны также желудочно-кишечные нарушения, тремор, дыхательные расстройства и дерматит.

Как правило, симптомы развиваются не сразу, а через несколько недель или месяцев. В Минамате тяжелее всего пострадали дети, родившиеся у матерей, в организм которых метилртуть попала во время беременности. У самих матерей симптомы зачастую были незначительными или вообще отсутствовали, у новорожденных же наблюдались малый вес при рождении, сниженный мышечный тонус, тяжелая задержка развития, эпилепсия, глухота, слепота и резко выраженная спастичность. При употреблении в пищу загрязненного метилртутью зерна через несколько недель развивались парестезия губ, носа и дистальных отделов конечностей, а также головная боль, утомляемость и тремор. В более серьезных случаях наблюдались атаксия, дизартрия, сужение полей зрения и слепота.

Насколько токсична диметилртуть, видно из случая, когда женщина-химик нечаянно пролила ее на руки в перчатках; результатом стали поздние неврологические осложнения (прогрессирующие нарушения речи, зрения и походки) с последующим смертельным исходом.

Диагностика

Окончательное доказательство отравления — обнаружение ртути в крови, моче или тканях тела. Кровь собирают в специальную пробирку для определения микроэлементов, полученную из лаборатории, которая выполняет анализ. Суточную мочу собирают в обработанный кислотой контейнер, также полученный из лаборатории. Если ртуть определяют в разовой порции мочи, корректируют полученный результат с учетом концентрации креатинина.

Значения концентрации ртути в организме в норме, при бессимптомном контакте с нею и при выраженных симптомах отравления перекрываются. Считается, что уровень ртути менее 10 мкг/л в цельной крови и 20 мкг/л в моче отражает ее поступление из окружающей среды, не угрожающее отравлением. При длительном вдыхании паров ртути общие симптомы отравления могут развиться уже при концентрации 35 мкг/л в крови и 150 мкг/л в моче. Органические соединения ртути выводятся с калом, поэтому при отравлении метилртутью измерять уровень ртути в моче нет смысла. Для оценки общего содержания ртути в организме иногда измеряют ее концентрацию в волосах, где она накапливается. Однако поскольку наличие ртути в волосах говорит о любом контакте с ней в прошлом, а волосы активно поглощают ртуть из окружающей среды, метод не очень надежен и применять его не рекомендуется.

Лечение

Первоочередные мероприятия

После оценки и стабилизации состояния пострадавшего устраняют контакт с парами ртути, смывают отравляющее вещество с кожи, удаляют ртуть из ЖКТ, начинают поддерживающую терапию (введение большого количества жидкости, подача увлажненного кислорода), проводят необходимые исследования (клинический анализ крови, определение уровней электролитов в плазме, исследование газов артериальной крови, рентгенографию, ЭКГ) и определяют уровень ртути в крови и моче, выясняют, не попали ли в ЖКТ другие отравляющие вещества, ведут постоянное наблюдение за пострадавшим.

Металлическая ртуть

При вдыхании паров или аспирации металлической ртути может развиться опасная для жизни дыхательная недостаточность. В этом случае прежде всего нужно стабилизировать дыхание и кровообращение. Для удаления ртути из дыхательных путей проводят постуральный дренаж и отсасывание содержимого трахеи. Ртуть, введенную п/к или в/м, можно удалить хирургически, если четко определена ее локализация.

Неорганические соли ртути

При попадании в ЖКТ неорганических солей ртути возможен шок как

следствие тяжелого гастроэнтерита и выхода жидкости в третье пространство. Немедленно начинают инфузионную терапию. Удаление солей ртути из ЖКТ может быть опасным — они являются едкими веществами и способны вызвать перфорацию. Тем не менее в отсутствие симптомов, указывающих на глубокое повреждение слизистой ЖКТ, сначала удаляют ртуть, а потом уже проводят эндоскопическое исследование. Промывание желудка требуется редко вследствие обильной рвоты. Показано назначение активированного угля, который хорошо связывает неорганические соли ртути (1 г угля in vitro связывает 800 мг сулемы). Для удаления остатков ртути из ЖКТ промывают кишечник раствором полиэтиленгликоля, периодически делая рентгеновские снимки брюшной полости.

Органические производные ртути

Отравления органическими производными ртути, как правило, являются хроническими или подострыми и вызваны употреблением пищевых продуктов, содержащих ртуть. Поэтому удалять отравляющее вещество из ЖКТ не требуется.

Комплексообразующие средства

Гемодиализом ртуть не удаляется, тем не менее он может быть необходим: при отравлениях сулемой нередко развивается ОПН. При раннем назначении комплексообразующих средств можно снизить системное действие ртути или даже избежать его. Если анамнез свидетельствует о попадании в организм большого количества ртути, а симптомы указывают на отравление, комплексообразующие средства показаны, даже если лаборатория диагноз еще не подтвердила. Ценность пробы с комплексообразующими средствами (сравнивают экскрецию ртути с мочой до и после назначения комплексообразующего средства, чтобы оценить содержание ртути в организме) сомнительна.

Металлическая ртуть и ее неорганические соединения

При выраженном остром отравлении солями ртути применяют димеркапрол. Его вводят в/м в течение 10 сут, постепенно снижая дозу: первые 48 ч — 5 мг/кг каждые 4 ч, следующие 48 ч — 2,5 мг/кг каждые 6 ч, затем в течение 7 сут — 2,5 мг/кг каждые 12 ч. Если пострадавший в состоянии принимать лекарственные средства внутрь, а отравляющее вещество удалено из ЖКТ, димеркапрол можно заменить сукцимером — 10 мг/кг внутрь 3 раза в сутки в течение 5 сут, затем 2 раза в сутки в течение 14 сут (гл. А24 и А25).

Органические производные

Неврологические осложнения, вызванные метилртутью и другими органическими производными ртути, плохо поддаются терапии; сколько-нибудь удовлетворительной тактики лечения нет. Димеркапрол

применять нельзя: у животных он усиливает поступление ртути в головной мозг. Препаратом выбора при отравлении метилртутью может стать сукцимер, поскольку он малотоксичен и эффективен у животных, однако нужны дальнейшие исследования.

Глава 93
Никель

Историческая справка. Эпидемиология

Никель — блестящий белый металл, открытый в 1751 г. Его содержание в земной коре составляет 0,008%. Никель встречается в природе повсеместно, начиная от метеоритов и почвы и кончая пресными и солеными водоемами. Более 170 лет он используется в различных сплавах.

Никель — сидерофильный элемент, образующий природные сплавы с железом. Благодаря этому свойству он столетиями применялся при чеканке монет, производстве инструментов и оружия. Сегодня никель большей частью идет на производство нержавеющей стали — устойчивого к коррозии железного сплава, содержащего 8—15% никеля по весу.

Производственные отравления никелем и его соединениями встречаются в различных отраслях промышленности, в том числе при добыче, очистке, регенерации и выплавке никеля. Риску отравления подвержены химики, ювелиры, рабочие, занятые на производстве магнитов и элементов питания, работники нефтеперерабатывающей промышленности и предприятий по гидрированию нефтепродуктов, гальванотехники, работники металлургических предприятий, производящих нержавеющую сталь и никельсодержащие сплавы, сварщики. Острые производственные отравления чаще всего вызваны карбонилом никеля. В бытовых условиях чаще всего встречается аллергический контактный дерматит от содержащих никель ювелирных украшений и деталей одежды. По частоте вызываемого им дерматита никель уступает только растениям из рода сумах.

Токсикологические свойства и фармакокинетика

В организм человека никель попадает с пищевыми продуктами. Много его содержится в орехах, бобовых, злаках и шоколаде. Никель не относится к необходимым микроэлементам, и рекомендации по его количеству в рационе не разработаны. Концентрация никеля в питьевой воде в США обычно составляет менее 20 мкг/л. Она может возрастать при выщелачивании никеля из водопроводной арматуры, сделанной из никельсодержащих сплавов.

Карбонил никеля — жидкое, летучее, смертельно ядовитое вещество. Он применяется при очистке никеля, в нефтепереработке и как химический реагент. Из-за высокого давления паров и значительной липофильности карбонил никеля быстро всасывается в легких. В воздухе и в организме человека он разлагается на металлический никель и окись углерода. Его токсичность не уступает токсичности синильной кислоты.

Всасывание

Никель может попадать в организм через кожу, легкие или ЖКТ. При вдыхании он накапливается в легких, причем всасывается лишь 20—35%. Остальное проглатывается, откашливается с мокротой или оседает в верхних дыхательных путях. Далее всасывание зависит от растворимости конкретного соединения: растворимые соли никеля (сульфат, хлорид) всасываются легче, плохо растворимые оксиды и сульфиды гораздо хуже.

При поступлении никеля внутрь с питьевой водой (в виде сульфата) всасывается примерно 27%, а при поступлении с пищей — лишь около 1%. Его максимальная сывороточная концентрация достигается через 1,5—3 ч после приема внутрь. Некоторые соединения никеля способны проникать через кожу, однако неясно, попадает ли он при этом в кровоток или же остается в глубоких слоях кожи.

В организме никель находится главным образом в виде катиона Ni^{2+}.

Распределение

Часть никеля в сыворотке, в основном в виде иона Ni^{2+}, лабильно связана с альбумином, гистидином и α_2-макроглобулином. Другая часть прочно связана с транспортным белком никелоплазмином. Никель накапливается в различных органах. Наибольшее его количество содержится в легких; он накапливается также в щитовидной железе, надпочечниках, почках, сердце, печени, головном мозге, селезенке и поджелудочной железе.

Элиминация

Из ЖКТ никель выводится в основном с калом. Однако поскольку более 90% в ЖКТ не всасывается, никель в кале представляет собой главным образом не то, что элиминируется после всасывания, а то, что не всосалось вообще. Независимо от пути попадания в организм никель выводится также с мочой. $T_{1/2}$ зависит от конкретного соединения и пути его поступления в организм. При случайном употреблении содержащей никель воды $T_{1/2}$ в среднем равен 60 ч, а после инфузионной терапии значительно снижается (до 27 ч). При вдыхании нерастворимых соединений никеля, которые всасываются очень медленно, его концентрация в сыворотке и моче долго остается повышенной.

Клиническая картина

Острое отравление

Острые отравления чаще всего вызваны карбонилом никеля; он нарушает функцию легких, печени и вызывает неврологические расстройства. Аэрозоли, содержащие никель, прямо влияют на легкие и верхние дыхательные пути, а попадание никеля в ЖКТ и в/в введение приводит к системному токсическому действию, обычно с неврологическими

расстройствами. При кратковременном контакте с никелем самое распространенное последствие — аллергический контактный дерматит.

Дерматит

Воздействие никеля считается одной из самых частых причин аллергического контактного дерматита. В одном популяционном исследовании признаки аллергии к никелю выявлены у 3% мужчин и у 15% женщин. Вызванный никелем дерматит можно разделить на первичный и вторичный. Чаще встречается первичный — типичная экзематозная реакция в месте соприкосновения никеля с кожей. Сначала появляются эритематозные папулы, в дальнейшем возможна лихенизация. Обычно дерматит развивается там, где кожи касаются содержащие никель ювелирные украшения, кнопки на джинсах и пряжки поясных ремней. Вторичный дерматит — более генерализованный, развивается после приема никеля внутрь, при вдыхании, переливании крови или имплантации содержащих никель медицинских устройств; его можно рассматривать как вызванную никелем системную аллергическую реакцию. Вторичные высыпания, как правило, симметрично расположены и могут локализоваться на локтевых сгибах, веках, по бокам шеи, на лице, а иногда охватывают все тело.

Вызванная никелем аллергическая реакция относится к аллергическим реакциям замедленного типа, которые протекают в две стадии. Сначала после проникновения никеля в организм происходит сенсибилизация. Собственно дерматит развивается при повторном контакте. Диагноз аллергии к никелю ставят по данным анамнеза (табл. 93.1).

Карбонил никеля

Концентрация карбонила никеля, равная 14 мг/м^3, опасна для здоровья и жизни. Симптомы отравления могут появиться сразу или через некоторое время. В одном исследовании отравлений примерно у 40% пострадавших симптомы появились в пределах часа. Однако у 20% это случилось лишь через неделю, причем даже при незначительных поначалу симптомах состояние пострадавшего затем могло резко ухудшить-

Таблица 93.1. Признаки, указывающие на контактный дерматит, вызванный никелем

В прошлом — аллергические реакции при ношении ювелирных украшений
Множественный пирсинг
Высыпания в местах контакта с металлом (при генерализованной форме — на сгибах конечностей)
Высыпания после установки ортодонтических приспособлений, содержащих большое количество никеля (редко)
Сезонные обострения дерматита в теплое время года (более обширный контакт металла с кожей и повышенное потоотделение)

ся (хотя, как правило, не позднее вторых суток). Первые симптомы неспецифичны — раздражение дыхательных путей, боль в груди, кашель, одышка, боль в области лба, дурнота, слабость и тошнота. Если симптомы этим и ограничиваются, отравление считается легким.

При тяжелом отравлении симптомы обычно нарастают на протяжении нескольких часов или дней. Возможны синдром острого повреждения легких и интерстициальный пневмонит. Характерен миокардит, на ЭКГ регистрируются изменения сегмента ST и зубца T и удлинение интервала QTc. Среди неврологических симптомов — нарушения сознания, эпилептические припадки, крайняя слабость, из-за чего иногда требуется ИВЛ. Отмечается умеренный лейкоцитоз (10 000—15 000 мкл$^{-1}$), при рентгенографии грудной клетки выявляют неспецифические изменения, повышается активность аминотрансфераз, но эти симптомы обычно проходят через несколько недель. Смерть при отравлении карбонилом никеля чаще всего вызвана интерстициальным пневмонитом и отеком головного мозга, которые развиваются в первые 2 нед после отравления.

Парентеральное введение

Известны случаи острого отравления никелем при гемодиализе, когда воду для гемодиализа подогревали в никелированном резервуаре. Симптомы неспецифичны (головная боль, тошнота, рвота) и напоминают симптомы отравления карбонилом никеля, но без признаков поражения дыхательных путей. Они проходят несколько часов спустя без каких-либо последствий.

При остром отравлении водой, содержащей соли никеля, развиваются тошнота, рвота, понос, слабость, головная боль, симптомы поражения легких (кашель, одышка), которые могут сохраняться до 2 сут.

Хроническое отравление

При хроническом отравлении никелем в результате вдыхания отмечаются поражения носоглотки и верхних дыхательных путей с характерными гистологическими изменениями. К этим поражениям относятся атрофия обонятельного эпителия, ринит, синусит, полипы носа и повреждение носовой перегородки. Возможны бронхиальная астма и пневмосклероз.

Диагностика

Никель накапливается в разных жидкостях и тканях. Для анализа обычно берут мочу или кровь. Уровень никеля в них отражает в основном недавнее попадание в организм (за последние 2 сут). Средняя сывороточная концентрация никеля в норме равна 0,3 мкг/л, в моче 1—3 мкг/л. У тех, кто имеет дело с никелем на производстве, эти концентрации могут быть гораздо выше. Сывороточная концентрация более 8 мкг/л указывает на избыточный контакт.

Лечение

Первое, что нужно сделать — устранить контакт с никелем, иными словами, выявить источник никеля и убрать его. При остром отравлении карбонилом никеля нужно снять с пострадавшего одежду, на которую могло попасть отравляющее вещество, и полностью удалить карбонил никеля с кожи.

При симптомах поражения легких назначают кислород. При сопутствующем бронхоспазме вводят бронходилататоры и глюкокортикоиды. В наиболее тяжелых случаях требуется ИВЛ.

В/в введение жидкости для усиления диуреза снижает $T_{1/2}$ принятого внутрь хлорида никеля примерно вдвое. Гемодиализом никель удаляется плохо.

Комплексообразующие средства

Контролируемых испытаний по применению комплексобразующих средств при отравлении никелем нет, поэтому приходится опираться на данные, полученные у животных, и описания отдельных клинических случаев. Некоторое положительное действие оказывают димеркапрол и пеницилламин, а кальциево-динатриевая соль ЭДТА оказалась неэффективной. В прошлом применяли димеркапрол, но в последнее время внимание сосредоточилось на диэтилдитиокарбамате натрия (гл. 77 и 96).

При подозрении на тяжелое отравление сразу же назначают внутрь 1 г диэтилдитиокарбамата натрия, разделив дозу на несколько приемов. В менее тяжелых случаях тактика лечения зависит от концентрации никеля в моче. Если она ниже 10 мкг/л, лечение не требуется, поскольку поздние симптомы вряд ли разовьются. При концентрации 10—50 мкг/л диэтилдитиокарбамат натрия назначают по следующей схеме: сначала 1 г, через 4 ч еще 0,8 г, через 8 ч от первой дозы еще 0,6 г, через 16 ч — 0,4 г. Затем продолжают давать по 0,4 г каждые 8 ч, пока не наступит улучшение, а концентрация никеля в моче не снизится до нормы. При тяжелых отравлениях (концентрация никеля в моче > 50 мкг/л) можно следовать той же схеме, но более пристально следить за пострадавшим. При критическом состоянии пострадавшего диэтилдитиокарбамат натрия вводят парентерально, начальная доза составляет 12,5 мг/кг. Обычно он хорошо переносится, но если принимается одновременно с алкоголем, может вызвать антабусную реакцию (гл. 77). Некоторые врачи считают, что диэтилдитиокарбамата натрия следует избегать, поскольку при одновременном отравлении кадмием он может усилить его тяжесть.

Дисульфирам в организме превращается в две молекулы диэтилдитиокарбамата. Поскольку диэтилдитиокарбамат натрия в США не производится, применение дисульфирама как антидота при отравлении карбонилом никеля представляет определенный интерес. Описаны случаи успешного лечения дисульфирамом таких отравлений, однако

есть и опасения: у животных дисульфирам повышал концентрацию никеля в головном мозге. Согласно одной из схем лечения, в первые сутки назначают внутрь по 750 мг дисульфирама каждые 8 ч, а после этого по 250 мг каждые 8 ч. В тех случаях, когда доступен диэтилдитиокарбамат натрия, он считается препаратом выбора. При необходимости рекомендуется связаться с местным центром отравлений, где помогут подобрать наилучшую тактику лечения.

Вызванный никелем контактный дерматит лечится как и все контактные дерматиты — устранение действия аллергена, глюкокортикоиды местно, H_1-блокаторы.

Глава 94
Селен

Селен был открыт в 1817 г. Он обладает необычным свойством, которое используется во многих отраслях промышленности: его электропроводность многократно возрастает при воздействии света. Селен относится к микроэлементам, но, с другой стороны, может быть смертельным ядом.

Историческая справка. Эпидемиология

В 1970-х гг. было обнаружено, что селен является кофактором глутатионпероксидазы. Если в организм поступает менее 20 мкг/сут селена, развивается его дефицит. Описано эндемическое заболевание, вызванное многолетним дефицитом селена в пище, — кэшаньская болезнь, кардиомиопатия, для которой характерны множественные очаги некроза в миокарде, а также периацинарный фиброз поджелудочной железы и разрушение митохондрий. Установленная в США в 1980 г. норма суточной потребности в селене равна 55 мкг/сут. Селен содержится в мясе, злаках и крупах; больше всего его в бразильском орехе, который выращивается в богатых селеном предгорьях Анд.

Многократно описаны также хронические отравления селеном. У жителей некоторых областей Китая и Венесуэлы, где почва богата селеном и его потребление с пищей более чем в 100 раз превышает суточную норму, наблюдаются дерматит, потеря волос и поражение ногтей.

Сульфид селена содержится во многих шампунях от перхоти. В состав для воронения огнестрельного оружия среди прочих ингредиентов (сульфат меди, соляная кислота, азотная кислота, нитрат меди, метанол) входит селенистая кислота. Табл. 94.1 посвящена применению соединений селена в промышленности.

Химические свойства

Селен — неметалл, относящийся к главной подгруппе VI группы периодической системы, куда входят также кислород, сера и теллур. Он обильно представлен в земной коре, обычно в виде селенидов (примесь в сульфидных рудах, таких как марказит, арсенопирит и халькопирит). Встречается в свободном состоянии, в виде неорганических и органических соединений; важнейшие степени окисления — 0 (свободный селен), –2 (Se^{2-}, селениды), +4 (SeO_3^{2+}, селениты) и +6 (SeO_4^{2-}, селенаты). Растворимость в воде растет с увеличением степени окисления: селен и селениды металлов в воде нерастворимы, а селениты и селенаты щелочных металлов хорошо растворимы. Отравления свободным селеном редки и встречаются лишь при длительном контакте с ним. Орга-

Таблица 94.1. Соединения селена и их применение

Формула	Название	Применение
Se	Свободный селен	В фотографировании, как катализатор, в ксерокопировании
SeS_2	Сульфид селена	В шампунях от перхоти
SeO_2	Оксид селена (IV)	Катализатор, в фотографировании, ксерокопировании, для обесцвечивания стекла, при вулканизации каучука
$SeOCl_2$	Оксохлорид селена	Растворитель, пластификатор
SeF_6	Гексафторид селена	Газообразный электрический изолятор
H_2SeO_3	Селенистая кислота	В составах для воронения стали
H_2Se	Селеноводород	—
Na_2SeO_3	Селенит натрия	В производстве стекла и фарфора
Na_2SeO_4	Селенат натрия	Инсектицид

нические алкильные производные селена (диметилселенид, триметилселенониевые производные) также почти нетоксичны; более того, они являются побочными продуктами детоксикации селена в организме (метилирования). Наиболее токсична селенистая кислота (H_2SeO_3).

Фармакодинамика

В организме человека селен встречается в нескольких разновидностях. Во-первых, это селенсодержащие белки, в состав которых входит селеноцистеин; они участвуют главным образом в окислительно-восстановительных процессах. Во-вторых, селен содержится в ряде других белков (или связывается ими), таких как альбумин, в которых, по-видимому, не играет какой-либо конкретной роли; возможно, так он запасается в организме. В-третьих, селен содержится в организме в виде селенатов, алкилселенидов и свободного селена.

При дефиците селена снижается активность глутатионпероксидазы и повышается активность глутатионтрансфераз. У животных при дефиците селена возрастает чувствительность к веществам, которые подвергаются детоксикации с участием глутатионтрансферазы, например к парацетамолу и афлатоксину B_1, и к токсическому действию окислителей, например нитрофурантоина, диквата и параквата.

О биохимических механизмах токсичности селена известно меньше, и в основном данные получены in vitro, а не из клинических наблюдений. Как ни странно, избыток селена индуцирует свободнорадикальное окисление — предположительно из-за того, что селенид-ион способствует образованию свободных радикалов. Кроме того, замещение

селеном серы в ферментах, участвующих в тканевом дыхании, может приводить к повреждению митохондрий и подавлять синтез белка. Действие селена на кожу, скорее всего, тоже вызвано внедрением селена в дисульфидные мостики структурных белков, например кератина.

Фармакокинетика

Разные соединения селена по-разному всасываются в ЖКТ. Исследований на человеке мало. Хуже всего всасывается свободный селен (до 50%), лучше — неорганические селениты и селенаты (75%). Еще лучше в легких и ЖКТ всасывается селенистая кислота (у животных примерно 85%). Но в наибольшей степени всасываются органические производные селена — примерно на 90%, как определено с помощью радиоактивного селена в исследованиях на добровольцах. Проникновение через кожу незначительно, и пользование шампунями, содержащими сульфид селена, при соблюдении рекомендаций производителя не приводит к попаданию селена в организм.

Токсичность зависит от конкретного соединения и коррелирует со степенью всасывания из ЖКТ. Однократное попадание в организм свободного селена к отравлению не приводит, хотя длительный контакт может быть опасным. Более токсичны соли (особенно селениты) и оксид селена (IV) (SeO_2), который реагирует с водой, давая селенистую кислоту. Столовая ложка 4% раствора селенистой кислоты может вызвать у ребенка смертельное отравление.

В организме селен превращается в селенид-ион, у которого далее есть три пути: 1) включение в селенсодержащие белки (глутатионпероксидазу, T_3); 2) неспецифическое связывание с некоторыми белками плазмы (альбумин, глобулины); 3) метилирование в печени до нетоксичных метаболитов. Основным из них является ион триметилселинония, который элиминируется почками (главный путь выведения селена). Небольшая часть селена выводится с калом.

Клиническая картина

Острое отравление

Оксид селена (IV), который превращается в селенистую кислоту, и оксохлорид селена, который разлагается с образованием соляной кислоты, вызывают болезненные ожоги кожи. При накоплении этих соединений под ногтями развивается мучительная боль. Ожоги от селенистой кислоты могут приводить к образованию пустул и язв.

Попадание оксида селена (IV) в глаза может вызвать ожог роговицы с резкой болью, слезотечением и отеком конъюнктивы.

Вдыхание

При вдыхании все соединения селена оказывают раздражающее действие. Системное действие свободного селена выражено слабее, чем тех

его соединений, которые превращаются в селенистую кислоту. Селеноводород в высоких концентрациях вызывает боль в глазах и горле, насморк, сухие хрипы в легких и пневмомедиастинум с остаточными обструктивными и рестриктивными дыхательными нарушениями. Пары оксидов селена (IV) и (VI) в дыхательных путях реагируют с водой, образуя селенистую кислоту. Первые симптомы — бронхоспазм, раздражение дыхательных путей и чувство жжения. Возможны артериальная гипотония, тахикардия и тахипноэ, которые вскоре проходят. Позднее может развиться пневмонит, а также лихорадка, озноб, головная боль, рвота и понос. Гексафторид селена — едкий газ, который применяется в промышленности как электрический изолятор. Его едкие свойства связаны с тем, что в присутствии воды он разлагается на селен и фтороводород. Клиническая картина такая же, как при отравлении плавиковой кислотой (гл. 101).

Попадание в ЖКТ

Случаи острого отравления свободным селеном неизвестны. Попадание в ЖКТ солей селена вызывает главным образом желудочно-кишечные нарушения, как правило, с благоприятным исходом. Однако селенистая кислота даже в небольших количествах почти всегда приводит к смертельному исходу. Оксиды селена (VI) и (IV) при попадании в ЖКТ также очень токсичны, предположительно из-за того, что превращаются в селенистую кислоту.

Для тяжелых отравлений характерны слабость, повышение активности КФК в сыворотке, ОПН, обусловленная прямым повреждением почек, миоглобинурией и гемолизом. Состояние пострадавшего еще больше ухудшают ожоги пищевода и желудка, инфаркт миокарда или кишечника, метаболический ацидоз. Часто развиваются полиорганная недостаточность, РСДВ, отек головного мозга, которые приводят к смерти.

Хроническое отравление

Множественные случаи хронического отравления селеном описаны в 1961—1964 гг. в китайской провинции Хубэй. Как правило, симптомы отравления развивались при среднем потреблении селена 5 мг/сут (наименьшая величина составляла 910 мкг/сут). Хроническое отравление селеном напоминает отравление мышьяком, чаще всего поражаются волосы и ногти. Волосы становятся очень хрупкими, легко ломаются у самой поверхности головы, новые вырастают обесцвеченными, на волосистой части головы появляется зудящая сыпь. Ногти тоже становятся хрупкими, на них появляются белые или красные бороздки, продольные либо поперечные. Первыми обычно поражаются большие пальцы. Возможна паронихия. Кожа гиперемирована, покрывается отеками и волдырями; повреждения кожи заживают медленно, упорно сохраняется краснота. Усиливается кариес. Среди неврологических

симптомов — гиперрефлексия, парестезия конечностей, потеря чувствительности, гемиплегия. Хроническое отравление возможно также на производстве и в результате неумеренного приема витаминных добавок, содержащих селен.

Диагностика

В организме селен постепенно включается в белки крови и эритроцитов. Оценивать тяжесть хронического отравления лучше по концентрации селена в цельной крови и в эритроцитах: концентрация в плазме быстро меняется в зависимости от поступления селена извне, и ее лучше измерять при острых отравлениях. Как правило, уровень селена в плазме свыше 1 мг/л указывает на легкое отравление, а свыше 2 г/л — на тяжелое. По уровню селена в моче можно выявить лишь совсем недавнее попадание в организм, так как его выведение максимально в первые 4 ч. Концентрация селена в моче в норме обычно ниже 0,03 мг/л. Измерять содержание селена в волосах в таких странах, как США, где широко применяются шампуни с сульфидом селена, смысла не имеет.

Среди других исследований — ЭКГ, исследование функции щитовидной железы, подсчет количества тромбоцитов, определение активности аминотрансфераз, уровня креатинина и КФК в сыворотке.

Лечение

Раствор тиосульфата натрия (10%) или мазь с ним уменьшают боль при ожогах кожи, ногтевого ложа и глаз; возможно, это объясняется восстановлением оксида селена (IV) до свободного селена. При ожогах от гексафторида селена на пораженные места наносят гель с глюконатом кальция — метод, который применяется при ожогах плавиковой кислотой (гл. 101).

Как и при любых отравлениях, стараются как можно скорее устранить контакт с отравляющим веществом. При попадании селена на кожу его немедленно смывают водой. Данных, говорящих о необходимости удаления соединений селена из ЖКТ, практически нет, поскольку токсичность этих соединений невелика. Однако при наличии системного токсического действия (как у селенитов) показано промывание желудка через орогастральный зонд или назначение активированного угля. Особый случай — селенистая кислота: с одной стороны, это едкое вещество, что затрудняет ее удаление из ЖКТ, с другой — сильный яд с системным действием. Промывать ли желудок с помощью назогастрального зонда, зависит от времени, прошедшего с момента отравления, количества попавшего внутрь селена, того, была ли рвота, и состояния пострадавшего.

Специфических антидотов нет. Исследования на животных и скудные клинические данные говорят о том, что димеркапрол, кальциево-динатриевая соль ЭДТА и сукцимер образуют с селеном нефротоксичные комплексы и не только не ускоряют выздоровление, а наобо-

рот, могут ухудшить состояние пострадавшего. При регулярном проведении гемодиализа или гемофильтрации у больных ХПН снижается концентрация селена в крови. Однако из-за того, что значительная часть селена связана с белками, экстракорпоральная детоксикация, возможно, дает заметные результаты лишь при частом проведении гемодиализа.

Лечение главным образом симптоматическое. Особенно нужно следить за состоянием пострадавшего и поддерживать деятельность всех систем организма при отравлениях селенистой кислотой, когда есть серьезная угроза жизни.

Глава 95
Серебро

Серебро относится к драгоценным металлам. История его применения насчитывает тысячелетия — оно использовалось для чеканки монет, как денежный стандарт, катализатор, проводник электричества, как основной и вспомогательный компонент лекарственных средств. Отравления серебром — редкость; обычно это происходит на производстве либо при самолечении содержащими серебро препаратами.

Коллоидный раствор серебра с белком (получают смешением нитрата серебра, гидроксида натрия и желатина) в конце XIX — начале XX в. применяли при целом ряде заболеваний, в том числе при сифилисе, эпилепсии и аллергическом рините. В/в и в/м введение солей серебра, а также их прием внутрь в США официально запрещены, но одобрено местное применение, главным образом в качестве прижигающего средства для остановки кровотечения и при лечении ожогов. Сульфадиазин серебра наносится на повязки, которые накладывают на ожоги в качестве бактерицидного средства и для ускорения реэпителизации при ожогах II степени. Центральные венозные катетеры, пропитанные сульфадиазином серебра, и катетеры Фоли с серебром применяются для того, чтобы снизить вероятность инфицирования катетера.

Фармакодинамика и фармакокинетика

При некоторых видах деятельности человек ежедневно контактирует с серебром. Поступление серебра с пищей, по разным оценкам, составляет от 10 до 88 мкг/сут. Серебро экскретируется с желчью и выводится с калом (30—80 мкг/сут), а часть выводится с мочой (10 мкг/сут). $T_{1/2}$ зависит от пути поступления в организм: 24 ч в случае приема внутрь, 2,4 сут при в/в введении. Хотя у человека описан случай, когда 18% принятой внутрь дозы серебра 30 нед спустя все еще оставалось в организме, у животных оно плохо всасывается в ЖКТ, и 90% его экскретируется в первые 2 сут.

Металлическое серебро связывается с реакционноспособными группами белков (сульфгидрильными, аминогруппами, карбоксильными, фосфатными и имидазольными), что ведет к денатурации и осаждению белков. Его антимикробное действие, по-видимому, связано с ингибированием дезоксирибонуклеазы грибов и образованием комплексов с бактериальной ДНК.

Клиническая картина

Если приемом серебра не злоупотребляют, при среднем уровне его поступления в организм из окружающей среды оно не считается токсич-

ным. В больших количествах серебро вызывает кардиотоксичность, гепатотоксичность и угнетает кроветворение. В/в введение 50 мг или более серебра ведет к смертельному исходу и сопровождается синдромом острого повреждения легких, кровоизлияниями, некрозом костного мозга, печени и почек. По некоторым данным, полученным на животных и в клинических исследованиях, длительный контакт с серебром может вызвать гипертрофию сердца, некроз печени, угнетение кроветворения с последующей лейкопенией или развитием апластической анемии, острый канальцевый некроз и неврологические расстройства. Однако чаще всего хроническое отравление серебром проявляется в виде аргироза.

Аргироз

Аргироз — это стойкое голубовато-серое окрашивание кожи, обусловленное отложением в ней серебра. Чаще всего это результат механического внедрения частиц серебра в кожу при его добыче и переработке, нанесении металлического напыления на стекло и фарфор, производстве растворов для получения гальванических покрытий, фотообработке, изготовлении искусственного жемчуга, а иногда просто при обработке и полировке металлического серебра. Серебро может также поступать в организм через конъюнктиву или слизистую рта (при длительном местном лечении солями серебра) или через кожу при иглоукалывании. Однако куда большее беспокойство вызывает практика употребления внутрь коллоидных растворов серебра с белком для «укрепления здоровья», что ведет к накоплению серебра в организме и, как следствие, аргирозу.

Хотя при гистологическом исследовании патологических изменений и воспалительных реакций, вызванных серебром, не обнаруживается, при аргирозе возрастает синтез меланина, поэтому обычно усилена пигментация открытых участков кожи. Предполагается, что под действием света происходит распад комплексов белок—серебро (как при проявлении фотоснимка). Серебро в сочетании с солнечным излучением еще сильнее стимулирует синтез меланина, так что в коже открытых участков тела его становится еще больше.

Аргироз развивается постепенно. Сначала появляется характерное серовато-коричневое окрашивание десен, затем гиперпигментация и изменение цвета открытых участков тела. Позднее присоединяется гиперпигментация склер, ногтевых лож и слизистых; описано синее окрашивание внутренних органов, которое случайно обнаруживали при аутопсии. Для подтверждения диагноза проводят биопсию кожи с окрашиванием полученного материала гематоксилином и эозином.

К аргирозу приводят значительно меньшие дозы серебра, чем те, что вызывают острое отравление; интенсивность окрашивания кожи прямо пропорциональна количеству серебра в организме. Как правило, аргироз развивается, когда в организме накапливается около 8 г серебра

ра, но известен случай, когда к аргирозу привело в/в введение 4 г комплексного соединения серебра с сальварсаном (всего 1 г в пересчете на металлическое серебро).

Диагностика

Диагностировать отравление можно по сывороточной концентрации серебра. В норме она меньше 1 мкг/л, а при аргирозе может достигать 500 мкг/л.

Лечение

Комплексобразующие средства (димеркапрол, пеницилламин) и при остром отравлении, и при аргирозе неэффективны. Гидрохинон (5% раствор или крем) снижает количество гранул серебра в верхних слоях кожи и вокруг потовых желез, а также уменьшает число меланоцитов. Чтобы предотвратить дальнейшее потемнение кожи при инсоляции, пользуются солнцезащитными кремами и косметикой.

Глава 96
Таллий

Историческая справка. Эпидемиология

Таллий используется как антикоррозионная присадка к сплавам, добавка к стеклу для оптических линз (увеличивает показатель преломления), в красках для живописи, в лампах накаливания для повышения качества вольфрамовых нитей, в бижутерии, как катализатор и в пиротехнических изделиях. В начале XX века таллий применяли для лечения сифилиса, гонореи, туберкулеза и дерматофитии волосистой части головы, а также как средство для депиляции. Однако от его применения быстро отказались из-за многочисленных случаев тяжелого отравления. Поскольку сульфат таллия лишен запаха и вкуса, до 1965 г. он применялся в США в качестве бытового родентицида. В 1975 г. продажа родентицидов, содержащих таллий, была запрещена. В тех странах, где такие средства все еще в ходу, по-прежнему происходят неумышленные отравления с тяжелыми последствиями. Описаны случаи умышленного отравления таллием с целью убийства и его попадания в организм из лекарственных трав и наркотиков (героина и кокаина).

Фармакокинетика

Обычно таллий попадает в организм при вдыхании, в результате приема внутрь или через кожу. Во всех трех случаях он быстро всасывается. Объем распределения очень велик — 3,6 л/кг. Таллий распределяется по всем тканям, но неравномерно — в толстой и тонкой кишке, печени, почках, сердце, головном мозге и мышцах его больше. $T_{1/2}$ у человека составляет 1,7 сут. Таллий экскретируется главным образом с калом (51,4%) и мочой (26,4%). Он фильтруется почечными клубочками, затем приблизительно на 50% реабсорбируется в почечных канальцах. Кроме того, он секретируется в канальцы подобно калию.

Патофизиология

С физиологической точки зрения таллий сходен с калием вследствие близости их ионных радиусов (у таллия 0,147 нм, а у калия 0,133 нм). Транспортные системы мембран не могут отличить ионы таллия и калия друг от друга, в результате таллий накапливается там, где высока концентрация калия (ЦНС, нервы, печень, мышцы). Таллий замещает калий в регуляции деятельности тех ферментов, активность которых зависит от калия. В низких концентрациях он стимулирует эту активность, но в высоких подавляет. Таллий ингибирует пируваткиназу, сукцинатдегидрогеназу, Na^+,K^+-АТФазу и нарушает деполяризацию мышечных волокон.

Клиническая картина

Многие симптомы отравления таллием неспецифичны, а время их появления существенно варьирует. Однако в целом картина отравления достаточно отчетлива (табл. 96.1). Наиболее характерные симптомы — алопеция и болезненная дистальная нейропатия. В отличие от отравлений большинством других металлов, желудочно-кишечные нарушения выражены слабо, а иногда вообще отсутствуют. Чаще всего отмечается боль в животе, иногда также рвота и либо понос, либо запор. Последний может быть вызван нарушением перистальтики кишечника вследствие прямого поражения блуждающего нерва. Характерны тахикардия и артериальная гипертония, чаще в первую-вторую неделю по-

Таблица 96.1. Клиническая картина при остром отравлении таллием

Симптомы	Время появления симптомов			Остаточные симптомы
	Немедленное (< 6 ч)	Промежуточное (в первые 2 нед; в редких случаях — в первые несколько суток)	Позднее (> 2 нед)	
ЖКТ				
Тошнота	†			
Рвота	†			
Понос	†			
Запор	†	†		
Сердечно-сосудистая система				
Неспецифические изменения на ЭКГ	†	†		
Артериальная гипертония		†		
Тахикардия		†		
Органы дыхания				
Боль в груди	†	†		
Угнетение дыхания		†	†	
Почки				
Альбуминурия		†		
Почечная недостаточность		†		‡
Кожа, волосы, ногти				
Сухость кожи		†		
Алопеция		†		‡
Месовские полоски			†	‡

Таблица 96.1. (окончание). Клиническая картина при остром отравлении таллием

Симптомы	Время появления симптомов			Остаточные симптомы
	Немедленное (< 6 ч)	Промежуточное (в первые 2 нед; в редких случаях — в первые несколько суток)	Позднее (> 2 нед)	
Нервная система				
Болезненная дистальная сенсорная нейропатия		†	†	‡
Моторная нейропатия		†	†	‡
Поражения черепных нервов		†		
Нарушения сознания		†		‡
Эпилептические припадки		†	†	
Неврит зрительного нерва				‡
Ухудшение памяти и когнитивные расстройства				‡

При малых дозах таллия многие из описанных выше симптомов могут отсутствовать.

† — типичное время появления симптомов. При очень высоких дозах таллия указанное время может сокращаться. Если знак † стоит в двух соседних столбцах, время появления симптома сильно колеблется и может зависеть от дозы.

‡ — симптомы, которые могут сохраняться после отравления в течение долгого времени, в некоторых случаях навсегда.

слс острого отравления. Упорная, выраженная тахикардия указывает на неблагоприятный прогноз. Неврологические расстройства обычно развиваются на вторые—пятые сутки. Характерны крайне болезненные, быстро прогрессирующие дистальные нейропатии. Отмечаются боль и парестезия ног (в первую очередь ступней); помимо онемения пальцев рук и ног снижается болевая, тактильная, температурная, вибрационная и проприоцептивная чувствительность. Слабость дистальных мышц в большей степени затрагивает ноги, чем руки.

Часто развиваются оглушенность, спутанность сознания, психоз, галлюцинации, эпилептические припадки, головная боль, бессонница, тревожность, тремор, атаксия и хореоатетоз. Время их развития может колебаться и, скорее всего, зависит от дозы. Атаксия обычно возникает в первые 48 ч после отравления. Бессонница наблюдается почти у всех; возможно полное нарушение цикла сон—бодрствование. Может развиться кома, особенно при тяжелых отравлениях. Могут поражаться все черепные нервы (кроме, вероятно, обонятельного, тройничного и преддверно-улиткового). Часто поражается глазодвигательный нерв — развивается птоз, причем поражение может быть несимметричным. Характерен также нистагм.

Таллий токсичен как для волокон зрительного нерва, так и для нервных элементов сетчатки. Тяжелое поражение зрительного нерва наблюдается примерно у четверти пострадавших. Может развиться атрофия зрительного нерва и стойкое снижение остроты зрения. Функция почек при легких отравлениях обычно не нарушена, несмотря на то что именно почки накапливают больше всего таллия. При более тяжелых отравлениях возможны олигурия, снижение СКФ, повышение АМК и альбуминурия. Алопеция более характерна для хронических отравлений. На лице и в подмышечных впадинах волосы могут сохраняться — особенно волосы внутренней трети бровей; однако борода и волосы на голове во многих случаях полностью выпадают. Среди дерматологических проявлений — угри, покраснение ладоней и сухая чешуйчатая кожа (результат поражения сальных желез). Через 2—4 нед после отравления на ногтях появляются месовские полоски.

Диагностика

Дифференциальная диагностика

При нейропатии дифференциальную диагностику проводят с отравлениями мышьяком, колхицином и алкалоидами розового барвинка, ботулизмом, дефицитом тиамина, СПИДом и синдромом Гийена—Барре. Отличить таллиевую нейропатию от синдрома Гийена—Барре и большинства других острых нейропатий можно по характеру сенсорных нарушений, а также сохранности рефлексов. Если наряду с нейропатией и другими симптомами есть желудочно-кишечные нарушения, возможно отравление мышьяком или ртутью. При внезапной и полной алопеции круг возможных причин уже, чем при нейропатии, — облучение, отравление мышьяком, селеном, колхицином и алкалоидами розового барвинка. Наличие месовских полосок указывает на попадание в организм металлов, ингибиторов митоза или антиметаболитов; специфическим признаком отравления таллием это не является.

Лабораторные и инструментальные исследования

На рентгенограммах загрязненных таллием пищевых продуктов и при рентгенографии живота после отравления можно выявить наличие таллия. Хотя при подозрении на отравление срочная рентгенография живота оправдана, ее чувствительность и специфичность неизвестны. Стандартные исследования (клинический анализ крови, уровни электролитов в плазме, общий анализ мочи, ЭКГ) также малоинформативны, поскольку их результаты зачастую нормальны или, самое большее, выявляют наличие неспецифических отклонений. При изучении под микроскопом волос головы примерно в 95% случаев обнаруживается характерное черное окрашивание корней.

Окончательно диагноз отравления таллием ставится, только если

обнаружено его повышенное содержание в организме. Таллий можно обнаружить в волосах, ногтях, кале, слюне, крови и моче. Чаще всего собирают суточную мочу и определяют содержание таллия с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии. В норме уровень таллия в моче ниже 5 мкг/л.

Лечение

Как и при любом отравлении, основные цели лечения — стабилизация состояния пострадавшего, предотвращение всасывания таллия и ускорение его элиминации.

Удаление отравляющего вещества из ЖКТ

Если пострадавший попал в больницу вскоре после отравления, показано промывание желудка через орогастральный зонд и назначение активированного угля. Если прошло несколько часов или у пострадавшего была интенсивная рвота, ограничиваются назначением активированного угля. При тяжелых отравлениях таллием часто развивается запор, поэтому к первой дозе активированного угля добавляют маннитол или другое слабительное средство. Может помочь промывание кишечника раствором полиэтиленгликоля с электролитами, особенно если при рентгенографии живота в ЖКТ обнаружены рентгеноконтрастные участки. Однако исследований, посвященных эффективности этого метода, нет.

Калий

Раньше при отравлениях таллием часто применяли форсированный диурез с назначением солей калия, однако у человека это приводит к появлению неврологических симптомов или обострению уже имеющихся, а у животных повышает летальность, поэтому данный метод лучше не использовать.

Комплексообразующие средства

Обычные комплексообразующие средства (кальциево-динатриевая соль ЭДТА, димеркапрол, пеницилламин) при отравлении таллием неэффективны. То же касается и комплексообразующих веществ, содержащих серу (например, ацетилцистеина). Диэтилдитиокарбамат натрия усиливает выведение таллия с мочой, но при этом способствует его перераспределению в ЦНС, что может привести к обострению неврологических симптомов.

В качестве комплексообразующего средства при отравлениях таллием можно применять берлинскую лазурь — гексацианоферрат калия-железа ($KFe[Fe(CN)_6]$). Она повышает выживаемость у животных и усиливает выведение таллия у человека. Берлинскую лазурь вводят в ЖКТ через назогастральный зонд в дозе 250 мг/кг/сут в 2—4 приема. При запоре ее разводят в 50 мл 15% маннитола (гл. А26).

Экстракорпоральные методы

Экстракорпоральные методы детоксикации могут принести некоторую пользу, особенно если применяются вскоре после отравления, когда таллий еще не перераспределился в ткани и его сывороточная концентрация высока. Недавние данные по гемодиализу говорят о том, что при высокой скорости тока крови (300 мл/мин) можно добиться клиренса таллия, равного 90—150 мл/мин. Хотя эти показатели на первый взгляд обнадеживают, нужно помнить о том, что у таллия очень велик объем распределения. При более медленном токе крови эффективнее (в 2—3 раза) может быть гемосорбция на активированном угле: она обеспечивает клиренс до 139 мл/мин. Иногда гемосорбцию и гемодиализ сочетают; сообщалось об удалении за 3 ч процедуры 93 мг таллия. Хотя в тяжелых случаях одной экстракорпоральной детоксикации, скорее всего, недостаточно, а в легких она вообще не требуется, ее можно сочетать с другими методами лечения, особенно при почечной недостаточности и при тяжелых отравлениях, которые угрожают смертью. Перитонеальный диализ при отравлении таллием, как и при других отравлениях, вероятнее всего, неэффективен.

Глава А26

Берлинская лазурь



Кристаллическая решетка берлинской лазури захватывает катионы из окружающей среды. Ее сродство к одновалентным катионам увеличивается с ростом их ионного радиуса, поэтому берлинская лазурь связывает цезий (ионный радиус которого составляет 0,169 нм) и таллий (0,147 нм) лучше, чем калий (0,133 нм). Таким образом, она может связывать таллий и цезий в ЖКТ, предотвращая их всасывание, меняя направление концентрационного градиента и таким образом усиливая элиминацию. Кроме того, берлинская лазурь нарушает кишечно-печеночный кругооборот таллия, еще более снижая его концентрацию в тканях.

Фармакокинетика

Берлинская лазурь не всасывается в ЖКТ и выводится с калом со скоростью пассажа кишечного содержимого. Взаимодействий с другими лекарственными средствами или пищевыми продуктами не выявлено. У животных при терапевтических дозах берлинской лазури побочных эффектов не найдено, а летальная доза в случае приема внутрь неизвестна. У человека при терапевтических дозах существенными побочными эффектами являются лишь запор и гипокалиемия, причем запор может быть следствием самого отравления, а не приема берлинской лазури.

Показания

- Отравление таллием
- Отравление радиоактивным таллием
- Отравление цезием
- Отравление радиоактивным цезием

Способ применения и дозы

Отравление таллием

Систематических исследований, посвященных дозам берлинской лазури, ни на животных, ни на человеке не проводилось. В большинстве описанных случаев назначали внутрь или вводили через назогастральный зонд 150—250 мг/кг/сут берлинской лазури в 2—4 приема. При отравлениях таллием часто развивается запор, поэтому берлинскую лазурь при этом обычно растворяют в 50 мл 15% маннитола. Производитель рекомендует назначать взрослым и подросткам при отравлении таллием 9 г/сут берлинской лазури, разделив ее на три приема по 3 г, а

детям — 3 г/сут, также разделив на три приема по 1 г. О слабительных не упоминается, хотя при наличии запора рекомендуется богатая клетчаткой диета. Поскольку берлинская лазурь хорошо переносится, мы по-прежнему предпочитаем схему с введением 150—250 мг/кг/сут, так как при этом в организм поступает больше антидота.

До каких пор вести лечение, тоже не вполне ясно. Обычно его продолжают, пока выведение таллия с мочой не снизится до 0,5 мг/сут. Но вполне вероятно, что этот показатель плохо отражает содержание таллия в организме, поскольку даже если выведение с мочой снизилось, экскреция с калом может продолжаться.

Отравление цезием

Контролируемых исследований по применению берлинской лазури при отравлении радиоактивным цезием не проводилось, поэтому опираются исключительно на данные по лечению жертв катастроф. Производитель рекомендует назначать берлинскую лазурь взрослым в дозе 9 г/сут, разделив на три приема по 3 г, а детям 3 г/сут, также разделив на три приема по 1 г. Это те же дозы, что и при отравлении таллием, однако при отравлении цезием лечение должно длиться не менее 30 сут. Чтобы определить, когда его можно прекратить, оценивают степень элиминации цезия количественно и с помощью лучевой диагностики.

Употребление при беременности

По классификации лекарственных средств, применяемых во время беременности (ФДА), берлинская лазурь относится к категории С. Поскольку отравления таллием и цезием могут привести к тяжелым последствиям и поскольку берлинская лазурь не всасывается, польза ее применения у беременных во всех случаях перевешивает риск.

Лекарственные формы

Берлинская лазурь представляет собой порошок синего цвета, выпускается для приема внутрь в желатиновых капсулах по 0,5 г. Производитель — Haupt Pharma Berlin GmbH, распространитель — Heyl Chemisch-pharmazeutische Fabrik GmbH & Co. KG.

Глава 97
Цинк

Историческая справка. Эпидемиология

Сплавы, содержащие цинк, использовали еще в Вавилоне более 5000 лет назад. В конце XVII — начале XVIII века в Западной Европе при гонококковом уретрите и выделениях из влагалища, а также при судорогах применяли оксид и сульфат цинка. В конце XIX века была описана литейная лихорадка (цинковая лихорадка, меднолитейная лихорадка), которая развивалась у работавших на производстве латуни при вдыхании паров оксида цинка (гл. 119).

Соли цинка повышают растворимость некоторых лекарственных средств, например инсулина. Оксид цинка входит в состав детской присыпки, солнцезащитных средств и местных средств от ожогов. Пастилки с глюконатом цинка продаются в качестве безрецептурного средства для лечения простуды. В 1997 г. ФДА одобрило применение ацетата цинка как вспомогательного средства для лечения болезни Вильсона, обусловленной нарушениями обмена меди (гл. 90).

В промышленности цинк используется для защиты железа и стали от коррозии (оцинковка), оцинкованные материалы широко применяются в строительстве. Отравление парами оксида цинка часто встречается у тех, кто занимается сваркой оцинкованной стали.

Химические свойства

Цинк — один из наиболее распространенных элементов в земной коре. У него две основные степени окисления: Zn^0 (металлический цинк) и Zn^{2+}. В чистом виде он представляет собой синевато-белый блестящий металл. Многие его соединения хорошо известны: хлорид ($ZnCl_2$), оксид (ZnO), сульфат ($ZnSO_4$) и сульфид (ZnS). При воздействии влаги цинк покрывается пленкой оксида или карбоната ($ZnCO_3$). Как и другие переходные металлы, он участвует в реакциях, которые приводят к образованию токсичных для тканей активных форм кислорода.

Физиологическое действие

Цинк — незаменимый компонент пищи. Он является кофактором более чем 200 ферментов (среди них кислая и щелочная фосфатаза, алкогольдегидрогеназа, карбоангидраза, супероксиддисмутаза, ДНК- и РНК-полимеразы), играет роль в экспрессии генов и в стабилизации мембран, участвует в метаболизме витамина А, необходим для развития и нормальной деятельности нервной системы. Чем выше уровень цинка в плазме, тем ниже уровень меди, и наоборот (гл. 90). Цинк не-

обходим также для нормального обоняния и вкусовых ощущений и для правильного развития плода.

Последствия дефицита цинка хорошо изучены. Характерна триада симптомов: дерматит (околоротовой и дерматит конечностей), понос и алопеция.

Фармакокинетика

Ежедневное поступление цинка с пищей в США составляет в среднем 5,2—16,2 мг. Цинк содержится в листовых овощах (2 мг/кг), мясе, рыбе и птице (29 мг/кг). Норма суточной потребности составляет 11 мг/сут для мужчин и 8 мг/сут для женщин. Беременным и кормящим требуется 12 мг/сут цинка.

Цинк всасывается главным образом в тощей кишке, хотя не только там. При этом он связывается с металлотионеином либо образует комплексы с белками в энтероцитах. Металлотионеины — класс белков, связывающих металлы; они обладают разнообразными функциями, в том числе участвуют в обмене необходимых организму металлов. Примерно две трети цинка в плазме связано с альбумином, а остальное — с α_2-глобулинами. Выводится цинк главным образом с калом.

Клиническая картина

Для острого отравления цинком характерны желудочно-кишечные нарушения — тошнота, рвота, боль в животе, желудочно-кишечные кровотечения. Хлорид цинка в концентрации выше 20% при попадании внутрь обладает сильным разъедающим действием: он может вызвать ожоги слизистой (рта, глотки, пищевода и желудка, гортани и трахеи) II и даже III степени.

При вдыхании хлорида цинка, содержащегося в дымовых шашках, развиваются слезотечение, насморк, одышка, стридор и боль за грудиной. Возможны воспаление верхних дыхательных путей, синдром острого повреждения легких и РДСВ; системные проявления, например нарушение функции печени или почек, обычно отсутствуют. При вдыхании паров оксида цинка, несмотря на сходную концентрацию цинка во вдыхаемом воздухе, развивается не пневмонит, а литейная лихорадка — вероятнее всего, потому, что хлорид цинка растворим в воде.

В редких случаях поражаются почки, повышается активность амилазы сыворотки, развиваются панкреатит и желтуха. Такие соединения цинка, как оксид, входящий в состав детской присыпки, лосьонов и каламиновой примочки, не раздражают кожу и нетоксичны при попадании в ЖКТ.

При хроническом отравлении цинком может развиться обратимый миелодиспластический синдром, в том числе сидеробластная анемия. Возможны как анемия, так и лейкопения с наличием в костном мозге вакуолизированных клеток-предшественников и кольцевых сидеробластов. Причиной, по-видимому, является вызванный цинком дефи-

цит меди. На сегодняшний день ни Международное агентство по изучению рака, ни Агентство по охране окружающей среды США не относят цинк к канцерогенам.

Литейная лихорадка

Литейная лихорадка обычно развивается в пределах 12 ч после контакта с парами цинка. Характерны лихорадка, озноб, кашель, боль в груди, одышка, сухость в горле, металлический привкус во рту. Хотя оксид цинка — наиболее частая причина литейной лихорадки, ее могут вызывать и другие его соединения, а также оксиды других металлов. При рентгенографии грудной клетки отклонений чаще всего нет, хотя иногда выявляются инфильтраты. В редких случаях возможны гипоксия и тахикардия. В целом, однако, литейная лихорадка не очень опасна и через несколько дней проходит. Предположительно, в ее основе лежит иммунный механизм, и для сенсибилизации необходим длительный контакт (гл. 119).

Диагностика

Цинк встречается повсеместно, в том числе и в материалах, из которых изготавливается лабораторное оборудование, поэтому нужно следить за тем, чтобы он не попал в образцы для анализа. При повышенном уровне цинка наблюдается дефицит меди, поэтому всегда нужно измерять концентрации обоих ионов. Уровень цинка в цельной крови в 6—7 раз выше, чем в плазме, поскольку цинк накапливается в эритроцитах.

Концентрации в моче точно не определены. В когортном исследовании, проведенном среди итальянцев, не контактировавших с цинком на производстве, его средняя концентрация в моче составляла 0,45 мг/л, а максимальная 0,85 мг/л. В США нормальным обычно считается содержание цинка в моче менее 0,5 мг/сут.

Лечение

Лечение при остром отравлении в основном симптоматическое. В первую очередь нужны введение большого количества жидкости и противорвотная терапия. Следует удалить содержащие цинк инородные тела пищевода, если они не проходят в желудок сами. При попадании в ЖКТ солей цинка может потребоваться промывание кишечника.

Данных по эффективности у человека комплексобразующих средств мало. В нескольких случаях успешно применялась кальциево-динатриевая соль ЭДТА, в том числе в сочетании с димеркапролом. Диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПА) и ЭДТА у грызунов ускоряют выведение цинка с мочой. После в/в введения 3 мг/кг унитиола элиминация цинка с мочой возрастала в 1,6—44 раза. Наконец, в исследовании, посвященном трансфузионному гемосидерозу, случайно было обнаружено, что антидот железа деферипрон снижает сыворо-

точную концентрацию цинка. Сегодня чаще всего применяют кальциево-динатриевую соль ЭДТА, одну или в сочетании с димеркапролом (гл. А24 и А25).

Симптоматическое лечение при отравлении парами цинка заключается в ингаляции кислорода и назначении бронходилататоров. При тяжелых отравлениях иногда требуется ИВЛ. При литейной лихорадке, поскольку она обычно проходит сама, для облегчения состояния пострадавшего достаточно назначения НПВС.

K. Средства бытовой химии

Глава 98

Антисептики, дезинфицирующие и стерилизующие средства

Антисептиками называют вещества, которыми обрабатывают живые ткани для уничтожения микроорганизмов или подавления их роста. Наиболее распространенные антисептики — йод и йодофоры, хлоргексидин и спирты (этанол и изопропиловый спирт). Дезинфицирующие средства — это вещества, которыми с целью уничтожения микроорганизмов обрабатывают неживые объекты. Примерами могут служить гипохлорит натрия (бытовой отбеливатель), фенолы и формальдегид. Ни антисептики, ни дезинфицирующие средства не могут полностью уничтожить споры. Вещества, полностью уничтожающие микроорганизмы и споры на поверхности неживых объектов, называются стерилизующими средствами. Примерами являются этиленоксид и глутаровый альдегид. Многие из веществ, обладающих бактерицидным действием, токсичны для человека. В табл. 98.1 кратко описано характерное для них токсическое действие.

ХЛОРГЕКСИДИН

Случаи умышленного приема хлоргексидина встречаются редко. Как правило, отравление не приводит к тяжелым последствиям; чаще всего отмечается раздражение слизистой ЖКТ. В редких случаях после умышленного приема внутрь либо аспирации развиваются гепатотоксичность или острые дыхательные нарушения. В/в введение может вызвать гемолиз и развитие РДСВ. При вдыхании паров хлоргексидина возможна метгемоглобинемия.

ПЕРЕКИСЬ ВОДОРОДА

Перекись водорода — сильный окислитель. Ее выпускают в двух разновидностях: разбавленная перекись водорода (3—9%, обычно 3%) при-

Таблица 98.1. Антисептики, дезинфицирующие и стерилизующие средства

Вещество	Товарный продукт	Применение	Токсическое действие	Лечение и специальные исследования
Кислоты				
Борная кислота	Бура. Перборат натрия	Антисептики. Зубные эликсиры. Растворы для промывания глаз. Средства для борьбы с тараканами	Рвота и понос (рвотные и каловые массы окрашены в сине-зеленый цвет). Резкое покраснение кожи. Угнетение ЦНС. ОПН	Удаление вещества из ЖКТ. Гемодиализ (редко)
Спирты (гл. 75 и 103)				
Этанол	70% раствор	Антисептик. Дезинфицирующее средство	Угнетение ЦНС. Угнетение дыхания. Раздражение кожи	Симптоматическое
Изопропиловый спирт	70% раствор	Антисептик. Дезинфицирующее средство	Угнетение ЦНС. Угнетение дыхания. Кетонемия, кетонурия. Раздражение слизистой ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения. Геморрагический трахеобронхит	Гемодиализ (редко)
Альдегиды				
Формальдегид	Формалин (37% формальдегида, 12—15% метанола)	Дезинфицирующее средство. Средство для фиксации тканей. Мочевиноформальдегидные пенопласты	Едкое вещество. Угнетение ЦНС. Канцероген	Промывание желудка. Гемодиализ. Бикарбонат натрия. Фолиевая кислота. Эндоскопия

Таблица 98.1 (продолжение). Антисептики, дезинфицирующие и стерилизующие средства

Вещество	Товарный продукт	Применение	Токсическое действие	Лечение и специальные исследования
Глутаровый альдегид	2% раствор	Стерилизующее средство	Раздражение кожи и слизистых	Симптоматическое
Хлоргексидин	Различные растворы	Антисептик	Раздражение слизистой ЖКТ	Симптоматическое
Хлор и его соединения				
Хлораты	Хлорат натрия. Хлорат калия	Антисептики. Производство спичек. Гербициды	Гемолитическая анемия. Метгемоглобинемия. ОПН	Обменное переливание крови. Гемодиализ
Хлор		Дезинфицирующее средство	Раздражающее действие	Симптоматическое
Гипохлорит натрия	Отбеливатель (5% NaOCl). Жидкость Дейкина (1 часть 5% NaOCl на 10 частей воды)	Отбеливатель. Дезинфицирующее средство	Умеренное раздражающее действие на слизистую ЖКТ	Эндоскопия (требуется редко)
Этиленоксид		Стерилизующее средство	Раздражающее действие. Угнетение ЦНС. Нейропатии. Канцероген (?)	Симптоматическое
Соединения ртути (гл. 53 и 92)	Мербромин 2%	Антисептик (вышел из употребления)	Поражение ЦНС	Промывание желудка, активированный уголь, димеркапрол, сукцимер
Йод и его соединения				
Йод	Спиртовая настойка йода (2% I_2, 2% NaI, 50% этанола) Раствор Люголя (5% I_2)	Антисептик	Едкое вещество	Молоко, крахмал, тиосульфат натрия. Эндоскопия

Таблица 98.1 (окончание). Антисептики, дезинфицирующие и стерилизующие средства

Вещество	Товарный продукт	Применение	Токсическое действие	Лечение и специальные исследования
Йодофоры	Повидон-йод (0,01% I_2)	Антисептик	Незначительно	При наличии симптомов — такое же, как при отравлении йодом
Окислители				
Перекись водорода	3% раствор (для бытового применения). 30% раствор (для промышленного применения)	Дезинфицирующее средство	Газовая эмболия вследствие выделения кислорода. Ожоги ЖКТ	Промывание желудка. Рентгенологическое исследование. Эндоскопия
Перманганат калия	Кристаллы либо раствор	Антисептик	Окислитель, едкое вещество, повышает концентрацию марганца в организме	Удаление из организма. По показаниям — эндоскопия
Фенолы				
Незамещенные	Фенол (карболовая кислота)	Дезинфицирующее средство	Едкое вещество. Ожоги кожи. Всасывается через кожу. Поражение ЦНС	Удаление из организма: полиэтиленгликоль или вода. По показаниям — эндоскопия
Замещенные	Гексахлорофен	Дезинфицирующее средство	Лейкоэнцефалопатия	Симптоматическое
Четвертичные аммониевые основания				
Бензалкония хлорид	Различные растворы	Дезинфицирующее средство	При высоких концентрациях вызывает ожоги ЖКТ	При симптомах тяжелого поражения ЖКТ — эндоскопия

меняется в быту, а концентрированная (свыше 10%) — главным образом в промышленности. Перекись водорода оказывает токсическое действие за счет местного повреждения тканей и образования газа. Разбавленная перекись водорода оказывает раздражающее действие, а концентрированная вызывает ожоги. Газ образуется при разложении перекиси водорода под действием каталазы тканей на воду и молекулярный кислород. Из 1 мл 3% перекиси водорода при стандартных температуре и давлении образуется 10 мл кислорода; из 1 мл 35% перекиси водорода — более 100 мл. Образование газа может привести к опасной для жизни эмболии.

Симптомы острой газовой эмболии при отравлении перекисью водорода включают быстрое угнетение сознания, цианоз, дыхательную недостаточность, эпилептические припадки, ишемию миокарда. Последствия приема внутрь разбавленной перекиси водорода обычно не столь тяжелы и ограничиваются тошнотой и рвотой.

Лечение

При попадании внутрь концентрированной перекиси водорода, если времени прошло немного и у пострадавшего не было рвоты, показано отсасывание желудочного содержимого через назогастральный зонд. Его применяют также при вздутии живота вследствие образования газа. При наличии симптомов или данных рентгенографии, указывающих на присутствие газа в сердце, пострадавшего укладывают в положение Тренделенбурга, чтобы избежать обструкции выносящего тракта правого желудочка. Таким больным показана гипербарическая оксигенация.

ЙОД И ЙОДОФОРЫ

Говоря о «йоде», обычно подразумевают молекулярный йод I_2 (свободный, или элементный, йод). Он является окислителем и обладает цитотоксическим действием. Йодофоры представляют собой комплексы молекулярного йода с высокомолекулярным носителем или с веществом, повышающим его растворимость (например, повидон-йод — комплекс йода с поливинилпирролидоном). Они сдерживают высвобождение молекулярного йода и, как правило, менее токсичны. Местное применение йода или йодофоров может привести к попаданию в организм заметных количеств йода, однако чаще всего отравление вызвано приемом этих средств внутрь.

Прием йода внутрь может вызвать боль в животе, рвоту, понос, желудочно-кишечное кровотечение, спутанность сознания, гиповолемию, анурию и шок. Возможен тяжелый химический ожог слизистой ЖКТ. Прием йодофоров к неблагоприятным последствиям приводит редко, поскольку в этом случае количество попавшего внутрь молекулярного йода ниже. Возможны гипернатриемия, гиперхлоремия, метаболиче-

ский ацидоз и ОПН. Длительное местное воздействие йодофоров иногда вызывает контактный дерматит.

Если признаки перфорации ЖКТ отсутствуют и у пострадавшего не было рвоты, для уменьшения последствий химического ожога осторожно проводят отсасывание желудочного содержимого через назогастральный зонд и промывание желудка. При промывании раствором крахмала молекулярный йод превращается в гораздо менее токсичный I^- (промывные воды при этом становятся сине-фиолетовыми). Если крахмала под рукой нет, можно использовать молоко. Может помочь также активированный уголь — он адсорбирует йод.

ПЕРМАНГАНАТ КАЛИЯ

Перманганат калия ($KMnO_4$) — сильный окислитель. Он выпускается в виде порошка либо 0,01% раствора. В прошлом перманганат калия применяли для прерывания беременности, промывания мочеиспускательного канала, промывания желудка при отравлении алкалоидами и при лечении укусов змей. Сейчас он чаще всего используется как кожный антисептик для ванн и влажных повязок, особенно при экземе.

Перманганат калия обладает как местным, так и системным токсическим действием. При попадании на слизистые он, соприкасаясь с водой, разлагается на диоксид марганца, гидроксид калия и молекулярный кислород. Действие кислорода и химические ожоги от гидроксида калия вызывают местное повреждение тканей. Диоксид марганца окрашивает ткани в буро-черный цвет. Системное токсическое действие перманганата калия обусловлено свободными радикалами, которые образуются под действием попавших в организм ионов перманганата.

Первыми симптомами при отравлении являются тошнота и рвота. Вследствие химического ожога возможны отек гортани, изъязвление слизистой рта, пищевода, а изредка и желудка. Встречаются нарушение проходимости дыхательных путей, а также опасные для жизни перфорация органов ЖКТ и желудочно-кишечное кровотечение. Перманганат калия довольно плохо всасывается в ЖКТ, но если это все же произошло, то может привести к опасным для жизни последствиям, в том числе гепатотоксичности, поражению почек, метгемоглобинемии, гемолизу, панкреонекрозу, РДСВ, ДВС-синдрому и шоку.

Поскольку при попадании перманганата калия внутрь образуются сильные щелочи, перед началом лечения обязательно оценивают проходимость дыхательных путей. Дальнейшая тактика такая же, как и при других ожогах, вызванных щелочами (гл. 100).

ХЛОР И ХЛОРСОДЕРЖАЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Хлор, один из старейших антисептиков, и сегодня применяется при обеззараживании воды для коммунального водоснабжения и в бассей-

нах. Он оказывает сильное раздражающее действие на дыхательные пути и может вызвать тяжелый бронхоспазм и синдром острого повреждения легких. Подробнее о хлоре см. в гл. 119. В качестве дезинфицирующего средства продолжает широко применяться гипохлорит натрия, входящий в состав отбеливателей и жидкости Дейкина. Токсичность гипохлорита обусловлена главным образом его раздражающим действием. Прием внутрь большого количества жидкого отбеливателя, применяемого в домашнем хозяйстве (5% раствор гипохлорита натрия), изредка приводит к ожогу пищевода с последующим образованием его стриктуры. В случае более концентрированных растворов, применяемых в промышленности (например, 35% раствор), вероятность местного повреждения тканей выше и необходимо соответствующее лечение (гл. 100).

СОЕДИНЕНИЯ РТУТИ

Как неорганические соединения ртути (например, сулема), так и органические (например, мербромин или тиомерсал) в прошлом применялись в качестве местных антисептиков. Содержание ртути в тиомерсале составляет 49%. Сравнительно слабые бактериостатические свойства этих соединений и недостатки, связанные с присущей ртути токсичностью, значительно ограничивают их применение (гл. 53 и 92).

ФОРМАЛЬДЕГИД

Формальдегид при комнатной температуре — газ, хорошо растворимый в воде и очень активный химически. Формалин — это водный раствор формальдегида, обычно он содержит примерно 37% формальдегида и 12—15% метанола. У взрослых летальный исход возможен в случае приема внутрь 30—60 мл формалина и более.

Формальдегид — крайне едкое вещество, он вызывает коагуляционный некроз, денатурацию белков и фиксацию тканей. Прием формалина внутрь может привести к тяжелому поражению желудка, в том числе кровотечению, диффузному некрозу, перфорации и развитию рубцовых стриктур. Из системных проявлений самое явное и быстро развивающееся — метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом, вызванный как повреждением тканей, так и окислением формальдегида до муравьиной кислоты (гл. 103).

При попадании формалина внутрь пострадавшему прежде всего дают выпить воды. Если не было рвоты, то для того, чтобы уменьшить всасывание формальдегида, осторожно аспирируют содержимое желудка через тонкий назогастральный зонд. При выраженном ацидозе назначают метилпиразол, бикарбонат натрия и фолиевую кислоту (гл. 103 и А28).

ФЕНОЛ

Фенол, или карболовая кислота, — один из старейших антисептиков. В концентрации 0,1—4,5% он входит в состав различных лосьонов, мазей, гелей, растворов для полоскания горла, таблеток для рассасывания и аэрозолей для горла (гл. 53). В прошлом отравление фенолом встречалось часто, однако сегодня острые отравления в результате приема внутрь препаратов, содержащих фенол, сравнительно редки. Фенол — едкое вещество, он разрушает клеточные мембраны, вызывает денатурацию белков и коагуляционный некроз. Кроме того, он обладает стимулирующим действием на ЦНС. При тяжелых ожогах кожи, вызванных фенолом, в считанные часы, а иногда минуты может развиться общая интоксикация или даже наступить смерть. Летальным может быть также парентеральное введение фенола в количестве 1 г и более.

Действие фенола на ЦНС проявляется симптомами ее возбуждения, эпилептическими припадками, сонливостью и развитием комы. Действие на сердечно-сосудистую систему проявляется тахикардией или брадикардией и артериальной гипотонией. Среди других системных токсических эффектов — дыхательные нарушения, гипотермия, метаболический ацидоз, метгемоглобинемия и периоральный тремор (синдром кролика). Принятый внутрь фенол оказывает также местное действие на ЖКТ, вызывая тошноту, рвоту, жидкий стул с примесью крови, сильные боли в животе. При попадании на кожу фенол окрашивает ее в светло-коричневый цвет.

Есть много методов удаления фенола из желудка и с поверхности кожи. Лучшее средство — раствор низкомолекулярного полиэтиленгликоля (ПЭГ-300 или ПЭГ-400). Если же такой раствор недоступен, для смывания фенола с поверхности кожи и для промывания желудка используют воду. Лечение системных токсических эффектов в основном симптоматическое.

ЗАМЕЩЕННЫЕ ФЕНОЛЫ И ДРУГИЕ РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Одним из самых известных замещенных фенолов является гексахлорофен. В прошлом его широко применяли в больницах как дезинфицирующее средство, однако позднее были выявлены множественные случаи лейкоэнцефалопатии и отека мозга у детей, которых обмывали раствором гексахлорофена. Попадание на кожу хлороксиленола в высоких концентрациях (например, в растворах для дезинфекции) может вызвать глубокие химические ожоги. У трикрезола (смеси трех изомерных крезолов) бактерицидная активность выше, чем у фенола, и он широко применяется как дезинфицирующее средство. Отравление концентрированным трикрезолом может вызвать тяжелое

местное повреждение тканей, гемолиз, поражение почек и печени, угнетение ЦНС и дыхания. Лечение главным образом симптоматическое.

ЧЕТВЕРТИЧНЫЕ АММОНИЕВЫЕ ОСНОВАНИЯ

Четвертичные аммониевые основания — катионные поверхностно-активные соединения, синтетические производные хлорида аммония. Как правило, они малотоксичны и лишь изредка вызывают раздражение кожи и ожоги. В очень редких случаях развивается паралич вследствие ингибирования АХЭ в нервно-мышечных синапсах. Лечение такое же, как и при попадании внутрь других едких веществ.

ЭТИЛЕНОКСИД

Этиленоксид — газ, обладающий дезинфицирующими свойствами. Его применяют в медицинских учреждениях для стерилизации материалов, не подлежащих тепловой обработке. Он обладает циклической структурой, является алкилирующим агентом и реагирует с большинством макромолекул клетки, в том числе с ДНК и РНК. Основные опасения вызывает его мутагенное и возможное канцерогенное действие. В США с этиленоксидом на производстве контактируют примерно 270 000 человек, из них 96 000 работников больниц. По данным ретроспективных исследований, профессиональный контакт с этиленоксидом может приводить к повышению риска лейкозов и рака желудка. Кроме того, есть данные, что у работающих с этиленоксидом женщин выше частота самопроизвольных абортов.

При остром отравлении этиленоксид оказывает в основном раздражающее действие, проявляющееся раздражением конъюнктив, верхних дыхательных путей, слизистой ЖКТ и кожи. Описаны случаи ожогов кожи. Длительное воздействие этиленоксида в высоких концентрациях приводит к умеренным нарушениям когнитивных функций, а также моторным и сенсорным нейропатиям. Лечение при отравлении этиленоксидом симптоматическое.

ГЛУТАРОВЫЙ АЛЬДЕГИД

Водные растворы глутарового альдегида используют для стерилизации эндоскопического, хирургического и стоматологического оборудования, не подлежащего тепловой обработке. Кроме того, глутаровый альдегид применяется для фиксации тканей, при бальзамировании, в качестве консерванта и дубильного вещества, в проявителях для рентгеновских снимков и при удалении бородавок. С глутаровым альдегидом в США на производстве контактируют примерно 35 000 человек. При недостаточно тщательном промывании диагностического оборудова-

ния после стерилизации глутаровый альдегид может попасть в организм больного.

Данных по токсическому действию глутарового альдегида на человека мало, но, по-видимому, проявления этого действия в основном такие же, как при отравлении формальдегидом. Кроме того, глутаровый альдегид раздражает слизистые. При вдыхании его паров возможны насморк, носовые кровотечения, головная боль, бронхоспазм, чувство стеснения в груди, сердцебиение, тахикардия и тошнота. Могут развиться контактный дерматит и конъюнктивит. Сообщалось о случаях проктита после применения эндоскопов, на которых остались малые количества глутарового альдегида.

Лечение такое же, как и при отравлении формальдегидом. С поверхности кожи глутаровый альдегид удаляют, обильно промывая ее водой.

БОРНАЯ КИСЛОТА

Борная кислота H_3BO_3 — прозрачное бесцветные кристаллы без запаха, хотя в продажу она обычно поступает в виде мелкого белого порошка. Как антисептик борную кислоту, полученную из буры ($Na_2B_4O_7^{\bullet}10H_2O$), впервые применил Листер во второй половине XIX века. В этом качестве она сегодня практически вышла из употребления, однако используется для борьбы с тараканами и как консервант в составе мыла, растворов для контактных линз, зубной пасты и пищевых продуктов.

Механизмы токсического действия борной кислоты не вполне ясны. Местное действие заключается в раздражении тканей. Чаще всего отравление борной кислотой — результат неоднократного ее попадания в организм на протяжении многих дней. Первые симптомы — тошноту, рвоту, понос, изредка схваткообразную боль в животе — иногда принимают за острый гастроэнтерит. Рвотные и каловые массы могут приобретать сине-зеленый цвет. Вслед за симптомами поражения ЖКТ развивается характерное сильное покраснение всей кожи, особенно на ладонях, подошвах и ягодицах. Через 1—2 сут развивается сильное шелушение. Возможны эпилептические припадки, спутанность сознания, кома. Часто нарушается функция почек как из-за прямого действия выводимой ими борной кислоты, так и вследствие потерь жидкости при поносе и рвоте и развития преренальной ОПН.

Согласно данным двух крупных исследований, однократный прием борной кислоты внутрь обычно не приводит к серьезным последствиям. Однако есть сообщения о том, что в большой дозе она может вызвать тяжелое отравление. Длительное хроническое отравление у взрослых приводит к алопеции, а у детей вызывает эпилептические припадки.

Лечение главным образом симптоматическое. Назначать активированный уголь не рекомендуется, поскольку борную кислоту он адсор-

бирует довольно плохо. В случае приема внутрь большой дозы борной кислоты или развития ОПН показан гемодиализ (для новорожденных обменное переливание крови), чтобы ускорить выведение яда из организма. При нормальной функции почек поддерживают диурез так, чтобы обеспечить скорейшую элиминацию почками борной кислоты.

ХЛОРАТЫ

Хлорат натрия является сильным окислителем. Ранее хлораты натрия и калия применяли при воспалительных заболеваниях и язвах полости рта, они входили в состав зубных эликсиров, паст, полосканий для горла. Как местные антисептики они давно уже вышли из употребления, однако применяются как гербициды, а также при производстве спичек, взрывчатых веществ и красителей. В последние годы отравления хлоратами вызваны приемом внутрь содержащих хлорат натрия гербицидов либо ошибками продавцов, когда покупателю вместо сульфата или хлорида натрия отпускают хлорат.

Системное токсическое действие хлоратов связано с их способностью окислять гемоглобин и снижать гибкость эритроцитов. Это может привести к тяжелой метгемоглобинемии и гемолитической анемии. Кроме того, хлораты могут оказывать прямое повреждающее действие на проксимальные канальцы почек.

Признаки отравления обычно развиваются через 1—4 ч после попадания яда в организм. Сначала возникают симптомы поражения ЖКТ: тошнота, рвота, понос и схваткообразные боли в животе. Затем могут появиться цианоз (вследствие метгемоглобинемии) и красно-коричневая окраска мочи (вследствие гемоглобинурии). Возможны угнетение сознания и анурия. Если отравление вызвано хлоратом калия, может развиться гиперкалиемия.

Лечение в случае приема внутрь большого количества хлоратов заключается в промывании желудка через орогастральный зонд и назначении активированного угля. Хотя при метгемоглобинемии назначают метиленовый синий, при отравлении хлоратами его эффективность невелика вследствие прямой инактивации Г-6-ФД. Иногда необходимы обменное переливание крови или гемодиализ.

Глава 99

Камфора и другие средства от моли

Для борьбы с молью используют различные вещества. В США в основном применяют парадихлорбензол, который, в силу своей меньшей токсичности, в значительной степени заместил и камфору, и нафталин. Однако нафталин и камфора все еще в ходу.

КАМФОРА

Камфору в разное время применяли как средство, стимулирующее половое влечение, как контрацептив, для прерывания беременности, для подавления лактации, в качестве аналептика, для стимуляции работы сердца, как антисептик, как средство от простуды, в составе линиментов, применяемых при мышечных болях, и даже как наркотик. Концентрация камфоры в камфорном масле и камфорном спирте может быть различной. В прошлом камфорное масло содержало обычно 20% камфоры в хлопковом масле, а камфорный спирт — 10% камфоры в изопропиловом спирте. Сегодня, согласно постановлению ФДА от 1983 г., концентрация камфоры в препаратах, продающихся без рецепта, не может превышать 11%. Камфорное масло продолжает применяться как фитопрепарат и линимент для растирания при мышечных болях, а препараты, содержащие более 11% камфоры, вполне законно можно купить за пределами США.

Химические свойства и фармакодинамика

Камфора (борнан-2-он, камфанон-2) — циклический кетон терпенового ряда. Ее фармакологические свойства изучены недостаточно, и механизмы действия неясны.

Фармакокинетика

Данных по фармакокинетике камфоры мало. Сообщалось об отравлениях камфорой в результате приема внутрь, попадания на кожу, вдыхания, закапывания в нос, внутрибрюшинного введения и проникновения через плаценту. К отравлению приводит также прием внутрь камфоры в твердом виде. Камфора, попавшая в ЖКТ в растворенном виде, быстро всасывается. Она хорошо растворяется в липидах, элиминируется в основном путем метаболизма в печени, где подвергается сначала гидроксилированию, а затем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Неактивные метаболиты (борнеол, гидроксикамфора и продукты конъюгации с глюкуроновой кислотой) выводятся почками.

Хотя токсические дозы четко не установлены, известен случай, когда всего 1 чайная ложка 20% камфорного масла (1 г камфоры) привела к смерти грудного ребенка.

Клиническая картина

Распознать отравление камфорой часто можно по характерному запаху. Прием камфоры внутрь обычно вызывает раздражение слизистой ротоглотки, тошноту и рвоту, боль в животе. Иногда первым симптомом являются эпилептические припадки: они могут возникнуть через несколько минут после отравления или, самое большее, через 1—2 ч. Как правило, они длятся недолго и проходят сами, но иногда могут принять затяжной характер.

При остром отравлении камфорой возможно также преходящее повышение активности печеночных ферментов. Хроническое отравление может привести к нарушениям сознания и повышению активности аминотрансфераз печени, характерным для синдрома Рейе.

Камфора проникает через плацентарный барьер. При отравлениях беременных, происшедших в последние 24 ч перед родами, зафиксированы как случаи гибели плода, так и рождение здоровых детей.

При вдыхании камфоры и ее попадании на кожу обычно наблюдается лишь раздражение (соответственно слизистых или кожи).

Диагностика

Камфора и ее гидроксилированные производные выявляются в крови. Кроме того, камфору и продукты ее конъюгации с глюкуроновой кислотой можно обнаружить в моче. Однако в ходе лечения определять концентрацию камфоры и ее производных чаще всего не требуется.

Лечение

В большинстве случаев, если внутрь недавно попало значительное количество одного из жидких препаратов камфоры, отсасывание желудочного содержимого и промывание желудка через назогастральный зонд предпочтительнее, чем через орогастральный. Из-за возможного развития эпилептических припадков рвоту вызывать не следует — во время припадка выше риск аспирации рвотных масс. Назначение активированного угля (1 г/кг), по-видимому, безопасно, хотя его эффективность не изучалась.

При припадках сначала назначают бензодиазепины. Иногда их приходится вводить несколько раз. Если это не дает результата, вводят барбитураты, например фенобарбитал.

Есть данные о том, что удалить камфору из организма можно при помощи гемодиализа с избирательной сорбцией липофильных веществ и гемосорбции на ионообменной смоле (например, амберлите) или активированном угле. Однако поскольку камфора, как правило, быстро выводится из организма, в этом редко возникает необходимость.

НАФТАЛИН

Нафталин — бициклический ароматический углеводород, твердое вещество белого цвета с характерным запахом. Большинство случайных отравлений содержащими нафталин средствами от моли приходится на детей и не приводит к опасным для жизни последствиям.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Известно об отравлениях нафталином в результате приема внутрь, попадания на кожу и вдыхания. Всасывание нафталина изучено недостаточно, однако известно, что жирорастворимые соединения могут его усиливать. Нафталин медленно метаболизируется в печени до 1- и 2-нафтола и до 1,2- и 1,4-нафтохинона. Эти метаболиты (в первую очередь 1-нафтол) являются мощными окислителями, именно ими вызвано токсическое действие нафталина. Данные о токсических дозах в литературе очень разнятся, но все сходятся на том, что даже один проглоченный нафталиновый шарик может вызвать отравление у ребенка.

Патофизиология

Действие окислителей может вызвать метгемоглобинемию и гемолиз. Метгемоглобин образуется, когда окислители переводят железо гемоглобина из двухвалентного (Fe^{2+}) в трехвалентное (Fe^{3+}). В результате гемоглобин уже не способен служить переносчиком кислорода. При денатурации гемоглобина под действием окислителей происходит диссоциация молекул гема и глобиновых цепей и их осаждение внутри эритроцита (образование телец Гейнца). Эритроциты, в которых гемоглобин денатурирован, более подвержены гемолизу и удалению ретикулоэндотелиальной системой.

Важнейший механизм защиты от действия окислителей — образование НАДФН, который идет на поддержание запасов восстановленного глутатиона, основного внутриклеточного восстановителя. НАДФН образуется в ходе пентозофосфатного пути, когда Г-6-ФД превращает глюкозо-6-фосфат в 6-фосфоглюконат. При той или иной степени недостаточности Г-6-ФД вероятность гемолиза и метгемоглобинемии при действии окислителей возрастает, и в этой группе пострадавших гемолиз наблюдается чаще.

Клиническая картина

Клиническая картина при остром и хроническом отравлении сходна. В результате приема нафталина внутрь или вдыхания обычно развиваются головная боль, тошнота и рвота, понос, боль в животе, лихорадка и нарушения сознания. Гемолиз и метгемоглобинемия обычно проявляются клинически лишь 1—2 сут спустя. Обусловленная гемолизом анемия часто достигает своего максимума лишь на 3—5-е сутки.

Симптомы гемолиза и метгемоглобинемии неспецифичны и вклю-

чают тахикардию, тахипноэ, одышку, общую слабость, сниженную переносимость физической нагрузки и нарушения сознания. Метгемоглобинемия может приводить к цианозу, а при гемолизе отмечаются бледность, желтуха и темный цвет мочи.

Диагностика

Как сам нафталин, так и его метаболиты обнаруживаются в крови и моче, но особой ценности при лечении острых отравлений это исследование не представляет. При подозрении на метгемоглобинемию измеряют содержание метгемоглобина в крови при помощи многоволновой спектрофотометрии. При подозрении на гемолиз следует определить уровни гемоглобина, билирубина, лактатдегидрогеназы, гаптоглобина, а также провести анализ мочи. В мазке крови признаки гемолиза можно выявить еще до того, как появятся клинические или лабораторные проявления анемии. Определять активность Г-6-ФД в период острого гемолиза не рекомендуется, потому что в молодых эритроцитах активность фермента выше, чем в старых, что может привести к ложноотрицательному результату.

Лечение

В случаях, когда был неумышленно проглочен один нафталиновый шарик, а тем более его часть, обследовать пострадавшего обычно не требуется. Это необходимо, если недавно было проглочено два и более шарика, при симптомах гемолиза или метгемоглобинемии, при установленной или предполагаемой недостаточности Г-6-ФД, во всех случаях умышленного приема нафталина внутрь и при вдыхании больших количеств нафталина, особенно на производстве.

Промывание желудка после неумышленного приема нафталина внутрь чаще всего не требуется. При попадании внутрь большого количества нафталина можно назначить активированный уголь (1 г/кг), хотя его эффективность не доказана.

При лабораторных признаках гемолиза за пострадавшим пристально наблюдают. Переливание крови проводят лишь в случае тяжелой анемии, представляющей угрозу для жизни. Чаще всего состояние быстро стабилизируется, поскольку молодые эритроциты устойчивы к гемолизу. При выраженной метгемоглобинемии вводят метиленовый синий в количестве 1—2 мг/кг (0,1—0,2 мл/кг 1% раствора) в/в (гл. А38).

ПАРАДИХЛОРБЕНЗОЛ

Парадихлорбензол — вещество белого цвета с характерным запахом. Это самое распространенное средство от моли. Кроме того, парадихлорбензол входит в состав дезодорантов и дезинфицирующих средств. Его фармакодинамика и фармакокинетика не изучены.

Клиническая картина

При вдыхании парадихлорбензола возможны тошнота и рвота, головная боль и раздражение слизистых. Прием внутрь, как правило, сопровождается лишь кратковременными желудочно-кишечными нарушениями.

При хроническом отравлении парадихлорбензолом, согласно данным клинических наблюдений, отмечаются похудание, атаксия, гранулематозное поражение легких, одышка, гепатотоксичность, анемия и фиксированная токсидермия.

Диагностика

Как сам парадихлорбензол, так и его метаболит 2,5-дихлорфенол можно обнаружить в крови и моче, но при острых отравлениях такое исследование не требуется. Количественное определение парадихлорбензола в моче можно использовать для наблюдения за теми, кто профессионально контактирует с этим веществом.

Лечение

Поскольку токсическое действие парадихлорбензола при неумышленных отравлениях выражено достаточно слабо, во врачебном обследовании нет необходимости. Удаление вещества из ЖКТ обычными методами также может принести больше вреда, чем пользы.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИДА СРЕДСТВ ОТ МОЛИ

Важно уметь различать нафталин, парадихлорбензол и камфору. Отличить нафталиновые и парадихлорбензоловые шарики против моли от камфорных можно, поместив их в воду. Камфорные шарики плавают на поверхности, а остальные тонут. Нафталиновые шарики можно отличить от парадихлорбензоловых, поместив их в насыщенный раствор поваренной соли: первые плавают на поверхности, вторые тонут.

Глава 100
Едкие вещества

Историческая справка. Эпидемиология

Уже в 1927 г. в США были приняты правила, согласно которым на упаковках продуктов, содержащих щелочи и кислоты, должна быть предупредительная маркировка. Поскольку, как выяснилось, от ожогов кислотами и щелочами чаще страдают дети, в Федеральном законе о маркировке опасных веществ от 1960 г. и Законе об упаковках для токсичных веществ от 1970 г. было записано, что все кислоты и щелочи с концентрацией более 10% должны иметь недоступную для детей упаковку. В 1973 г. эта концентрация была снижена до 2%.

У детей ожоги кислотами и щелочами обычно бывают связаны со случайным отравлением бытовыми продуктами. У взрослых возможно как случайное, так и умышленное употребление бытовых или промышленных продуктов, содержащих кислоты и щелочи. На долю детей приходится 39% госпитализаций по поводу отравления едкими веществами, однако среди тех, кому требуется лечение, взрослые составляют 81%.

Патофизиология

К едким относятся вещества, вызывающие при контакте с тканями как функциональные нарушения, так и органические повреждения. Обычно едкие вещества делят на кислоты и щелочи. Кислота — донор протонов, она вызывает существенные повреждения тканей при pH < 3. Щелочь является акцептором протонов и вызывает существенные повреждения тканей при pH > 11. Хлорид цинка и фенол способны вызвать тяжелые ожоги несмотря на то, что обладают близким к нейтральному значением pH. Степень повреждения тканей зависит от длительности контакта с едким веществом, его способности проникать в ткани, количества, pH и концентрации, а также ряда других факторов. Нейтрализация кислот и щелочей происходит за счет самих тканей и приводит к высвобождению тепловой энергии, еще более усиливающей ожог.

При контакте с щелочами гидроксид-ионы (OH^-) проникают в ткани, вызывая так называемый колликвационный (влажный) некроз. При этом происходит разрушение белков, распад коллагена, омыление жиров, эмульсификация клеточных мембран, тромбоз мелких сосудов и гибель клеток. В считанные секунды возникают отек и покраснение, а затем развивается воспалительная реакция.

При контакте с кислотами, наоборот, ионы водорода (H^+) вызывают обезвоживание клеток эпителия, что приводит к образованию струпа и развитию коагуляционного некроза. Возникают отек и покраснение,

отслойка эпидермиса слизистых, изъязвление и омертвение тканей. Анионы, образующиеся при диссоциации кислот (Cl^-, SO_4^{2-}, PO_4^{3-}), действуют как нуклеофильные агенты, еще сильнее повреждая ткани.

Классификация и последствия химических ожогов

Степень тяжести ожогов пищевода определяют при эндоскопии. Классификация ожогов пищевода такая же, как ожогов кожи. При ожоге I степени наблюдается лишь гиперемия или отек слизистой без образования язв. При ожогах II степени поражаются более глубокие слои пищевода, образуются язвы, выделяется экссудат. Выделяют ожоги степени IIа, когда поражена лишь часть окружности пищевода, и ожоги степени IIб, когда поражена вся его окружность. Ожоги III степени — это глубокие язвы и некроз с вовлечением окружающих пищевод тканей.

Повреждение тканей и последующее заживление при химическом ожоге пищевода проходят несколько стадий. По мере заживления раны образуются новые кровеносные сосуды, происходит пролиферация фибробластов, синтез коллагена, замещение погибших тканей грануляционной тканью. Стадия заживления длится до 8 нед и может привести к укорочению пищевода. Если ожог был достаточно глубоким, происходит постепенное сужение просвета пищевода. Образование грубых рубцов может через несколько недель или месяцев привести к стриктуре пищевода, дисфагии и нарушениям питания. При ожогах I степени стриктуры не образуются. При ожогах II степени, охватывающих всю окружность пищевода, стриктура развивается примерно в 75% случаев. При ожогах III степени стриктуры возникают всегда, кроме того, велик риск перфорации пищевода.

Клиническая картина

Едкие вещества могут вызвать химические ожоги ЖКТ, дыхательных путей, глаз и кожи, сопровождающиеся сильной болью. Большинство смертельных исходов и поздних осложнений связаны с приемом едких веществ внутрь.

Первые симптомы при попадании внутрь кислот или щелочей, как правило, сходны у всех пострадавших: сильная боль в области губ, ротовой полости, горла, груди и живота. Отек и ожоги ротоглотки вызывают слюнотечение и могут быстро привести к обструкции дыхательных путей. При поражении пищевода отмечаются дисфагия и боль при глотании, при поражении желудка — боль в эпигастрии и рвота кровью.

Поражение дыхательных путей может быть следствием вдыхания едких веществ или же аспирации рвотных масс; характерны охриплость, стридор и дыхательные нарушения. Возможны эпиглоттит, отек и изъязвление гортани, пневмонит и нарушения газообмена. Метаболический ацидоз, обусловленный повышением концентрации в крови лактата вследствие некроза тканей или нарушений гемодинамики, может вызвать компенсаторные тахипноэ и гипервентиляцию.

Признаки тяжести поражения

По данным крупных исследований, поражение ЖКТ не всегда сопровождается видимым ожогом слизистой щек, губ или ротоглотки. Более чем у трети детей без таких поражений при эндоскопии выявляют ожог пищевода. Пальпация живота также не позволяет оценить тяжесть ожога: даже при опасном для жизни поражении ЖКТ живот может быть безболезненным, особенно при отравлении кислотой. В то же время у детей при отравлении щелочью наличие двух или более таких симптомов, как рвота, слюнотечение и стридор, с большой вероятностью указывает на тяжелый ожог пищевода. При наличии стридора вероятность такого ожога составляет почти 100%. Наоборот, в отсутствие таких симптомов вероятность тяжелого поражения пищевода низка.

При умышленном приеме внутрь едких веществ эндоскопию, как правило, выполняют в обязательном порядке. Однако у детей при неумышленном отравлении, отсутствии симптомов и беспрепятственном приеме жидкости можно ограничиться наблюдением.

Хотя риск злокачественных новообразований после химических ожогов ЖКТ изучен недостаточно, после умеренных и тяжелых ожогов пищевода риск рака в 1000 раз выше, чем среди населения в целом, причем иногда опухоли развиваются спустя 40 лет. Таким больным показано периодическое проведение эндоскопии.

Диагностика

Лабораторные исследования

При подозрении на отравление щелочами или кислотами обязательно измеряют pH крови, определяют группу крови, резус-фактор и проводят пробу на индивидуальную совместимость крови, измеряют уровень гемоглобина, показатели свертывания крови и концентрации электролитов в плазме, делают общий анализ мочи. Увеличение ПВ и АЧТВ, а также снижение pH артериальной крови ниже 7,22 указывают на тяжелое отравление. Всасывание недиссоциированных кислот через слизистую желудка может усугубить ацидоз. При отравлении соляной кислотой, диссоциирующей на ионы водорода и хлора, развивается гиперхлоремический метаболический ацидоз с нормальным анионным интервалом. Другие кислоты, например серная, вызывают метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом, поскольку сульфат при расчете анионного интервала не учитывается. Щелочи из ЖКТ не всасываются. При отравлении щелочами некроз тканей может привести к метаболическому ацидозу, обусловленному повышением сывороточной концентрации лактата.

Лучевая диагностика

Рентгенография грудной клетки и живота, проведенная в острой стадии, помогает выявить явные признаки перфорации пищевода или же-

лудка. Они включают пневмомедиастинум, пневмоперитонсум и плевральный выпот. КТ выявляет перфорацию полых органов гораздо лучше рентгенографии. Ее проводят в случае тяжелых ожогов и тогда, когда не удалось вовремя выполнить эндоскопию или нет возможности это сделать. К сожалению, ни рентгенография с контрастированием, ни КТ с контрастированием не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для выявления менее тяжелых повреждений слизистой пищевода. В основном методы лучевой диагностики применяют в качестве неинвазивных методов долговременного наблюдения. Например, рентгенографию с контрастированием выполняют через несколько недель или месяцев после химического ожога для выявления стриктур пищевода.

Эндоскопия

Эндоскопию следует проводить не позднее чем через 24 ч после отравления, а лучше в первые 12 ч. По данным многочисленных клинических наблюдений, в этот период исследование безопасно. Эндоскопия дает возможность быстро уточнить диагноз и оценить прогноз, позволяет быстро выписать тех больных, у кого нет признаков ожога ЖКТ или эти признаки минимальны, дает возможность быстрее наладить зондовое питание, точнее подобрать режим лечения. Начиная со 2—3-х суток после отравления проводить эндоскопию не рекомендуется, а с 5-х суток и до окончания 2-й недели она противопоказана, поскольку именно в это время прочность тканей в месте ожога минимальна и выше всего риск перфорации.

В одном из проспективных исследований эндоскопии при химических ожогах пищевода и желудка были разработаны следующие рекомендации: 1) продвигать эндоскоп лишь после осмотра пищевода; 2) сводить к минимуму подачу воздуха; 3) в отсутствие тяжелых ожогов пищевода (особенно охватывающих весь его просвет) проводить эндоскоп в желудок; 4) следить за тем, чтобы эндоскоп в пищеводе не отклонялся и не перегибался назад. Даже в отсутствие ожогов пищевода возможны тяжелой некроз и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Если эндоскопическое исследование приходится прервать из-за ожогов пищевода IIб или III степени, для визуализации остальных органов ЖКТ проводят рентгенографию с барием, КТ, а иногда прибегают к хирургическому вмешательству.

Лечение

Неотложные мероприятия

Прежде всего оценивают состояние дыхательных путей и обеспечивают их проходимость. При осмотре голосовых связок с помощью ларингоскопа можно выявить признаки начинающейся обструкции дыхательных путей. Эффективность дексаметазона при отеке верхних ды-

хательных путей не исследовалась, однако большинство врачей при подозрении на это осложнение назначают дексаметазон в/в — взрослым 10 мг, а детям из расчета 0,6 мг/кг, но не более 10 мг. Важно постоянное наблюдение, позволяющее вовремя выявить признаки отека верхних дыхательных путей — такие как стридор или изменения тембра голоса. В этом случае проводят интубацию трахеи, поскольку отек может развиться за несколько часов или даже минут. Если промедлить, то интубация трахеи или ИВЛ дыхательным мешком с маской могут быть осложнены или даже невозможны. По возможности следует проводить именно интубацию, поскольку и коникотомия, и трахеостомия могут стать помехой, если потребуется операция на пищеводе. Интубацию лучше осуществлять под контролем прямой ларингоскопии либо фиброларингоскопии. Назотрахеальная интубация вслепую категорически противопоказана. Миорелаксанты назначать не следует, поскольку отек верхних дыхательных путей и кровотечение могут препятствовать ИВЛ дыхательным мешком с маской.

Обеспечив проходимость дыхательных путей, устанавливают венозный катетер большого диаметра и начинают инфузионную терапию. Выход внутрисосудистой жидкости в третье пространство может привести к артериальной гипотонии. Объем инфузионной терапии определяют эмпирически, периодически оценивая ЦВД, в том числе по набуханию шейных вен.

Удаление, разведение и нейтрализация кислот и щелочей

Прежде всего тщательно промывают кожу, а при необходимости также глаза пострадавшего большим количеством воды, чтобы удалить остатки едкого вещества и обезопасить от ожога других больных и персонал. Разведение кислот и щелочей водой имеет смысл лишь в первые минуты после отравления. Если ребенок отказывается пить, принуждать его ни в коем случае нельзя. Обычно к разведению прибегают лишь тогда, когда нет рвоты, обструкции дыхательных путей, жалоб на сильные боли в горле, груди или животе и пострадавший в сознании. При наличии тошноты, слюнотечения, стридора или вздутия живота этого делать нельзя, поскольку можно спровоцировать рвоту.

Возможность удаления кислот и щелочей из ЖКТ обычно ограничена. Вызывать рвоту не рекомендуется, а адсорбция кислот и щелочей активированным углем незначительна. В случае умышленного приема внутрь большого количества кислоты, если с момента отравления прошло не более 30 мин и не было самопроизвольной рвоты, можно попытаться удалить кислоту путем отсасывания желудочного содержимого через осторожно введенный тонкий назогастральный зонд. При отравлениях щелочами это противопоказано.

Хлорид цинка ($ZnCl_2$) и сулема ($HgCl_2$) являются исключением из общего правила в отношении удаления едких веществ из ЖКТ. Обе со-

ли не только вызывают химические ожоги, но и обладают смертельно опасным системным токсическим действием, обусловленным катионами цинка и ртути соответственно. По сравнению с этим действием местный повреждающий эффект отходит на второй план, поэтому необходимо активное удаление данных солей из ЖКТ путем осторожного отсасывания желудочного содержимого через назогастральный зонд и назначения активированного угля.

Не следует пытаться нейтрализовать кислоты и щелочи. Образование газа и выделение тепла при экзотермической реакции может усилить повреждение тканей.

Хирургическое лечение

Операция показана при наличии признаков перфорации (по данным эндоскопии или лучевой диагностики), выраженного напряжения мышц брюшной стенки, упорной гипотонии или тяжелых обширных ожогов. Неоднократно предпринимались попытки определить показания к операции в отсутствие таких четких признаков. В нескольких ретроспективных и проспективных исследованиях отравлений едкими веществами было показано, что прием большого количества кислоты или щелочи (более 150 мл), шок, ацидоз и нарушения свертывания крови сочетаются с тяжелыми органическими поражениями, обнаруживаемыми при операции. В этих исследованиях было также подтверждено, что данные пальпации живота не позволяют судить о необходимости хирургического вмешательства.

Часто проводят лапаротомию, позволяющую осмотреть поврежденные ткани, при необходимости удалить их и ушить перфорации. Применяют также лапароскопию, хотя она не всегда дает возможность осмотреть заднюю стенку желудка.

Лечение в подостром периоде

Ожоги пищевода I степени

При изолированных ожогах пищевода I степени стриктуры не развиваются, а риск злокачественного новообразования не повышен. Пострадавшие могут возобновить обычное питание, как только смогут его переносить. Дальнейшее лечение не требуется. Если пострадавший способен сам есть и пить и у него нет психических расстройств, то его можно выписать.

Ожоги пищевода степени IIa

Если при эндоскопии выявлены ожоги пищевода степени IIa, но желудок не поражен, можно начинать давать мягкую пищу, как только пострадавший станет способен ее переносить. Можно также установить назогастральный зонд под контролем эндоскопии. Если обычное или зондовое питание противопоказано из-за опасности перфорации, сле-

дует как можно быстрее выполнить гастростомию или еюностомию либо начать парентеральное питание.

Ожоги пищевода степеней IIб и III

Необходимо наблюдение на предмет развития перфорации (с медиастинитом или перитонитом), свищей, инфекций и стриктур. При ожогах III степени риск этих осложнений особенно высок.

Предлагались различные способы предотвратить развитие стриктур пищевода. В настоящее время большинство авторов считают, что назначение глюкокортикоидов с этой целью неэффективно независимо от степени тяжести поражения ЖКТ. Стенты, фиксированные на назогастральных зондах, позволяют проводить зондовое питание и одновременно препятствуют развитию стриктур пищевода. Испробовано много других методов, но без особого успеха.

Лечение стриктур пищевода

Основной способ лечения стриктур пищевода — ранняя эндоскопическая дилатация. Для этой процедуры разработано несколько типов дилататоров. Зачастую дилатацию пищевода требуется несколько раз повторять. В одном исследовании больным с максимальной толщиной стенки пищевода, равной 9 мм или более, требовалось более семи дилатаций.

Лечение при ожогах глаз

Химические ожоги глаз часто бывают вызваны попавшими в глаза брызгами кислоты или щелочи. В последнее время участились случаи ожога глаз щелочными продуктами сгорания азида натрия, выделяющимися при срабатывании автомобильных подушек безопасности. Глаза немедленно начинают промывать физиологическим раствором, раствором Рингера с лактатом или хотя бы водопроводной водой. Промывание продолжают не менее 15 мин несколькими литрами жидкости. Может потребоваться срочное промывание передней камеры глаза, которое должен проводить офтальмолог. Необходимо полное офтальмологическое обследование и последующее наблюдение (гл. 20).

Глава 101

Плавиковая кислота и фториды

Историческая справка. Эпидемиология

Плавиковая кислота (HF) уже не одно столетие известна своей способностью растворять двуокись кремния. Сегодня она применяется в самых разнообразных целях: для очистки каменных фасадов в строительстве, при травлении микросхем в полупроводниковой промышленности, в гальванотехнике, при дублении кожи, для удаления ржавчины и чистки фарфора.

Именно плавиковая кислота чаще всего служит причиной отравления соединениями фтора, хотя тяжелые отравления могут вызвать также различные фториды, например фторид натрия (NaF) и гидрофторид аммония (NH_4HF_2). Чаще всего плавиковая кислота попадает на руки. Нередки отравления на производстве.

Химические свойства

Концентрированная плавиковая кислота (> 70%) применяется почти исключительно в промышленных целях. Водные растворы с концентрацией от 3 до 40% широко применяются как в промышленности, так и в быту. pK_a плавиковой кислоты составляет 3,5, таким образом, она относится к слабым кислотам. Степень диссоциации у нее приблизительно в 1000 раз ниже, чем у соляной кислоты той же молярной концентрации.

Патофизиология

Плавиковая кислота может вызвать опасные для жизни последствия даже после незначительного контакта. Отравления возможны при попадании плавиковой кислоты на кожу, в глаза, при вдыхании и приеме внутрь. Описан даже случай отравления при ее введении в прямую кишку. Высокий коэффициент проницаемости позволяет плавиковой кислоте глубоко проникать в ткани, прежде чем она диссоциирует на ионы водорода и высоко реакционноспособные ионы фтора. Последние активно связывают внутриклеточный кальций и магний, нарушая деятельность клеток и в конечном счете приводя к их гибели. Кроме того, связывая магний и марганец, ионы фтора нарушают деятельность многих ферментов. Минимальная летальная доза у человека составляет примерно 1 мг/кг в пересчете на фтор.

Клиническая картина

Местное действие

Кожа

Степень повреждения тканей при попадании плавиковой кислоты на кожу зависит от ее количества, концентрации и длительности контакта. Чаще всего речь идет о слабых растворах кислоты. Там, куда попала кислота, возникает мучительная боль — тем быстрее, чем крепче кислота. При концентрации более 50% боль возникает сразу и сопровождается видимым повреждением тканей. Поскольку бытовые средства для удаления ржавчины содержат 6—12% плавиковой кислоты, боль зачастую возникает лишь через несколько часов. Признаков ожога на месте поражения, несмотря на сильную боль, первоначально может не быть. Позднее развивается гиперемия, затем побледнение и коагуляционный некроз. Если площадь ожога концентрированной кислотой превышает 2—3% поверхности тела, обычно развивается опасное для жизни отравление.

Легкие

При вдыхании плавиковой кислоты симптомы зависят от концентрации кислоты и длительности воздействия. Если кислота разбавленная, развивается небольшое раздражение верхних дыхательных путей; в более тяжелых случаях — жжение в горле, одышка и гипоксия. Возможны также стридор, свистящее дыхание, сухие хрипы в легких, эритема и язвы в области верхних дыхательных путей. Вдыхание плавиковой кислоты может привести и к общему отравлению. Кроме того, в этих случаях всегда нужно учитывать возможность ее попадания в глаза.

ЖКТ

Умышленный прием внутрь концентрированной плавиковой кислоты (или других соединений фтора, например NaF) приводит к тяжелому гастриту, но другие отделы ЖКТ при этом зачастую не поражаются. Быстро развиваются рвота и боль в животе. Возможны угнетение сознания, нарушения дыхания и аритмии. Яд быстро всасывается, и при попадании в кровь больших его количеств почти всегда наблюдается летальный исход.

Глаза

Плавиковая кислота приводит к более тяжелым ожогам глаз, чем большинство других кислот. Она вызывает отслойку эпителия роговицы и конъюнктивы, ведет к отеку стромы роговицы, ишемии, отеку и отторжению тканей конъюнктивы. Проникая глубоко в ткани, ионы фтора поражают и стенки передней камеры глаза.

Системное действие

При смертельных отравлениях плавиковой кислотой наблюдаются гипокальциемия, гипомагниемия, часто также и гиперкалиемия. Гипокальциемия может нарушить свертывание крови. Однако смерть чаще всего наступает в результате внезапного развития нарушения проводимости миокарда и фибрилляции желудочков. Это может быть следствием электролитных нарушений, однако есть данные о том, что плавиковая кислота непосредственно действует на миокард.

Диагностика

При тяжелом отравлении необходимо регулярно измерять уровень свободного кальция, а также уровни магния и калия. Полезным может оказаться исследование газов артериальной или венозной крови. По мере того как отравление прогрессирует, может развиться метаболический ацидоз. Существуют методы измерения концентрации фтора в плазме, однако картина отравления развивается настолько стремительно, что к моменту получения результатов они уже не нужны. Смертельной считается концентрация фтора, равная 0,3 мг%, однако известен случай, когда пострадавший выжил при концентрации 1,4 мг%.

Признаки гипокальциемии (удлинение интервала QTc) или гиперкалиемии (высокие заостренные зубцы Т) на ЭКГ с достаточной вероятностью говорят о поражении сердца (гл. 5).

Лечение

Общие мероприятия

При всех видах отравлений соединениями фтора основные цели лечения — предотвратить или уменьшить всасывание яда, оценить тяжесть отравления и быстро устранить электролитные нарушения. При вдыхании большого количества соединений фтора, нарушениях дыхания, попадании яда внутрь с последующей рвотой или при ожогах, достаточно тяжелых, чтобы вызвать нарушения сознания, как можно быстрее оценивают состояние дыхательных путей и обеспечивают их проходимость. Устанавливают венозный катетер. Регистрируют ЭКГ, обращая внимание на признаки гипокальциемии, гипомагниемии и гиперкалиемии, затем налаживают мониторинг ЭКГ. Быстрое определение уровней электролитов в плазме в сочетании с данными ЭКГ помогает подобрать инфузионную терапию.

Кожу промывают большим количеством воды, чтобы предотвратить всасывание плавиковой кислоты.

Ожоги кожи

Поскольку ожоги от плавиковой кислоты крайне болезненны, показаны анальгетики. Кроме того, на пораженный участок кожи наносят гель, содержащий кальций. Его готовят, смешав 3,5 г порошка глюко-

ната кальция со 140 г стерильного увлажняющего средства на водной основе либо добавив 25 мл 10% раствора глюконата кальция к 75 мл такого средства. В отсутствие глюконата можно использовать хлорид или карбонат кальция в тех же количествах. Кальций связывает ионы фтора, снижая их местное и системное токсическое действие.

Если боль не уменьшается через несколько минут после нанесения геля, показано внутрикожное введение глюконата кальция. Предпочтительно начинать с дистальной точки ожоговой поверхности и вводить не более 0,5 мл/см^2 5% раствора. К сожалению, этот метод не всегда применим при поражениях подушечек пальцев, так как ввести достаточный объем раствора в них часто не получается.

При более обширных ожогах, поражениях подушечек пальцев или таких участков, где ввести препарат внутрикожно нельзя, показано введение глюконата кальция в артерию, снабжающую пораженный участок (обычно лучевую или плечевую артерию). Если введение катетера затруднено или не удается добиться четкой записи кривой АД, проводят ангиографию для подтверждения того, что катетер установлен правильно. Обычно 10 мл 10% раствора глюконата кальция смешивают с 40 мл 5% глюкозы либо физиологического раствора и вводят на протяжении 4 ч. Если боль не уменьшается, процедуру повторяют несколько раз.

Применяют также в/в введение глюконата кальция (например, 25 мл 2,5% раствора) по типу внутривенной регионарной анестезии (анестезии по Биру). В одном случае действие препарата длилось 5 ч и не сопровождалось побочными эффектами. Хотя этот метод применяется мало, он может быть особенно ценным в тех случаях, когда внутриартериальное введение затруднено. Чтобы рекомендовать внутривенную регионарную анестезию с кальцием для широкого применения, нужны дальнейшие исследования. Важно подчеркнуть, что хлорид кальция при всех описанных здесь методиках применять нельзя, так как он может вызвать тяжелый некроз тканей.

При ожогах плавиковой кислотой во всех случаях показаны специализированное наблюдение и уход за раной.

Поражение органов дыхания

При симптомах поражения органов дыхания используют распылитель ингаляционных растворов, с помощью которого вводят 4 мл 2,5% глюконата кальция.

Прием внутрь

Удаление плавиковой кислоты из ЖКТ — сложная задача. С одной стороны, установка назогастрального зонда чревата перфорацией пищевода или желудка, с другой — быстрое удаление желудочного содержимого может спасти жизнь пострадавшего. Поэтому, если не было интенсивной рвоты, показано промывание желудка через назогастральный зонд. Процедуру проводят крайне осторожно: если не обеспечена

должная защита, возможны ожоги кожи или поражение органов дыхания у врачей. Чтобы предотвратить проникновение плавиковой кислоты в организм и обеспечить связывание ионов фтора, как можно скорее назначают внутрь растворы солей кальция или магния. Согласно экспериментальным данным, кальций в большей степени, чем магний, снижает биодоступность фтора. Можно назначить цитрат магния, сульфат магния или раствор любой из солей кальция.

Ожоги глаз

При попадании плавиковой кислоты в глаза каждый глаз промывают 1 л физиологического раствора, раствора Рингера с лактатом или воды. Повторные или слишком длительные промывания, видимо, ухудшают результаты лечения. После стабилизации состояния необходимы консультация офтальмолога и всестороннее офтальмологическое обследование. Некоторые авторы рекомендуют назначать глазные капли с глюконатом кальция (1%), но этот метод недостаточно изучен и официально не рекомендован.

Системное действие

Если клинические данные указывают на тяжелое общее отравление, немедленно вводят в/в кальций или магний. Из-за осложнений, связанных с попаданием хлорида кальция в окружающие ткани, предпочтительнее глюконат кальция. При тяжелом отравлении количество вводимого кальция может измеряться многими граммами. Магний взрослым вводят в дозе 20 мл 20% раствора (что составляет 4 г соли) в течение 20 мин. Одновременно с этим принимают меры, направленные на снижение всасывания соединений фтора через кожу или из ЖКТ. При гиперкалиемии назначают бикарбонат натрия, глюкозу и инсулин. В ходе лечения руководствуются данными ЭКГ и результатами измерения уровней электролитов в плазме.

Поскольку ионы фтора выводятся почками, при тяжелых отравлениях плавиковой кислотой и сниженной функции почек может быть показан гемодиализ. Описано несколько случаев успешного выведения фтора путем гемодиализа; в одном из них применялся непрерывный веновенозный гемодиализ. Поскольку скорость элиминации фтора при этом мало отличалась от скорости выведения нормально функционирующими почками, неясно, имеет ли смысл проводить гемодиализ при ненарушенной функции почек.

Антиаритмические препараты хинидин и амиодарон оказались эффективными при отравлениях плавиковой кислотой в испытаниях на животных, но у человека эти результаты не подтвердились. Нужны дальнейшие исследования, прежде чем можно будет рекомендовать к применению какое-либо из антиаритмических средств.

Глава А27

Кальций



Кальций необходим для деятельности сердца, гладких мышц сосудов, костной и нервной системы. Он играет важную роль в ферментативных реакциях, медиаторной передаче и поддержании целости клеточных мембран. Кальций применяется при многих отравлениях, причем дозы и способ введения препаратов кальция при разных отравлениях могут быть различными.

Применение при передозировке антагонистов кальция

Существует несколько механизмов переноса кальция в клетки. Антагонисты кальция, выпускаемые в США, блокируют лишь медленные кальциевые каналы L-типа в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках. Поскольку эти препараты не действуют на хемочувствительные кальциевые каналы и не влияют на высвобождение кальция из внутриклеточных депо, уровень кальция в плазме остается нормальным не только при их терапевтических дозах, но и при передозировке.

Кальций при в/в введении в обычных дозах повышает сердечный выброс, увеличивая сократимость миокарда. На ЧСС и проводимость миокарда он действует в высоких дозах. Кальций назначают при передозировке антагонистов кальция, сопровождаемой клиническими проявлениями. Однако в наиболее тяжелых случаях этого недостаточно и требуются дополнительные меры.

Точные дозы кальция, необходимые при передозировке антагонистов кальция, неизвестны. Обычно взрослым вводят в/в 3 г глюконата кальция (30 мл 10% раствора) либо 1 г хлорида кальция (10 мл 10% раствора). При необходимости введение повторяют каждые несколько минут. Известен случай, когда взрослому за 28 мин ввели 12,5 г глюконата кальция. Многие специалисты успешно вводили 18—30 г глюконата кальция струйно либо путем непрерывной инфузии без каких-либо побочных эффектов. Детям глюконат кальция назначают в дозе 60 мг/кг (0,6 мл/кг 10% раствора); при необходимости дозу можно увеличить до взрослой.

Введение кальция при отравлении сердечными гликозидами может привести к смерти. При сочетанной передозировке сердечных гликозидов и антагонистов кальция немедленно вводят Fab-фрагменты антител к дигоксину. После этого можно назначать кальций.

Применение при отравлении этиленгликолем

При отравлении этиленгликолем (гл. 103) образуется щавелевая кислота, которая реагирует с кальцием и затем осаждается в почках, мозге и

других органах. При этом развивается выраженная гипокальциемия. Назначают кальций в/в в дозах, приведенных выше; количество введений определяют исходя из состояния больного и результатов частых измерений концентрации кальция в плазме.

Применение при отравлении плавиковой кислотой, фторидами и гидрофторидами

Растворимые фториды и гидрофториды (например, натрия, калия и аммония) столь же ядовиты, сколь плавиковая кислота, и отравление ими требует соответствующего лечения. Плавиковая кислота может вызвать тяжелые ожоги и смертельное отравление. При отравлении плавиковой кислотой применяют глюконат кальция, местно для лечения ожогов кожи и в/в для борьбы с гипокальциемией. В опытах на животных показано, что если вызванный концентрированной плавиковой кислотой ожог тут же промыть водой, а затем нанести на него 2,5% гель глюконата кальция, площадь ожога сильно сократится. В отсутствие готового геля его можно сделать самим из таблеток карбоната кальция или порошка либо раствора глюконата кальция и какого-либо геля на водной основе (смешивают 3,5 г порошка или 25 мл 10% раствора глюконата кальция либо 10 г карбоната кальция со 140 г геля). При умеренных или тяжелых ожогах пальцев и кистей рук (обычно если концентрация плавиковой кислоты превышает 10%) более эффективным может оказаться внутриартериальное введение кальция. Для этого 10 мл 10% глюконата кальция смешивают с 40—50 мл 5% глюкозы и вводят в артерию, снабжающую пораженный участок, на протяжении 4 ч. При необходимости процедуру можно повторять. При вдыхании соединений фтора проводят ингаляции 2,5% глюконата кальция с помощью распылителя. Для этого смешивают 1,5 мл 10% глюконата кальция с 4,5 мл стерильной воды.

Известны случаи смерти от гипокальциемии, вызванной попаданием плавиковой кислоты на кожу, в ЖКТ или после вдыхания ее паров. Чтобы максимально обеспечить организм кальцием, могут потребоваться одновременно в/в введение, прием внутрь, ингаляции и местная обработка ожогов. Важно также не пропустить часто развивающиеся гипомагниемию и гиперкалиемию.

Применение при отравлении фосфатами

Неумеренный прием фосфатов внутрь или слишком частые клизмы с фосфатами могут привести к тяжелой гипокальциемии, гиперфосфатемии и гиперкалиемии, иногда опасным для жизни. При опасной для жизни гипокальциемии вводят препараты кальция в/в.

Применение при гипермагниемии

Гипермагниемия оказывает как прямое, так и непрямое (путем блокады нервно-мышечного проведения) угнетающее действие на сократи-

мость скелетных мышц, что приводит к утрате рефлексов и параличу. Кальций в этом случае является антагонистом магния. Его вводят в/в по описанной выше схеме.

Применение при гиперкалиемии

Кальций снижает (по абсолютной величине) критический уровень деполяризации возбудимых клеток, тем самым снижая их возбудимость. Это нейтрализует повышенную возбудимость клеток при умеренной гиперкалиемии.

Применение при передозировке β-адреноблокаторов

Отрицательное инотропное и лузитропное (на скорость диастолического расслабления) действие β-адреноблокаторов обусловлено снижением транспорта кальция в саркоплазму и из нее. У собак кальций при передозировке пропранолола повышал среднее АД, максимальную скорость нарастания давления в левом желудочке и ОПСС, но не устранял брадикардию и расширение комплекса QRS. Есть данные и об эффективности кальция при передозировке β-адреноблокаторов у человека.

Применение при укусах паука черная вдова

Укусы пауков рода Latrodectus (например, черной вдовы) вызывают сильную боль в области живота или спины. Под действием содержащегося в яде токсина происходит повышение концентрации кальция в пресинаптических окончаниях и высвобождение медиаторов, в частности норадреналина и ацетилхолина. Хотя при укусах черной вдовы часто рекомендуют назначать кальций, в одном крупном ретроспективном исследовании эта мера лишь в редких случаях в достаточной степени смягчала боль: за единственным исключением, всем пострадавшим потребовались также опиоиды. Судя по большинству исследований, при укусах черной вдовы применение кальция нецелесообразно.

Побочные эффекты, форма выпуска, способ применения и дозы

При гиперкальциемии возможны тошнота, рвота, запор, артериальная гипертония (если нет снижения ОЦК), полиурия, полидипсия, когнитивные нарушения, гипорефлексия, кома и повышенная чувствительность к сердечным гликозидам. Как правило, при введении кальция до клинически выраженной гиперкальциемии не доходит. Однако при определенных обстоятельствах (например, при тяжелой передозировке антагонистов кальция) можно по жизненным показаниям допустить появление некоторых из этих симптомов.

Чаще всего применяют хлорид и глюконат кальция (табл. А27.1). Хлорид кальция оказывает закисляющее действие и сильно раздражает

Таблица А27.1. Соли кальция для в/в введения

	Глюконат кальция	**Хлорид кальция ($CaCl_2$)**
10% раствор	10 мл = 1 г глюконата кальция 1 мл = 0,45 мэкв Ca^{2+}	10 мл = 1 г $CaCl_2$ 1 мл = 1,36 мэкв Ca^{2+}
Доза для взрослых	3 г (30 мл 10% раствора) При необходимости повторять каждые несколько минут	1 г (10 мл 10% раствора) При необходимости повторять каждые несколько минут
Доза для детей (не должна превышать дозу для взрослых)	60 мг/кг (0,6 мл/кг 10% раствора) вводят в/в медленно струйно: в течение 10—20 с при остановке кровообращения, в течение 5—10 мин при нормальной гемодинамике. При необходимости повторять каждые несколько минут	20 мг/кг (0,2 мл/кг 10% раствора) вводят в/в медленно струйно: в течение 10—20 с при остановке кровообращения, в течение 5—10 мин при нормальной гемодинамике. При необходимости повторять каждые несколько минут

ткани. Его нельзя вводить в/м, п/к или периваскулярно. Поэтому практически всегда применяют глюконат кальция. Эквивалентные дозы хлорида и глюконата кальция дают одинаковую сывороточную концентрацию свободного кальция и сопровождаются одинаковыми изменениями показателей гемодинамики.

Вводить кальций в/в нужно медленно, взрослым не быстрее 1,8 мэкв/мин, что соответствует одной ампуле (10 мл) хлорида кальция за 10 мин. При более быстром введении возможны вазодилатация, артериальная гипотония, брадикардия, аритмии, обморок и остановка кровообращения.

Глава 102
Углеводороды

Продукты перегонки нефти применяются повсеместно, в том числе в быту: в качестве растворителей для красок, в составе лаков для мебели, в масляных лампах, как смазочные материалы (табл. 102.1). К углеводородам относят весьма разнородные химически соединения. В этой главе основное внимание уделено общим токсическим свойствам углеводородов. Рассматриваются также некоторые отдельные углеводороды, обладающие особыми токсическими эффектами.

Химические свойства

Углеводородами называются органические соединения, состоящие из атомов углерода и водорода. Обычно они содержат от 1 до 60 атомов углерода. К углеводородам относятся продукты растительного (хвойные масла, растительные масла) и животного (рыбий жир) происхождения, природный газ, нефть и деготь. Углеводороды делятся на два основных класса — *алифатические* (с прямыми или разветвленными цепями) и *циклические* (с кольцевидной структурой), причем в каждом есть свои подклассы. К *растворителям* относят разнообразные химические соединения и смеси соединений, используемые для растворения других

Таблица 102.1. Бытовые средства, содержащие углеводороды

Бензин	Моторные масла
Вазелин	Парафин
Горючее для отопления дома	Пасты для полировки автомобилей
Детские масла	Пятновыводители
Жидкие припои	Растворители
Жидкости для заправки зажигалок	Разбавители для красок
Жидкости для удаления лака	Рыбий жир
Керосин	Скипидар
Клеи	Слабительные средства
Корректирующие жидкости	Средства для смывания красок
Лаки	Средства для удаления полировки с мебели
Лаки для мебели	Средства от моли
Лигроин	Тяжелый керосин
Мастики	Уайт-спирит
Минеральное масло	Хвойные масла
Минеральный воск	Чистящие средства для кухни

веществ. Некоторые из них (уайт-спирит, лигроин) представляют собой смеси углеводородов, относящиеся к одной и той же фракции, полученной при перегонке нефти.

Физические свойства углеводородов зависят от числа атомов углерода и структуры молекулы (табл. 102.2). Незамещенные алифатические углеводороды, содержащие от 1 до 4 атомов углерода, при комнатной температуре находятся в газообразном состоянии, содержащие 5—19 атомов углерода — в жидком, а молекулы с более длинными углеродными цепями обычно представляют собой смолы или твердые вещества. Большинство коммерческих продуктов на основе углеводородов представляют собой смеси с непостоянным составом: например, бензин содержит алканы, алкены, нафтены и ароматические углеводороды, в основном с 5—10 атомами углерода. Большинство марок бензина содержат до восьми разных фракций; в рыночных сортах бензина можно обнаружить более 1500 отдельных соединений.

Таблица 102.2. Физические свойства наиболее распространенных углеводородов

Вещество	Число атомов углерода или формула	Применение	Температура кипения, °C	Вязкость, универсальные секунды Сейболта[a]
Алифатические				
Бензин	4—10	Автомобильное топливо	30—120	30
Лигроин	8—12	Жидкость для разжигания костра	100—200	29
Керосин	5—15	Горючее для отопления	200—300	35
Скипидар	$C_{10}H_{16}$	Разбавитель для красок	155	33
Уайт-спирит	9—12	Разбавитель для красок и лаков	110—200	30—35
Тяжелый керосин	13—17	Лак для мебели	300—500	30—35
Мазут	20—45	Средство для отопления	325—540	> 450
Ароматические				
Бензол	C_6H_6	Растворитель, химический реагент, добавка к бензину	80	31
Толуол	C_7H_8	Растворитель, основа для аэрозольных красок	111	28
Ксилол	C_8H_{10}	Растворитель, разбавитель для красок, химический реагент	144 (*о*-ксилол) 139 (*м*-ксилол) 138 (*п*-ксилол)	28

Таблица 102.2 (окончание). Физические свойства наиболее распространенных углеводородов

Вещество	Число атомов углерода или формула	Применение	Температура кипения, °С	Вязкость, универсальные секунды Сейболта[a]
Галогензамещенные				
Метиленхлорид	CH_2Cl_2	Растворитель, средство для смывания красок, пропеллент в аэрозольных баллонах	40	27
Четыреххлористый углерод	CCl_4	Растворитель, пропеллент в аэрозольных баллонах, хладагент	77	30
Трихлорэтилен	$HClC{=}CCl_2$	Средство для обезжиривания, пятновыводитель	87	27
Тетрахлорэтилен	$Cl_2C{=}CCl_2$	Средство для химической чистки, реагент для химического синтеза	121	28

[a] Для лигроина, ксилола, метиленхлорида, четыреххлористого углерода, трихлорэтилена, тетрахлорэтилена и толуола данных по кинематической вязкости в универсальных секундах Сейболта нет. Она рассчитывалась исходя из абсолютной вязкости (в сантипуазах) либо кинематической вязкости в сантистоксах: вязкость в сантистоксах равна отношению вязкости в сантипуазах на плотность жидкости при 20°С, а вязкость в универсальных секундах Сейболта приближенно рассчитывалась исходя из вязкости в сантистоксах, согласно уравнению: $y = 3{,}2533x + 26{,}08$ ($R^2 = 0{,}9998$). Абсолютная вязкость для лигроина принята равной вязкости бутилбензола. Абсолютная вязкость для ксилола представляет собой среднее для *о*-, *м*- и *п*-ксилола.

Историческая справка. Эпидемиология

Сегодня основным промышленным источником углеводородов служит перегонка нефти. Риску отравления углеводородами особенно подвержены работники нефтехимической промышленности, предприятий по производству пластмасс и каучука, печатники, сотрудники химических лабораторий, художники и лица, занятые на переработке токсичных отходов. В то же время отравления углеводородами возможны на самых разных видах производства и даже в быту. По данным Управления охраны труда США, почти 238 000 работающих американцев ежегодно подвергаются воздействию высоких концентраций одного только бензола. Риск отравления углеводородами повышен у трех групп населения: это дети (отравления обычно неумышленные и чаще всего — в результате приема внутрь); лица, контактирующие с углеводородами на производстве (чаще всего попадание на кожу и вдыхание); подростки или молодые взрослые, вдыхающие пары летучих углеводородов в качестве наркотиков.

Фармакодинамика

При остром отравлении, вызванном вдыханием летучих углеводородов, отмечается прежде всего угнетение сознания. Действие этих веществ на ЦНС сходно с действием ингаляционных анестетиков (гл. 65). Концентрация такого анестетика, которая в 50% случаев приводит к утрате болевой чувствительности, называется минимальной альвеолярной концентрацией (МАК). Из всех физико-химических свойств ингаляционных анестетиков с их способностью подавлять болевую чувствительность сильнее всего коррелирует их липофильность. Согласно выдвинутой более ста лет тому назад теории Мейера—Овертона, анестетик растворяется в мембранных липидах клеток ЦНС, приводя к угнетению передачи нервных импульсов. По крайней мере, некоторые углеводороды действуют также на специфические рецепторы нервных клеток. Так, толуол и 1,1,1-трихлорэтан увеличивают активацию глициновых рецепторов. Толуол подавляет также активацию глутаматных NMDA-рецепторов.

Фармакокинетика

Большинство летучих углеводородов попадают в организм главным образом через органы дыхания. Данных по фармакокинетике у человека для большинства углеводородов нет, поэтому приходится ориентироваться на исследования у животных. Разные углеводороды по-разному, в зависимости от структуры и физико-химических свойств, всасываются при попадании внутрь, вдыхании и при контакте с кожей. Судить о скорости и степени всасывания углеводородов и об их распределении в организме можно по коэффициентам распределения углеводородов. Так, чем больше коэффициент распределения между липидной и водной фазами, тем быстрее будет скорость проникновения и накопление вещества в жировой ткани и мембранах. Коэффициент распределения кровь/газовая смесь характеризует поглощение углеводородов легкими, а коэффициент распределения жировая ткань/кровь либо жировая ткань/газовая смесь — их распределение в организме. В табл. 102.3 приведены некоторые коэффициенты распределения для наиболее распространенных углеводородов.

Всасывание алифатических углеводородов в ЖКТ снижается с ростом их молекулярной массы: легкие углеводороды всасываются полностью, соединения с 14 атомами углерода — на 60%, с 28 атомами — на 5%, а с числом атомов углерода свыше 32 — практически не всасываются. Ароматические углеводороды, содержащие до 9 атомов углерода включительно, всасываются на 80—97%. Данных по более тяжелым ароматическим углеводородам мало. Хотя растворители часто контактируют с кожей, в большинстве случаев общее количество поступившего через кожу вещества незначительно по сравнению с общей дозой (например, при вдыхании). Однако при очень обширном контакте (например, при погружении с головой) всасывание через кожу может играть в отравлении заметную роль.

Таблица 102.3. Фармакокинетические параметры некоторых углеводородов

Вещество	Коэффициенты распределения[a]		$T_{1/2}$		Элиминация	Важнейшие метаболиты
	Кровь/газовая смесь	Жировая ткань/газовая смесь	Начальный	Конечный		
Алифатические						
Гексан	2,29[6]	159[6]	11 мин	99 мин	10—20% с выдыхаемым воздухом; метаболизируется в печени изоферментами цитохрома P450	2-гексанол, 2,5-гександион, γ-валеролактон
Парафин/гудрон	Не всасывается и не метаболизируется					
Ароматические						
Бензол	8,19	499[6]	8 ч	90 ч	12% с выдыхаемым воздухом; метаболизируется в печени до фенола	Фенол, катехол, гидрохинон и конъюгированные производные
Толуол	18,0[6]	1021[6]	4—5 ч	15—72 ч	Интенсивно поглощается и метаболизируется печенью	80% метаболизируется до бензилового спирта; 70% выводится почками в виде гиппуровой кислоты
о-Ксилол	34,9	1877[6]	30—60 мин	20—30 ч	Окисляется в печени изоферментами цитохрома P450	*о*-Толуиловая кислота, метилгиппуровая кислота

Таблица 102.3 (окончание). Фармакокинетические параметры некоторых углеводородов

Вещество	Коэффициенты распределения[а]		$T_{1/2}$		Элиминация	Важнейшие метаболиты
	Кровь/газовая смесь	Жировая ткань/газовая смесь	Начальный	Конечный		
Галогензамещенные						
Метилен-хлорид	8,94	120[б]	$T_{1/2}$ карбоксигемоглобина 13 ч	40 мин	92% в неизменном виде с выдыхаемым воздухом. При поступлении небольших доз преобладает метаболизм, высоких доз — выведение с выдыхаемым воздухом. Два пути метаболизма в печени	CO и CO_2 (под действием изофермента IIE1 цитохрома P450). CO_2, формальдегид и муравьиная кислота (под действием глутатионтрансферазы)
Четырехлористый углерод	2,73	359[б]	84—91 мин[б]	91—496 мин[б]	Метаболизируется в печени изоферментами цитохрома P450, часть (в зависимости от дозы) выводится легкими	Трихлорметильный радикал, фосген
Трихлорэтилен	8,11	554[б]	3 ч	30 ч	Метаболизируется в печени изоферментами цитохрома P450 с образованием эпоксидных производных; трихлорэтанол выводится после конъюгации с глюкуроновой кислотой	Хлоралгидрат, трихлорэтанол, трихлоруксусная кислота
1,1,1-Трихлорэтан	2,53	263[б]	44 мин	53 ч	91% с выдыхаемым воздухом; метаболизируется в печени изоферментами цитохрома P450	Трихлоруксусная кислота, трихлорэтанол
Тетрахлорэтилен	10,3	1638[б]	160 мин	33 ч	80% с выдыхаемым воздухом; метаболизируется в печени изоферментами цитохрома P450	Трихлоруксусная кислота, трихлорэтанол

[а] Коэффициент распределения жировая ткань/кровь равен отношению коэффициентов распределения жировая ткань/газовая смесь и кровь/газовая смесь.

[б] Приведены данные для крыс. Все коэффициенты определяли при 37°C.

Попав в кровь, углеводороды распределяются по тканям в зависимости от коэффициента распределения между данной тканью и кровью и кровоснабжения ткани. В табл. 102.3 приведены начальные $T_{1/2}$ для некоторых углеводородов.

Углеводороды могут выводиться из организма в неизмененном виде (например, с выдыхаемым воздухом) или превращаться в более полярные соединения, которые потом выводятся с мочой или желчью. В табл. 102.3 приведены конечные $T_{1/2}$ (при элиминации, подчиняющейся кинетике первого порядка) и метаболиты некоторых углеводородов. Иногда углеводороды метаболизируются до токсичных соединений, подробнее см. ниже.

Патофизиология

При введении углеводородов в желудок животным было показано, что если нет аспирации желудочного содержимого, то нет и токсического действия на легкие. Сейчас считается, что аспирация — основной механизм поражения легких при попадании углеводородов внутрь. Механизм поражения легких, однако, до конца не ясен. Наблюдаются интерстициальное воспаление, образование экссудата с преобладанием нейтрофилов, альвеолярный отек и кровоизлияния, гиперемия, некроз бронхов и бронхиол, тромбозы. Эти изменения, скорее всего, отражают непосредственное токсическое действие на легочную ткань, а также разрушение липидов, входящих в состав сурфактанта.

Токсическое действие углеводородов на легкие после попадания в ЖКТ зависит от нескольких факторов: физико-химических свойств конкретного углеводорода (табл. 102.2), его количества и того, была ли рвота. Вероятность аспирации зависит главным образом от вязкости, поверхностного натяжения и летучести углеводорода. Вязкость — это свойство жидкости оказывать сопротивление перемещению одних ее частей относительно других. У животных аспирация отмечалась чаще при попадании внутрь веществ с малой вязкостью (менее 60 универсальных секунд Сейболта: скипидар, бензин, лигроин). Поверхностное натяжение характеризует силу сцепления между молекулами. Эта сила влияет на сцепление жидкости с поверхностью («неспособность растекаться»). Чем ниже поверхностное натяжение, тем выше риск аспирации. Летучесть характеризует способность жидкости переходить в газообразное состояние. Большинство авторов считают, что сильнее всего с токсичностью коррелирует вязкость, хотя твердо это не установлено. Как бы то ни было, при обследовании пострадавшего надо прежде всего обратить внимание на наличие рвоты, кашля и приступов удушья.

Сообщалось о в/в и п/к инъекциях углеводородов. После в/в введения может развиться тяжелый пневмонит, клинические проявления при этом сходны с последствиями аспирации углеводородов.

Сердце

Независимо от пути попадания в организм углеводороды могут оказать кардиотоксическое действие. В первую очередь это относится к галогензамещенным углеводородам и бензолу, хотя толуол и бензин также могут вызывать аритмии. Хорошо известны случаи внезапной смерти от аритмии после вдыхания хлорзамещенных углеводородов или ароматических соединений. Как правило, внезапная смерть при этом наступает после значительной физической нагрузки. Видимо, пусковую роль играют экстрасистолы, возникающие под действием эндогенных катехоламинов на фоне изменений реполяризации (о наличии таких изменений свидетельствует удлинение интервала QTc; см. гл. 23).

ЦНС

Точный механизм угнетения ЦНС при отравлении углеводородами неясен. Заманчиво было бы предположить, что причиной такого действия является блокирование каких-либо ионных каналов (либо, наоборот, активация каналов, открывание которых приводит к торможению). Однако на сегодня нет единой теории или убедительных данных, свидетельствующих о связывании углеводородов с определенными клеточными рецепторами. При аспирации углеводородов вызванная поражением легких гипоксия может усугублять угнетение ЦНС. Длительное воздействие некоторых углеводородов в достаточно высоких дозах (например, вдыхание паров растворителей для наркотического опьянения, см. гл. 79) может приводить к необратимому повреждению ЦНС. Основным патологическим процессом при этом является дегенерация белого вещества (лейкоэнцефалопатия).

Нервы

Хорошо известны нейропатии, развивающиеся при контакте с гексаном или метилбутилкетоном на производстве. Эти нейропатии носят характер аксонопатий. Показано, что их вызывает промежуточный метаболит этих соединений 2,5-гександион. Сообщалось о нейропатиях (в том числе черепных нервов) после острого и хронического отравления трихлорэтиленом. Такие нейропатии, видимо, представляют собой миелинопатии.

Печень

Наиболее сильным гепатотоксическим действием обладают хлорзамещенные углеводороды. В большинстве случаев это действие обусловлено образованием в I фазе печеночного метаболизма химически активного промежуточного метаболита (гл. 14). Поражение печени, проявляющееся повышением активности аминотрансфераз и гепатомегалией, обычно обратимо, за исключением случаев особо тяжелых отравлений.

Кожа

Большинство углеводородных растворителей вызывают неспецифическое раздражение кожи и слизистых. Повторный, длительный контакт может привести к тому, что кожа становится сухой и потрескавшейся. По-видимому, такое действие обусловлено вымыванием липидов из рогового слоя эпидермиса.

Клиническая картина

Легкие

На поражение легких после попадания углеводородов внутрь указывают кашель, рвотные движения и удушье. Чаще всего это происходит в первые 30 мин после попадания вещества в ЖКТ и указывает на аспирацию. Могут наблюдаться влажные и сухие хрипы в легких, бронхоспазм, тахипноэ, гипоксия, кровохарканье, синдром острого повреждения легких (с кровотечением или без) и симптомы дыхательной недостаточности. Состояние зачастую ухудшается на протяжении нескольких дней, но, как правило, через 5—7 сут наступает выздоровление. Признаки пневмонита при рентгенографии выявляются иногда уже через 15 мин, но могут проявиться и через 24 ч после отравления. По результатам рентгенографии грудной клетки, проведенной сразу же после попадания углеводородов внутрь, невозможно предсказать появление инфильтратов вне зависимости от того, есть ли у пострадавшего симптомы отравления. Рентгенологические изменения часто нарастают на протяжении нескольких дней, обычно достигая максимума на 5—7-е сутки; возвращение к норме занимает несколько недель. Таким образом, рентгенологические признаки выздоровления отстают от улучшения состояния пострадавшего, сохраняясь еще несколько дней или даже недель.

Сердце

Наиболее опасные проявления кардиотоксического действия углеводородов — повышение чувствительности миокарда к катехоламинам с сопутствующими аритмиями. Описаны мерцательная аритмия и внезапная смерть от фибрилляции желудочков.

ЦНС

При остром отравлении углеводородами в результате их вдыхания или попадания внутрь иногда сначала развивается кратковременное возбуждение ЦНС. Чаще, однако, наблюдается угнетение ЦНС, иногда достаточно глубокое. В 1—3% случаев развиваются кома и эпилептические припадки. Длительное воздействие (на производстве или у наркоманов) углеводородов может вызвать хроническое психоневрологическое расстройство, клинически характеризующееся атаксией, спастичностью, дизартрией, деменцией, а морфологически — лейкоэнцефалопатией.

Нервы

Как уже говорилось, гексан и метилбутилкетон (а также, возможно, толуол) вызывают аксонопатии. Сначала симптомы возникают в дистальных отделах конечностей, затем распространяются проксимально (типичная дистальная аксональная нейропатия). Трихлорэтилен может приводить к невралгии тройничного нерва. По некоторым данным, причиной нейропатий черепных нервов могут быть продукты разложения трихлорэтилена или примеси в нем.

ЖКТ

Углеводороды раздражают слизистую ЖКТ. При их попадании внутрь часто развиваются тошнота и рвота. Как уже говорилось, при рвоте возрастает риск поражения легких.

Печень

Поражение печени возможно при отравлениях галогензамещенными углеводородами, особенно четыреххлористым углеродом. Последний при вдыхании, приеме внутрь или попадании на кожу может вызвать смертельный центролобулярный некроз. Отравление винилхлоридом может проявляться желтухой, болью в правом подреберье и энцефалопатией. Кроме того, при контакте с винилхлоридом повышается риск рака печени. Активность аминотрансфераз после прекращения контакта с отравляющим веществом обычно снижается до нормы, за исключением крайне тяжелых отравлений.

Почки

Галогензамещенные углеводороды нефротоксичны. Известны случаи ОПН и ацидоза у художников и у наркоманов, вдыхающих пары растворителей. Толуол может вызвать синдром, напоминающий почечный канальцевый ацидоз (см. ниже).

Кровь

Сообщалось о случаях гемолиза после приема углеводородов внутрь. Бензол оказывает прямое токсическое действие на костный мозг (см. ниже).

Кожа

Возможны контактный дерматит и пузыри, которые могут перейти в ожоги II и даже III степени. Тяжесть ожога зависит от длительности контакта вещества с кожей. При инъекции углеводородов в мягкие ткани развивается некроз. Возможны флегмона, абсцессы и фасциит.

Углеводороды с особым токсическим действием

Гексан

Гексан (н-гексан) — неразветвленный алифатический углеводород,

содержащий 6 атомов углерода. Он входит в состав некоторых жидкостей для очистки тормозов, резинового и других клеев, аэрозольных красок, лакокрасочных покрытий и силиконов. Нейротоксичность гексана обусловлена не им самим, а его метаболитом 2,5-гександионом. Другие углеводороды с 5, 6 и 7 атомами углерода нейротоксичностью не обладают, если только при их метаболизме не образуется 2,5-гександион (табл. 102.3).

Метиленхлорид

Метиленхлорид чаще всего встречается в жидкостях для смывания красок, а также в чистящих и обезжиривающих средствах и в составе пропеллентов в аэрозольных баллонах. Подобно другим галогензамещенным углеводородам, он способен быстро вызвать общую анестезию при вдыхании или приеме внутрь. В отличие от других углеводородов, метиленхлорид и метилендибромид метаболизируются до окиси углерода. Возможно развитие поздней, тяжелой и продолжительной карбоксигемоглобинемии (гл. 120).

Четыреххлористый углерод

Токсичность этого вещества обусловлена отщеплением хлора в ходе I фазы печеночного метаболизма. При этом образуются свободные радикалы, что приводит к перекисному окислению липидов и последующему образованию конъюгатов между белками и продуктами окисления. Ферменты I фазы печеночного метаболизма расположены в центральной зоне печеночной дольки, что является причиной центролобулярного некроза печени при отравлениях четыреххлористым углеродом (гл. 26). Гепатотоксичность обычно проявляется обратимым повышением активности аминотрансфераз с гепатомегалией или без нее.

Бензол

Бензол угнетает кроветворение и может вызывать острый гемолиз или же развитие впоследствии апластической анемии и острого миелоидного лейкоза.

Толуол

Толуол легкодоступен и часто используется наркоманами для вдыхания. Поражение ЦНС при длительном вдыхании растворителей чаще всего обусловлено именно хроническим отравлением толуолом. Длительное употребление толуола приводит к развитию синдрома, напоминающего почечный канальцевый ацидоз и сопровождающегося гиперхлоремическим метаболическим ацидозом и гипокалиемией. Последняя может быть тяжелой, тогда требуется быстрое введение калия.

Диагностика

Лабораторные и инструментальные исследования при отравлениях углеводородами должны основываться на данных об отравляющем веществе, о пути его попадания в организм и возможно более точной оценке количества. Измерять концентрации в крови отдельных углеводородов либо нет возможности, либо занимает слишком много времени, чтобы иметь практическую пользу при лечении. При оценке состояния дыхательной системы, сердца, печени, почек, ЦНС и показателей крови исходят из клинической картины. Немедленное рентгенологическое исследование показано в случае тяжелых отравлений. Высокую предсказательную ценность имеет рентгенография грудной клетки через 6 ч после отравления.

Лечение

Поскольку углеводороды — разнородная группа соединений с широким спектром токсических свойств, для успешного лечения нужно знать тип отравляющего вещества, путь его попадания в организм и количество.

При попадании большого количества углеводородов на кожу их удаление является одним из первоочередных шагов, особенно если речь идет о высокотоксичных соединениях. Просто водой смыть их в большинстве случаев сложно, но если быстро вымыть кожу водой с мылом, этого может быть достаточно. Промывание желудка обычно пользы не приносит, а в случае отравления токсичными для легких углеводородами может даже оказаться вредным. Однако при угрозе тяжелого общего отравления (например, если углеводород является растворителем для сильнодействующего отравляющего вещества) промывание желудка приходится проводить (табл. 102.4). Активированный уголь незначительно уменьшает всасывание углеводородов в ЖКТ, а кроме того, может вызвать растяжение желудка, спровоцировать рвоту и аспирацию желудочного содержимого. Его применение оправдано лишь при тяжелых смешанных отравлениях.

Патологическая аускультативная картина в легких, лихорадка, лейкоцитоз и патологические изменения при рентгенологическом исследовании легких могут быть первыми проявлениями как бактериальной пневмонии, так и пневмонита, вызванного углеводородами. Вопрос о применении антибиотиков сложен. Эти препараты часто назначают при пневмоните, несмотря на то что экспериментальных данных, говорящих об их эффективности, нет. В идеале антибиотики должны назначаться по результатам посева мокроты. В опытах на животных и в двух контролируемых клинических испытаниях не было получено доказательств эффективности глюкокортикоидов. Нет данных и в пользу широкого применения сурфактанта.

Нарушения дыхания, требующие ИВЛ, могут сопровождаться выраженной неравномерностью вентиляционно-перфузионного отноше-

Таблица 102.4. Удаление желудочного содержимого при попадании внутрь углеводородов

Противопоказания
• Самопроизвольная рвота
• Симптомов отравления вплоть до момента осмотра не было
Показания
• Углеводороды и содержащие углеводороды продукты бытовой химии, обладающие выраженным системным токсическим действием
Камфора
Галогензамещенные углеводороды
Ароматические углеводороды
Продукты бытовой химии, содержащие углеводороды и металлы
Продукты бытовой химии, содержащие углеводороды и пестициды

ния. В таких случаях бывает показана ИВЛ с ПДКВ. Однако при этом может потребоваться очень высокое ПДКВ, что увеличивает риск баротравмы. По-видимому, при неэффективности ИВЛ может оказаться действенной экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Борьба с аритмиями при отравлении углеводородами включает устранение электролитных и кислотно-щелочных нарушений (например, гипокалиемии и ацидоза при отравлении толуолом), гипоксемии, артериальной гипотонии и гипотермии. Особую сложность представляет ведение больных с фибрилляцией желудочков, поскольку обычно реанимационные мероприятия в этом случае включают введение адреналина. Если установлено, что аритмии обусловлены повышением чувствительности миокарда к катехоламинам (эффект, характерный для действия ряда углеводородов; см. выше), адреналин и другие катехоламины противопоказаны. В таких случаях успешно применяют лидокаин и β-адреноблокаторы.

В прошлом при попадании углеводородов в ЖКТ пострадавших обычно госпитализировали, опасаясь возможного замедленного развития симптомов и ухудшения состояния. Современные наблюдения говорят о том, что если спустя 6 ч симптомов отравления нет и результаты рентгенологического исследования грудной клетки нормальные, риск ухудшения состояния крайне мал. При наличии симптомов и в большинстве случаев умышленного приема углеводородов внутрь необходима госпитализация. Если симптомов нет, но рентгенологические данные указывают на пневмонит, тактика ведения больного индивидуальна.

Глава 103

Токсичные спирты

Химические свойства

Спирты — это производные углеводородов, содержащие гидроксильную группу (OH). Токсичными принято называть спирты, отличные от этанола. Из этих спиртов чаще всего отравления вызывают метанол, этиленгликоль и изопропиловый спирт. Первичные спирты, например метанол и этанол, содержат гидроксильную группу на конце молекулы, а у вторичных, например изопропилового спирта, она находится внутри углеродной цепи. Эфиры гликолей (двухатомных, то есть содержащих две гидроксильные группы спиртов) — соединения, где водород в одной или обеих гидроксильных группах замещен углеводородным радикалом (образуется структура вида $R_1O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}OR_2$ или $R_1O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}OH$).

Историческая справка. Эпидемиология

Метанол содержится в топливе для авиамоделей, автомобильных стеклоомывающих жидкостях, топливе для кухонных плит, чернилах для копировальных устройств, духах и в сушильном газе, применяющемся для устранения гидратообразования в газопроводах. Он используется также как растворитель — сам по себе или в виде примеси к денатурированному спирту. Большинство отравлений метанолом в США вызвано приемом внутрь одного из перечисленных продуктов химической промышленности, а более 60%, согласно одному обзору, приходятся на стеклоомывающие жидкости. Редкие массовые отравления обусловлены попаданием метанола в алкогольные напитки. Изопропиловый спирт используется главным образом как дезинфицирующее средство, обычно в виде 70% раствора. Этиленгликоль широко применяется как антифриз. Эфиры гликолей стали причиной нескольких случаев массовых отравлений в XX веке, после того как пропиленгликоль в качестве растворителя для лекарственных средств был замещен диэтиленгликолем. Первое массовое отравление раствором сульфаниламида в диэтиленгликоле произошло в США, затем последовали случаи массовых отравлений в Индии, Нигерии, Бангладеше, на Гаити и (самый последний) в Панаме.

Фармакокинетика

Попав в ЖКТ, спирты быстро всасываются, но не обладают 100% биодоступностью, так как метаболизируются алкогольдегидрогеназой в

желудке и при первом прохождении через печень. Метанол может в значительных количествах всасываться при вдыхании. Этиленгликоль и эфиры гликолей — соединения малолетучие, их вдыхание к отравлению не приводит. Большинство спиртов до некоторой степени всасываются через кожу — изопропиловый спирт, метанол и эфиры гликолей намного лучше этиленгликоля. После всасывания спирты быстро распределяются во всем объеме жидкости организма.

Без врачебного вмешательства элиминация токсичных спиртов происходит главным образом путем метаболизма с участием алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы (рис. 103.1, 103.2 и 103.3; на этих рисунках показаны также дополнительные, менее значимые пути метаболизма метанола и этиленгликоля). Метанол и этиленгликоль могут выводиться также в неизмененном виде. Этиленгликоль медленно выводится почками, $T_{1/2}$ при нормальной функции почек составляет примерно 11—18 ч. Метанол элиминируется почками в незначительной степени и намного медленнее этиленгликоля выводится с выдыхаемым воздухом ($T_{1/2}$ 30—54 ч).



Рисунок 103.1. Основные пути метаболизма метанола. Метаболический ацидоз повышает токсичность, сдвигая равновесие в сторону муравьиной кислоты.

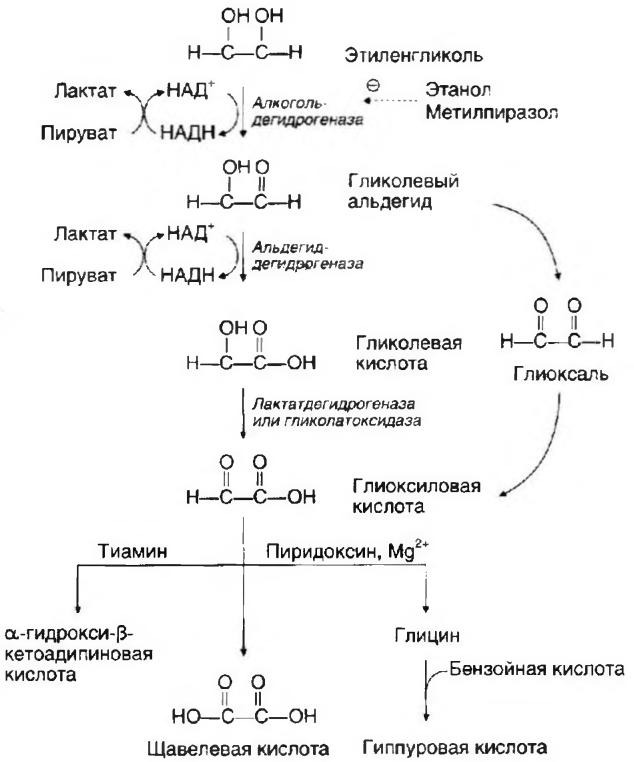


Рисунок 103.2. Пути метаболизма этиленгликоля. Тиамин и пиридоксин ускоряют образование нетоксичных метаболитов.

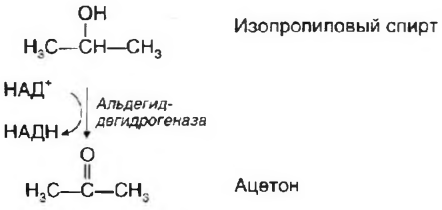


Рисунок 103.3. Метаболизм изопропилового спирта.

Патофизиология и клиническая картина

Влияние на ЦНС

В определенных дозах все спирты могут вызвать опьянение. Эта способность выше у спиртов с более высоким молекулярным весом (на-

пример, убывает в ряду изопропиловый спирт > этиленгликоль > этанол > метанол). Отсутствие видимого опьянения не исключает прием токсичного спирта.

Метаболический ацидоз

Метаболический ацидоз с увеличенным анионным интервалом — характерный признак отравления токсичными спиртами. При отравлении метанолом ацидоз обусловлен накоплением муравьиной кислоты (некоторый вклад может вносить также лактат), а при отравлении этиленгликолем — главным образом гликолевой кислоты. Изопропиловый спирт является исключением: он метаболизируется до ацетона, то есть до кетона, который не может превращаться в кислоту.

Влияние на отдельные органы

Метанол вызывает расстройства зрения: появление пелены перед глазами, нарушения цветового зрения, нечеткости зрения, при тяжелых отравлениях возможна полная слепота. Метаболит метанола муравьиная кислота токсична для митохондрий — она ингибирует цитохром-с-оксидазу (подобно цианидам), нарушая окислительное фосфорилирование. Нейроны базальных ядер, по-видимому, особенно чувствительны к метанолу: после отравления метанолом КТ или МРТ головного мозга, как правило, выявляет двустороннее поражение базальных ядер (особенно скорлупы и, реже, хвостатого ядра). В редких случаях при тяжелых отравлениях развиваются панкреатит, миоглобинурия и ОПН.

У этиленгликоля наиболее выраженное действие — нефротоксичность. Один из его метаболитов, щавелевая кислота, соединяется с кальцием и выпадает в виде кристаллов в почечных канальцах, что приводит к ОПН. Возможно также прямое повреждение почечных канальцев. Кроме того, развивается гипокальциемия, наблюдается удлинение интервала QT, сопровождающееся нарушениями ритма сердца, возможны поражения черепных нервов.

При отравлении изопропиловым спиртом возможен также геморрагический гастрит.

Диагностика

Концентрация спиртов

Самый надежный способ диагностики при подозрении на отравление токсичными спиртами — измерить сывороточную концентрацию метанола, этиленгликоля или изопропилового спирта. Однако большинство больничных лабораторий не делает такие анализы круглосуточно или не выполняет вообще. Если после отравления прошло много времени, исходное соединение могло уже полностью превратиться в токсичные метаболиты, а значит, концентрация самого спирта может

быть низкой или даже не определяться. При низких или неопределяемых концентрациях токсичного спирта нужно принимать во внимание анамнез и клиническую картину.

Из-за трудностей, связанных с измерением сывороточных концентраций токсичных спиртов и оценкой полученных результатов, при подозрении на отравление этими веществами используют различные косвенные показатели. Такие методы, как измерение осмотического интервала, исследование свечения мочи в ультрафиолетовом свете и обнаружение в моче кристаллов, обладают малой чувствительностью и специфичностью и существенного значения не имеют. При первичном лабораторном исследовании определяют концентрации в плазме электролитов (включая кальций), АМК и креатинина. При тяжелом состоянии пострадавшего проводят также исследование газов артериальной или венозной крови и определение уровня лактата. Следует помнить, что некоторые экспресс-анализаторы ошибочно принимают гликолевую кислоту за молочную, что ведет к ложноположительным результатам.

При подозрении на отравление токсичными спиртами важно определить сывороточную концентрацию этанола. Поскольку этанол — предпочтительный субстрат алкогольдегидрогеназы, его повышенная концентрация оказывает защитное действие. Таким образом, при повышенной концентрации этанола (особенно если она близка к 100 мг%) развитие ацидоза из-за употребления токсичного спирта в большинстве случаев маловероятно. Исключение — прием внутрь этанола через несколько часов после приема другого спирта.

Лечение

Если пострадавший находится в критическом состоянии, прежде всего обеспечивают проходимость дыхательных путей, проводят мероприятия, направленные на поддержание дыхания и стабилизацию гемодинамики. При артериальной гипотонии начинают инфузионную терапию. Удаление отравляющего вещества из ЖКТ при отравлении токсичными спиртами проводят редко, поскольку они быстро всасываются и плохо адсорбируются активированным углем.

Ингибиторы алкогольдегидрогеназы

При отравлении токсичными спиртами или подозрении на него важнейший (после реанимационных мероприятий) шаг — назначение ингибиторов алкогольдегидрогеназы. Иногда этого бывает достаточно для лечения, хотя в любом случае следует быть готовым к проведению гемодиализа.

В качестве ингибиторов алкогольдегидрогеназы могут применяться этанол либо метилпиразол (гл. А28 и А29). По эффективности они сравнимы, метилпиразол гораздо проще в применении, однако он также намного дороже этанола. Его вводят в/в, сначала в насыщающей до-

зе 15 мг/кг, затем 10 мг/кг каждые 12 ч. Через 48 ч метилпиразол начинает ускорять собственный метаболизм, поэтому дозу повышают до 15 мг/кг. Этанол назначают внутрь либо в/в с таким расчетом, чтобы сывороточная концентрация поддерживалась на уровне около 100 мг% (гл. А29).

Если анамнез указывает на вероятное отравление метанолом или этиленгликолем, проводят эмпирическое лечение до установления окончательного диагноза. Кроме того, лечение показано при ацидозе с высоким анионным интервалом без иных явных причин или при значительно повышенном осмотическом интервале. После определения сывороточной концентрации токсичного спирта лечение продолжают, пока она не снизится до 25 мг%.

Гемодиализ

При тяжелых отравлениях токсичными спиртами методом выбора является гемодиализ. При этом из крови удаляются и сами спирты, и их токсичные метаболиты, одновременно корректируются нарушения КЩР. Показания к проведению гемодиализа неоднозначны. Поражение внутренних органов или тяжелый ацидоз требуют ингибиторов алкогольдегидрогеназы и срочного гемодиализа. При отравлении этиленгликолем с незначительными симптомами и нормальной функцией почек можно обойтись только ингибиторами алкогольдегидрогеназы. Такая тактика возможна и при легких отравлениях метанолом, однако поскольку метанол на фоне ингибиторов алкогольдегидрогеназы выводится медленно, может все-таки потребоваться гемодиализ. В промежуточных случаях решение о выборе метода лечения принимается индивидуально после консультации с токсикологом и нефрологом. Иногда для выведения отравляющего вещества или его метаболитов требуется несколько курсов гемодиализа.

Изопропиловый спирт и ацетон также могут быть удалены путем гемодиализа, однако при отравлении изопропиловым спиртом этот метод почти никогда не бывает показан. Изопропиловый спирт не приводит к метаболическому ацидозу и очень редко вызывает тяжелое поражение внутренних органов, поэтому связанный с гемодиализом риск в данном случае превышает пользу.

Вспомогательные методы

Фолиевая кислота и фолинат кальция ускоряют выведение муравьиной кислоты у животных. Тиамин ускоряет превращение этиленгликоля в α-гидрокси-β-кетоадипиновую кислоту, а пиридоксин — в глицин (и далее в гиппуровую кислоту). Теоретически эти средства могут повысить эффективность лечения, но у человека их польза не доказана. Впрочем, поскольку назначение витаминов безопасно, их возможная польза, скорее всего, перевешивает риск. Дозы приведены в гл. А14.

Формиат (анион муравьиной кислоты) гораздо менее токсичен, чем недиссоциированная кислота, — возможно, потому, что у недиссоциированной кислоты гораздо выше сродство к митохондриальной цитохром-с-оксидазе. Кроме того, недиссоциированная кислота лучше проникает в ткани. Ощелачивание крови путем инфузии бикарбоната натрия сдвигает равновесие в сторону менее токсичной диссоциированной формы и повышает выведение формиата с мочой (эффект «ионной ловушки»). Кроме того, ощелачивание может быть необходимо для того, чтоб повысить pH крови до целевого уровня — выше 7,2.

Другие спирты

Пропиленгликоль

Пропиленгликоль широко применяют в качестве замены этиленгликоля в «экологически безопасных» антифризах. Его используют также как растворитель для многих лекарственных средств (например, фенитоина и лоразепама). Пропиленгликоль метаболизируется алкогольдегидрогеназой и альдегиддегидрогеназой до молочной кислоты.

Бензиловый спирт

Это вещество используется в качестве консерванта в растворах для в/в введения. У новорожденных бензиловый спирт больше не применяется, так как из-за превращения в организме в бензойную и гиппуровую кислоты вызывал у них так называемый «гаспинг-синдром» (полиорганную недостаточность, метаболический ацидоз и смерть). Подробнее см. гл. 53.

Эфиры гликолей

Диэтиленгликоль

Первыми симптомами отравления диэтиленгликолем обычно являются боль в животе, тошнота и рвота, а затем, на протяжении нескольких суток, нарастающий метаболический ацидоз, ОПН и все более глубокое угнетение сознания. При массовых отравлениях у детей отмечаются также печеночная и дыхательная недостаточность, поражение нервной системы (в том числе эпилептические припадки, неврит зрительного нерва, парестезия).

Неясно, обусловлена ли токсичность самим диэтиленгликолем или же его метаболитами. Поскольку немногочисленные данные, полученные на животных, говорят об увеличении выживаемости при использовании ингибиторов алкогольдегидрогеназы, показаны метилпиразол либо этанол. Однако в тех случаях, когда это возможно, предпочтителен срочный гемодиализ, поскольку он позволяет вывести как сам диэтиленгликоль, так и его предположительно токсичные метаболиты.

Бутоксиэтанол

Большинство случаев отравления бутоксиэтанолом (2-бутоксиэтанолом, монобутиловым эфиром этиленгликоля) приходятся на взрослых и вызваны его умышленным приемом внутрь. У детей, нечаянно проглотивших содержащее бутоксиэтанол бытовое средство для очистки стекол, последствия обычно незначительны. Видимо, у человека бутоксиэтанол не превращается в этиленгликоль, хотя данные на этот счет противоречивы. Среди симптомов острого отравления — угнетение сознания, артериальная гипотония, гемолиз, негемолитическая анемия, гематурия, гиперхлоремический метаболический ацидоз, небольшое повышение активности аминотрансфераз, ОПН и синдром острого повреждения легких.

Отчасти потому, что метаболизм и механизмы токсического действия бутоксиэтанола до конца не изучены, лечение при остром отравлении им не вполне разработано. Сообщалось об успешном применении одного только этанола, а также этанола и бикарбоната натрия на фоне гемодиализа. В настоящее время считается целесообразным назначать метилпиразол или этанол, а к гемодиализу прибегать при тяжелом ацидозе.

Глава А28

Метилпиразол



Метилпиразол — мощный конкурентный ингибитор алкогольдегидрогеназы, препятствующий превращению этиленгликоля и метанола в токсичные метаболиты. После ингибирования алкогольдегидрогеназы решение о гемодиализе зависит от того, насколько сильно пострадали органы, ответственные за элиминацию исходного вещества и его метаболитов, и какова способность организма к этой элиминации. Метилпиразол может также тормозить антабусную реакцию и уменьшать действие ряда веществ, превращение которых в токсичные метаболиты происходит при посредстве алкогольдегидрогеназы.

Фармакокинетика

У обезьян сывороточная концентрация метилпиразола 9—10 мкмоль/л (0,74—0,8 мкг/мл) достаточна, чтобы подавить превращение метанола в муравьиную кислоту. В недавнем клиническом исследовании с в/в введением метилпиразола поддерживали сывороточную концентрацию препарата выше 10 мкмоль/л. Сейчас рекомендуют вводить метилпиразол с таким расчетом, чтобы сывороточная концентрация составляла свыше 100—200 мкмоль/л, — это позволяет надежно ингибировать алкогольдегидрогеназу.

При в/в введении метилпиразола в насыщающей дозе 15 мг/кг максимальная сывороточная концентрация составляет 200—400 мкмоль/л (в среднем 342 мкмоль/л). Восемь часов спустя концентрация падает до 105 мкмоль/л. Элиминация подчиняется кинетике нулевого порядка, а скорость элиминации составляет 16 мкмоль/л/ч. При гемодиализе элиминация метилпиразола также подчиняется кинетике нулевого порядка, а $T_{1/2}$ составляет 3 ч. У здоровых добровольцев прием метилпиразола внутрь давал приблизительно те же сывороточные концентрации препарата, что и при в/в введении.

Применение при отравлении метанолом

В исследованиях на обезьянах, у которых метаболизм метанола ближе всего к таковому у человека, было доказано, что метилпиразол предотвращает накопление муравьиной кислоты. Наиболее крупное клиническое испытание включало 11 пострадавших, которым вводили метилпиразол в/в в дозах, одобренных в США. После введения препарата концентрация муравьиной кислоты снижалась, а pH возрастал.

При сывороточной концентрации 100—200 мг% метанол в отсутствие лечения элиминируется с постоянной скоростью (кинетика нулевого порядка), равной 8,5—9 мг%/ч. После введения метилпиразола

элиминация метанола начинает подчиняться кинетике первого порядка с $T_{1/2}$ около 54 ч. $T_{1/2}$ муравьиной кислоты на фоне подавления метаболизма метанола составляет 235 ± 83 мин. Таким образом, ацидоз после введения метилпиразола в большинстве случаев быстро исчезает, но уровень метанола еще долго остается повышенным.

Применение при отравлении этиленгликолем

Отдельные наблюдения говорят о том, что при назначении метилпиразола в/в или внутрь (в сочетании с гемодиализом или без него) накопление гликолевой кислоты надежно подавляется. После этого элиминация этиленгликоля зависит от функции почек. При нормальной функции почек $T_{1/2}$ этиленгликоля составляет в среднем 8,6 ч. После назначения метилпиразола этот показатель увеличивается примерно до 14—17 ч при нормальной функции почек и до 49 ч при ее нарушениях. В связи с такой относительно быстрой элиминацией гемодиализ при отравлении этиленгликолем (в отличие от отравлений метанолом) в отсутствие тяжелых осложнений и нарушения функции почек обычно не требуется.

Применение при отравлениях другими веществами и при антабусной реакции

Немногочисленные исследования на животных и отдельные клинические наблюдения говорят о том, что метилпиразол может снижать проявления интоксикации диэтиленгликолем, триэтиленгликолем и 1,3-дифтор-2-пропанолом. Применение метилпиразола при отравлениях бутоксиэтанолом не изучено, но в первые часы после отравления, пока бутоксиэтанол не превратился в бутоксиуксусную кислоту, он может быть эффективным. Изопропиловый спирт, вероятнее всего, хотя бы отчасти метаболизируется алкогольдегидрогеназой, но в этом случае метилпиразол не показан, так как его назначение замедлит превращение изопропилового спирта в ацетон.

Метилпиразол подавляет антабусную реакцию, вызванную употреблением алкоголя на фоне дисульфирама. Предварительный прием метилпиразола предотвращает также приливы и тахикардию, возникающие у некоторых японцев при приеме спиртного.

Побочные эффекты

Ретинолдегидрогеназа, превращающая ретинол в ретиналь в фоторецепторах сетчатки, является изоферментом алкогольдегидрогеназы. Исследования на нескольких видах животных говорят о том, что метилпиразол не вызывает нарушений зрения. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором здоровые добровольцы однократно принимали метилпиразол внутрь, побочных эффектов при дозах 10 и 20 мг/кг не было, а при дозе 50 мг/кг испытуемые отмечали легкую или умеренную тошноту и головокружение. По данным производителя, основанным на опросе 76 больных и 63 здоровых доброволь-

цев, наиболее частыми побочными эффектами были головная боль (12%), тошнота (11%) и головокружение (7%). Реже наблюдались флебит, сыпь, лихорадка и эозинофилия. Часто отмечалось также преходящее повышение активности аминотрансфераз. Метилпиразол не одобрен для применения у детей, хотя успешно применялся у них при отравлениях этиленгликолем и метанолом. По классификации лекарственных средств, применяемых во время беременности (ФДА), метилпиразол относится к категории С.

Способ применения и дозы

Насыщающая доза метилпиразола составляет 15 мг/кг в/в, далее вводят 4 раза по 10 мг/кг каждые 12 ч. Если через 48 ч лечение необходимо продолжать, дозу повышают до 15 мг/кг и вводят каждые 12 ч до тех пор, пока это требуется. На фоне гемодиализа нужны более высокие дозы препарата, чтобы возместить его усиленное выведение. Перед введением метилпиразол разводят в 100 мл физиологического раствора или 5% глюкозы и вводят в течение 30 мин, чтобы избежать раздражения вен и флебосклероза.

Лечение продолжают, пока сывороточная концентрация метанола или этиленгликоля не снизится ниже токсической. Хотя последняя точно не установлена, в отсутствие поражения внутренних органов или нарушений КЩР концентрации 25 мг% и ниже обычно не вызывают симптомов отравления.

Лекарственные формы

В США метилпиразол выпускается компанией «Orphan Medical». При температуре ниже 25°С содержимое ампул с препаратом загустевает. После прогревания препарат снова становится жидким, при этом его качество не снижается.

Сравнение с этанолом

Этанол уже многие годы применяют для подавления метаболизма метанола и этиленгликоля. При сывороточной концентрации этанола около 100 мг% $T_{1/2}$ метанола и этиленгликоля примерно такие же, как и при лечении метилпиразолом. Поскольку и этанол, и метилпиразол ингибируют алкогольдегидрогеназу, нет оснований полагать, что их одновременное применение повысит эффективность лечения. Этанол дешев, однако по сравнению с метилпиразолом у него много недостатков: угнетающее действие на ЦНС, затруднения с подбором дозы, трудности с в/в введением, необходимость внимательно следить за сывороточной концентрацией этанола, возможность развития гепатита, панкреатита, флебита и водно-электролитных нарушений. Дозировать метилпиразол намного легче, а следить за его сывороточной концентрацией не надо. Таким образом, метилпиразол предпочтительнее. Этанол используют лишь тогда, когда метилпиразол недоступен.

Глава А29

Этанол



Этанол — конкурентный ингибитор метаболизма веществ, являющихся субстратами алкогольдегидрогеназы. Благодаря этому он подавляет образование токсичных производных таких веществ.

Фармакодинамика

Доза этанола зависит от концентрации токсичных спиртов и их сродства к алкогольдегидрогеназе. Результаты исследований in vitro говорят о том, что сродство этого фермента к этанолу гораздо выше, чем к метанолу или этиленгликолю. У животных при молярном соотношении этанола и метанола 1:4 метаболизм метанола подавлялся почти полностью. При отравлении этиленгликолем этанола требовалось даже меньше. Большинство авторов рекомендуют поддерживать сывороточную концентрацию этанола на уровне 100 мг%. Этого достаточно при сывороточной концентрации метанола, равной 286 мг%, а этиленгликоля — свыше 546 мг%. При более высоких сывороточных концентрациях или в случаях, когда есть основания предполагать прием большого количества токсичного спирта, дозу этанола увеличивают так, чтобы молярное соотношение между ним и отравляющим веществом было не менее 1:4. Подавление метаболизма метанола и этиленгликоля препятствует образованию токсичных производных и предотвращает развитие метаболического ацидоза и симптомов отравления. После того как метаболизм отравляющего вещества подавлен с помощью этанола, оно выводится почками, с выдыхаемым воздухом либо экстракорпоральными методами.

На фоне ингибирования алкогольдегидрогеназы этанолом $T_{1/2}$ этиленгликоля при нормальной функции почек составляет 17,5 ч, что сравнимо с $T_{1/2}$ в случае применения метилпиразола (17 ч). Для метанола приводилась величина 46,5 ч, что сравнимо с $T_{1/2}$ при лечении метилпиразолом (54 ч).

Фармакокинетика, способ применения и дозы

Этанол назначают внутрь либо в/в (см. табл. А29.1 и А29.2). Хорошо переносится концентрация 20—30% при приеме внутрь и 5—10% при в/в введении. Преимущества в/в введения — полное и быстрое поступление в кровь, отсутствие симптомов со стороны ЖКТ и возможность введения пострадавшему, даже если он в бессознательном состоянии или не хочет либо не может принимать этанол внутрь. Недостатки — трудности с получением и приготовлением растворов этанола для в/в введения, гиперосмолярность раствора этанола (у 5% раствора — при-

Таблица А29.1. Введение 10% этанола в/в

Насыщающая доза[а]	**Объем, мл (в зависимости от веса)**[б]					
	10 кг	**15 кг**	**30 кг**	**50 кг**	**70 кг**	**100 кг**
0,8 г/кг 10% этанола (вводится в течение 1 ч в зависимости от переносимости)	80	120	240	400	560	800
Поддерживающая доза[в]	**Скорость инфузии, мл/ч (в зависимости от веса)**[б, г]					
	10 кг	**15 кг**	**30 кг**	**50 кг**	**70 кг**	**100 кг**
В норме						
80 мг/кг/ч	8	12	24	40	56	80
110 мг/кг/ч	11	16	33	55	77	110
130 мг/кг/ч	13	19	39	65	91	130
При алкоголизме						
150 мг/кг/ч	—	—	—	75	105	150
На фоне гемодиализа						
250 мг/кг/ч	25	38	75	125	175	250
300 мг/кг/ч	30	45	90	150	210	300
350 мг/кг/ч	35	53	105	175	245	350

[а] В 1 мл 10% раствора содержится около 100 мг этанола.

[б] В случае 5% этанола умножить указанный объем на 2.

[в] Инфузию начинают сразу же после введения насыщающей дозы. Концентрации выше 10% для в/в введения не рекомендуются. Дозы указаны исходя из отсутствия этанола до начала лечения в крови пострадавшего. Необходимо поддерживать сывороточную концентрацию этанола 100—150 мг%, за ней нужно постоянно следить, поскольку скорость метаболизма у разных людей широко варьирует. Этанол выводится при гемодиализе, и в этом случае его дозу увеличивают. Длительное введение этанола может вызвать гипогликемию.

[г] Округлено до целого числа миллилитров.

Roberts JR, Hedges J, eds: *Clinical Procedures in Emergency Medicine*. Philadelphia, WB Saunders, 1985, pp. 1073—1074.

мерно 950 мосм/л), опасность клеточной дегидратации, раздражение вен. В случае приема внутрь этанол быстро всасывается, максимальная сывороточная концентрация достигается за 1—1,5 ч. Обычно внутрь принимают 0,8 г/кг этанола в течение 20 мин.

При любом пути введения стремятся достичь сывороточной концентрации этанола около 100 мг% и поддерживать ее на этом уровне. При в/в введении насыщающую дозу вводят за 20—60 мин в зависимости от переносимости. Предпочтительнее 10%, а не 5% раствор этанола, поскольку это сокращает объем вводимой жидкости. С другой стороны, 10% раствор предпочтительнее более концентрированных, так как в этом случае меньше раздражение вен и риск флебита. Из-за высокого содержания воды в 10% растворе и его значительной гиперосмолярно-

Таблица А29.2. Назначение 20% этанола внутрь

Насыщающая доза[а]	**Объем, мл (в зависимости от веса)**					
	10 кг	**15 кг**	**30 кг**	**50 кг**	**70 кг**	**100 кг**
0,8 г/кг 20% этанола, разведенного соком, путем самостоятельного приема или через назогастральный зонд	40	60	120	200	280	400
Поддерживающая доза[б]	**Прием, мл/ч (в зависимости от веса)**[в, г]					
	10 кг	**15 кг**	**30 кг**	**50 кг**	**70 кг**	**100 кг**
В норме						
80 мг/кг/ч	4	6	12	20	28	40
110 мг/кг/ч	6	8	17	27	39	55
130 мг/кг/ч	7	10	20	33	46	66
При алкоголизме						
150 мг/кг/ч	8	11	22	38	53	75
На фоне гемодиализа						
250 мг/кг/ч	13	19	38	63	88	125
300 мг/кг/ч	15	23	46	75	105	150
350 мг/кг/ч	18	26	53	88	123	175

[а] В 1 мл 20% раствора содержится около 200 мг этанола.

[б] Концентрации выше 30% для приема внутрь не рекомендуются. Дозы указаны исходя из отсутствия этанола до начала лечения в крови пострадавшего. Необходимо поддерживать сывороточную концентрацию этанола 100—150 мг%, за ней нужно постоянно следить, поскольку скорость метаболизма у разных людей широко варьирует. Этанол выводится при гемодиализе, и в этом случае его дозу увеличивают. Длительный прием этанола может вызвать гипогликемию.

[в] Округлено до целого числа миллилитров.

[г] В случае 30% этанола умножить указанный объем на 0,66.

Roberts JR, Hedges J, eds: *Clinical Procedures in Emergency Medicine*. Philadelphia, WB Saunders, 1985, pp. 1073—1074.

сти необходимо наблюдение на предмет развития гипонатриемии. Может понадобиться дополнительная инфузия 5% глюкозы в 0,45% NaCl. Поскольку этанол быстро метаболизируется, вслед за насыщающей дозой вводят поддерживающую (см. табл. А29.1 и А29.2). При гемодиализе этанол быстро выводится, поэтому поддерживающую дозу нужно увеличить втрое и постоянно следить за сывороточной концентрацией этанола.

Независимо от пути введения скорость элиминации этанола у всех разная. Поэтому необходимы частые повторные определения сывороточной концентрации этанола; параллельно определяют уровень глюкозы крови и следят за водно-электролитным балансом. Возрастание

анионного интервала или падение концентрации бикарбоната говорят о том, что доза этанола недостаточна для ингибирования алкогольдегидрогеназы и ее нужно увеличить. При введении этанола есть риск дальнейшего угнетения ЦНС или токсического действия самого этанола (гепатита, панкреатита), гипогликемии, обезвоживания, колебаний сывороточной концентрации, а также возможных взаимодействий с лекарственными средствами, приводящих к антабусной реакции.

Лекарственные формы

Выпускается 5% раствор этанола в 5% глюкозе для в/в введения. Можно также добавить чистый этанол (стерильный) к 5% глюкозе, чтобы получить приблизительно 10% раствор. Для этого 55 мл (*не* 50 мл) чистого этанола добавляют к 500 мл 5% глюкозы до конечного объема 555 мл. Если этанол назначают внутрь, важно помнить, что градус крепости «proof», который указывается на этикетках в США, вдвое превышает процентную концентрацию: иными словами, надпись «100 proof» означает 50% этанол. Если этанола для в/в введения под рукой нет, немедленно дают пострадавшему этанол внутрь.

Сравнение с метилпиразолом

Преимуществами этанола являются его доступность для приема внутрь и дешевизна. С другой стороны, метилпиразол не угнетает ЦНС, его легче дозировать и не нужно следить за его сывороточной концентрацией. Важнейший его недостаток — метилпиразол довольно дорог, что до сих пор ограничивает его применение во многих больницах. Однако если есть возможность, то из-за приведенных выше преимуществ предпочтительнее именно метилпиразол. Этанол следует применять, только если метилпиразол недоступен.

Л. Пестициды

Глава 104

Общие сведения. Родентициды

Общие сведения

Пестициды — это вещества или смеси веществ, применяющиеся для отпугивания, уничтожения или сдерживания вредителей, а также в качестве дефолиантов, десикантов и регуляторов роста растений.

В США производство, применение и распространение пестицидов с 1947 г. регулируется Федеральным законом об инсектицидах, фунгицидах и родентицидах с внесенными впоследствии поправками. В 1970 г. Агентству по охране окружающей среды было предоставлено право применять упомянутый закон и обеспечивать его соблюдение. В настоящее время в соответствии с требованиями этого закона все пестициды должны быть зарегистрированы в Агентстве по охране окружающей среды. Они делятся на две категории: для широкого применения и для ограниченного применения (только при наличии лицензии или сертификата). Агентство по охране окружающей среды и ФДА совместно устанавливают предельно допустимые концентрации пестицидов в сельскохозяйственных и пищевых продуктах. В соответствии с поправками, внесенными в Федеральный закон об инсектицидах, фунгицидах и родентицидах в 1978 г., отдельные штаты имеют право контролировать и обеспечивать соблюдение законодательства о пестицидах. В настоящее время в некоторых штатах установлены еще более строгие требования и более низкие предельно допустимые концентрации пестицидов, чем в соответствии с указанным законом.

Имеются еще несколько законов, в соответствии с которыми Агентство по охране окружающей среды регулирует применение пестицидов: Федеральный закон о контроле содержания пестицидов в окружающей среде, Закон о сохранении и восстановлении ресурсов (1972 г.), Закон о всесторонней защите окружающей среды, компенсациях и ответственности при ее загрязнении, Закон о контроле за ядовитыми веществами, Закон о чистой воде и Закон о безопасности питьевой воды.

В соответствии с Федеральным законом об инсектицидах, фунгици-

дах и родентицидах органы власти должны стоять на страже здоровья населения. Если имеются данные о том, что пестициды представляют значительную опасность для здоровья людей, органы власти могут предпринять следующие действия: установить ограничения на контакт с пестицидами на рабочем месте; наложить ограничения на использование или применение того или иного продукта; определить допустимые концентрации остатков пестицидов в пищевых продуктах или в воде; снять тот или иной продукт с продажи или отменить его регистрацию.

В табл. 104.1 приведена классификация степеней токсичности веществ, применяемая Агентством по охране окружающей среды. В качестве критерия токсичности используется величина LD_{50}.

В этой главе мы рассмотрим отравления родентицидами. Некоторые другие вещества, используемые в составе родентицидов, рассматрива-

Таблица 104.1. Степени токсичности в соответствии с нормами Агентства по охране окружающей среды

Степень токсичности и предупредительная маркировка	LD_{50} при приеме внутрь, мг/кг	LD_{50} при контакте с кожей, мг/кг	LD_{50} при вдыхании, мг/л	Раздражение глаз	Раздражение кожи
I. Крайне опасно	< 50	1—199	0—0,049	Химический ожог. Помутнение роговицы не проходит в течение 21 сут	Химический ожог
II. Опасно	50—499	200—1999	0,05—0,49	Помутнение роговицы проходит в течение 8—21 сут, раздражение глаза не проходит в течение 7 сут	Сильное раздражение сохраняется через 3 сут
III. Осторожно	500—4999	2000—20 000	0,5—5,0	Помутнение роговицы; раздражение проходит в течение 7 сут	Умеренное раздражение через 3 сут
IV. Маркировка не нужна	> 5000	> 20 000	> 5,0	Раздражение глаза проходит в течение суток	Слабое или незначительное раздражение через 3 сут

ются в гл. 85, 96, 105—108. Об инсектицидах говорится в гл. 109 и 110. Гербициды рассматриваются в гл. 111, а фумиганты — в гл. 112.

Родентициды

Эпидемиология

В США от отравлений родентицидами чаще всего страдают дети младшего возраста. Более 85% случаев контакта с родентицидами зарегистрированы у детей младше 6 лет. Примечательно, что, несмотря на огромное количество случаев таких контактов, ежегодно регистрируется не более пяти смертей из-за отравления родентицидами. Смерть, как правило, вызывают антикоагулянты длительного действия, стрихнин и фосфид цинка.

Определение и классификация

Родентициды — это группа веществ, объединенных только одним общим свойством: они используются в настоящее время или использовались в прошлом в качестве средств от грызунов. Предлагались различные классификации родентицидов: 1) по принадлежности к органическим или неорганическим соединениям; 2) по избирательному действию на животных; 3) по характеру симптомов и времени их появления; 4) по величине LD_{50} у крыс. Эта последняя классификация приведена в табл. 104.2.

Некоторые особые причины отравления родентицидами

Отравления родентицидами все чаще возникают в связи с тем, что эти вещества, с одной стороны, широко доступны, с другой — все больше людей получают возможность ездить по всему миру. Иногда в качестве родентицидов ошибочно используются другие виды пестицидов. В других случаях покупают и применяют опасный родентицид, использующийся только в отдельных странах. Наконец, порой заново открывают высокотоксичный родентицид, применение которого было уже когда-то прекращено.

Тетрамин (тетраметилендисульфотетрамин)

В последние годы появились сообщения об отравлениях родентицидом китайского производства тетрамином. В США тетрамин не продается, а в Китае он был запрещен еще в 1984 г. В сентябре 2002 г. в одном ресторане Китая произошло трагическое событие: хозяин конкурирующего ресторана умышленно подмешал в блюда тетрамин. В результате отравились 300 человек, причем 42 из них погибли (все погибшие были школьниками). В том же году был зарегистрирован первый известный случай отравления тетрамином в США. Отравилась маленькая девочка в возрасте 1 год и 3 месяца, которая играла с белым порош-

ком, привезенным ее родителями из Китая. У ребенка развился эпилептический статус, который не устранялся лоразепамом, фенобарбиталом и пиридоксином.

Тетрамин — антагонист ГАМК, в некоторых отношениях сходный с пикротоксином. LD_{50} для тетрамина составляет 0,1—0,3 мг/кг (у мышей). Тетрамин более опасен для жизни, чем фторацетат натрия — самый токсичный пестицид, зарегистрированный ВОЗ. Даже небольшая доза тетрамина (5—10 мг/кг) может оказаться смертельной.

В Китае для лечения отравления тетрамином применялся целый ряд методов, в том числе гемосорбция на активированном угле и гемодиализ, однако ни один из этих методов не давал стойкого успеха. Антидотов нет. Видимо, тактика должна быть стандартной: удаление токсичного вещества из ЖКТ с помощью активированного угля, при необходимости обеспечение проходимости дыхательных путей, при эпилептических припадках — бензодиазепины, пропофол и миорелаксанты.

Хлоралоза

Это вещество, оказывающее угнетающее действие на ЦНС, применяется в ветеринарии для общей анестезии. У человека оказывает седативный и снотворный эффект, может вызвать миоклонию и эпилептические припадки. Обычно отравления хлоралозой не смертельны. Большинство случаев таких отравлений регистрируются в Европе. Проводят поддерживающую терапию, обеспечивают проходимость дыхательных путей, назначают активированный уголь.

Бактериологические родентициды

В некоторых странах Центральной Америки и Азии до сих пор производятся родентициды, содержащие патогенные для человека бактерии Salmonella enteritidis. В 1954 г., а потом еще раз в 1967 г. ВОЗ рекомендовала прекратить применение таких родентицидов, так как они несут угрозу здоровью людей.

Лечение при отравлении неизвестным родентицидом

В первую очередь, разумеется, необходимо обеспечить нормальное дыхание и кровообращение. Важно как можно точнее установить тип и количество попавшего внутрь родентицида.

Если сам родентицид и его упаковка не были доставлены вместе с больным, нужно послать кого-нибудь, чтобы привезти это вещество в клинику. Если на упаковке родентицида имеется этикетка и содержащуюся на ней информацию передали по телефону, нужно постараться выяснить полное наименование препарата, а не только его торговое название: производители часто используют одинаковые названия для разных веществ.

На сегодняшний день не известно ни одного родентицида, при отравлении которым было бы противопоказано промывание желудка, назначение активированного угля и слабительных средств сразу после приема, пока еще не появились признаки интоксикации (хотя эти меры и не всегда эффективны). Если же симптоматика уже появилась, то все эти меры назначают индивидуально в зависимости от родентицида и состояния пострадавшего.

Пока не выяснено, какой именно родентицид вызвал отравление, пострадавшего надо тщательно осмотреть. При этом следует особенно тщательно искать характерные признаки отравления определенным родентицидом (табл. 104.2). Если такие признаки найдены, при необходимости применяют специфические антидоты.

Если точно установить природу родентицида не удалось, можно ориентироваться на некоторые косвенные лабораторные и инструментальные показатели. Определение МНО, а также числа эритроцитов и средней концентрации гемоглобина в эритроците (отношения концентрации гемоглобина к гематокриту) помогает в диагностике и лечении отравлений антикоагулянтами (следует помнить, что при однократном остром отравлении общий анализ крови и МНО информативны лишь по прошествии 48 ч). Определение содержания глюкозы, калия и бикарбоната в сыворотке позволяют выявить гипергликемию и кетоацидоз, характерные для вызванного вакором сахарного диабета, а повышенная концентрация кальция в сыворотке указывает на отравление холекальциферолом. Повышение активности печеночных ферментов, содержания АМК или креатинина указывает на отравление родентицидом, вызывающим повреждение почек или печени (например, фосфидом цинка, желтым фосфором, холекальциферолом). В сопроводительных документах к отправленным в токсикологическую лабораторию образцам мочи (50 мл) и крови указывают, что эти образцы следует сохранить для возможного анализа на содержание тяжелых металлов, особенно если у больного есть рвота. При соответствующем анамнезе и клинической картине можно взять дополнительные анализы для определения конкретного родентицида (например, таллия или стрихнина). Повышенная сывороточная концентрация дигоксина или характерные для гликозидной интоксикации изменения на ЭКГ (гл. 62) указывают на отравление морским луком. Некоторые сравнительно редкие родентициды рентгеноконтрастны, и при подозрении на отравление ими может быть полезна рентгенография груди и живота.

Если после 4—6 ч наблюдения у пострадавшего не появилось никаких симптомов, то скорее всего он принял антикоагулянт или какой-нибудь нетоксичный родентицид. Если пострадавший психически стабилен и не представляет угрозы для себя и окружающих, его можно выписать.

Таблица 104.2. Отравления родентицидами

Родентицид	Физические свойства, форма выпуска	Механизм действия	Предполагаемая смертельная доза	Клиническая картина	Начало	Лечение[а]
Предупредительная маркировка для высокой степени токсичности: КРАЙНЕ ОПАСНО (LD_{50} при приеме внутрь < 50 мг/кг[б])						
Таллий (гл. 96)	Белое кристаллическое вещество без вкуса и запаха	Связывается с сульфгидрильными группами на мембранах митохондрий, нарушая окислительное фосфорилирование	14 мг/кг	Отсутствие аппетита, боль в животе, понос, болезненная нейропатия, спутанность сознания, кома, эпилептические припадки, алопеция (в отдаленном периоде), поперечные белые полоски на ногтях	Острое появление желудочно-кишечных симптомов, другие симптомы — через 12—14 ч	Активированный уголь, берлинская лазурь
Фторацетат натрия (гл. 106)	Белое кристаллическое вещество без вкуса и запаха, растворимое в воде	Превращается во фторцитрат, подавляющий реакции цикла Кребса	3—7 мг/кг	Эпилептические припадки, кома, тахикардия, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, изменения сегмента ST и зубца T, рабдомиолиз	0,5—20 ч	Экспериментальные методы (см. гл. 106)
Фторацетамид (гл. 106)	То же, что для фторацетата натрия	То же, что для фторацетата натрия	13—14 мг/кг	То же, что для фторацетата натрия	То же, что для фторацетата натрия	То же, что для фторацетата натрия

Таблица 104.2 (продолжение). Отравления родентицидами

Родентицид	Физические свойства, форма выпуска	Механизм действия	Предполагаемая смертельная доза	Клиническая картина	Начало	Лечение[а]
Стрихнин (гл. 108)	Горький вкус	Блокатор глициновых рецепторов мотонейронов спинного мозга	У детей: 15 мг. У взрослых: 1—2 мг/кг	Беспокойство, тревога, подергивание мышц, приступы опистотонуса (переразгибания туловища с характерным положением тела в виде дуги с опорой на затылок и пятки), сильная боль, тризм, сардоническая улыбка, неспособность глотать	10—20 мин	Звукоизолированная палата, полный покой, бензодиазепины в/в, миорелаксанты
Фосфид цинка (гл. 112)	Тяжелый серый кристаллический порошок, обычно добавляется к родентицидам в концентрации около 1%	При контакте с водой или кислотой в желудке выделяет фосфин — газ с характерным запахом гнилой рыбы	40 мг/кг у крыс	Запах гнилой рыбы изо рта, рвотные массы черного цвета. Желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые нарушения, синдром острого повреждения легких, возбуждение, кома, эпилептические припадки, поражение почек и печени	Несколько часов; при вдыхании — позже	Обильное питье, молоко, бикарбонат натрия

Таблица 104.2 (продолжение). Отравления родентицидами

Родентицид	Физические свойства, форма выпуска	Механизм действия	Предполагаемая смертельная доза	Клиническая картина	Начало	Лечение[a]
Фосфор (желтый, или белый, фосфор) (гл. 107)	Желтая восковидная паста; растворим в жирах, нерастворим в воде	Местное раздражение и ожоги во время контакта, затем поражение ЖКТ, печени и почек, нарушение свертывания крови	1 мг/кг (токсичность повышается при растворении в спирте, жире, масле)	Ожоги кожи и ЖКТ, «дымящиеся» и светящиеся рвотные и каловые массы с запахом чеснока, желтуха, нарушения ритма сердца, спутанность сознания, кома, эпилептические припадки, остановка кровообращения	1—2 ч	Поддерживающее лечение
Мышьяковистый ангидрид (гл. 85)	Белый кристаллический порошок	Соединяется с сульфгидрильными группами и нарушает многие биохимические реакции	1—4 мг/кг	Дисфагия, тошнота и рвота, кровавый понос, сердечно-сосудистая недостаточность, запах чеснока изо рта, психические нарушения, в отдаленном периоде — сенсорная или моторная нейропатия	Симптоматика — через 1 ч. Смерть — через 1—24 ч	Сукцимер, димеркапрол до снижения концентрации мышьяка в моче < 50 мкг/л. При почечной недостаточности — гемодиализ для удаления образующихся комплексов

Таблица 104.2 (продолжение). Отравления родентицидами

Родентицид	Физические свойства, форма выпуска	Механизм действия	Предполагаемая смертельная доза	Клиническая картина	Начало	Лечение[a]
Барий (растворимые соединения: карбонат, хлорид, гидроксид) (гл. 105)	Желтая или белая слегка блестящая масса	Гипокалиемия, нарушения нервно-мышечного проведения	20—30 мг/кг	Головная боль, парестезия, мышечная слабость, параличи, тошнота, рвота, понос, боль в животе, нарушения ритма сердца и другие нарушения на ЭКГ, сердечная и легочная недостаточность	1—8 ч	Промывание желудка, сульфат натрия внутрь, восполнение содержания калия
Вакор (N-3-пиридил-метил-N'-нитрофенилмочевина)	Желтый, похожий на кукурузную муку, или желто-зеленый порошок с запахом арахиса	Нарушает метаболизм никотинамида в поджелудочной железе, центральной и периферической нервной системе, сердце. Вызывает гибель β-клеток островков поджелудочной железы	5 мг/кг	Тошнота и рвота, боль в животе, тяжелая ортостатическая гипотония, гипергликемия с кетоацидозом или без него. Перфорация органов ЖКТ, пневмония, нейропатия	4—48 ч	Никотинамид, 500 мг в/в или в/м, лечение диабетического кетоацидоза
Тетрамин (тетраметилендисульфотетрамин)	Белый порошок	Неконкурентный антагонист ГАМК (блокатор хлорных каналов)	5—10 мг/кг	Потеря сознания, некупирующийся эпилептический статус, кома, стенокардия	0,5—13 ч	Бензодиазепины Барбитураты Миорелаксанты

Таблица 104.2 (продолжение). Отравления родентицидами

Родентицид	Физические свойства, форма выпуска	Механизм действия	Предполагаемая смертельная доза	Клиническая картина	Начало	Лечение[а]
Предупредительная маркировка для средней степени токсичности: ОПАСНО (LD_{50} при приеме внутрь от 50 до 499 мг/кг[б])						
Альфа-нафтилтиомочевина	Горьковатый, мелкий, серо-голубой порошок без запаха, не растворимый в воде	Синдром острого повреждения легких	> 4 г/кг	Одышка, влажные хрипы в легких, пена изо рта, цианоз, гипотермия	?	Поддерживающее лечение
Холекальциферол	Шарики с 0,075% холекальциферола (1 шарик = 2308 МЕ холекальциферола)	Гиперкальциемия	?	Головная боль, заторможенность, слабость, утомляемость, поражение почек вплоть до почечной недостаточности, метастатические кальцификаты, обусловленные гиперкальциемией	Несколько часов или суток	Обильное питье; в тяжелых случаях фуросемид, преднизон, кальцитонин, дифосфонаты
Предупредительная маркировка для низкой степени токсичности: ОСТОРОЖНО (LD_{50} при приеме внутрь от 500 до 4999 мг/кг[б])						
Морской лук (гл. 114)	Горький вкус	Сердечный гликозид	?	Повышенная возбудимость миокарда, нечеткость зрения, гиперкалиемия	0,5—6 ч	Антидигоксин (Fab-фрагменты антител к дигоксину), атропин; см. гл. 62

Таблица 104.2 (продолжение). Отравления родентицидами

Родентицид	Физические свойства, форма выпуска	Механизм действия	Предполагаемая смертельная доза	Клиническая картина	Начало	Лечение[а]
Норбормид (дикарбоксимид)	Желтая приманка из кукурузной муки, арахисовое масло, концентрация 1%	Резкое сужение сосудов и ишемия органов, развиваются только у крыс из-за наличия в их гладких мышцах рецепторов норбормида	?	Преходящая гипотермия и артериальная гипотония при дозах, превышающих 300 мг	?	Поддерживающее лечение
Брометалин	Концентрат 7,5%, зеленые шарики с денатония бензоатом	Разобщает окислительное фосфорилирование, блокирует проведение нервных импульсов	?	Мышечный тремор, миоклонические подергивания, сгибательные судороги, кома (?), атаксия, парциальные эпилептические припадки	Немедленно	Поддерживающее лечение
Антикоагулянты короткого действия (гл. 57)						
Варфарин	Желтые кукурузные или овсяные хлопья (0,025%)	Нарушение синтеза факторов свертывания II (протромбина), VII, IX, X; смерть от кровотечения	> 5—20 мг/сут > 5 сут	Кровоточивость, повышение МНО	12—48 ч	Фитоменадион, свежезамороженная плазма по показаниям, эптаког альфа (рекомбинантный фактор VIIa)

Таблица 104.2 (продолжение). Отравления родентицидами

Родентицид	Физические свойства, форма выпуска	Механизм действия	Предполагаемая смертельная доза	Клиническая картина	Начало	Лечение[a]
Пролин	Варфарин (0,025%) + сульфахиноксалин (0,025%)	Нарушение синтеза факторов свертывания II (протромбина), VII, IX, X (варфарин); подавление кишечной микрофлоры, синтезирующей витамин K (сульфахиноксалин)		Кровоточивость, повышение МНО	Через несколько суток	Фитоменадион, свежезамороженная плазма по показаниям, эптаког альфа (рекомбинантный фактор VIIa)
Антикоагулянты длительного действия						
Производные 4-гидроксикумарина						
Бродифакум, дифенакум	Мелкозернистая приманка (0,005%)	Нарушение синтеза факторов свертывания II (протромбина), VII, IX, X; смерть от кровотечения	?	Кровоточивость, повышение МНО	Через несколько суток	Фитоменадион, свежезамороженная плазма по показаниям, эптаког альфа (рекомбинантный фактор VIIa)
Кумафурил	0,5% для разведения до концентрации 0,025%, белый порошок без вкуса и запаха			Кровоточивость, повышение МНО	Через несколько суток	

Таблица 104.2 (окончание). Отравления родентицидами

Родентицид	Физические свойства, форма выпуска	Механизм действия	Предполагаемая смертельная доза	Клиническая картина	Начало	Лечение[a]
Производные индандиона						
Пиндон	Пушистый желтый порошок, почти без запаха (0,2—0,5%)	Нарушение синтеза факторов свертывания II (протромбина), VII, IX, X; смерть от кровотечения	?	Хроническое отравление может вызвать кровоточивость с повышением МНО, а также кардиологическую и неврологическую симптоматику	Через несколько суток	Фитоменадион, свежезамороженная плазма по показаниям, эптаког альфа (рекомбинантный фактор VIIa)
Дифасинон	0,005 и 0,01%					
Хлорфасинон	0,005 и 0,01%					
Валон	0,005—2,5%					

[a] Здесь приведены только специальные виды лечения (например, антидоты); разумеется, по показаниям проводят мероприятия по удалению ядовитых веществ из ЖКТ и т. д. (гл. 8).

[б] Значения LD_{50}, используемые в этой таблице, получены на основе данных об остром отравлении у крыс после заглатывания конечного коммерческого продукта. В некоторых случаях концентрация активного вещества в конечном продукте мала. Предупредительная маркировка, приведенная на товарных этикетках (см. табл. 104.1), может соответствовать более высокой степени токсичности, так как иногда учитывают LD_{50} не только при приеме токсина внутрь, но и при его попадании на кожу или вдыхании. Peacock D, Biologist, Registrations Division Office of Pesticide Programs, EPA, Washington, DC.

Глава 105
Барий

Химические свойства

В свободном виде барий в природе не встречается. Он существует в виде солей, в частности сульфата (барита) и карбоната (витерита). По химическим свойствам среди других элементов барий ближе всего к кальцию. Барий образует как водорастворимые, так и водонерастворимые соединения. Отравления обычно вызываются растворимыми соединениями: ацетатом, хлоридом, гидроксидом, оксидом, нитратом и сульфидом. Последний (обычно применяемый в виде полисульфида) способен также вызывать отравления за счет образования сероводорода при соединении с соляной кислотой в желудке. При нормальном pH карбонат бария мало растворим, а при пониженном — его растворимость существенно повышается. В кислой среде желудка происходит его превращение в высоко растворимый хлорид бария. Нерастворимые соли, такие как арсенат, карбонат, хромат, фторид, оксалат и сульфат, вызывают отравления редко (табл. 105.1).

Историческая справка. Эпидемиология

Отравления барием редки, в базе данных Системы надзора за острыми отравлениями ежегодно регистрируют менее 100 таких случаев. Самая частая причина — намеренный прием внутрь растворимых солей в составе родентицидов, инсектицидов или депиляторов. Несмотря на то что сульфат бария нерастворим, имеются редкие случаи непреднамеренного отравления, в том числе со смертельным исходом, во время рентгенологического исследования ЖКТ. Причиной было случайное попадание растворимых соединений бария в контрастный раствор. Описаны также отравления при попадании солей бария в муку.

Фармакокинетика

Несмотря на то что летальные дозы солей бария при приеме внутрь колеблются в интервале от 1 до 30 г, для отравления иногда достаточно всего 200 мг. Растворимые соли бария всасываются на 5—10%. Скорость всасывания зависит от растворимости соли в воде. Максимальная сывороточная концентрация достигается через 2 ч после приема, $T_{1/2}$ варьирует от 18 ч до 3,6 сут. Через почки выводится 10—28% вещества. При аутопсии погибших от отравления хлоридом бария концентрация бария в крови составляла 9,9 мг/л, в желчи — 8,8 мг/л, в моче — 6,3 мг/л и в содержимом желудка — 10 г/л.

Таблица 105.1. Наиболее распространенные соединения бария

Соединение бария	Растворимость[a]	Применение
Ацетат	58,8	Текстильные красители
Карбонат	0,02[б]	Родентициды, сварочные флюсы, пигменты, стекло, керамика, пиротехнические составы, электронные приборы, сварочные прутки, ферромагниты, оптическое стекло, получение каустической соды, получение других солей бария
Хлорид	375 (26°C)	Текстильные красители, получение других солей бария, пигменты, средства для очистки котлов отопления, очистка сахара, протрава при крашении тканей и печати на тканях, умягчение воды, получение каустической соды и хлора, получение полимеров и стабилизаторов
Фторид	1,2 (25°C)	Сварочные флюсы
Нитрат	87	Оптическое стекло, керамические глазури, пиротехнические составы (пламя зеленого цвета), фейерверки, взрывчатые вещества, антисептические препараты
Оксид	34,8	Стекло, керамика, очистка растительных масел и рафинирование сахара, присадка в нефтепродуктах, сырье для производства пластмасс, фармацевтических изделий, полимеров, стекла и эмалей
Стифнат		Применяется при производстве детонаторов как инициирующее взрывчатое вещество
Сульфат	0,002	Рентгеноконтрастное средство, производство белых пигментов, бумажная промышленность
Сульфид	0,9	Депиляторы, производство флюоресцентных трубок

[a] В г/л при температуре 20°C; в случае измерения растворимости при иной температуре она указана в скобках.

[б] Растворимость карбоната бария существенно увеличивается в кислой среде. Кроме того, под действием соляной кислоты желудка карбонат бария превращается в высоко растворимый хлорид бария.

Клиническая картина

Как правило, в течение часа после приема появляются боль в животе, тошнота, рвота и понос. Известны случаи поражения пищевода и геморрагического гастрита. Важнейшим признаком отравления барием является тяжелая гипокалиемия, обычно развивающаяся в течение 2 ч после приема внутрь или парентерального введения.

Барий вызывает гипокалиемию за счет двух механизмов: конкурентной блокады калиевых каналов, по которым калий выходит из клеток, и увеличения проницаемости мембран для натрия, что ведет к повышению активности Na^+, K^+-АТФазы с усиленным закачиванием калия в клетку.

Накопление калия в нервных и мышечных клетках приводит к их деполяризации и снижению возбудимости. Кроме того, блокада калиевых каналов гладких мышц сосудов сопровождается спазмом этих мышц и уменьшением кровоснабжения тканей, что может способствовать повышению АД и лактацидозу.

Диагностика

Определение сывороточной концентрации бария проводят далеко не во всех лабораториях. Повышенной считается концентрация выше 0,2 мг/л. При остром отравлении налаживают непрерывный мониторинг ЭКГ и ежечасное измерение содержания электролитов (в частности, калия и фосфата) в сыворотке. Оценивают КЩР, функцию почек, определяют активность КФК. Наличие бария в ЖКТ можно выявить рентгенографией живота, однако польза этого метода не установлена.

Лечение

Необходимо обеспечить постоянное слежение за перечисленными выше показателями и, при необходимости, поддержание дыхания. Если в течение 6 ч не развиваются клиническая симптоматика и гипокалиемия, больного выписывают.

Удаление отравляющего вещества из ЖКТ

Активированный уголь малоэффективен. Промывание желудка через орогастральный зонд целесообразно проводить пострадавшим, обратившимся за помощью незамедлительно. После появления симптомов отравления или спонтанной рвоты оно обычно неэффективно. Прием сульфата натрия внутрь способен предотвратить всасывание бария за счет его связывания с образованием нерастворимого нетоксичного сульфата бария. С успехом применяют и сульфат магния в дозе 250 мг/кг для детей и 30 г для взрослых. В/в введение сульфата магния или сульфата натрия не показано из-за риска почечной недостаточности в результате отложения сульфата бария в почечных канальцах.

Интенсивная терапия

При дыхательной недостаточности проводят ИВЛ. Для предупреждения или устранения нарушений ритма сердца требуется активная коррекция гипокалиемии. Для этого могут потребоваться большие дозы калия (400 мэкв/сут), однако даже при использовании таких доз мышечная сила не всегда восстанавливается. Поскольку причиной гипокалиемии является накопление калия в клетках, дополнительное вве-

дение калия увеличивает общее содержание калия в организме. При этом выведение бария может сопровождаться рикошетной гиперкалиемией, особенно у больных с нарушениями функции почек.

Ускорение элиминации

Есть данные об успешном применении гемодиализа при тяжелых отравлениях барием. Описан случай использования непрерывной вено-венозной гемодиафильтрации, позволившей втрое увеличить выведение бария, втрое снизить $T_{1/2}$ бария, стабилизировать уровень калия в сыворотке, быстро улучшить мышечную силу и за сутки добиться полного неврологического восстановления. Эти методы могут быть показаны всем больным с выраженной клинической симптоматикой и не поддающейся коррекции гипокалиемией.

Глава 106

Фторацетат натрия и фторацетамид

Историческая справка. Эпидемиология

Фторацетат натрия содержится в некоторых растениях, например в дихапеталуме цимозном (Dichapetalum cymosum), встречающемся в Бразилии, Австралии, Южной и Западной Африке. Это вещество применялось в качестве родентицида под названием «соединение 1080». С этой же целью использовалось и близкое по строению вещество — фторацетамид (соединение 1081). Оба они были в 1972 г. запрещены к применению в США для всех целей, кроме пропитки ошейников для защиты овец и крупного рогатого скота от койотов. В настоящее время фторацетат натрия широко применяют в Новой Зеландии и Австралии.

Фармакокинетика

Фторацетат натрия — это белый порошок без вкуса и запаха, имеющий консистенцию муки. Он и фторацетамид хорошо всасываются при приеме внутрь. Известны случаи отравления и при вдыхании. Их фармакокинетика у человека изучена плохо. Предположительно, $T_{1/2}$ у овец составляет от 6,6 до 13,3 ч, а LD_{50} у человека — от 2 до 5 мг/кг.

Патофизиология

Фторацетат натрия является необратимым ингибитором цикла Кребса в митохондриях. Проникая в митохондрии, фторацетат под действием ацетил-КоА-синтетазы превращается во фторацетил-КоА. Затем к комплексу фторацетил-КоА с оксалоацетатом под действием цитратсинтазы образуется фторцитрат. Последний ковалентно связывается с аконитазой, исключая дальнейшее участие этого фермента в цикле Кребса (рис.13.1).

Ингибирование аконитазы подавляет энергообразование и вызывает лактацидоз. Кроме того, повышение содержания цитрата, образующего комплексы с двухвалентными катионами, ведет к гипокальциемии. Токсические эффекты способны оказывать и другие промежуточные метаболиты цикла Кребса.

Клиническая картина

Симптоматика в большинстве случаев развивается в течение 3—6 ч после приема. При поступлении чаще всего наблюдаются тошнота и рвота (74%), понос (29%) и боль в животе (26%). Смерть обычно наступает

в течение 72 ч после госпитализации. Ее предвестниками являются дыхательная недостаточность, артериальная гипотония или эпилептические припадки.

Диагностика

Газовая хроматография с масс-спектромстрией и тонкослойная хроматография позволяют выявить фторацетат натрия и фторацетамид, однако ни одно из этих исследований не может быть выполнено за время, необходимое для принятия врачебных решений. Диагноз ставят на основании анамнеза, клинической картины и обычных лабораторных исследований. Часто выявляются лейкоцитоз, гипокалиемия, гипокальциемия и ацидоз.

Изменения на ЭКГ обычно соотвстствуют электролитным нарушениям. Могут отмечаться удлинение интервала QTc, мерцательная тахиаритмия, желудочковая тахикардия и другие аритмии.

Лечение

Прежде всего снимают загрязненную одежду и промывают кожу водой с мылом. Если рвоты не было либо она была не обильной, показано промывание желудка через орогастральный зонд. Всем пострадавшим назначают активированный уголь. При угрожающих жизни состояниях можно назначить колестипол, эффективность которого показана в опытах на животных.

Данные исследований на животных позволяют предположить, что антидотами фторацетата натрия и фторацетамида могут быть этанол и моноацетат глицерина (моноацетин). Эти вещества служат донорами ацетата, поступающего в цикл Кребса. Оба они преобразуются в ацетил-КоА и конкурируют с фторацетил-КоА за цитратсинтазу. Этанол применяют у человека, хотя дозы его неизвестны. Считается, что эффективной и безопасной является доза, при которой сывороточная концентрация этанола достигает 100 мг% (как при отравлении этиленгликолем или метанолом). У мышей сочетание солей кальция, сукцината натрия и α-кетоглутарата повышало выживаемость. Полагают, что такое сочетание способствует вступлению в цикл Кребса метаболитов, образующихся позже тех реакций, в которых участвует заблокированная токсином аконитаза. Это может способствовать повышению энергообразования.

При артериальной гипотонии и шоке проводят инфузионную терапию, затем назначают сосудосуживающие средства (например, норадреналин). Проводят поддерживающее лечение, коррекцию электролитных нарушений (особенно гипокалиемии и гипокальциемии), вводят этанол, устраняют нарушения ритма сердца и эпилептические припадки.

Глава 107
Фосфор

Историческая справка. Эпидемиология

Слово «фосфор» происходит от греческих слов «фос» — свет и «феро» — несу. Белый фосфор приобрел широкую известность как основной компонент спичек, зажигающихся трением о любую поверхность. В результате отравления фосфором у рабочих соответствующих производств развивалась «фосфорная челюсть» — некроз нижней челюсти, впервые описанный в 1838 г. При этом отмечалось выпадение зубов, размягчение или деструкция нижней челюсти, образование абсцессов с выходом зловонного гноя. В связи с огнеопасностью бесстерочных спичек их производство было прекращено. В настоящее время в намазках на спичечных коробках применяется красный фосфор. Промышленное применение белого фосфора сегодня ограничивается производством инсектицидов и удобрений, зажигательных смесей и фейерверков.

Химические свойства

Элементный фосфор существует в трех аллотропных формах. Это — черный фосфор (нетоксичное вещество, самопроизвольно не воспламеняется), красный фосфор (безопасен, по своей химической активности занимает промежуточное положение между черным и белым фосфором) и белый фосфор (опасный элемент с высокой химической активностью). Белый фосфор представляет собой тетрамер P_4 — воскообразную пасту, нерастворимую в воде. Его обычно называют желтым, что объясняется присутствием в нем примесей. При контакте с кислородом белый фосфор быстро окисляется с выделением тепла, света и густого белого дыма. Пентаоксид дифосфора P_2O_5 при растворении в воде образует фосфорную кислоту. При взрыве белый фосфор распространяется на большую территорию в виде густого облака белого дыма с запахом чеснока. Дым образуется фосфорной кислотой, способной вызвать раздражение дыхательных путей, глаз и кожи.

Красный фосфор отличается от белого строением кристаллов, отсутствием свечения в темноте и значительно более низким сродством к кислороду. Красный фосфор под действием влаги воздуха постепенно превращается в высокотоксичный газ фосфин (PH_3) и фосфористую кислоту. Черный фосфор получают нагреванием белого фосфора в присутствии ртутного катализатора с образованием атомной кристаллической решетки фосфора слоистой структуры, напоминающей графит. Черный фосфор наименее активен, трудновоспламеняем и не имеет существенного промышленного значения.

Фармакокинетика

Белый фосфор быстро всасывается из ЖКТ и накапливается в основном в печени, корковом веществе почек, слизистой кишечника, эпидермисе, волосяных фолликулах, поджелудочной железе и корковом веществе надпочечников. В течение нескольких часов после отравления 69—73% всей принятой дозы концентрируется в печени. Фосфор хорошо растворяется в липидах, поэтому в значительной степени всасывается через кожу и слизистые. Раны и ожоги еще больше увеличивают проникновение фосфора через кожу. Летальной дозой считают 1 мг/кг.

Патофизиология

Печень

Фосфор увеличивает потребление кислорода печеночными клетками. Вероятный механизм — разобщение окислительного фосфорилирования и связанное с ним уменьшение содержания АТФ в гепатоцитах. Обширный стеатоз печени — признак отравления белым фосфором. При этом уровень триглицеридов в печени начинает расти в первые 2 ч после отравления и достигает максимума через 36 ч. Некроз гепатоцитов может быть особенно выражен в зоне 1, тогда как большинство классических гепатотоксинов, таких как парацетамол, вызывают некроз в зоне 3.

Кожа, слизистые и ЖКТ

Фосфор способен вызывать как термические, так и химические повреждения тканей. При равном воздействии на кожу и на ЖКТ последний страдает меньше — по-видимому, благодаря низкому содержанию в нем кислорода. Белый фосфор может поражать и слизистые, в основном из-за образования фосфорной кислоты.

Сердечно-сосудистая система

По-видимому, вызываемые фосфором аритмии обусловлены тяжелыми электролитными нарушениями, в том числе гипокальциемией и гиперкалиемией.

Нервная система

Неврологические симптомы при отравлении белым фосфором обусловлены не столько непосредственным поражением нервной ткани, сколько гипокальциемией.

Электролитный баланс

Гиперфосфатемия развивается непосредственно в результате всасывания фосфора и его преобразования в фосфорную кислоту. В результате в крови растет концентрация свободного фосфата, связывающего каль-

ций. Как следствие, с одной стороны, возникает гипокальциемия, с другой, в тканях может откладываться гидроксиапатит. Гиперкалиемия может быть следствием тяжелой гипокальциемии (как, например, при отравлении плавиковой кислотой) или почечной недостаточности.

Клиническая картина

Общая летальность составляет 20—50%. Прогноз неблагоприятен при дозе выше 1 мг/кг, признаках тяжелых электролитных нарушений (в частности, отношения кальция к фосфату), расстройствах психики, удлинении интервала QTc и изменениях сегмента ST и зубца T, увеличении АлАТ в 10 раз и выше, коагулопатии и достижении максимальной активности печеночных ферментов в течение 36 ч после отравления.

Обычно в отравлении белым фосфором выделяют три стадии. На первой, продолжительностью от нескольких часов до нескольких суток, преобладают симптомы поражения ЖКТ. На второй стадии, длящейся до нескольких суток, эти симптомы стихают. На третьей стадии может развиться сердечная, печеночная или почечная токсичность. При благоприятном исходе выздоровление наступает через несколько дней или недель. Однако при анализе 41 летального исхода отравления белым фосфором была выявлена иная динамика. Более половины смертей пришлось на первый день, а их причиной (в случаях, когда эта причина была установлена) явилась сердечная недостаточность — предположительно вследствие аритмий, вызванных электролитными нарушениями. Смерть от скоротечной печеночной недостаточности наступала в первую неделю.

Белый фосфор вызывает дозозависимое поражение печени. Приблизительно у половины пострадавших повышается активность аминотрансфераз, как правило, уже в первые сутки после отравления.

Ожоги фосфором чрезвычайно болезненны. На коже видны некротические очаги желтоватого цвета с запахом чеснока. Клинические данные и результаты опытов на животных говорят о том, что ожог второй или третьей степени, поражающий 10—15% поверхности, может привести к смерти из-за всасывания фосфора через кожу.

От прямого воздействия фосфора слизистые получают такие же химические ожоги, как и кожа. Под действием фосфорного дыма на незащищенных слизистых — рта, носа и глаз — могут отмечаться различные признаки раздражения, в том числе набухание и гиперемия. Прием внутрь может вызвать ожоги глотки, тошноту, рвоту, понос, боль в животе и желудочное кровотечение. Примерно у 30% пострадавших наблюдается кровавая рвота, а при аутопсии в кишечнике часто обнаруживают диффузные кровоизлияния. Обычно отмечают чесночный запах рвотных масс и стула. Описаны случаи выделения дыма из испражнений («дымящегося стула») и их свечения.

Смерть на начальной стадии отравления белым фосфором обычно наступает в результате острой сердечно-сосудистой недостаточности. В одном случае причиной смерти стало снижение сократимости миокарда и ОПСС. На ЭКГ в первые 12 ч после отравления у 70% пострадавших выявляют различные нарушения, в том числе брадикардию, мерцательную аритмию, удлинение интервала QTc, депрессию сегмента ST, изменения зубца T, брадикардию и низкоамплитудные комплексы QRS. Эти отклонения, видимо, обусловлены электролитными нарушениями.

Поражение ЦНС проявляется раздражительностью, тревожностью, возбуждением, спутанностью сознания, заторможенностью, делирием, галлюцинациями, эпилептическими припадками и комой. Если такая симптоматика развивается раньше, чем признаки поражения других систем, то летальность достигает 73%. Периферические неврологические расстройства характерны для гипокальциемии и включают парестезию, карпопедальный спазм, тетанию и даже ларингоспазм или опистотонус.

Возможны почечная недостаточность и гиперкалиемия, хотя и не всегда. Причины почечной недостаточности спорны: она может быть обусловлена либо непосредственным действием белого фосфора на почки, либо острым канальцевым некрозом вследствие шока.

Лечение

Защита медицинского персонала

Фосфор, содержащийся в рвотных массах и испражнениях, может представлять опасность для окружающих. Для исключения прямого контакта с фосфором медицинскому персоналу следует применять средства защиты.

Симптоматическая терапия

Осуществляют основные мероприятия по поддержанию жизнедеятельности — в частности, обеспечивают проходимость дыхательных путей и налаживают инфузионную терапию. Проводят общий анализ крови, определяют активность печеночных ферментов, показатели свертываемости крови, основные биохимические показатели (электролиты, АМК, креатинин, глюкозу), уровень фосфата и кальция в плазме. Необходимы частые измерения уровней электролитов. Без промедления приступают к обычным мерам по устранению гипокальциемии, гиперфосфатемии и гиперкалиемии. Регулярно измеряют основные физиологические показатели, налаживают мониторинг ЭКГ. Оценивают функцию почек и диурез. В случае поражения глаз их промывают.

Удаление отравляющего вещества с поверхности кожи

Пострадавшего с поражениями кожи немедленно обмывают водой или погружают в воду. Это единственный метод лечения, способный

уменьшить ожоги, длительность госпитализации и летальность. Участки тела, где может оставаться белый фосфор, должны быть постоянно влажными, поскольку при соприкосновении с кислородом воздуха это вещество способно повторно воспламеняться. Иногда для перевода элементного фосфора в менее опасный фосфат меди (имеющий черный цвет, облегчающий обработку пораженных участков) используют раствор сульфата меди. Однако этот способ спорен, так как сульфат меди может ингибировать Г-6-ФД, вызывая опасный для жизни гемолиз. Остатки фосфора на коже можно выявить при помощи лампы Вуда, вызывающей свечение фосфора. Важна тщательная обработка всех пораженных участков, так как остающийся на коже фосфор может вызвать системное отравление.

Удаление отравляющего вещества из ЖКТ

Ввиду высокой смертности при попадании фосфора внутрь и отсутствия эффективных антидотов рекомендуется сразу же приступать к промыванию желудка, хотя клинических испытаний этого метода нет. То же касается и активированного угля: данных о его способности связывать фосфор нет, но все же, с учетом крайней опасности отравления фосфором, лучше назначить пострадавшим активированный уголь внутрь.

Промывание кишечника, при котором используется раствор полиэтиленгликоля/электролитов, может снизить всасывание фосфора: так как полиэтиленгликоль не всасывается, фосфор смешивается с ним и выводится из ЖКТ. С учетом высокой токсичности фосфора этот способ показан при подозрении на тяжелое отравление.

Введение 0,02% раствора перманганата калия в желудок теоретически может переводить попавший внутрь белый фосфор в его менее опасный оксид. Этот метод применялся довольно часто, однако данных о его эффективности нет. Он доступен не всегда, не имеет клинического обоснования, чреват опасными химическими реакциями и потому не рекомендуется.

Антидоты

Поскольку ацетилцистеин защищает печень от поражений, в отсутствие противопоказаний его можно вводить в обычных дозах. Проспективное клиническое испытание показало, что глюкокортикоиды не уменьшают гепатотоксичный эффект белого фосфора. В опытах на мелких животных убихинон, цистеин и сульфаты несколько уменьшали поражение печени. У человека данных по применению этих веществ нет.

Глава 108
Стрихнин

В природе стрихнин встречается в плодах чилибухи, или рвотного ореха (Strychnos nux vomica), — дерева, произрастающего в тропиках Азии и Северной Австралии, а также в Игнатьевых бобах (Strychnos ignatii, или Strychnos tieute), родиной которых является Южная Азия. Этот алкалоид представляет собой бесцветный кристаллический порошок без запаха. Его водный раствор имеет горький вкус.

Стрихнин впервые начали использовать в 1540 г. как средство для борьбы с грызунами. Затем он нашел применение в медицине как аналептик, стимулятор сердечной и дыхательной деятельности и пищеварения, а также как антидот при передозировке барбитуратов и наркотических анальгетиков. В 1982 г. выпускалось 172 коммерческих препарата с содержанием стрихнина, в том числе 77 родентицидов, 25 ветеринарных продуктов и 41 лекарственное средство. В большинстве продуктов содержание стрихнина составляет от 0,25 до 0,35%.

Эпидемиология

В прошлом отравление стрихнином приводило к большой смертности, особенно среди детей. В 1920-х гг. каждую неделю стрихнин уносил жизни трех американцев. В 1932 г. он был основной причиной детской смертности от отравлений, причем среди детей до 5 лет на его долю приходилась одна треть смертей от случайного отравления. Сегодня случаи такого отравления в США редки, хотя все еще регистрируются смертельные случаи при попытках убийств или самоубийств, неумышленном отравлении растительными средствами на основе семян чилибухи (в частности, китайскими и камбоджийскими), а также употреблении кустарно приготовленных наркотиков.

Фармакокинетика

Несмотря на то что обычно указываемая в литературе летальная доза стрихнина составляет от 50 до 100 мг (1—2 мг/кг), известны смертельные случаи и при приеме доз, не превышающих 5—10 мг. Такой разброс можно частично объяснить путем его введения: парентеральный путь опаснее перорального.

Стрихнин быстро всасывается из ЖКТ, с поверхности слизистых и при парентеральном введении. Отмечен даже один случай отравления в результате его всасывания через кожу. Для стрихнина характерны минимальное связывание с белками сыворотки и большой объем распределения (13 л/кг). Наибольшие концентрации стрихнина обнаруживают в печени, желчи, крови и содержимом желудка.

Стрихнин метаболизируется в печени с участием цитохрома P450, при этом основным метаболитом является N-оксид стрихнина. Обнаружены несколько метаболитов в моче, а от 1 до 30% стрихнина выводятся с мочой в неизмененном виде, причем эта доля тем меньше, чем больше принятая доза. У человека процесс элиминации подчиняется кинетике первого порядка с $T_{1/2}$ от 10 до 16 ч.

Патофизиология

Стрихнин является обратимым блокатором постсинаптических глициновых рецепторов. При подавлении тормозного действия глицина на мотонейроны спинного мозга резко возрастает поступающая к мышцам импульсация, что вызывает их генерализованное сокращение. Такое же действие оказывает и столбнячный токсин, блокирующий высвобождение глицина пресинаптическими нейронами. У собак стрихнин оказывает положительное хронотропное и инотропное влияние на сердце, однако этот эффект не имеет особенного значения при отравлении человека.

Клиническая картина

Симптомы начинают проявляться спустя 15—60 мин после приема внутрь, а при парентеральном или назальном введении, очевидно, еще быстрее — впрочем, такие случаи описаны хуже. Отсроченное действие встречается редко, хотя сообщается о случае развития симптоматики спустя 10 ч после отравления. Типичными симптомами являются генерализованные судороги, вызывающие боль в шее, спине и конечностях. Эти судороги провоцируются самыми незначительными раздражителями, обычно длятся от 30 с до 2 мин и повторяются в течение 12—24 ч. Их типичные проявления — опистотонус со сгибанием верхних и разгибанием нижних конечностей, тризм и так называемая сардоническая улыбка (risus sardonicus). Наблюдаются также гиперрефлексия, клонусы и нистагм. Ввиду того что тормозное действие глицина устраняется главным образом на уровне спинного мозга, до развития тяжелых нарушений метаболизма сознание полностью сохраняется.

Возможны артериальная гипотония и гипертония, брадикардия и тахикардия. В результате повышенной мышечной активности развивается гипертермия, порой тяжелая. К другим общим симптомам относятся дурнота, рвота, боль в груди и животе.

Смерть, как правило, наступает от гипоксии и гиповентиляции вследствие судорожных сокращений мышц. К поздним угрожающим жизни осложнениям относятся рабдомиолиз с развитием миоглобинурии и ОПН, гипертермия с полиорганной недостаточностью, панкреатит, аспирационная пневмония, гипоксическое поражение головного мозга и РДСВ. В редких случаях отмечаются поздние нервно-мышечные осложнения — слабость, миалгия и туннельные синдромы.

Диагностика

Дифференциальная диагностика

Диагноз ставят в основном по клинической картине. Сходные судороги отмечают и при столбняке, поскольку тетаноспазмин подавляет высвобождение глицина в спинном мозге. Все же столбняк обычно начинается не столь внезапно и длится дольше. От большого эпилептического припадка отравление стрихнином можно отличить по сохранному сознанию, по крайней мере в начальной стадии; при необходимости делают ЭЭГ. Отсутствие очаговых неврологических симптомов и данные КТ позволяют исключить органическое поражение головного мозга, а люмбальная пункция — менингит или энцефалит. Гипокальциемию, гипервентиляцию и миоклонию как следствие почечной или печеночной недостаточности исключают путем соответствующих лабораторных анализов. Лекарственную дистонию исключить несложно, так как ее проявления относительно постоянны, а для отравления стрихнином характерна быстрая динамика. Тем не менее важно выяснить, какие лекарственные средства принимал пострадавший.

Лабораторные исследования

Сдвиги лабораторных показателей при отравлении стрихнином в основном связаны с интенсивными мышечными сокращениями. Выраженность метаболического ацидоза коррелирует с сывороточной концентрацией молочной кислоты, а респираторный ацидоз является следствием гиповентиляции в результате нарушений работы диафрагмы и других дыхательных мышц. Описаны случаи благоприятного исхода даже при pH 6,5—6,6. Другие отклонения в лабораторных анализах могут указывать на рабдомиолиз, гиперкалиемию, ОПН, физиологический лейкоцитоз, повышение активности печеночных ферментов, гипокальциемию, гипернатриемию и гипокалиемию.

Для обнаружения стрихнина применяют различные методы — тонкослойную хроматографию, высокоэффективную жидкостную хроматографию, ультрафиолетовую спектрометрию, колориметрию, газовую хроматографию с масс-спектрометрией или пламенной фотометрией и капиллярный электрофорез. Однако, за исключением колориметрии, ни одно из этих исследований не может быть выполнено за время, необходимое для принятия врачебных решений.

Лечение

Решающее значение для спасения жизни имеют мероприятия, предпринятые в первые несколько часов после отравления.

Категорически противопоказано вызывать рвоту сиропом ипекакуаны из-за опасности аспирации и обструкции воздухоносных путей в результате внезапного развития судорог. Решение о промывании желудка через орогастральный зонд принимают с учетом всех показаний

и противопоказаний. Перед промыванием желудка проводят интубацию трахеи. Стрихнин хорошо связывается активированным углем, который назначают в дозе 1 г/кг. Форсированный диурез, перитонеальный диализ, гемодиализ и гемосорбция не показаны.

Основную роль играет симптоматическое лечение. Главная задача — как можно скорее устранить судороги. Сводят к минимуму все раздражающие факторы и манипуляции, способные спровоцировать приступ. Лучшими средствами остаются бензодиазепины. Их начальная доза такая же, как при возбуждении и гиперактивности, хотя может потребоваться и доза диазепама свыше 1 мг/кг или эквивалентные ей дозы других препаратов. Введение бензодиазепинов повторяют с необходимыми интервалами до устранения судорог. Если бензодиазепины не приносят быстрого эффекта, может потребоваться введение барбитуратов. В тяжелых случаях вводят миорелаксанты на фоне ИВЛ (предварительно проводят седацию, так как сознание у пострадавших сохранено). Через 24 ч больного обычно переводят на самостоятельное дыхание.

Предпринимают энергичные меры против гипертермии — пострадавшего погружают в ванну с ледяной водой либо постоянно опрыскивают и обдувают вентилятором. После устранения судорог метаболический ацидоз быстро проходит. При рабдомиолизе назначают большое количество жидкости (диурез должен быть выше 1 мл/кг/ч) и ощелачивают мочу для исключения осаждения миоглобина в почечных канальцах.

Если непреднамеренный прием стрихнина не сопровождается симптомами отравления, достаточно наблюдения в течение 12 ч.

Глава 109

Фосфорорганические и карбаматные инсектициды

Эпидемиология

Первый синтетический фосфорорганический инсектицид с высокой антихолинэстеразной активностью был создан в 1854 г. По данным ВОЗ, каждый год фосфорорганические вещества становятся причиной по меньшей мере 1 млн случайных отравлений, а 2 млн человек используют их при попытке самоубийства. Следует учесть, что эти цифры не включают огромное количество незарегистрированных и нераспознанных случаев отравления. Чаще всего страдают жители развивающихся стран, однако случаи отравления нередки и в США.

Фармакокинетика

Фосфорорганические соединения

Фосфорорганические соединения очень легко проникают в организм через легкие, ЖКТ, кожу, слизистые (в том числе конъюнктивы). Повреждения кожного покрова, дерматиты и высокая температура окружающей среды повышают всасывание через кожу. Большинство фосфорорганических соединений липофильны. Так, меченый паратион при впрыскивании мышам очень быстро попадает в слюнные железы и шейный бурый жир. Высокие концентрации отмечаются также в печени, почках и обычной жировой ткани. Фосфорорганические вещества постепенно накапливаются в жировой ткани, достигая в ней высоких концентраций. При мобилизации этих запасов уже после лечения симптомы отравления могут рецидивировать.

У человека максимальная сывороточная концентрация фосфорорганических соединений достигается через 6 ч после попадания внутрь. Несмотря на то что $T_{1/2}$ этих веществ обычно составляет от нескольких минут до нескольких часов, они могут присутствовать в крови до 48 сут вследствие выхода из жировой ткани.

Предполагают, что фосфорорганические соединения метаболизируются в печени и слизистой кишечника различными изоферментами цитохрома P450, однако механизмы их инактивации выяснены не до конца. При гидролизе боковых цепей эти вещества теряют способность к фосфорилированию АХЭ. Неактивные продукты распада выводятся с мочой. Некоторые фосфорорганические инсектициды, на-

пример паратион и малатион, оказывают свое действие не непосредственно, а после превращения в активные метаболиты.

Карбаматы

Карбаматы хорошо всасываются через кожу и слизистые, а также легко проникают в организм при вдыхании и попадании внутрь. Максимальная сывороточная концентрация некоторых из этих соединений достигается через 30—40 мин после приема внутрь. Большинство карбаматов подвергаются гидролизу, гидроксилированию и конъюгации в печени и стенке кишечника и на 90% выводятся с мочой в течение 3 сут. Карбаматы отличаются от фосфорорганических соединений главным образом двумя фармакокинетическими особенностями. Во-первых, они плохо проникают в ЦНС, поэтому центральные нарушения могут возникать либо при действии очень больших доз этих веществ, либо вследствие гипоксии, обусловленной токсическим действием на легкие и параличом дыхательных мышц. Во-вторых, связь карбаматов с АХЭ обратима и через несколько часов обычно самопроизвольно гидролизуется (см. ниже).

Фармакодинамика и патофизиология

Ацетилхолин является медиатором в парасимпатических и симпатических ганглиях, нервно-мышечных синапсах, окончаниях всех постганглионарных парасимпатических нервов, постганглионарных симпатических волокнах, иннервирующих большинство потовых желез, а также некоторых нейронах ЦНС (рис. 109.1). При деполяризации пресинаптического окончания пузырьки, содержащие ацетилхолин, сливаются с мембраной, высвобождая его в синаптическую щель. После этого ацетилхолин связывается с постсинаптическими рецепторами, вызывая постсинаптический потенциал.

АХЭ гидролизует ацетилхолин до двух неактивных компонентов — уксусной кислоты и холина. В норме практически весь ацетилхолин, высвобождаемый аксоном, гидролизуется почти немедленно. Фосфорорганические соединения и карбаматы ингибируют многие эстеразы, в том числе АХЭ и псевдохолинэстеразу (также известную как бутирилхолинэстераза). Это ингибирование обусловлено связыванием с тем же активным центром фермента, с которым соединяется ацетилхолин, однако если холин и фермент остаются связанными в течение лишь нескольких микросекунд, то связь фермента с фосфорорганическим соединением может сохраняться часами. Если через некоторое время связь не разрушается, происходит конформационная перестройка с отщеплением от фермента второй алкоксильной группы и связь фермента с фосфорорганическим соединением стабилизируется.

Таким образом, основой токсического действия фосфорорганических соединений и карбаматов служит ингибирование АХЭ и, как следствие, значительное накопление ацетилхолина во всех холинергических синапсах.

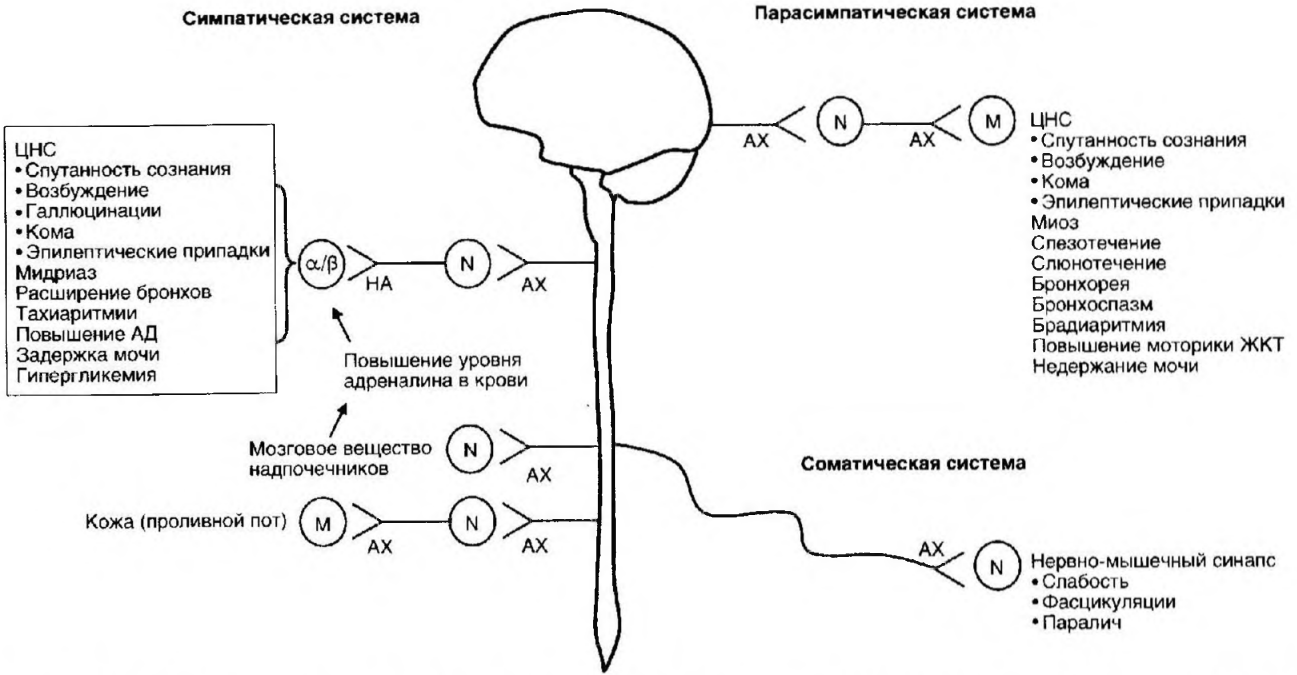


Рисунок 109.1. Патофизиология холинергического синдрома. АХ — ацетилхолин, НА — норадреналин, N — N-холинорецепторы, М — М-холинорецепторы.

Клиническая картина

Острое отравление

Симптомы острого отравления зависят от типа вещества, его количества и пути поступления в организм. При попадании внутрь больших доз инсектицида симптомы появлялись уже через 5 мин, и в течение 15 мин наступала смерть. У большинства больных с острыми отравлениями симптомы развивались не позже чем через 8 ч и практически у всех — не позже чем через 24 ч. Позднее проявление токсичности характерно для неактивных предшественников, таких как малатион.

Чрезмерная стимуляция М-холинорецепторов проявляется такими симптомами, как слюно- и слезотечение, учащенное мочеиспускание, понос, миоз, бронхоспазм, бронхорея, брадикардия, рвота. Наиболее типичен миоз. Бронхорея — самый опасный из перечисленных симптомов — может быть настолько обильной, что ошибочно диагностируют отек легких. Стимуляция постганглионарных симпатических нейронов может привести к тахикардии, мидриазу, гипергликемии, кетоацидозу, а также к лейкоцитозу вследствие мобилизации пристеночных нейтрофилов. Могут отмечаться удлинение интервала QTc и пируэтная тахикардия. В результате стимуляции потовых желез повышается потоотделение. Проявления повышенной стимуляции мышечных N-холинорецепторов такие же, как при действии деполяризующих миорелаксантов (например, суксаметония хлорида) — сначала возникают фасцикуляции, которые быстро сменяются мышечной слабостью и параличом.

Длительность симптомов также зависит от типа вещества и путей его поступления в организм. Например, при отравлении липофильными соединениями, такими как дихлорфентион, холинергические эффекты могут сохраняться в течение нескольких суток после поступления внутрь.

Хроническое отравление фосфорорганическими соединениями

Хронические отравления чаще всего встречаются у рабочих, постоянно подвергающихся воздействию малых доз инсектицида. При этом через определенное время ингибирование АХЭ достигает такой степени, что развиваются такие же симптомы, как при остром отравлении. Поскольку действие карбаматов кратковременно, хроническое отравление ими маловероятно.

Позднее проявление токсичности фосфорорганических соединений

Промежуточный синдром

Одно из поздних проявлений отравления фосфорорганическими соединениями — мышечная слабость, не сопровождаемая фасцикуляциями и холинергическими эффектами, — может появиться через 24—

96 ч после острого отравления. Этот так называемый промежуточный синдром, как правило, развивается у больных с типичной холинергической симптоматикой, разрешившейся после 1—2 сут лечения. Симптомы внезапно возвращаются, появляется слабость проксимальных мышц конечностей, сгибателей шеи, дыхательных мышц, развивается поражение черепных нервов.

Хотя точная этиология промежуточного синдрома не выяснена, предполагают, что его развитие связано либо с недостаточно тщательным лечением, либо с высвобождением инсектицида из жировой ткани. При обычном лечении (см. ниже) мышечная слабость обычно проходит в течение 5—18 сут.

Полинейропатия

Это осложнение может развиться через несколько суток или недель после острого отравления либо при хроническом контакте с фосфорорганическими соединениями. Его причиной считают ингибирование так называемой нейротоксической эстеразы. Поражаются главным образом крупные периферические нейроны, при этом сначала происходит дегенерация аксонов, а затем демиелинизация. Первые проявления — незначительная боль и слабость дистальных мышц, последняя в дальнейшем может перейти в паралич. Холинергические эффекты при отравлении наблюдаются не всегда, поэтому неясно, может ли быть эффективным лечение атропином или пралидоксимом. На выздоровление уходит от нескольких месяцев до года, нередки остаточные дефекты.

Диагностика

Лабораторное подтверждение диагноза не обязательно для выбора лечения, однако может быть полезно в неясных случаях и при принятии решения о продолжении лечения. Методы обнаружения инсектицидов и их активных метаболитов в биологическом материале, например в моче, применяют только в экспериментальных исследованиях. Активность АХЭ в эритроцитах и псевдохолинэстеразы в плазме определяют в большинстве лабораторий. Активность АХЭ лучше отражает холинэстеразную активность в нейронах. При отравлении фосфорорганическими соединениями псевдохолинэстераза ингибируется необратимо и ее активность восстанавливается только после синтеза новых молекул фермента. Если АХЭ в эритроцитах не удается реактивировать при помощи оксимов (например, пралидоксима), то ее восстановление также возможно только после обновления эритроцитов крови. Связь карбаматов с холинэстеразами гидролизуется самостоятельно, поэтому после отравления карбаматами активность АХЭ в эритроцитах быстро восстанавливается как in vivo, так и in vitro.

В пробирках при заборе крови для определения холинэстеразной активности должны отсутствовать фториды — они необратимо инакти-

вируют холинэстеразы, что приводит к заниженным результатам. К образцам крови для определения АХЭ в эритроцитах добавляют антикоагулянт (комплексобразователь, например ЭДТА). При определении псевдохолинэстеразы добавлять антикоагулянт не требуется.

Лечение

Удаление токсина

Общие принципы лечения отравлений фосфорорганическими соединениями и карбаматами одинаковы. При угрожающем жизни отравлении удаление отравляющего вещества и лечение проводят одновременно. Так как эти инсектициды легко всасываются через кожу, с пострадавшего необходимо снять всю одежду. Медицинский персонал при этом должен использовать средства индивидуальной защиты. Кожу пострадавшего несколько раз промывают водой с мылом. Если отравление пищевое, токсины могут проникнуть через кожу при контакте с рвотными и каловыми массами. Жирорастворимые инсектициды трудно удалить с густых и длинных волос даже при неоднократном промывании, поэтому может понадобиться бритье головы. Некоторые личные вещи, такие как кожаная обувь, пояса и ремешки для наручных часов, очистить от токсина невозможно, поэтому их необходимо утилизировать.

Если после отравления рвота не наступила, рекомендуется сделать промывание желудка через назогастральный зонд. В отсутствие противопоказаний всем больным назначают активированный уголь в дозе 1 г/кг.

Общие мероприятия

Смерть наступает чаще всего из-за остановки дыхания при мышечной слабости или параличе, а также из-за бронхореи. При интубации трахеи следует отказаться от использования таких миорелаксантов, как суксаметония хлорид и мивакурий, так как в их расщеплении участвует псевдохолинэстераза. Их введение может продлить состояние паралича до 24 ч и больше.

Антидоты

Атропин

Важнейшим компонентом лечения является борьба с чрезмерной стимуляцией М-холинорецепторов. Атропин относится к конкурентным антагонистам ацетилхолина. Связываясь с М-холинорецепторами, он снижает выделение мокроты и потоотделение, устраняет миоз, бронхоспазм, тошноту, понос, недержание мочи. Атропин сначала вводят в ходе специализированных реанимационных мероприятий в дозах, рекомендованных Американской кардиологической ассоциацией со-

вместно с Американской академией педиатрии. При сильном отравлении суточная доза атропина может составить до 1 г, а общая доза на курс лечения — 11 г. Обычно атропин вводят каждые 3—5 мин, удваивая каждую последующую дозу (1, 2, 4, 8, 16 мг и т. д.) до появления симптомов атропинизации. Иногда более удобно непрерывное в/в введение. Сигналом к прекращению введения служит устранение бронхореи, а не состояние зрачков и ЧСС. Большие дозы атропина могут привести к длительному делирию, поэтому его можно заменить гликопирролата бромидом (начальная доза 1—2 мг), оказывающим минимальное действие на ЦНС.

Пралидоксим

Этот препарат является реактиватором АХЭ. Его назначают при блокаде N-холинорецепторов (так как атропин в этом случае бесполезен) и при превышении рекомендованных для специализированных реанимационных мероприятий доз атропина. По истечении определенного времени связь между фосфорорганическим соединением и АХЭ стабилизируется и становится необратимой, поэтому введение пралидоксима необходимо начинать как можно раньше.

Начальная доза для подростков и взрослых — 2 г в/в, вводится в течение 10—15 мин (детям 25—50 мг/кг в/в до максимальной взрослой дозы). Препарат нельзя вводить быстро, так как из-за временной блокады АХЭ пралидоксимом симптомы могут усугубиться. Когда начальная доза окажет видимое действие, введение пралидоксима повторяют каждые 6 ч, пока симптомы не будут отсутствовать по меньшей мере 24 ч. В более тяжелых случаях начинают постоянную инфузию со скоростью 250—500 мг/ч (10—20 мг/кг/ч детям), а затем постепенно повышают скорость до достижения клинического эффекта. В этом случае также препарат продолжают вводить в течение 24 ч после исчезновения симптомов.

При промежуточном синдроме необходимо определить активность холинэстераз и, не дожидаясь результатов, начать лечение пралидоксимом.

Бензодиазепины

Эксперименты на животных свидетельствуют, что диазепам повышает выживаемость при тяжелом отравлении фосфорорганическими пестицидами, причем его эффект не сводится только к противосудорожной активности. Стандартную дозу диазепама назначают всем больным с интубацией трахеи и эпилептическими припадками.

Глава А30

Пралидоксим



Пралидоксим — единственный имеющийся в США реактиватор холинэстераз. Он используется только в комплексе с атропином для лечения отравлений фосфорорганическими и карбаматными инсектицидами. Так как связь между фосфорорганическими соединениями и АХЭ через некоторое время становится необратимой, начинать введение пралидоксима необходимо как можно раньше. В то же время пралидоксим может быть эффективным даже через несколько суток после отравления. При тяжелом отравлении предпочтительнее постоянная инфузия пралидоксима, причем может потребоваться длительный курс.

Фармакодинамика

Положительно заряженный четвертичный атом азота пралидоксима взаимодействует с отрицательно заряженным анионным участком фосфорилированного фермента. В результате нуклеофильная группа сближается с фосфатной группой и замещает ее, освобождая тем самым активный центр фермента. Фосфорорганические соединения с небольшими боковыми цепями легче замещаются оксимами, так как их строение обеспечивает более легкий доступ оксима к ферменту.

Ранее в опытах in vitro было показано, что успех применения реактиваторов холинэстераз зависит от времени введения — с момента попадания отравляющего вещества в организм должно пройти не более 24—28 ч. Однако, согласно современным данным, абсолютных временны́х ограничений для действия оксимов нет.

Пралидоксим особенно эффективно устраняет последствия чрезмерной активации N-холинорецепторов, снимая мышечную слабость уже через 10—40 мин после введения. В области М-холинорецепторов пралидоксим действует синергично с атропином: первый способствует инактивации ацетилхолина, второй препятствует его действию.

Другие оксимы

Для повышения центрального действия пралидоксима было синтезировано его дигидропиридиновое производное. Оно является неактивным предшественником, проникающим через гематоэнцефалический барьер и затем высвобождающим пралидоксим. За пределами США используется еще один оксим — обидоксим. Считается, что он более эффективен при отравлениях некоторыми фосфорорганическими веществами, так как его молекула содержит два активных участка связывания. Так называемые Н-оксимы (названы в честь И. Хагедорн) были разработаны для борьбы с боевыми нервно-паралитическими ядами.

Эти вещества обладают высокой эффективностью в отношении зарина, ви-газа (VX) и некоторых новых инсектицидов, например метилфторофосфонилхолинов. К сожалению, Н-оксимы менее эффективны при отравлении обычными фосфорорганическими инсектицидами. Кроме того, токсичность самих Н-оксимов изучена не до конца.

Фармакокинетика

Оптимальная эффективная концентрация пралидоксима еще не установлена, однако минимальной эффективной концентрацией принято считать 4 мкг/мл. В исследованиях на добровольцах при использовании дозы 10 мг/кг (в/м или в/в) максимальная сывороточная концентрация составила 6 мкг/мл и достигалась в течение 5—15 мин после в/м введения. $T_{1/2}$ составил около 75 мин. При введении добровольцам пралидоксима в дозе 4 мг/кг в/в в течение 15 мин с последующей инфузией со скоростью 3,2 мг/кг/ч в течение 4 ч сывороточная концентрация более 4 мкг/мл поддерживалась в течение 257 мин. При той же общей дозе в 16 мг/кг, но введенной в течение 30 мин, такая концентрация сохранялась в течение лишь 118 мин. Таким образом, если есть возможность, следует предпочесть непрерывную инфузию препарата.

При введении взрослым мужчинам 600 мг (9 мг/кг) пралидоксима с помощью автоинъектора сывороточная концентрация пралидоксима превысила 4 мкг/мл через 7—16 мин и достигла максимума в 6,5 мкг/мл за 28 мин. $T_{1/2}$ при этом составил 2 ч.

Показания

Пралидоксим назначают при доказанном или возможном контакте с фосфорорганическими или карбаматными инсектицидами, если у пострадавшего имеются какие-либо признаки блокады нервно-мышечного проведения и мышечной слабости или необходимы значительные дозы атропина (превышающие рекомендованные для данного веса и возраста).

Способ применения и дозы

Оптимальные дозы и схема введения пралидоксима не установлены. Обычно рекомендуют повторять введение пралидоксима с промежутками через 1 ч, пока мышечная слабость и фасцикуляции не будут устранены, в дозе 1—2 г (растворяют в 100 мл 0,9% NaCl и вводят в/в в течение 15—30 мин) взрослым и 20—40 мг/кг (но не более 2 г) в/в в течение 30 мин детям. В то же время в небольших исследованиях с участием как взрослых, так и детей показано, что введение насыщающей дозы с последующей постоянной инфузией достаточно безопасно и эффективно. В соответствии с одной из таких схем взрослым и детям сначала вводят насыщающую дозу пралидоксима из расчета 25—50 мг/кг (но не более 2 г), затем переходят на постоянную инфузию со скоростью 10—20 мг/кг/ч (но не более 500 мг/ч).

Если используется автоинъектор, вводят по 1—3 дозы атропина и пралидоксима в зависимости от тяжести отравления. У детей количество доз зависит от возраста и веса ребенка: 3—7 лет (13—25 кг) — по одной дозе, 8—14 лет — по 2 дозы каждого препарата. Доза пралидоксима должна составить в обоих случаях 24—46 мг/кг. Детям старше 14 лет назначают по 3 дозы. Детям младше 3 лет в экстренных случаях можно ввести про одной дозе атропина и пралидоксима, если риск последствий отравления выше, чем риск применения данных препаратов.

Длительность лечения

В большинстве случаев лечение пралидоксимом продолжают по меньшей мере в течение 24 ч после исчезновения симптомов. Если есть возможность часто измерять активность АХЭ в эритроцитах, то лечение можно прекратить при нормализации этого показателя. После прекращения лечения пралидоксимом больные должны находиться под наблюдением, так как есть опасность рецидива (промежуточного синдрома). Если симптомы рецидивируют, лечение продлевают еще по крайней мере на 24 ч.

Побочные эффекты

При использовании терапевтических доз пралидоксима побочные эффекты минимальны и регистрируются только при крайне высоких сывороточных концентрациях. При высокой скорости инфузии могут временно возникнуть дурнота, нарушения зрения, повышение диастолического АД. Описаны случаи внезапной остановки дыхания и кровообращения при быстром в/в введении в результате ларингоспазма и мышечной ригидности.

Употребление при беременности

По классификации лекарственных средств, применяемых во время беременности (ФДА), пралидоксим относится к категории С.

Лекарственные формы

Пралидоксима хлорид выпускается во флаконах объемом 20 мл, содержащих 1 г порошка, который растворяют в стерильной воде для инъекций. Имеется также пралидоксим в автоинъекторах для в/м введения (600 мг пралидоксима в 2 мл стерильной воды с 20 мг бензилового спирта и 11,26 мг глицина). Кроме того, в США выпускается набор, в который входят два автоинъектора — с пралидоксимом для в/м введения (состав описан выше) и атропином для в/в введения (2 мг атропина, 0,7 мл стерильной воды, 12,47 мг глицерина и не более 2,8 мг фенола). Этот набор под названием «Mark 1 Nerve Agent Antidote Kit (NAAK)» был разработан для оказания первой помощи при отравлении боевыми отравляющими веществами нервно-паралитического действия.

Глава А31

Атропин



Атропин — классический блокатор центральных и периферических М-холинорецепторов. Он используется для лечения отравлений М-холиностимуляторами и ингибиторами АХЭ, например фосфорорганическими инсектицидами и боевыми отравляющими веществами нервно-паралитического действия.

Химические свойства

Атропин (D,L-гиосциамин) наряду со скополамином (L-гиосцином) относят к тропановым алкалоидам, которые являются третичными аминами и поэтому легко проникают в ЦНС. М-холиноблокаторы, относящиеся к четвертичным аминам, например гликопиррония бромид, ипратропия бромид и тиотропия бромид, не способны преодолевать гематоэнцефалический барьер.

Фармакодинамика

Холинорецепторы подразделяются на М- и N-холинорецепторы. Атропин — блокатор М-холинорецепторов. Эти рецепторы широко представлены как в центральной, так и в периферической нервной системе. Они сопряжены с G-белками, и их стимуляция приводит к ингибированию аденилатциклазы (M_2- и M_4-холинорецепторы) либо активации фосфолипазы С (M_1-, M_3- и M_5-холинорецепторы). Продолжительность действия атропина зависит от дозы и пути введения и составляет в среднем 24 ч или больше, если учитывать действие на отдельные органы.

Ингибиторы АХЭ (в частности, фосфорорганические и карбаматные инсектициды, боевые отравляющие вещества нервно-паралитического действия) препятствуют распаду ацетилхолина и, как следствие, приводят к его накоплению и постоянной стимуляции холинорецепторов. Эффект атропина в таких случаях обусловлен прекращением стимуляции М-холинорецепторов.

Фармакокинетика

Атропин быстро всасывается при различных способах введения, в том числе при ингаляции, приеме внутрь и в/м инъекциях. При приеме внутрь 1 мг атропина максимальное действие на ЧСС и слюноотделение наблюдаются через 1 и 3 ч соответственно. Через 1 ч после введения взрослому 1 мг атропина его сывороточная концентрация одинакова как при в/м, так и при в/в инъекции. При в/м введении с помощью автоинъектора время достижения максимального эффекта значительно

меньше по сравнению с введением обычным шприцем. После в/м введения взрослым атропина в дозе 0,02 мг/кг $T_{1/2}$ всасывания и элиминации составили 8 мин и 2,5 ч соответственно. От 34 до 57% препарата выводится почками.

При закапывании атропина в глаза наблюдается мидриаз, вызываемый блокадой M_3-холинорецепторов сфинктера зрачка. Эффект достигает максимума в течение 30—40 мин и сохраняется 7—10 сут. Атропин вызывает также паралич аккомодации (эффект достигает максимума через 1—3 ч, сохраняется 6—12 сут), блокируя M_3-холинорецепторы ресничной мышцы.

Изучение биодоступности атропина из глазных капель при их приеме внутрь показало, что у здоровых людей он всасывается в среднем на 65%, хотя этот показатель существенно варьировал. Максимальная сывороточная концентрация достигалась через 30 мин, $T_{1/2}$ составил 2,5 ч. Таким образом, в случае массового отравления атропин в форме глазных капель можно успешно использовать для замены атропина для парентерального введения при недостатке последнего.

При ингаляции атропина максимальная сывороточная концентрация достигается в среднем через 1,3 ч.

Показания

При отравлении фосфорорганическими и карбаматными инсектицидами атропин применяют отдельно или совместно с пралидоксимом. Кроме того, атропин назначают при отравлении М-холиностимуляторами, грибами, содержащими мускарин, и, в меньшей степени, для борьбы с брадикардией, вызванной сердечными гликозидами, β-адреноблокаторами и антагонистами кальция.

Способ применения и дозы

Единых рекомендаций относительно доз и схем введения атропина при отравлениях фосфорорганическими инсектицидами нет, так как клинических испытаний не проводилось. Опыт показывает, что оптимальная начальная доза для взрослых — 1—2 мг в/в при легком и среднем и 3—5 мг в/в при тяжелом отравлении, сопровождающемся потерей сознания. Дозу при необходимости удваивают каждые 3—5 мин до тех пор, пока не прекратится бронхорея и не устранятся другие проявления холинергического синдрома. С этого момента переходят на инфузию атропина с такой скоростью, чтобы доза за 1 ч составляла 10—20% от потребовавшейся для атропинизации. Далее дозу корректируют, исходя из состояния больного.

Побочные эффекты

При передозировке развиваются типичные для отравления М-холиноблокаторами периферические (горячая сухая красная кожа, задержка мочи, отсутствие кишечных шумов, тахикардия, мидриаз) и цен-

тральные (беспокойство, спутанность сознания, галлюцинации или угнетение ЦНС) симптомы. В отсутствие М-холиностимуляторов или ингибиторов АХЭ эти эффекты могут развиться уже при введении взрослому 0,5 мг атропина в/в, а на фоне этих препаратов могут не появляться даже при введении нескольких миллиграммов атропина.

Употребление при беременности

По классификации лекарственных средств, применяемых во время беременности (ФДА), атропин относится к категории С. Он преодолевает плацентарный барьер и может стать причиной тахикардии у плода на поздних сроках беременности.

Лекарственные формы

Атропина сульфат выпускается в следующих дозах (на ампулу объемом 1 мл): 50 мкг, 300 мкг, 400 мкг, 500 мкг, 800 мкг и 1 мг. Имеются автоинъекторы для в/м введения в наружную часть бедра с содержанием атропина 0,25 мг, 0,5 мг (упаковка синего цвета), 1 мг (темно-красного цвета) и 2 мг (зеленого цвета). Кроме того, автоинъектор с атропином для в/в введения входит в состав набора «Mark 1 Nerve Agent Antidote Kit (NAAK)» (2 мг атропина, 0,7 мл стерильной воды, 12,47 мг глицерина и не более 2,8 мг фенола). Второй автоинъектор набора — с пралидоксимом для в/м введения — содержит 600 мг пралидоксима в 2 мл стерильной воды с 20 мг бензилового спирта и 11,26 мг глицина. Этот набор был разработан для оказания первой помощи при отравлении боевыми нервно-паралитическими ядами.

Глава 110

Хлорорганические инсектициды, пиретрины и пиретроиды, ДЭТА

ХЛОРОРГАНИЧЕСКИЕ ИНСЕКТИЦИДЫ

Историческая справка. Эпидемиология

Вплоть до 1940-х гг. самыми доступными инсектицидами были крайне токсичные соединения мышьяка и ртути, свинец, сера и никотин. На смену им пришли хлорорганические инсектициды, которые были дешевы, не летучи, химически стабильны и редко вызывали острые отравления. Эти вещества широко использовали до середины 1970-х гг. Однако свойства, которые сделали их эффективными инсектицидами (медленный распад, жирорастворимость, химическая стабильность и, следовательно, накопление в окружающей среде) обусловили и их вредное воздействие на окружающую среду. После того как следы дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) обнаружили в организме человека, его использование в Северной Америке и Европе наряду с применением большинства других хлорорганических соединений было ограничено или даже полностью запрещено. Однако ДДТ по-прежнему широко применяют во многих странах для борьбы с малярией.

Фармакокинетика

В зависимости от химического строения и токсического действия хлорорганические инсектициды подразделяют на четыре группы: 1) ДДТ и его аналоги; 2) циклодиены (изомеры алдрин, диэлдрин и эндрин, а также гептахлор и эндосульфан) и родственные соединения (токсафен, диенохлор); 3) гексахлорциклогексан (его γ-изомер линдан, который часто неправильно называют γ-гексахлорбензолом) и 4) мирекс и кепон (хлордекон). Между этими соединениями существуют значительные межгрупповые и внутригрупповые различия по токсичности, способности проникать через кожу и накапливаться в жировой ткани, путям и скорости метаболизма и выведения из организма. Тем не менее у человека симптомы отравления веществами одной группы очень сходны.

Всасывание

Все хлорорганические инсектициды легко всасываются при приеме внутрь и вдыхании. Способность проникать через кожу у разных веществ различается. ДДТ и его аналоги очень плохо всасываются через

кожу, если только не растворены в соответствующем углеводородном растворителе. ДДТ — мало летучее вещество, поэтому его концентрация в воздухе обычно низкая и попадание в организм через дыхательные пути маловероятно. Легко проникают через кожу все циклодиены. Токсафен, напротив, слабо всасывается через кожу как при однократном воздействии, так и при хроническом контакте. Легко проходит через кожу линдан. Мирекс и кепон хорошо всасываются как при попадании на кожу, так и при проглатывании и вдыхании.

Распределение

Все хлорорганические вещества липофильны, что обусловливает их легкое проникновение к органам-мишеням. Коэффициент распределения жировая ткань/сыворотка составляет 660 для хлордана, 220 для линдана и 150 для диэлдрина.

Метаболизм

Так как ДДТ, ДДД (дихлордифенилдихлорэтилен, продукт разложения ДДТ), диэлдрин, гептахлор, хлордан, мирекс и кепон высоко растворимы в жирах и крайне медленно метаболизируются, при постоянном контакте с этими веществами они в больших количествах накапливаются в организме (особенно в жировой ткани). Хлорорганические вещества, которые быстро расщепляются и выводятся из организма, такие как эндрин (изомер диэлдрина), эндосульфан, линдан, метоксихлор, диенохлор, хлорбензилат, дикофол и токсафен, накапливаются в тканях в меньших количествах несмотря на их высокую жирорастворимость.

Хлорорганические соединения, как правило, обезвреживаются микросомальными ферментами печени путем отщепления атома хлора и окисления, чаще всего с последующим образованием конъюгатов. У животных большинство хлорорганических инсектицидов вызывают индукцию микросомальных ферментов печени, но у человека этот эффект выявлен только в редких случаях тяжелых отравлений, сопровождающихся неврологической симптоматикой.

Выведение

$T_{1/2}$ накопленных в жировой ткани соединений и медленно разрушаемых хлорорганических инсектицидов, таких как ДДТ и кепон, может составлять несколько месяцев или даже лет. $T_{1/2}$ линдана у взрослых — 21 ч. Хлорорганические инсектициды выводятся главным образом с желчью, однако метаболиты большинства из них можно обнаружить и в моче.

Патофизиология

Наибольшее влияние хлорорганические инсектициды оказывают на ЦНС, что обусловлено их действием на мембраны нейронов. Они мо-

гут препятствовать реполяризации, увеличивать продолжительность деполяризации или нарушать поддержание потенциала покоя. Как следствие, повышается возбудимость нейронов и возникают их повторные разряды. ДДТ действует главным образом на аксоны, удерживая быстрые натриевые каналы в открытом состоянии после деполяризации, что и приводит к повторным разрядам. Циклодиены, токсафен и линдан действуют как антагонисты ГАМК.

Хлорорганические инсектициды повышают также чувствительность миокарда к эндогенным катехоламинам, вызывая у подопытных животных предрасположенность к аритмиям. Механизм их действия предположительно такой же, как хлорзамещенных углеводородов (гл. 102).

Взаимодействия с лекарственными средствами

Результатом индукции ферментных систем печени может стать ускорение метаболизма лекарственных препаратов и ослабление их действия.

Клиническая картина

Острое отравление

В соответствующих дозах хлорорганические инсектициды понижают порог судорожной готовности (ДДТ и другие соединения, действующие на быстрые натриевые каналы) или устраняют тормозную активность (антагонисты ГАМК). Результатом этого становится чрезмерное возбуждение ЦНС и, как следствие, — эпилептические припадки, остановка дыхания и смерть. При отравлении ДДТ сначала может появиться только тремор, затем развиваются тошнота, рвота, гиперестезия рта и лица, парестезия лица, языка и конечностей, головная боль, дурнота, миоклонус, слабость в ногах, возбуждение, спутанность сознания. Обычно симптомы возникают при единовременном попадании внутрь ДДТ в количестве 10 мг/кг и более. Эпилептические припадки возникают только при очень сильном отравлении, чаще всего при проглатывании большого количества ДДТ. При отравлении линданом, циклодиенами и токсафеном не наблюдается каких-либо продромальных симптомов, часто генерализованные припадки становятся первым признаком. Если при попадании отравляющих веществ в ЖКТ желудок был пуст, то припадки начинаются чаще всего в течение 1—2 ч после отравления. Если же отравлению предшествовал прием пищи, припадки могут появиться лишь спустя 5—6 ч.

Отличительная черта циклодиенов заключается в том, что вызываемые ими эпилептические припадки после острого отравления могут повторяться в течение нескольких суток. При коротких припадках и отсутствии гипоксии чаще всего наступает полное выздоровление. Нередко наблюдается гипертермия, обусловленная центральными нарушениями или повышенной мышечной активностью.

Отравление линданом

Неправильное лечение линданом (превышение рекомендованной дозы и времени воздействия, повторные использования, применение после горячих ванн, ношение повязок или плотной одежды после нанесения препарата) может привести к токсическому поражению ЦНС. Зарегистрированы также случайные пищевые отравления препаратами линдана для наружного применения. Наибольшей опасности подвержены дети, что связано, вероятно, с повышенной кожной проницаемостью, бóльшим отношением площади поверхности тела к массе тела или незрелостью ферментов печени.

Хроническое отравление

Кепон, в отличие от других хлорорганических соединений, чрезвычайно долго сохраняется в организме и потому способен вызвать исподволь развивающееся хроническое отравление. Его признаки — сильный тремор рук, менее выраженный тремор головы, а также дрожь всего тела. Кроме того, могут наблюдаться слабость, опсоклонус (быстрые, неравномерные, неритмичные движения глаз), атаксия, изменения психического состояния, сыпь, потеря веса и увеличение активности ферментов печени.

Диагностика

Наиболее важны для постановки диагноза анамнестические данные об отравлении хлорорганическим инсектицидом. Токсафен (хлорсодержащий пирен) можно различить по слабому запаху скипидара, эндосульфан — по сероводородному запаху (запах тухлых яиц).

При помощи газовой хроматографии хлорорганические инсектициды можно обнаружить в сыворотке, жировой ткани и моче. Однако этот анализ обычно не имеет большого клинического значения — для диагностики он бесполезен, поскольку занимает слишком много времени, а в лечении не помогает, так как в настоящее время нет данных о зависимости между концентрацией вещества в тканях и тяжестью состояния. У большинства обследованных здоровых людей был выявлен ДДТ в жировой ткани. В то же время сывороточная концентрация линдана служит показателем отравления, и этот показатель определяется в большинстве лабораторий. У рабочих с хроническими неврологическими симптомами отравления линданом его сывороточная концентрация составляет 0,02 мг/л. В небольшом исследовании острого пищевого отравления линданом при сывороточной концентрации 0,12 мг/л наблюдалась заторможенность, а при концентрации 0,2 мг/л — эпилептические припадки и кома.

Лечение

Как и при лечении любых больных с нарушениями сознания, необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей, назначить глю-

козу и тиамин. Следует очистить кожу от отравляющего вещества, в частности от нанесенного с терапевтической целью линдана. Одежду снимают и помещают в пластиковый пакет, кожу промывают с мылом. Медицинский персонал должен использовать резиновые перчатки и фартуки. Подавляющее большинство хлорорганических инсектицидов — жидкости, поэтому по показаниям, в частности если инсектицид был проглочен недавно (гл. 8), можно провести отсасывание желудочного содержимого или промывание желудка через назогастральный зонд. Все хлорорганические соединения нейротоксичны, поэтому, если отравление ими очевидно, риск эпилептических припадков и их осложнений, видимо, следует считать большим, чем риск осложнений любых способов удаления отравляющего вещества из ЖКТ.

При эпилептических припадках назначают бензодиазепины, при неэффективности — пентобарбитал или пропофол и, в рефрактерных случаях, миорелаксанты. Фенитоин гораздо менее эффективен, особенно при лечении отравлений антагонистами ГАМК (линданом, токсафеном, циклодиенами). При гипертермии применяют наружное охлаждение. Всем больным с симптомами отравления кепоном назначают холестирамин (16 г/сут в несколько приемов). Возможно, он показан и при отравлениях другими хлорорганическими инсектицидами.

ПИРЕТРИНЫ И ПИРЕТРОИДЫ

Пиретрины получают из цветков далматской ромашки Pyrethrum cinerariifolium. Пиретрум, первый выделенный пиретрин, имеет в своем составе шесть кетоэфиров хризантемовой и пиретриновой кислот. При правильном использовании эти вещества в целом безопасны для млекопитающих, так как очень быстро гидролизуются. Из-за быстрого распада на свету и в воде они не накапливаются в окружающей среде и живых организмах.

Пиретроиды — это синтетические аналоги природных пиретринов, созданные в попытке повысить химическую стабильность инсектицидов. Существует более 1000 пиретроидов, из них в настоящее время широко используются 6—10. Эти инсектициды оказывают на насекомых быстрый парализующий эффект («нокдаун»). Классификация пиретроидов основана на их строении, клинических проявлениях отравления у млекопитающих, а также на их действии на препараты нервов насекомых и их инсектицидной активности. У пиретроидов типа I центральные углеродные атомы соединены простой эфирной связью, тогда как у пиретроидов типа II к α-углеродному атому спиртовой части присоединена цианогруппа, которая значительно увеличивает нейротоксичность (табл. 110.1).

Таблица 110.1. Наиболее распространенные препараты пиретроидов

Тип	Международное название	Поколение пиретроидов, год выпуска (если известен)
Тип I	Аллетрин	I поколение; первый синтетический пиретроид, 1949
	Биоаллетрин	II поколение, 1969; транс-изомер аллетрина
	Диметрин	
	Фенотрин	II поколение, 1973
	Ресметрин	II поколение, 1967; в 20 раз сильнее пиретрума
	Биоресметрин	II поколение, 1967; в 50 раз сильнее пиретрума, изомер ресметрина
	Тетраметрин	II поколение, 1965
	Перметрин	III поколение, 1972; эффективное антипедикулезное и акарицидное средство для наружного применения, мало токсичен
	Бифентрин	IV поколение
	Праллетрин	IV поколение
	Имипротрин	IV поколение; 1998
Тип II	Фенвалерат	III поколение, 1973
	Акринатрин	IV поколение
	Цифлутрин	IV поколение
	Цигалотрин	IV поколение
	Циперметрин	IV поколение
	Дельтаметрин	IV поколение
	Эсфенвалерат	IV поколение
	Фенпропатрин	IV поколение, 1989
	Флуцитринат	IV поколение
	Флувалинат	IV поколение
	Тефлутрин	IV поколение
	Тралометрин	IV поколение

Фармакокинетика

Всасывание

Токсичность пиретринов для млекопитающих при проглатывании очень мала из-за их быстрого гидролиза до неактивных компонентов. Токсичное действие при попадании на кожу еще ниже, так как они слабо преодолевают кожный барьер и быстро распадаются. Пиретроиды более стабильны, поэтому при проглатывании возможно системное токсическое действие. Кроме того, пиретроиды могут достигать чувст-

вительных нервных волокон, проникая непосредственно через кожу. Они могут также поступать в организм при вдыхании, однако в недостаточных для отравления количествах.

Распределение

Пиретрины и пиретроиды липофильны и поэтому быстро накапливаются в ЦНС.

Метаболизм

Пиретроиды в организме человека и животных легко расщепляются микросомальными ферментами печени. Продукты распада этих веществ менее токсичны. Ингибитор цитохрома P450 пиперонила бутоксид повышает токсичность пиретроидов. Это вещество часто добавляют к инсектицидам, чтобы обеспечить летальное действие последних, так как эффект «нокдауна», вызываемый пиретроидом, не всегда приводит к смерти насекомого.

Выведение

Данных о том, что пиретроиды претерпевают кишечно-печеночный кругооборот, нет. Как сами соединения, так и их метаболиты обнаруживают в моче.

Патофизиология

Подобно ДДТ, пиретрины и пиретроиды увеличивают время активации быстрых натриевых каналов — они связываются с каналами в открытом состоянии, удлиняя фазу деполяризации (гл. 14). Именно это действие обусловливает токсичность пиретроидов как для насекомых, так для других видов животных. Пиретроиды типа II обладают более мощным токсическим действием. Они вызывают выраженные следовые потенциалы в нервном волокне и, в конечном счете, блокируют нервную проводимость. Кроме того, пиретроиды блокируют потенциалзависимые хлорные каналы, что может усилить токсический эффект на нервную систему.

Клиническая картина

Токсичность пиретринов в большинстве случаев обусловлена аллергией. В группу особого риска входят больные, чувствительные к пыльце амброзии. Синтетические пиретроиды обычно не вызывают аллергических реакций. Пиретроиды типа I крайне редко становятся причиной общего отравления у человека. При отравлении пиретроидами типа II наблюдаются парестезия, повышенное слюноотделение, тошнота, рвота, дурнота, фасцикуляции, нарушения сознания, кома, эпилептические припадки и синдром острого повреждения легких. Многие симптомы такие же, как при отравлении фосфорорганическими соединениями. Большинство отравлений обусловлено попаданием на

кожу, и местные симптомы чаще всего преобладают. Главный из них — парестезия в месте контакта с веществом. При поражении глаз симптомы более выражены: резкая боль, слезотечение, светобоязнь и конъюнктивит.

Лечение

Прежде всего следует очистить кожу, так как большинство отравлений происходит при чрескожном проникновении пиретроидов. При попадании внутрь большой дозы пиретроида типа II назначают стандартную дозу активированного угля однократно, если только в состав продукта не входит углеводородный растворитель. При контактном дерматите и острых аллергических реакциях назначают H_1-блокаторы, глюкокортикоиды и β-адреностимуляторы в зависимости от клинической картины.

При общем отравлении лечение полностью поддерживающее и симптоматическое, так как антидотов этих веществ не существует. При эпилептических припадках и треморе назначают бензодиазепины.

ДЭТА

Репеллент против насекомых местного действия N,N-диэтил-3-метилбензамид (ДЭТА, N,N-диэтил-m-толуамид) был запатентован вооруженными силами США в 1946 г. С 1956 г. это вещество появилось в США в открытой продаже как средство против комаров. По оценкам Агентства по охране окружающей среды, в США препараты ДЭТА ежегодно использует 38% населения. Эти препараты отпускаются без рецепта под различными торговыми названиями. Концентрация ДЭТА в препарате может варьировать от 5 до 100%.

Фармакокинетика

ДЭТА хорошо всасывается в ЖКТ. Степень всасывания вещества через кожу также значительна и зависит от концентрации и вспомогательных веществ препарата. Объем распределения ДЭТА достаточно высок — 2,7—6,21 л/кг в опытах на животных. ДЭТА быстро метаболизируется путем окисления и гидроксилирования изоферментами цитохрома P450, главным образом IIB6, IIIA4, IIC19 и IIA6. С мочой выделяются в основном метаболиты, лишь 15% и менее выводится в неизменном виде. Период выведения составляет не более 12 ч.

Патофизиология

Точный механизм токсического действия ДЭТА неизвестен.

Клиническая картина

По данным центров отравлений, при контакте с ДЭТА симптомы отравления либо отсутствуют вообще, либо незначительны и появляются

главным образом при попадании вещества в глаза или его вдыхании. В недавно опубликованном обзоре случаев реакции на ДЭТА у 26 пострадавших наблюдались тяжелые осложнения — энцефалопатия, атаксия, судороги, дыхательная недостаточность, артериальная гипотония и анафилаксия вплоть до летальных исходов. Такие осложнения возникали главным образом при попадании большого количества вещества на кожу или при проглатывании. Они развивались в основном у детей и в большинстве случаев были связаны с длительным использованием или превышением рекомендованной дозы ДЭТА.

Лечение

Большинство симптомов проходит самостоятельно. Поддерживающее лечение обеспечивает полное выздоровление у большинства больных с выраженным отравлением. При попадании на кожу прежде всего необходимо смыть ДЭТА, чтобы предотвратить дальнейшее всасывание. При пищевом отравлении по показаниям назначают активированный уголь однократно. При эпилептических припадках тактика обычная.

Глава 111
Гербициды

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Гербициды — это химические вещества, применяемые для уничтожения нежелательной растительности или регулирования отдельных аспектов цикла развития растений. В конце XIX века у земледельцев был скудный выбор способов борьбы с сорняками. Основной из этих способов состоял в простом предпосевном оборачивании пластов земли плугом, и лишь недавно на смену ему пришел альтернативный беспахотный метод. Первые серьезные попытки получения химикатов для борьбы с сорняками увенчались успешным применением бордосской жидкости (смеси раствора медного купороса и гашеной извести) и «парижской зелени» (смешанного ацетата-арсенита меди) для борьбы с грибковыми заболеваниями виноградников во Франции. В 1940-х гг. был получен первый гербицидный препарат, разработанный с учетом физиологии растений: 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота (2,4-Д). С этого времени началось постоянное внедрение на рынок все новых гербицидов. На сегодняшний день в США зарегистрировано свыше 200, а во всем мире — порядка 500 химикатов, применяемых в качестве гербицидов. В 2001 г. по объему применения лидировали следующие сельскохозяйственные гербициды: глифосат (40 000 т), атразин (35 000 т), метолахлор (18 600 т), ацетохлор (15 000 т) и 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота (14 000 т).

Внедрение все новых активных ингредиентов и различных солей в виде бесконечного ряда композиций и наименований, сменяющих друг друга на рынке, обусловлено самим характером индустрии коммерческих гербицидов. Их состав, кроме того, в разных странах различен. Опасность отравления зависит от количества и концентрации активного ингредиента и вспомогательных веществ в составе конкретного препарата.

ПАРАКВАТ

Благодаря низкой стоимости, быстроте действия и безопасности для окружающей среды паракват до сих пор сохраняет свою популярность во всем мире. Этот препарат, с одной стороны, легко доступен, с другой — высокотоксичен, что обусловливает тяжелые, в том числе смертельные отравления.

Паракват чаще всего продается в виде водного раствора концентрата параквата дихлорида с содержанием последнего 200 г/л (20%), иногда в

сочетании с дикватом или другими гербицидами. В состав концентратов входят также вспомогательные вещества, в том числе необходимые для предотвращения непреднамеренного приема внутрь. Если в концентрат не добавляется голубой краситель, то он имеет темно-коричневый цвет, подобный цвету колы, с которой его легко спутать, особенно если он разлит в бутылки из-под безалкогольных напитков.

Большинство случаев отравления паракватом связано с преднамеренным приемом внутрь. Может иметь место и непреднамеренный прием, особенно при ненадлежащем обращении или хранении. Описаны также смертельные случаи в результате использования параквата с целью убийства, при его обширном воздействии на кожу, в/в введении и длительной работе во время его распыления.

Фармакокинетика

Всасывание

При действии брызг или мелкодисперсных капель аэрозоля на кожу, глаза или верхние дыхательные пути всасывание параквата незначительно, несмотря на то что он вызывает местное повреждение тканей. При попадании на обожженную кожу и длительном профессиональном контакте паракват может всасываться через кожу в больших, порой смертельных дозах. После приема внутрь паракват всасывается быстро, но не полностью — менее чем на 30%. Максимальная сывороточная концентрация обычно достигается в течение 2 ч после приема. Объем распределения составляет примерно 1—2 л/кг. Паракват быстро распределяется в большинстве тканей, достигая наибольшей концентрации в почках (так как это главный орган элиминации параквата) и легких (в результате активного захвата параквата альвеолоцитами I и II типов с помощью системы захвата полиаминов).

Элиминация

Более 90% всосавшейся дозы параквата выводится в неизмененном виде почками в течение 12—24 ч после приема. Поскольку при отравлении паракватом развивается почечная недостаточность, клиренс параквата постепенно снижается, а $T_{1/2}$ возрастает от 12 до 24 ч и более.

Патофизиология

Механизм токсического действия параквата лучше всего изучен в легких. Показано, что паракват сначала с участием НАДФН восстанавливается до монокатион-радикала. Затем этот радикал спонтанно взаимодействует с молекулярным кислородом, в результате чего образуется супероксидный радикал и исходная форма параквата, способная снова вступать в окислительно-восстановительный цикл. Практически неистощимый запас электронов и кислорода в легких обеспечивает поддержание таких циклов. Полагают, что сходный механизм обусловли-

вает повреждение и других органов, в частности почек, сердца, печени, поджелудочной железы и мышц, хотя это пока не доказано.

Клиническая картина

Основные симптомы отравления паракватом приведены в табл. 111.1. В зависимости от тяжести и динамики развития клинических проявлений различают три формы отравления при попадании параквата внутрь, в общих чертах отражающие зависимость его действия от дозы. При дозе (у взрослого) не более 20 мг катиона параквата или 28,6 мг дихлорида параквата на 1 кг веса (10 мл 20% концентрата дихлорида параквата) развивается легкая или умеренная форма, при которой обычно наступает полное выздоровление. При дозе от 20 до 40 мг катиона параквата на 1 кг веса (10—20 мл 20% концентрата) наблюдается среднетяжелая или тяжелая форма. Она характеризуется ранним развитием поражений верхнего отдела ЖКТ, острого канальцевого некроза и нарушения функции печени. Поражение ЦНС может проявляться головной болью, дурнотой, сонливостью, нарушением координации движений и комой. Развивается дыхательная недостаточность, которой могут сопутствовать очаговые инфильтраты при рентгенографии грудной клетки. Пострадавшие обычно пережи-

Таблица 111.1. Симптомы отравления паракватом

Сердечно-сосудистая система
Гиповолемия, шок, аритмии
ЦНС
Кома, эпилептические припадки, отек головного мозга
Кожа
Коррозивные поражения кожи, ногтей, роговицы, конъюнктивы и слизистой носа
Эндокринная система
Надпочечниковая недостаточность, обусловленная некрозом надпочечников как одного из проявлений полиорганной недостаточности
ЖКТ
Изъязвление и коррозивные поражения слизистой ротоглотки, тошнота, рвота (в том числе с кровью), понос, дисфагия, перфорация пищевода, панкреатит, центролобулярный некроз печени, холестаз
Мочеполовая система
Олигурическая и неолигурическая почечная недостаточность, вызванная острым канальцевым некрозом; дисфункция проксимальных канальцев
Кроветворение
Лейкоцитоз на ранней стадии, анемия на поздней стадии
Дыхательная система
Кашель, афония, налеты, напоминающие дифтерию зева, медиастинит, пневмоторакс, кровохарканье, синдром острого повреждения легких, легочное кровотечение, пневмосклероз

вают острую стадию, но затем развивается позднее прогрессирующее воспаление легких с их фиброзом и глубокой гипоксемией. Последняя иногда приводит к смерти, наступающей в промежутке от 5 сут до нескольких недель после отравления. При дозе более 40 мг паракват на килограмм массы тела (> 20 мл 20% концентрата) наблюдается молниеносная форма, при которой больные не доживают до наступления фиброза легких. Наблюдаются тяжелая рвота и понос, изъязвления во рту, в глотке и ЖКТ, почечная и печеночная недостаточность, синдром острого повреждения легких и альвеолит, нарушения ритма сердца, шок и кома. Смерть, как правило, наступает в течение 1—4 сут в результате полиорганной недостаточности.

Диагностика

Количественное определение содержания параквата в плазме и моче проводят различными методами, однако получение результатов такого определения требует слишком много времени для оказания своевременной помощи больному. Качественный экспресс-анализ мочи основан на восстановлении параквата под действием дитионита натрия в щелочной среде до монокатион-радикала синего цвета и сравнении результата с контрольными положительным и отрицательным тестами. Если концентрация параквата составляет не менее 2 мкг/мл, то окраска в зависимости от концентрации варьирует от синей до черной.

Лечение

Выживаемость при отравлении паракватом зависит прежде всего от своевременности оказания помощи. При попадании на кожу (как первичном, так и вторичном при контакте с зараженной рвотной массой) необходимо быстро снять одежду и осторожно, но тщательно промыть кожу водой с мылом. При попадании в глаза их промывают обильным количеством воды в течение 15 мин.

Опорожнение желудка

Прием внутрь значительного количества параквата почти всегда вызывает спонтанную рвоту как из-за раздражающего действия самого этого вещества, так и из-за того, что к концентратам параквата часто добавляют рвотные средства. Однако даже в этих случаях, если после попадания внутрь параквата прошло не слишком много времени, предпринимают немедленные меры по удалению или предотвращению всасывания в желудке. Проводят промывание желудка через назогастральный или орогастральный зонд. Можно назначить водную суспензию активированного угля, бентонита или другой глины с высокой адсорбционной способностью. Если первая порция сорбента удаляется со рвотой, вводят еще одну, при необходимости через назогастральный зонд. Если сорбент не удерживается в желудке, то для устранения приступов рвоты применяют противорвотные и прокинетические средства.

Экстракорпоральная детоксикация

Гемосорбция с активированным углем способствует выведению параквата из крови. У собак она существенно снижает смертность через 2—12 ч после приема параквата в дозе LD_{50} или LD_{100} (средняя смертельная доза и абсолютно смертельная доза соответственно), однако ее эффективность для человека клинически не установлена. Гемосорбцию на активированном угле рекомендуется проводить лишь в том случае, если ее можно начать не позже чем через 4 ч после отравления и продолжить в течение 6—8 ч. Гемодиализ для удаления параквата используют лишь при невозможности проведения гемосорбции.

Поддерживающая и симптоматическая терапия

Это важнейшая составляющая лечения при отравлении паракватом. Обеспечивают в/в введение жидкостей и электролитов в количестве, достаточном для восполнения их потерь через ЖКТ, поддержания нормальной гемодинамики и диуреза. Для устранения боли, вызванной изъязвлениями слизистых, применяют анальгетики. Проводят постоянное наблюдение на предмет возникновения и прогрессирования почечной и дыхательной недостаточности. Ингаляция кислорода, с одной стороны, усугубляет токсический эффект параквата, связанный с образованием кислородных радикалов, с другой — полезна как временная мера при гипоксии. Как правило, к ингаляции кислорода прибегают, лишь когда p_aO_2 падает ниже 50 мм рт. ст. или имеются явные признаки дыхательной недостаточности.

Известны несколько случаев трансплантации легких, но лишь одна из них, по имеющимся данным, оказалась успешной.

Прогноз

На рис. 111.1 приведена номограмма, позволяющая определить прогноз по сывороточной концентрации параквата, измеренной в пределах 28 ч после отравления. Эта номограмма получена эмпирическим путем на основании клинических данных, а не с помощью методов статистической экстраполяции. Анализ 166 случаев применения номограммы показал, что прогноз был правильным в отношении 93% умерших и 64% выживших. Если начальная сывороточная концентрация параквата превышает 3 мкг/мл, летальность составляет 100%. У пострадавших с начальной сывороточной концентрацией параквата свыше 10 мкг/мл смерть наступала в течение суток после отравления в результате кардиогенного шока.

ДИКВАТ

Дикват используют в сельском хозяйстве для тех же целей, что и паракват, а также для борьбы с водорослями. Иногда его сочетают с паракватом. С недавнего времени дикват начали применять в виде разбав-

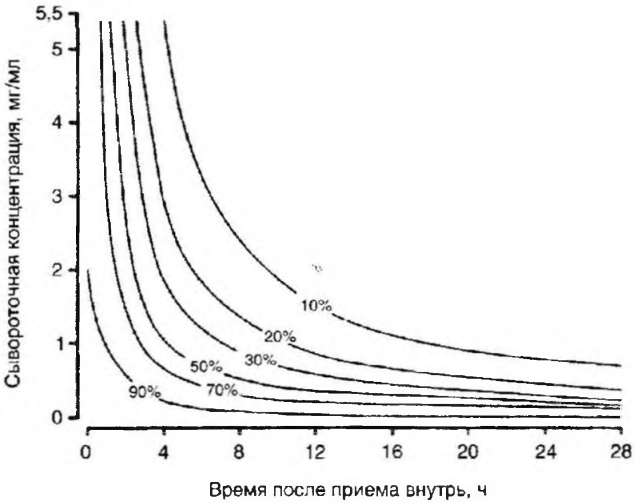


Рисунок 111.1. Номограмма для определения вероятности выживания (цифры в процентах на кривых) при отравлении паракватом. Hart RB, Nevitt A, Whitehead A. A new statistical approach to the prognostic significance of plasma paraquat concentrations (Letter). Lancet 1984; 2:1222—1223.

ленных растворов совместно с глифосатом для усиления гербицидного эффекта за счет быстрого уничтожения жизнеспособных остатков корней. Токсичность при приеме внутрь (LD_{50} для мышей — 150—250 мг/кг), местный раздражающий эффект, фармакокинетика и фармакодинамика диквата сходны с таковыми параквата. В то же время имеется и важное отличие: строение молекулы диквата таково, что он не захватывается альвеолоцитами с помощью системы захвата полиаминов. Поэтому при отравлении дикватом повреждение и фиброз легких выражены намного слабее, чем при отравлении паракватом, а главным органом-мишенью становятся почки. После попадания внутрь диквата быстро развиваются тошнота, рвота, водянистый понос и боль вследствие раздражения или изъязвления ротоглотки, пищевода и других отделов ЖКТ. Местное действие на кожу проявляется химическим ожогом и повреждением ногтей. В опытах на животных показано, что воздействие на кожу способно приводить к системному отравлению и смерти.

Лечение, как и при отравлении паракватом, включает опорожнение желудка, введение активированного угля, гемодиализ, гемосорбцию и поддерживающую терапию. Применяют экстракорпоральные методы детоксикации, особенно при почечной недостаточности, хотя в немногочисленных опубликованных работах нет данных о том, что эти методы снижают смертность при отравлении дикватом.

ГЛИФОСАТ

Это классический пример малотоксичного для человека вещества, изготовляемого и реализуемого с другими, более ядовитыми ингредиентами, которые в основном и вызывают отравление. Токсичность препаратов глифосата для человека определяется не столько содержанием глифосата, сколько типом и концентрацией добавляемых к нему поверхностно-активных веществ, консервантов, других вспомогательных веществ и характером вещества, образующего соль с глифосатом.

Механизм токсичности глифосата и препаратов на его основе

Сам по себе глифосат малотоксичен (LD_{50} для крыс при приеме внутрь — 5600 мг/кг). В связи с этим полагают, что отравления препаратами глифосата обусловлены в первую очередь входящими в состав этих препаратов поверхностно-активными веществами. Многие симптомы таких отравлений оказались сходными с таковыми при попадании внутрь больших количеств других гербицидов, независимо от активного начала. При этом во всех подобных случаях в состав вызвавших отравление препаратов входили поверхностно-активные вещества. Обычно отмечают поверхностный некроз слизистых, сильное раздражение и эрозии ЖКТ, отек гортани, синдром острого повреждения легких, выраженную артериальную гипотонию, олигурию, почечную недостаточность и острую сердечно-сосудистую недостаточность. У собак добавляемые к гербицидам поверхностно-активные вещества как вместе с глифосатом, так и сами по себе вызывают артериальную гипотонию вследствие угнетения миокарда.

Клиническая картина

При попадании внутрь обычных препаратов глифосата развиваются раздражение, отек и эрозии ротоглотки и ЖКТ, тошнота, рвота, понос, боль в груди и животе, лейкоцитоз, метаболический ацидоз, увеличение активности амилазы сыворотки, тахипноэ, гипоксия, синдром острого повреждения легких и артериальная гипотония — вначале компенсируемая инфузионной терапией, затем рефрактерная к инфузионной терапии и вазопрессорным средствам. Возможны вторичные нарушения функции ЦНС, печени и почек.

Сразу же после проглатывания гербицида появляются симптомы раздражения слизистой рта и ЖКТ (жжение во рту и в горле, рвота, боль в животе). В течение нескольких часов после приема очень больших доз может развиться артериальная гипотония. У некоторых больных в первые 8—12 ч состояние может оставаться относительно стабильным, но затем развиваются артериальная гипотония и дыхательная недостаточность.

Наиболее высок риск летального исхода в случае приема больших ко-

личеств высоко концентрированных препаратов (> 200 мл 41% глифосата изопропиламина и ≥ 15% поверхностно-активного вещества) и при развитии синдрома острого повреждения легких или кардиогенного шока. В одном крупном клиническом исследовании было отмечено 11 (27%) смертельных исходов в группе из 41 больных, предположительно принявших более 150 мл концентрированного препарата, и ни одного смертельного исхода в группе из 51 больных, предположительно принявших менее 150 мл гербицида. По данным другого крупного исследования, прием в среднем 17 ± 16 мл (5—50 мл) препарата не вызывал никаких симптомов, прием 58 ± 52 мл (5—150 мл) сопровождался легкими проявлениями, 128 ± 114 мл (20—500 мл) — проявлениями средней тяжести, а 184 ± 70 мл (85—200 мл) — тяжелыми проявлениями или приводил к смерти.

Диагностика

В некоторых случаях со смертельным исходом сывороточная концентрация глифосата иногда превышала 3000 мг/л, хотя обычно была существенно ниже. Для оценки принятой дозы или тяжести отравления сывороточную концентрацию глифосата не используют и определяют ее редко. Анализ на содержание поверхностно-активных веществ не проводят.

Лечение

Проглатывание большого количества концентрата гербицида обычно сразу же вызывает рвоту, поэтому необходимости в искусственной рвоте или промывании желудка, как правило, нет. Активированный уголь адсорбирует как сам глифосат, так и поверхностно-активные соединения. Гемодиализ теоретически не должен быть эффективным для удаления поверхностно-активного вещества ввиду большого размера его молекул. Каких-либо специальных методов лечения или антидотов при отравлении глифосатом не существует.

2,4-ДИХЛОРФЕНОКСИУКСУСНАЯ КИСЛОТА И ДРУГИЕ ХЛОРФЕНОЛЬНЫЕ ГЕРБИЦИДЫ

Химические свойства

2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота — это основной представитель большой группы родственных препаратов, таких как диклофоп, метилхлорфеноксиуксусная кислота, метилхрофеноксимасляная кислота и мекопроп (метилхлорфеноксипропионовая кислота).

Фармакокинетика

Всасывание

У животных 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота быстро и почти полностью всасывается в ЖКТ. Ее максимальные концентрации в тканях

регистрируются через 4—12 ч. Через кожу 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота всасывается слабо.

Распределение

У животных 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота обнаруживается в мозге через 30 мин после приема, одновременно с появлением признаков отравления. 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота характеризуется высокой степенью связывания с белками.

Элиминация

2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота выводится с мочой в основном в неизмененном виде, и лишь незначительная часть — в виде конъюгированного метаболита. $T_{1/2}$ составляет около 33 ч, при повышении pH мочи он снижается.

Патофизиология

Механизмы токсического действия хлорфенолов для человека и животных не выяснены, но, судя по всему, они разнообразны. Эти соединения являются ложными субстратами для ацетил-КоА-синтетазы и холинацетилтрансферазы, действуют на N- и М-холинорецепторы и оказывают слабое разобщающее действие на окислительное фосфорилирование.

Клиническая картина

2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота вызывает сильное раздражение глаз, но не кожи. Большинство симптомов отравления хлорфенолами обусловлены действием на ЦНС и нервно-мышечные синапсы. Попадание этих веществ внутрь быстро вызывает симптомы со стороны ЖКТ — жгучую боль во рту, в горле и груди, тошноту и длительную (до 12 и более часов) рвоту, дисфагию и понос. Затем могут развиться артериальная гипотония, тахипноэ, тахикардия или тахиаритмия, гипертермия, усиленное потоотделение, метаболический ацидоз, приливы, дурнота, сонливость, спутанность сознания, атаксия, а при тяжелом отравлении — эпилептические припадки или кома. О прямом действии на сердце свидетельствуют изменения на ЭКГ и аритмии. В экспериментах причиной смерти часто является фибрилляция желудочков. Действие на нервно-мышечные синапсы проявляется усилением или ослаблением рефлексов, снижением мышечного тонуса, слабостью, болью в мышцах и их болезненностью при пальпации, фибрилляциями мышц.

Диагностика

Анализ биологических жидкостей на хлорфенольные гербициды проводят редко, и на тактику лечения он не влияет. В большой дозе 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота может вызвать сложные нарушения

КЩР (метаболический ацидоз с респираторным алкалозом). В этом отношении она сходна с салициловой кислотой, также вызывающей разобщение окисления и фосфорилирования.

Лечение

Проводят меры по выведению гербицида из организма и поддерживающую терапию. При приеме большой дозы показан активированный уголь. По некоторым данным, удалению хлорфенольных гербицидов способствует ощелачивание мочи. При тяжелом отравлении может быть показан гемодиализ.

ГЛЮФОСИНАТ И БИАЛАФОС

Описание

Почвенный гриб Streptomyces hygroscopicus вырабатывает трипептид фосфинотрицин-аланин-аланин, известный как биалафос. В растительных и животных организмах он метаболизируется до фосфинотрицина, или глюфосината, являющегося аналогом глутамата.

Патофизиология

При введении в концентрациях, близких к летальным, глюфосинат подавляет глутаминсинтетазу, что приводит к накоплению аммиака и глутамата. Кроме того, он ингибирует глутаматдекарбоксилазу, снижая содержание ГАМК. У людей глюфосинат и биалафос оказывают токсическое действие на ЦНС, которое может проявляться сочетанием эпилептических припадков с глубоким угнетением ЦНС. После полного выведения этих веществ улучшение наступает не сразу, что свидетельствует о долговременном эффекте на органы-мишени.

Фармакокинетика

Глюфосинат и биалафос частично всасываются при приеме внутрь. После приема большого количества концентрата гербицида тяжелые центральные нарушения развиваются лишь спустя несколько часов, порой более чем через сутки. Глюфосинат выводится почками в неизмененном виде. Период полураспределения составляет 1,84 ч, объем распределения — около 1,4 л/кг, а $T_{1/2}$ — 9,6 ч. Почечный клиренс составляет 78 мл/мин и приблизительно соответствует суммарному клиренсу.

Клиническая картина

Первые симптомы обусловлены действием добавляемого к гербициду поверхностно-активного вещества. Они могут возникать сразу после проглатывания концентрата и включают раздражение слизистой рта, тошноту и рвоту. Известны по крайней мере два случая смерти от сердечной недостаточности при приеме более 300 мл гербицида с поверх-

ностно-активным веществом. Первые признаки поражения ЦНС появляются спустя 4—8 ч после приема большой дозы гербицида, а тяжелые симптомы, такие как кома и угнетение дыхания, обычно наступают через сутки и более. Центральные нарушения могут нарастать в течение 24—48 ч. Наиболее характерные из них — сонливость, атаксия, нарушение содружественных движений глаз, дезориентация, тремор, сопор, кома и остановка дыхания. Эпилептические припадки появляются на поздней стадии, примерно в 50% случаев тяжелого отравления.

На стадии выздоровления возможны нарушения кратковременной памяти (ретроградная и антероградная амнезия). Сходный эффект наблюдается при амнестическом отравлении моллюсками, которое вызывается домоиковой кислотой, являющейся, как и глутамат, возбуждающим аминокислотным медиатором.

Диагностика

Стандартных лабораторных исследований, позволяющих подтвердить отравление глюфосинатом либо биалафосом и определить их сывороточные концентрации, нет.

Лечение

Удаление отравляющего вещества из ЖКТ

Промывание желудка через назогастральный или орогастральный зонд и прием активированного угля могут быть показаны отдельным пострадавшим с тяжелыми отравлениями. Поскольку в состав препаратов гербицидов входят поверхностно-активные вещества, прием большой дозы, как правило, вызывает самопроизвольную рвоту, и в таких случаях необходимости в промывании желудка нет. Важно вовремя провести интубацию трахеи, так как спустя несколько часов после отравления могут развиться сопор и кома.

Экстракорпоральная детоксикация

В опытах in vitro гемодиализ эффективнее удаляет глюфосинат из крови, чем гемосорбция на активированном угле. В то же время многие специалисты выполняют при отравлении глюфосинатом или биалафосом обе эти процедуры одновременно. Данных об эффективности такой методики нет. Даже в тех случаях, когда на ранней стадии отравления с помощью гемодиализа или гемосорбции удавалось значительно снизить сывороточную концентрацию глюфосината, это не приводило ни к прекращению прогрессирующего поражения ЦНС, ни к ускорению выздоровления.

Поддерживающее лечение

Интубация трахеи показана при отравлении глюфосинатом или биалафосом всем больным с сопором. Необходимо постоянно следить за

адекватностью перфузии тканей, вентиляции и оксигенации крови. При эпилептических припадках вводят бензодиазепины в/в. Описан случай развития несахарного диабета, при котором хороший эффект дало интраназальное введение десмопрессина.

ГЕРБИЦИДЫ НА ОСНОВЕ НИТРОФЕНОЛОВ

Динитрофенол и замещенные нитрофенолы (бинапакрил, динитроортокрезол и его соли, динотерб, динотербон, диносеб и его соли, динофенат) подавляют выработку энергии в клетках растений, грибов и насекомых, на чем основано их применение в качестве гербицидов, акарицидов, фунгицидов и консервантов древесины. Динитрофенол — классический разобщитель окисления и фосфорилирования. В США на сегодняшний день ни одно из этих соединений не разрешено к применению в качестве пестицидов, однако контакт с ними возможен в других странах, при использовании старых запасов и в результате загрязнения окружающей среды на некоторых нерекультивированных после захоронения химических отходов участках (подробнее о динитрофеноле см. в гл. 39).

Хлорат натрия ($NaClO_3$)

Хлорат — это хлорсодержащий аналог нитрата, уничтожающий зеленые растения путем окисления и инактивации нитратредуктазного комплекса, играющего важнейшую роль в их жизнедеятельности. Сам по себе он не горюч, но вступает в бурную реакцию с восстановителями и легковоспламеняющимися материалами, например одеждой, деревом и сухой листвой. Для предотвращения такой опасности возгорания в состав препаратов хлората натрия обычно включают средства, подавляющие горение, например мочевину или борат натрия. Хлорат натрия продают отдельно или в сочетании с атразином, 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислотой, бромацилом, диуроном или метаборатом натрия. В незначительных количествах он образуется в процессе обеззараживания питьевой воды двуокисью хлора (подробнее о хлоратах см. в гл. 98).

АТРАЗИН И ДРУГИЕ ХЛОРТРИАЗИНЫ

Триазиновые гербициды (атразин, симазин, цианзин и пр.) — одни из наиболее распространенных в США. Жидкие препараты обычно содержат углеводородный растворитель. Известны несколько случаев острого отравления людей.

Фармакокинетика

Хлортриазины всасываются через кожу медленно и не полностью (в эксперименте менее 5% за 20 ч), но хорошо всасываются при попадании внутрь (80%). Они метаболизируются с участием цитохрома P450,

а продукты метаболизма, в том числе конъюгаты с глутатионом, выводятся почками.

Клиническая картина

Описан всего один случай преднамеренного приема атразина в виде 500 мл концентрата, содержащего 100 г атразина, 25 г амитрола, 25 г этиленгликоля и неустановленное количество поверхностно-активного вещества. У больного развились кома, шок, метаболический ацидоз, желудочно-кишечное кровотечение, почечная недостаточность, некроз печени и ДВС-синдром, на третий день наступила смерть. Указанные признаки, за исключением повреждения почек и печени, в основном совпадают с признаками отравления поверхностно-активными веществами.

Лечение

Всем пострадавшим рекомендовано опорожнение желудка общепринятыми методами (гл. 8). Поскольку жидкие препараты — это, как правило, эмульгируемые концентраты, содержащие поверхностно-активное вещество и углеводородный растворитель, принимают меры по исключению аспирации желудочного содержимого и повреждений пищевода. Антидотов и специальных методов лечения нет. Необходимо постоянно следить за адекватностью перфузии тканей, вентиляции и оксигенации крови. Стандартной методики определения атразина в биологических образцах нет.

Глава 112
Фумиганты

Фумиганты применяют для борьбы с грызунами, почвенными нематодами, насекомыми, а также для уничтожения грибов и семян сорняков путем окуривания почвы, строений, посевов, зерновых бункеров, продукции. В качестве фумигантов использовались химикаты различных классов, из них лишь некоторые применяются в США в настоящее время. От большинства препаратов, и в частности многих галогензамещенных углеводородов, отказались ввиду их токсичности. Фумиганты существуют во всех трех физических состояниях, но, поскольку чаще всего они применяются в газообразном виде, то наиболее распространенным путем их поступления в организм является ингаляционный.

МЕТИЛБРОМИД

Историческая справка. Эпидемиология

В начале XX века метилбромид (CH_3Br) применяли как анестетик, но в дальнейшем от него отказались в связи со случаями смертельных осложнений. Во время Второй мировой войны и вплоть до 1960-х гг. его использовали в Европе в качестве антипирена. В настоящее время метилбромид применяется в основном как фумигант.

Известны случаи тяжелых отравлений и даже летальных исходов, вызванных проникновением метилбромида (возможно, с другими фумигантами) из обработанных помещений в соседние или смежные здания. Источниками утечки могут быть подземные трубы в теплицах. Отмечены смертельные случаи среди рабочих после их нахождения внутри цистерн с остатками фумиганта. В Европе известны случаи тяжелых отравлений и смертей в результате применения старых огнетушителей как внутри, так и вне помещений.

Фармакокинетика

Метилбромид способен всасываться через кожу, что может усиливать его токсическое действие. Его метаболизм характеризуется значительными индивидуальными различиями.

Патофизиология

Метилбромид обладает высокой нейротоксичностью. При аутопсии обнаруживают симметричную гибель нейронов и глиоз в нижних холмиках четверохолмия и зубчатых ядрах мозжечка. Эти поражения сходны с таковыми при энцефалопатии Вернике, вызываемой дефицитом

тиамина. Гибель нейронов наблюдается и в спинномозговых ганглиях. В нервах развивается аксонопатия и миелинопатия с воспалительными изменениями. Токсичность метилбромида, как и запрещенного фумиганта этилендибромида, вероятно, обусловлена алкилирующим действием. Предположительно, метилбромид вызывает метилирование сульфгидрильных групп ферментов.

Клиническая картина

Воздействие высоких концентраций метилбромида быстро вызывает угрожающее жизни отравление, проявляющееся потерей сознания, эпилептическими припадками и нарушениями ритма сердца. При действии малых концентраций первые симптомы могут появляться лишь спустя несколько дней. Метилбромид, как и многие другие фумиганты, может поражать сердечно-сосудистую систему, легкие, печень, почки и нервную систему (табл. 112.1).

Иногда вначале появляются симптомы раздражения глаз, носоглотки и ротоглотки. Возможно, они вызываются хлорпикрином, который часто добавляют к метилбромиду в концентрации 2%. Симптомы раздражения и неспецифические проявления действия метилбромида и хлорпикрина сходны, что затрудняет дифференциальную диагностику на ранних стадиях отравления. При более тяжелых отравлениях вначале появляются кашель и одышка, затем быстро развиваются бронхит, пневмонит, синдром острого повреждения легких и легочное кровотечение.

Первые неврологические симптомы могут включать головную боль, рвоту, дурноту, сонливость, эйфорию, спутанность сознания, диплопию, дисметрию, дизартрию, нарушения настроения или аффектов. В дальнейшем могут развиться атаксия, интенционный тремор, фасцикуляции, миоклонус, делирий, эпилептические припадки и кома.

Кожные проявления включают эритему, везикулы и пузыри. При длительном контакте метилбромид оказывает гепатотоксическое и нефротоксическое действие.

Диагностика

Определение сывороточной концентрации брома может помочь в диагностике, но не влияет на лечение. По показаниям проводят и другие лабораторные исследования. При повышенной сывороточной концентрации брома возможна ошибочная диагностика гипохлоремии, если для определения уровня хлора используют ионоселективные электроды.

Лечение

Проводят симптоматическую и поддерживающую терапию. Метилбромид способен пристевать к одежде, в том числе из резины и кожи, поэтому одежду с пострадавшего необходимо снять. Глаза промывают

Таблица 112.1. Симптомы отравления фумигантами

Симптомы	Хлорпикрин	Дихлорпропен	Этилендибромид	Метилдитиокарбамат натрия	Метилбромид	Фосфин	Сульфурилфторид
Раздражение слизистых	++	+	++	++	± в высоких концентрациях	++	± в высоких концентрациях
Дерматит		+	+	+	+		+
Ожог или обморожение	+			+	+		+
Тошнота, рвота, боль в животе	+	+	+	+	+	+	+
Нарушение функции печени	+	+	++		+	+	
Боль в груди	+	+	+			+	
Синдром острого повреждения легких		+	+		+	+	+
Артериальная гипотония	+	+	+		+	+	+
Аритмии		+	На поздней стадии		+	++	++
Нефротоксичность	+	+	++		+	+	
Изменения психического состояния	+	+	+	+	+	+	+

физиологическим раствором, кожу — водой с мылом. При попадании галогензамещенных фумигантов внутрь целесообразно принять по меньшей мере одну дозу активированного угля.

Часто наблюдаются эпилептические припадки, трудно поддающиеся лечению обычными противосудорожными препаратами, такими как бензодиазепины и фенитоин. В таких случаях иногда прибегают к барбитуратной коме и введению миорелаксантов.

Прогноз

При тяжелых отравлениях, сопровождающихся эпилептическими припадками или комой, пострадавшие обычно погибают. У большинства из немногих описанных в литературе выживших сохранились психические и неврологические расстройства. Со временем они могут ослабевать, однако полное выздоровление чаще всего не наступает.

ДИХЛОРПРОПЕН

Дихлорпропен применяется с 1945 г., прежде всего как фумигант для борьбы с почвенными нематодами.

Эпидемиология

Имеются сообщения о хронических бессимптомных изменениях функции печени и почек у лиц, работающих с дихлорпропеном при обработке луковиц цветов в Нидерландах. Описаны лимфомы у двух из девяти пожарных, участвовавших в устранении последствий аварии с грузовиком-цистерной, перевозившим дихлорпропен.

Фармакокинетика

Метаболизм дихлорпропена, видимо, такой же, как других хлорзамещенных углеводородов, например четыреххлористого углерода или хлороформа. У грызунов выраженность токсического действия и летальность зависят не только от дозы, но и от пути поступления. Введение мышам дихлорпропена в дозе 100 мг/кг внутрибрюшинно приводит к поражению печени, но при введении через желудочный зонд такое поражение не развивается. После внутрибрюшинного введения в дозе 700 мг/кг наступают печеночная недостаточность и смерть. Основной путь отравления дихлорпропеном — ингаляционный. В исследовании на добровольцах всасывание дихлорпропена через кожу составило всего 2—5% по сравнению с таковым при ингаляционном введении.

Клиническая картина

Описаны лишь несколько случаев системной токсичности при отравлении дихлорпропеном. Вскоре после приема развиваются тахикардия, тахипноэ, артериальная гипотония, потливость, боль в животе и кровавый стул. Возможны также рабдомиолиз, метаболический ацидоз, гипергликемия и синдром острого повреждения легких. При вдыхании дихлорпропена возникают головная боль, боль в шее, тошнота и одышка. При попадании на кожу возможен контактный дерматит, после которого сохраняются изменения пигментации.

Диагностика

При остром отравлении необходимо следить за функцией печени и почек. Специальных исследований, помимо необходимых для поддерживающей терапии, не требуется.

Лечение

С пострадавшего снимают одежду и помещают ее в пакет во избежание дальнейшего ингаляционного или кожного контакта с дихлорпропеном как самого пострадавшего, так и медицинского персонала. Если дихлорпропен был принят внутрь, вводят одну дозу активированного

угля. Проводят поддерживающую терапию. Данных об эффективности каких-либо специальных способов лечения нет.

ФОСФИДЫ

Фосфиды (как правило, цинка или алюминия — Zn_3P_2 и AlP) обычно применяются в виде порошков или пилюль. При контакте с водой, и особенно растворами кислот, фосфиды образуют газообразный фосфин (PH_3). Таблетки фосфидов часто помещают в контейнерах с зерном перед их опечатыванием (например, в трюмах кораблей), и в дальнейшем из этих таблеток постепенно выделяется фосфин.

Много случаев тяжелого отравления, в том числе со смертельным исходом, регистрируется в Индии и других развивающихся странах. Употребление фосфида алюминия — частый способ самоубийства в Индии. При подпольном производстве метамфетамина из эфедрина с использованием йодистоводородной кислоты и красного фосфора при высокой температуре возможно выделение газообразного фосфина. В ряде случаев это приводило к отравлениям, в том числе смертельным, причем спасатели также подвергались воздействию высоких концентраций фосфина.

Патофизиология

Вдыхание фосфина вызывает моментальное отравление. Фосфиды приводят к отравлению, как правило, в течение 30 мин после приема внутрь, а смерть может наступить менее чем за 6 ч. Прием внутрь свежеприготовленных невскрытых таблеток неизбежно приводит к отравлению, причем дозы, превышающие 500 мг, часто оказываются смертельными.

Фосфин блокирует цитохром-с-оксидазу, подавляя выработку энергии в митохондриях. Кроме того, при этом образуются свободные радикалы, вызывающие перекисное окисление липидов.

Клиническая картина

Фосфиды вызывают сильное раздражение желудка. Первыми симптомами отравления часто являются обильная рвота и боль в животе. Поражение органов дыхания проявляется тахипноэ, гиперпноэ, одышкой, кашлем и чувством стеснения в груди, которые через несколько дней могут перерасти в синдром острого повреждения легких. Возможно развитие тахикардии, артериальной гипотонии и аритмий — мерцательной аритмии, трепетания предсердий, АВ-блокады, желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Поражения ЦНС проявляются спутанностью сознания, эпилептическими припадками и комой.

Диагностика

Стандартных методов определения концентрации фосфина в биологических образцах нет.

Лечение

После приема внутрь фосфидов часто возникает рвота, обусловленная раздражающим действием фосфина. Теоретически выделение фосфина из рвотных масс может представлять опасность для медицинских работников, поэтому рвотные массы помещают в герметичные контейнеры и надлежащим образом утилизируют. Рвота затрудняет введение активированного угля и повышает опасность аспирации желудочного содержимого. Впрочем, введение активированного угля может быть и нецелесообразным, поскольку степень адсорбции им фосфидов неизвестна, а при рвоте отравляющие вещества естественным образом удаляются из желудка.

Проводят поддерживающую терапию. Рекомендуется введение в желудок раствора бикарбоната натрия, так как он нейтрализует соляную кислоту, способствующую образованию из фосфидов фосфина.

СУЛЬФУРИЛФТОРИД

Эпидемиология

Сульфурилфторид применяют для борьбы с дереворазрушающими насекомыми, например термитами. При противотермитном окуривании дом или другое строение накрывают тентом из пластика или брезента и под тент закачивают сульфурилфторид под давлением. В качестве одоранта может добавляться хлорпикрин.

Фармакокинетика и патофизиология

О фармакокинетике и механизме токсического действия сульфурилфторида известно мало. Данные о концентрации фтора в биологических образцах у пострадавших позволяют предположить, что главной причиной отравления является высвобождение фторида.

Клиническая картина

Описаны острое и подострое течение отравления сульфурилфторидом. Клиническая картина сходна с отравлением метилбромидом. Первые симптомы могут быть обусловлены поражением ЖКТ (тошнота, рвота, понос и боль в животе) или органов дыхания (кашель, одышка). Раздражение слизистых проявляется слюнотечением, слезотечением, конъюнктивитом и назофарингитом. При тяжелых отравлениях поражаются сердечно-сосудистая, дыхательная и нервная системы.

Диагностика

Регулярно определяют сывороточную концентрацию кальция, так как этот ион образует комплексы с фторидом (гл.101). Налаживают мониторинг ЭКГ, в ходе которого периодически измеряют интервал QTc, поскольку на фоне гипокальциемии могут возникать желудочковые

аритмии. Определение сывороточной концентрации фтора не имеет значения для лечения, но может быть полезным для подтверждения диагноза.

Лечение

Пострадавшего выносят на свежий воздух и раздевают, чтобы исключить выделение с одежды газообразного сульфурилфторида. Может потребоваться интенсивное лечение гипокальциемии. Как уже говорилось, налаживают мониторинг ЭКГ на предмет удлинения интервала QTc (гл. 101). Поддерживающая терапия, как и при отравлении метилбромидом, направлена на борьбу с эпилептическими припадками и аритмиями, бронхоспазмом и синдромом острого повреждения легких.

МЕТИЛДИТИОКАРБАМАТ НАТРИЯ

Это вещество, разлагающееся с образованием метилизотиоцианата, представляет собой сильный аллерген. Он является одной из наиболее частых причин профессионального отравления фумигантами. У пострадавших могут развиться дерматит и бронхиальная астма или синдром реактивной дисфункции бронхов.

М. Животные и растительные яды

Глава 113
Ядовитые грибы

Поскольку грибы сильно различаются по содержащимся в них токсинам и трудно определить, какой именно вид вызвал отравление, клиническая классификация предпочтительнее таксономической. Во многих случаях анамнез и первые симптомы позволяют с высокой точностью определить прогноз и назначить лечение. Выделяют десять групп токсичных веществ, содержащихся в грибах: 1) циклические пептилы; 2) гиромитрин; 3) мускарин; 4) коприн; 5) иботеновая кислота и мусцимол; 6) псилоцибин; 7) токсины, вызывающие раздражение ЖКТ; 8) орелланин; 9) аминогексадиеновая кислота; 10) миотоксины. Табл. 113.1 содержит сравнительную характеристику основных синдромов при отравлении грибами.

I. ГРИБЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

Большинство смертельных отравлений связано с употреблением грибов, содержащих циклические пептиды. Это представители рода Amanita (мухомор): Amanita verna (мухомор весенний), Amanita virosa (мухомор вонючий) и Amanita phalloides (бледная поганка), рода Galerina (галерина): Galerina autumnalis (галерина осенняя), Galerina marginata (галерина окаймленная), Galerina venenata (галерина ядовитая) и рода Lepiota (лепиота): Lepiota helveola (лепиота гельвсола), Lepiota josserandi (гриб-зонтик) и Lepiota brunneoincarnata (лепиота рыжевато-коричневая).

Бледная поганка содержит 15—20 циклических пептидов, из которых лучше всего изучены аматоксины (циклические октапептиды), фаллотоксины (циклические гептапептиды) и виротоксины (циклические гептапептиды). Фаллоидин — основной представитель фаллотоксинов, быстродействующий яд, токсичность же аманитинов проявляется намного позже. Фаллоидин блокирует полимеризацию актина и повреждает клеточные мембраны, однако плохо всасывается при приеме внутрь, поэтому токсичность его минимальна и ограничивается расстройством ЖКТ.

Из всех циклических пептидов наиболее токсичны аматоксины, которые поражают печень, почки, ЦНС. Из них, в свою очередь, самый

Таблица 113.1. Отравления грибами

Род/вид	Токсин	Латентный период	Мишень	Симптомы	Летальность	Специфическое лечение[a]
I. Грибы, содержащие циклические пептиды						
Amanita phalloides (бледная поганка) Amanita tenuifolia Amanita virosa (мухомор вонючий) Galerina autumnalis (галерина осенняя) Galerina marginata (галерина окаймленная) Galerina venenata (галерина ядовитая) Lepiota josserandi (гриб-зонтик) Lepiota helveola (лепиота гельвеола)	Циклические пептиды (аматоксины, фаллоидин)	5—24 ч	Печень	1. Острый гастроэнтерит: тошнота, рвота, понос. 2. Период мнимого благополучия. 3. Гастроэнтерит, желтуха, повышение активности АсАТ и АлАТ	10—30%	Активированный уголь, гемосорбция, бензилпенициллин, силибинин, ацетилцистеин
II. Грибы, содержащие гиромитрин						
Gyromitra ambigua (строчок сомнительный) Gyromitra esculenta (строчок обыкновенный) Gyromitra infula (строчок осенний)	Гиромитрин (метаболит: монометилгидразин)	5—10 ч	ЦНС	Эпилептические припадки, боль в животе, тошнота, рвота, слабость, печеночная и почечная недостаточность	Редко	Бензодиазепины, пиридоксин, 70 мг/кг в/в

Таблица 113.1 (продолжение). Отравления грибами

Род/вид	Токсин	Латентный период	Мишень	Симптомы	Летальность	Специфическое лечение[a]
III. Грибы, содержащие мускарин						
Clitocybe dealbata (говорушка выбеленная) Omphalotus olearius (омфалотус масличный) Большинство видов рода Inocybe (волоконница)	Мускарин	0,5—2 ч	Вегетативная нервная система	Слюнотечение, брадикардия, слезотечение, учащенные мочеиспускание и дефекация, потливость	Редко	Атропин: взрослым 1—2 мг; детям 0,02 мг/кг, минимальная разовая доза 0,1 мг в/в медленно
IV. Грибы, содержащие коприн						
Coprinus atramentarius (навозник чернильный)	Коприн (метаболит: 1-аминоциклопропанол)	0,5—2 ч	Альдегиддегидрогеназа	При употреблении вместе с алкоголем вызывает антабусную реакцию: тахикардию, тошноту, рвоту	Редко	–
V. Грибы, содержащие иботеновую кислоту и мусцимол						
Amanita gemmata (мухомор желтый) Amanita muscaria (мухомор красный) Amanita pantherina (мухомор пантерный)	Иботеновая кислота, мусцимол	0,5—2 ч	ЦНС	Тормозное действие на ЦНС (ГАМК-подобное), редко делирий, галлюцинации, головокружение, атаксия; возможно также возбуждающее действие	Редко	Бензодиазепины при наличии симптомов возбуждения ЦНС

Таблица 113.1 (продолжение). Отравления грибами

Род/вид	Токсин	Латентный период	Мишень	Симптомы	Летальность	Специфическое лечение[a]
VI. Грибы, содержащие псилоцибин						
Psilocybe caerulipes (псилоцибе церулипес) Psilocybe cubensis (псилоцибе кубенсис) Gymnopilus spectabilis (чешуйчатка видная) Psathyrella foenisecii (псатирелла пахучая)	Псилоцибин, псилоцин	0,5—1 ч	ЦНС	Атаксия, тошнота, рвота, гиперкинезы, галлюцинации	Редко	Бензодиазепины
VII. Грибы, содержащие токсины, вызывающие раздражение ЖКТ						
Clitocybe nebularis (говорушка дымчатая) Chlorophyllum molybdites (хлорофиллум свинцовый) Chlorophyllum esculentum (хлорофиллум обыкновенный) Грибы рода Lactarius (млечник) Paxillus involutus (свинушка тонкая)	Различные токсины, вызывающие раздражение ЖКТ	0,5—3 ч	ЖКТ	Недомогание, тошнота, рвота, понос	Редко	–

Таблица 113.1 (окончание). Отравления грибами

Род/вид	Токсин	Латентный период	Мишень	Симптомы	Летальность	Специфическое лечение[a]
VIII. Грибы, содержащие орелланин						
Cortinarius orellanus (паутинник горный) Cortinarius speciosissimus (паутинник красивейший) Cortinarius rainierensis (паутинник рейньеровский)	Орелланин, ореллин	Первый период: > 24 ч. Второй период: от нескольких суток до нескольких недель	Почки	Первый период: тошнота, рвота. Второй период: олигурия, ОПН	Редко	При почечной недостаточности — гемодиализ
IX. Грибы, содержащие аминогексадиеновую кислоту						
Amanita smithiana (мухомор Смита)	Аминогексадиеновая кислота	0,5—12 ч	Почки	Первый период: тошнота, рвота. Второй период: олигурия, ОПН	–	При почечной недостаточности — гемодиализ
X. Грибы, содержащие миотоксины						
Tricholoma equestre (рядовка желто-зеленая)	Неизвестный миотоксин	24—72 ч	Мышцы (скелетные и миокард)	Утомляемость, тошнота, мышечная слабость, миалгия, повышение КФК, покраснение лица, потливость, миокардит	25%	–

[a] Симптоматическое лечение по показаниям (коррекция водно-электролитных нарушений, противорвотные средства).

Lincoff G, Mitchel DH. Toxic and Hallucinogenic Mushroom Poisoning: A Handbook for Physicians and Mushroom Hunters. New York, Van Nostrand Reinhold, 1977, pp. 246—247.

токсичный для человека — α-аманитин. В одном грамме сушеной бледной поганки содержится около 1,5—2,5 мг аманитинов, в таком же количестве некоторых видов грибов рода лепиота — 3,5 мг. Количество аманитинов в двадцатиграммовом грибе значительно превышает смертельную для человека дозу, равную 0,1 мг/кг. Альфа-аманитин ингибирует РНК-полимеразу II и тем самым блокирует транскрипцию ДНК. Яд поражает органы с быстро обновляющимися клеточными популяциями, включая кишечник (эпителиоциты), а также печень (гепатоциты) и почки. Морфологические изменения печени включают жировую дистрофию, центролобулярный некроз и кровоизлияния, жизнеспособные гепатоциты сохраняются в перипортальной зоне. Аманитины плохо, но быстро всасываются в ЖКТ, а α-аманитин вступает в кишечно-печеночный кругооборот. Аматоксины обладают низким сродством к белкам и присутствуют в плазме в низких концентрациях в течение 24—48 ч после отравления.

Клиническая картина

Первый период отравления циклическими пептидами напоминает тяжелый гастроэнтерит с обильным водянистым стулом, который возникает через 5—24 ч после поступления яда в организм. На фоне коррекции водно-электролитных нарушений симптомы гастроэнтерита стихают и через 12—36 ч после отравления наступает второй период, или период мнимого благополучия. Однако даже несмотря на симптоматическую терапию, через 2—6 сут после отравления может наступить третий период, характеризующийся острой печеночной и почечной недостаточностью и смертью. Клинические признаки токсического поражения печени: повышение уровня билирубина, активности АсАТ и АлАТ, гипогликемия, желтуха и кома — появляются только через 2—3 сут после отравления.

Лечение

Основу лечения составляет симптоматическая терапия, особое внимание уделяют коррекции водно-электролитных нарушений. Показано многократное введение активированного угля (0,5—1 г/кг каждые 2—4 ч), который адсорбирует токсины, прерывает их кишечно-печеночный кругооборот и повышает выживаемость экспериментальных животных. Данных о целесообразности включения в терапию большинства специфических антидотов недостаточно. Бензилпенициллин может оказывать защитное действие, которое зависит от времени и дозы и обусловлено способностью вытеснять α-аманитин из связи с альбумином, препятствовать его проникновению в гепатоциты, связывать свободные аматоксины или предотвращать связывание α-аманитина с РНК-полимеразой. Хотя гепатопротекторное действие бензилпенициллина изучено недостаточно, его рекомендуют применять в дозе 1 млн ед/кг/сут в/в (эта доза считается безопасной и, возможно, эф-

фективной). Силимарин представляет собой 70—80% липофильный экстракт из плодов расторопши пятнистой, содержащий изомеры трех флавоноидов: силибинина (50%), силикристина и силидианина. Силибинин препятствует проникновению α-аманитина в клетки печени. Содержащие его препараты продаются в аптеках и, видимо, безопасны и хорошо переносятся больными с хроническими заболеваниями печени. В то же время нет данных о том, что он уменьшает смертность, улучшает гистологическую картину или биохимические показатели при отравлениях аматоксинами. Несмотря на это, силибинин рекомендуют принимать в дозе 20—50 мг/кг/сут, хотя он и не одобрен ФДА.

Возможно применение ацетилцистеина, особенно при печеночной недостаточности. На ранних стадиях отравления показана гемосорбция на активированном угле. При токсической дистрофии печени проводят ее трансплантацию.

II. ГРИБЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ГИРОМИТРИН

К таким грибам относятся Gyromitra esculenta (строчок обыкновенный), Gyromitra californica (строчок калифорнийский), Gyromitra brunnea (строчок коричневый) и Gyromitra infula (строчок осенний). Обычно их находят весной под хвойными деревьями и легко узнают по плодовому телу, похожему на головной мозг. Их часто путают с внешне похожими съедобными сморчками Morchella esculenta (сморчок обыкновенный).

Строчки содержат гиромитрин (ацетальдегид метилформилгидразона), который при гидролизе диссоциирует на ацетальдегид и метилформилгидразин. При последующем гидролизе образуется монометилгидразин. Гидразиновая группа вступает в реакцию с пиридоксином (так же, как изониазид), что приводит к ингибированию ферментативных реакций, коферментом в которых служит пиридоксальфосфат. В частности, блокируется синтез тормозного медиатора ГАМК, что приводит к эпилептическим припадкам.

Клиническая картина

Первые симптомы отравления появляются через 5—10 ч после употребления грибов. Возникают тошнота, рвота, понос, боль в животе, головная боль, слабость, диффузные мышечные спазмы. Обычно состояние больных быстро улучшается, и они выздоравливают в течение нескольких дней. Иногда на ранних стадиях отравления развиваются спутанность сознания, сопор, эпилептические припадки и кома. Изредка возникает гепаторенальный синдром.

Лечение

В большинстве случаев достаточно симптоматической терапии. Показан активированный уголь, 1 г/кг. При эпилептических припадках ле-

чение начинают с бензодиазепинов, в случае их неэффективности назначают пиридоксин, 70 мг/кг в/в (гл. А15).

III. ГРИБЫ, СОДЕРЖАЩИЕ МУСКАРИН

Мускарин содержат некоторые грибы рода Clitocybe (говорушка), включая Clitocybe dealbata (говорушка выбеленная), Clitocybe illudens (говорушка светящаяся), и рода Inocybe (волоконница): Inocybe lacera (волоконница разорванная), Inocybe geophylla (волоконница земляная) и др. Мускарин по структуре сходен с ацетилхолином и так же действует на М-холинорецепторы.

Клиническая картина

Симптомы отравления появляются через 30—120 мин после употребления гриба. Они обусловлены активацией периферических М-холинорецепторов и включают брадикардию, миоз, слюно- и слезотечение, рвоту, понос, бронхоспазм, бронхорею, учащенное мочеиспускание. Мускарин не оказывает центрального действия, так как, будучи четвертичным аммониевым основанием, он не проходит через гематоэнцефалический барьер. Действие на N-холинорецепторы отсутствует.

Эффекты мускарина длятся дольше, чем ацетилхолина, потому что из-за отсутствия эфирной связи мускарин устойчив к АХЭ.

Лечение

Тяжелое отравление возникает редко, поэтому обычно ограничиваются симптоматической терапией. При тяжелом отравлении применяют атропин (взрослым: 1—2 мг, детям: 0,02 мг/кг, минимум 0,1 мг в/в медленно). При необходимости атропин вводят повторно до исчезновения симптомов.

IV. ГРИБЫ, СОДЕРЖАЩИЕ КОПРИН

Грибы рода Coprinus (навозник) содержат токсин коприн. Особенно известен навозник чернильный (Coprinus atramentarius) — гриб умеренных широт, растущий большими группами в траве на полянах в лесистой местности. Свое название он получил из-за содержащих пептидазу пластинок, которые вследствие аутолиза расплываются в жидкость чернильного цвета вскоре после сбора гриба (созревания). Коприн представляет собой аминокислоту. Его метаболиты (первичный метаболит 1-аминоциклопропанол, или, что более вероятно, образующийся in vivo в результате гидролиза вторичный метаболит циклопропанона гидрат) ингибируют альдегиддегидрогеназу. В течение 48—72 ч после употребления грибов в крови накапливается ацетальдегид, что и приводит к отравлению. При употреблении одновременно с грибами алкоголя отравление более выражено и развивается быстрее.

Клиническая картина

В типичном случае в течение 0,5—2 ч после приема этанола возникают тахикардия, приливы, тошнота и рвота, характерные для антабусной реакции. Симптомы обычно выражены слабо и проходят в течение нескольких часов.

Лечение

Лечение симптоматическое, включает обильное питье и, при необходимости, противорвотные средства.

V. ГРИБЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ИБОТЕНОВУЮ КИСЛОТУ И МУСЦИМОЛ

Большинство грибов этой группы принадлежат к роду Amanita (мухоморы), включая Amanita muscaria (мухомор красный), Amanita pantherina (мухомор пантерный) и Amanita gemmata (мухомор желтый). Эти грибы растут одиночно в лесистой местности по всей территории США. Летом или осенью их легко узнать по ярко-красной или желтовато-коричневой шляпке, какие обычно рисуют у грибов в детских книжках.

Эти грибы издавна использовались в религиозных обрядах. В них содержатся в небольшом количестве производные изоксазола иботеновая кислота и мусцимол. Иботеновая кислота сходна по структуре с возбуждающим медиатором — глутаминовой кислотой. Мусцимол по пространственной структуре очень близок к ГАМК.

Клиническая картина

Большинство больных, у которых развиваются симптомы отравления, намеренно употребляли большое количество грибов, чтобы испытать их наркотическое действие. Симптомы возникают в течение 0,5—2 ч. Тормозное действие на ЦНС (ГАМК-подобное) проявляется сонливостью, головокружением, галлюцинациями, дисфорией и делирием и чаще бывает у взрослых. Возбуждающее (глутаматергическое) действие проявляется миоклонией, эпилептическими припадками и другими неврологическими симптомами и чаще возникает у детей.

Лечение

В большинстве случаев достаточно симптоматической терапии. При возбуждении ЦНС показаны бензодиазепины.

VI. ГРИБЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПСИЛОЦИБИН

К этим грибам относятся Psilocybe caerulescens, Psilocybe cubensis (псилоцибе кубенсис), Conocybe cyanopus (коносиб синеватый), Panaeolus foenisecii (панеолус пахучий, или навозник сенный), Gymnopilus spec-

tabilis (чешуйчатка видная) и Psathyrella foenisecii (псатирелла пахучая). Отравления ими очень распространены ввиду популярности галлюциногенов. Псилоцибин быстро и полностью гидролизуется in vivo до псилоцина. Серотонин, псилоцин и псилоцибин имеют весьма сходную структуру и действуют в основном на 5-HT_2-рецепторы.

Клиническая картина

В течение часа после употребления грибов могут появиться симптомы со стороны ЦНС: атаксия, гиперкинезы, зрительные иллюзии или галлюцинации. Они достигают максимума через 4 ч. У некоторых больных возникают тревожность, тахикардия, тремор, возбуждение и мидриаз. Симптомы обычно проходят через 6—12 ч.

Лечение

Лечение галлюцинаций симптоматическое. При не поддающихся уговорам возбуждении и тревожности показаны бензодиазепины.

VII. ГРИБЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ТОКСИНЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ РАЗДРАЖЕНИЕ ЖКТ

Это самая обширная группа несъедобных грибов. Их токсины разнообразны и плохо изучены. Сотни разновидностей грибов этой группы можно отнести к категории «маленьких коричневых грибов». Некоторые виды грибов рода Boletus (боровики), Lactarius (млечник), Rhodophyllus (энтолома), Tricholoma (рядовка), а также Omphalotus olearius (омфалотус масличный), Chlorophyllum molybdites (хлорофиллум свинцовый, или зонтик Моргана) и Chlorophyllum esculentum (хлорофиллум обыкновенный) ошибочно принимают за съедобные или галлюциногенные.

Клиническая картина

Действие токсинов начинается через 0,5—3 ч после употребления грибов. Появляются боль в эпигастрии, недомогание, тошнота, рвота, понос.

Лечение

Лечение симптоматическое, включает обильное питье и, при необходимости, противорвотные средства. Симптомы отравления проходят быстро, прогноз благоприятный.

VIII. ГРИБЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ОРЕЛЛАНИН

Грибы рода Cortinarius (паутинник) Cortinarius speciosissimus (паутинник красивейший) и Cortinarius orellanus (паутинник горный) обычно встречаются в Европе, а Cortinarius rainierensis — в Северной Америке.

Содержащийся в них токсин орелланин, гидроксилированное производное бипиридина, метаболизируется с участием микросомальных ферментов печени. По токсичности он сравним с гербицидами паракватом и дикватом и имеет сходный механизм действия, однако изучен недостаточно.

Клиническая картина

Первые симптомы возникают через 24—36 ч после употребления грибов: появляются головная боль, озноб, полидипсия, потеря аппетита, тошнота, рвота, боль в пояснице и в животе. Через несколько дней может развиться олигурическая ОПН. В раннем периоде при лабораторном исследовании могут выявлять только гематурию, лейкоцитурию и протеинурию. В результате действия токсина на почки развивается интерстициальный нефрит с поражением и ранним фиброзом канальцев и относительной сохранностью клубочков.

Лечение

Лечение исключительно симптоматическое, гемодиализ показан только при ОПН. Большинство больных выздоравливают, однако у некоторых может развиться нарушение функции почек различной степени тяжести.

IX. ГРИБЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АМИНОГЕКСАДИЕНОВУЮ КИСЛОТУ

Отравления этими токсинами диагностируют сравнительно недавно и связывают пока только с употреблением гриба Amanita smithiana (мухомор Смита). Во всех случаях ядовитый гриб случайно употребили вместо очень похожего на него съедобного соснового гриба Tricholoma magnivelare (рядовка массивная, он же матсутаке). Мухомор Смита содержит два токсина: аминогексадиеновую кислоту и L,2-амино-4-пентиновую кислоту. В культурах эпителия почечных канальцев аминогексадиеновая кислота вызывала такие же повреждения, как при отравлении мухомором Смита.

Клиническая картина

Симптомы появляются через 0,5—12 ч после употребления гриба. Симптомы со стороны ЖКТ: потеря аппетита, тошнота, рвота, боль в животе и понос, сопровождаются недомоганием, потливостью и головокружением. Через 4—6 сут после отравления возникает ОПН со значительным повышением уровня АМК и креатинина.

Лечение

Антидота для данных нефротоксинов не существует. Эффективность активированного угля не доказана, но тем не менее его следует назна-

чать всем больным из северо-западной части Америки, поступивших с ранними симптомами гастроэнтерита. При тяжелой почечной недостаточности показан гемодиализ. Нескольким из описанных больных гемодиализ не потребовался, другим его проводили 2—3 раза в неделю в течение месяца.

X. ГРИБЫ, СОДЕРЖАЩИЕ МИОТОКСИНЫ

У 12 человек, употребивших гриб Tricholoma equestre (она же Tricholoma flavovirens; рядовка желто-зеленая), в течение трех последующих дней развился тяжелый рабдомиолиз, у 3 из них приведший к летальному исходу. У всех 12 через 24—72 ч после употребления грибов возникли утомляемость, мышечная слабость, миалгия. В среднем максимальное значение активности КФК у женщин составило 226 067 МЕ/л, а у мужчин — 34 786 МЕ/л. У некоторых больных активность КФК превысила 500 000 МЕ/л. При электромиографии выявили изменение активности мышц. У трех погибших развились дыхательная недостаточность, острый миокардит, нарушения ритма сердца, сердечная недостаточность и отек легких. При аутопсии было обнаружено такое же повреждение миокарда, как скелетных мышц.

Лечение

Антидота нет. Следует поддерживать высокий диурез, чтобы предотвратить почечную недостаточность, обусловленную миоглобинурией. Может потребоваться гемодиализ.

ТАКТИКА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ НЕИЗВЕСТНЫМИ ГРИБАМИ

В большинстве случаев описанных выше симптомов достаточно для определения вида токсина и тяжести отравления. При ранних симптомах обычно проводят симптоматическую терапию. Наиболее опасны грибы, симптомы отравления которыми появляются через несколько часов или дней. Такие грибы могут содержать аматоксины, гиромитрин или орелланин, и в этих случаях необходимы госпитализация, тщательное наблюдение, детоксикация и, при возможности, назначение антидотов. Это правило не справедливо для отравления мухомором Смита, но такие случаи редки и ограничены определенным регионом. Ошибиться можно также при отравлении несколькими видами ядовитых грибов, когда симптомы со стороны ЖКТ возникают рано и не проходят через 4—6 ч. В таких случаях следует предположить отравление грибами с отсроченной токсичностью.

Глава 114
Ядовитые растения

Эпидемиология

В США контакты с ядовитыми растениями являются одной из самых частых причин обращения в центры отравлений — до 5—10% от общего числа обратившихся. До 85% обращений приходится на детей в возрасте до 6 лет, которые случайно проглатывают части ядовитых растений. Около 3% обращений связаны с воздействием ядовитых растений на кожу или глаза. В табл. 114.1 перечислены растения, на долю контакта с которыми приходится большая часть обращений в центры отравлений. Большинство из них не токсичны или вызывают лишь легкие расстройства пищеварения. Следует отметить, что большинство контактов с ядовитыми растениями в процессе профессиональной деятельности, в отличие от происшедших в домашних условиях, связаны с воздействием на кожу и обычно не регистрируются.

Смерть или тяжелое заболевание как результат случайного контакта с ядовитым растением крайне редки. Напротив, намеренный контакт, например употребление растения в пищу по ошибке, неправильный прием растительных лекарственных средств или намеренное употребление ядовитого растения, может привести к опасному для жизни отравлению. Наиболее ядовитые растения представлены в табл. 114.2. Фитотерапия и токсичность растений тесно взаимосвязаны и обсуждаются в гл. 43. Более подробные сведения о некоторых растительных ядах можно найти в гл. 37, 63, 80—82, 108, 127 и А2.

Таблица 114.1. Растения, которые наиболее часто становятся причиной обращения за врачебной помощью

Русское название	Латинское название
Диффенбахия	Dieffenbachia spp.
Лаконос американский	Phytolacca americana
Молочай красивейший, или пуансеттия	Euphorbia pulcherrima
Падуб	Ilex spp.
Перец овощной, паприка	Capsicum annuum
Спатифиллум	Spathiphyllum spp.
Сумах	Toxicodendron spp.
Толстянка	Crassula spp.
Филодендрон	Philodendron spp.
Эпипремнум золотистый, сциндапсус золотистый, потос золотистый	Scindapsus aureus (Epipremnum aureum)

Таблица 114.2. Наиболее ядовитые растения

Русское название	Латинское название
Абрус опасный	Abrus precatorius
Аконит клобучковый	Aconitum napellus
Болиголов пятнистый	Conium maculatum
Вех ядовитый	Cicuta maculata
Дурман обыкновенный	Datura stramonium
Олеандр	Nerium oleander

Идентификация растения

Если есть возможность, необходимо попытаться определить вид растения, ставшего причиной отравления, особенно если появляется симптоматика. Настоятельно рекомендуется проконсультироваться у ботаника или в центре отравлений, при этом можно переслать фотографию растения в факсимильном или цифровом формате. В определении вида может помочь даже простое сравнение растения с рисунками или описаниями из определителя растений, а также сопоставление информации из табл. 114.3 и 114.4 с описанными ниже симптомами. Можно также сравнить описание растения с информацией, представленной в базе данных PLANTOX (http://vm.cfsan.fda.gov/~djw/readme.html), которая поддерживается ФДА. Лабораторный анализ растения требует времени, поэтому полученные данные обычно бесполезны для лечения, и их используют лишь с исследовательскими целями или в судебной экспертизе.

Таблица 114.3. Неядовитые домашние растения

Русское название	Латинское название
Аралия	Dizygotheca elegantissima, Fatsia japonica
Асплениум гнездовой, костенец	Asplenium nidus
Афеландра растопыренная	Aphelandra squarrosa
Бегония	Begonia semperflorens
Вербейник монетчатый	Lysimachia nummularia
Гардения укореняющаяся	Gardenia radicans
Гипоэстес листоколосниковый	Hypoestes phyllostachya
Драцена душистая	Dracena fragrans
Зебрина	Tradescantia zebrina
Зигокактус, рождественский кактус, кактус-декабрист	Schlumbergera bridgesii
Калатея	Calathea makoyana
Колеус	Coleus blumei
Кордилина кустарниковая, кордилина верхушечная	Cordyline fruticosa, Cordyline terminalis

Таблица 114.3 (окончание). Неядовитые домашние растения

Русское название	Латинское название
Крестовник Роули[а]	Senico rowleyanus, Senico herreianus
Маранта	Maranta leuconeura
Мимоза стыдливая	Mimosa pudica
Молодило кровельное	Sempervivum tectorum
Нефролепис	Nephrolepis exaltata
Седум Моргана, очиток Моргана, обезьяний хвост	Sedum morganianum
Пеперомия сморщенная	Peperomia caperata
Пилея Кадье	Pilea cadierei
Пилея монетолистная	Pilea nummulariifolia
Плектрантус южный	Plectranthus australis
Руэллия Дэво	Ruellia devosiana
Сансевиерия трехполосая	Sansevieria trifasciata
Сенполия фиалкоцветная, узамбарская фиалка	Saintpaulia ionantha, Episcia reptans
Толмия Мензиса	Tolmiea menziesii
Толстянка серебристая	Crassula argentea
Традесканция	Tradescantia
Фикус Бенджамина	Ficus benjamina
Фикус каучуконосный	Ficus elastica
Фикус лировидный	Ficus lyrata
Хамедорея изящная	Chamaedorea elegans
Хелксина Солейроля	Helxine soleirolii
Хлорофитум хохлатый	Chlorophytum comosum
Хойя мясистая, восковой плющ	Hoya carnosa, Hoya exotica
Церопегия Вуда[б]	Ceropegia woodii
Циссус ромбический	Cissus rhombifolia
Эсхинантус	Aeschynanthus
Эхеверия	Echeveria spp.

Следует помнить, что существует ряд видов, имеющих разные латинские названия и одинаковое русское название.

[а] Не путать с ядовитым абрусом опасным.

[б] Может вызвать понос у новорожденных.

Классификация ядовитых растений

Когда вид растения точно установлен, с помощью таблиц, аналогичных табл. 114.3 и 114.4, определяют наиболее вероятные симптомы отравления. Стоит помнить, однако, что растения имеют сложный химический состав, а в табл. 114.4 для каждого растения указан только один наиболее характерный токсин и вызываемые им расстройства.

Таблица 114.4. Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названия	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Abrus precatorius (Euphorbiaceae)[a]	Абрус опасный, абрус прекаторный, молитвенные бобы	ЖКТ	Абрин	Белок, лектин, пептид, аминокислота
Aconitum napellus, Aconitum spp. (Ranunculaceae)[a]	Аконит клобучковый, борец клобучковый и другие виды	Сердце, нервная система	Аконитин и его производные	Алкалоид
Acorus calamus (Araliaceae)	Аир обыкновенный, аир болотный	ЖКТ	Азарин	Фенол или фенилпропаноид
Aesculus hippocastanum (Hippocastanaceae)	Каштан конский	Кровь	Эскулин (6-β-d-глюкопиранозилокси-7-гидроксикумарин)	Фенол или фенилпропаноид
Agave lecheguilla (Amaryllidaceae)	Агава	Кожа (фотосенсибилизация у животных)	Стероидные сапонины (агликоны: смилагенин, сарсасапогенин)	Сапониновый гликозид
Aloe barbadensis (синоним — Aloe vera) и другие виды (Asphodelaceae)	Алоэ	ЖКТ	Барбалоин, изобарбалоин, алоинозиды	Антрахиноновый гликозид
Anabaena, Aphanizomenon[a]	Цианобактерии, сине-зеленые водоросли	Нервная система	Эквиваленты сакситоксина	Гуанидин-содержащее вещество
Anacardium occidentale и многие другие (Anacardaceae)	Кешью и другие виды	Кожа (аллергический и контактный дерматиты)	Урушиол	Терпеноид
Anthoxanthum odoratum (Poaceae)	Душистый колосок обыкновенный	Кровь	Кумарин	Фенол или фенилпропаноид

Таблица 114.4 (продолжение). Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названия	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Areca catechu (Aracaceae)	Арека катеху, бетелевая пальма, арековая пальма	Холинергическое	Ареколин	Алкалоид
Argemone mexicana (Papaveraceae)	Аргемона мексиканская	ЖКТ	Сангвинарин	Алкалоид
Argyreia nervosa (Convolvulaceae)	Малая гавайская древовидная роза (семена)	Нервная система	Амид лизергиновой кислоты, этиламид лизергиновой кислоты	Алкалоид
Aristolochia reticulata, Aristolochia spp. (Aristolochiaceae)[a]	Кирказон	Почки, канцерогенное	Аристолохиевая кислота	Алкалоид, производное изотебаина
Artemisia absinthium (Compositae, или Asteraceae)[a]	Полынь горькая	Нервная система	Туйон	Терпеноид
Asclepias spp. (Apocynaceae)[a]	Ваточник, ластовень	Сердце	Асклепин и родственные сердечные гликозиды	Сердечный гликозид
Astragalus spp. (Fabaceae)[a]	Астрагал	Обмен веществ, нервная система	Свансонин	Алкалоид
Atractylis gummifera (Compositae, или Asteraceae)[a]	Атрактилис	Печень	Атрактилозид, гуммиферин	Гликозид
Atropa belladonna (Solanaceae)[a]	Белладонна обыкновенная, красавка обыкновенная	Антихолинергическое	Алкалоиды белладонны	Алкалоид
Berberis spp. (Berberidaceae)	Барбарис	Матка, сердечно-сосудистая система	Берберин	Алкалоид

Таблица 114.4 (продолжение). Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названия	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Blighia sapida (Sapindaceae)[а]	Блигия вкусная, аки	Обмен веществ, ЖКТ, нервная система	Гипоглицин	Белок, лектин, пептид, аминокислота
Borago officinalis (Boraginaccae)[а]	Бурачник лекарственный, огуречная трава, бораго	Печень (вено-окклюзивная болезнь)	Пирролизидиновые алкалоиды	Алкалоид
Brassaia actinophylla (Araliaceae)[б]	Брассайя, шефлера	Кожа (механическое и цитотоксическое)	Оксалаты	Карбоновая кислота
Brassica nigra (Brassicaceae)	Горчица черная	Кожа (раздражающее)	Синигрин	Глюкозинолат (тиогликозид)
Brassica oleracea var. capitata (Brassicaceae)	Капуста огородная	Обмен веществ (предшественник гоитрина, угнетает функцию щитовидной железы)	Прогоитрин	Тиогликозид
Caladium spp. (Araceae)[б]	Каладиум	Кожа (механическое и цитотоксическое)	Оксалаты	Карбоновая кислота
Calotropis spp. (Apocynaceae)[а]	Калотропис	Сердце	Асклепин и родственные сердечные гликозиды	Сердечный гликозид
Camellia sinensis (Theaceae)	Чай	Сердце, нервная система	Теофиллин, кофеин	Алкалоид
Cannabis sativa (Cannabaceae)	Конопля посевная, марихуана	Нервная система	Тетрагидроканнабинол	Терпеноид
Capsicum frutescens, Capsicum annuum, Capsicum spp. (Solanaceae)[б]	Перец овощной, перец кайенский, перец чили, перец кустарниковый и другие виды	Кожа (раздражающее)	Капсаицин	Фенол или фенилпропаноид

Таблица 114.4 (продолжение). Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названия	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Cascara sagrada (синоним Rhamnus purshiana), Rhamnus cathartica (Rhamnaceae)	Жостер Пурша, крушина американская, каскара, жостер слабительный, крушина слабительная	ЖКТ	Каскароиды, О-гликозиды, эмодин	Антрахиноновый гликозид
Cassia senna, Cassia angustifolia (Fabaceae)	Кассия, сенный лист	ЖКТ	Сеннозиды	Антрахиноновый гликозид
Catha edulis (Celastraccae)	Арабский чай, кат	Сердце, нервная система	Катинон	Алкалоид
Catharanthus roseus (ранее Vinca rosea) (Apocynaceae)	Барвинок розовый, катарантус розовый	ЖКТ	Винкристин	Алкалоид
Caulophyllum thalictroides (Berberidaceae)	Стеблелист василистниковидный	Холинергическое	N-метилцитизин и родственные вещества	Алкалоид
Cephaelis ipecacuanha, Cephaelis acuminata (Rubiaceae)[а]	Ипекакуана, корень рвотный	ЖКТ, сердце	Эметин/цефалин	Алкалоид
Chlorophytum comosum[б] (Agavaceae)	Хлорофитум хохлатый	Кожа (аллергический и контактный дерматиты)	Урушиол	Терпеноид
Chondrodendron spp., Curarea spp., Strychnos spp.[а]	Тубокураре, кураре, стрихнос	Нервная система	Тубокурарин	Алкалоид
Chrysanthemum spp., Taraxacum officinale и другие виды (Compositae, или Asteraceae)[б]	Хризантема, одуванчик лекарственный, другие сложноцветные	Кожа (аллергический и контактный дерматиты)	Сесквитерпеновые лактоны	Терпеноид

Таблица 114.4 (продолжение). Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названия	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Cicuta maculata (Apiaceae, или Umbelliferae)[a]	Вех ядовитый	Нервная система	Цикутотоксин	Спирт
Cinchona spp. (Rubiaceae)[a]	Хина	Сердце, цинхонизм	Хинидин	Алкалоид
Citrus aurantium (Rutaceae)[a]	Померанец, апельсин горький, апельсин кислый, бигарадия	Сердце, нервная система	Синефрин	Алкалоид
Citrus paradisi (Rutaceae)	Грейпфрут	Влияние на печеночный метаболизм ряда лекарственных средств	Бергамотин, нарингенин	Фенол или фенилпропаноид
Claviceps purpurea, C. paspali (Claviceptacea, грибы)[a]	Спорынья	Сердце, нервная система, матка	Эрготамин и родственные вещества	Алкалоид
Coffea arabica (Rubiaceae)	Кофейное дерево	Сердце, нервная система	Кофеин	Алкалоид
Cola nitida, Cola spp. (Malvaceae)	Орех кола	Сердце, нервная система	Кофеин	Алкалоид
Colchicum autumnale (Colchicaceae)[a]	Безвременник осенний, зимовник, шафран дикий, шафран луговой	Многие органы	Колхицин	Алкалоид
Conium maculatum (Apiaceae, или Umbelliferae)[a]	Болиголов пятнистый	N-холинорецепторы, нервная и дыхательная системы, почки	Кониин	Алкалоид
Convallaria majalis (Ruscaceae)[a]	Ландыш майский	Сердце	Конваллотоксин, строфантин (около 40 других)	Сердечный гликозид

Таблица 114.4 (продолжение). Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названия	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Coptis spp. (Ranunculaceae)	Коптис	Матка, сердечно-сосудистая система	Берберин	Алкалоид
Crassula spp.[6]	Толстянка	ЖКТ	Нетоксичен	Нет
Crotalaria spp. (Fabaceae)[a]	Кроталярия	Печень (вено-окклюзивная болезнь)	Пирролизидиновые алкалоиды	Алкалоид
Croton tiglium, Croton spp. (Euphorbiaceae)	Кротон	Канцерогенное, ЖКТ	Кротоновое масло	Липид, содержит также алкалоид тропан и дитерпены
Cycas circinalis (Cycadaceae)[a]	Саговник завитой, цикас	Нервная система	Циказин	Гликозид
Cytisus scoparius (Fabaceae)[a]	Ракитник, ракитник шотландский	N-холинорецепторы, матка	Спартеин	Алкалоид
Datura stramonium (Solanaceae)[a]	Дурман обыкновенный	Антихолинергическое	Алкалоиды белладонны	Алкалоид
Delphinium spp. (Ranunculaceae)[a]	Дельфиниум, шпорник, живокость и др.	Сердце, нервная система	Метилликаконитин и родственные соединения	Алкалоид
Dieffenbachia spp. (Araceae)[6]	Диффенбахия	Кожа (механическое и цитотоксическое)	Оксалаты	Карбоновая кислота
Digitalis lanata[a] (Plantaginaceae)	Наперстянка шерстистая	Сердце	Дигоксин, лантозиды A—E (содержит около 70 сердечных гликозидов)	Сердечный гликозид
Digitalis purpurea (Plantaginaceae)[a]	Наперстянка пурпурная	Сердце	Дигитоксин	Сердечный гликозид

Таблица 114.4 (продолжение). Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названия	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Dipteryx odorata, Dipteryx oppositifolia (Fabaceae/Leguminosae)	Тонкинские бобы, дипте-рикс	Кровь	Кумарин	Фенол или фенилпропаноид
Ephedra spp. (Ephedraceae)[а]	Эфедра, хвойник	Сердце и нервная система	Эфедрин и родственные соединения	Алкалоид
Epipremnum aureum (Araceae)[б]	Эпипремнум золотистый, сциндапсус золотистый, потос золотистый	Кожа (механическое и цитотоксическое)	Оксалаты	Карбоновая кислота
Erythroxylum coca (Erythroxylaceae)	Куст кокаиновый	Сердце и нервная система	Кокаин	Алкалоид
Eucalyptus spp., в частности Eucalyptus globulus (Myrtaceae)[б]	Эвкалипт шариковый, эвкалипт шаровидный	Кожа (контактный и аллергический дерматиты)	Эвкалиптол	Терпеноид
Euphorbia spp., в частности Euphorbia pulcherrima (Eurphorbiaceae)[б]	Молочай красивейший, пуансеттия	Кожа (контактный и аллергический дерматиты)	Форболовый эфир	Терпеноид
Frangula alnus (синоним Rhamnus frangula) (Rhamnaceae)	Крушина ломкая	ЖКТ	Франгулины	Антрахиноновый гликозид
Galium triflorum (Rubiaceae)	Подмаренник трехцветковый	Кровь	Кумарин	Фенол или фенилпропаноид
Ginkgo biloba (Ginkgoaceae)[а]	Гинкго двулопастный	Кожа (контактный и аллергический дерматиты), кровь, нервная система	Урушиол, гинкголиды A—C, M; 4-метоксипиридоксин (только в семенах)	Терпеноид, алкалоид, пиридин

Таблица 114.4 (продолжение). Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названия	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Gloriosa superba (Liliaceae)[а]	Глориоза роскошная	Многие органы	Колхицин	Алкалоид
Glycyrrhiza glabra (Fabacea)[а]	Солодка голая	Обмен веществ, почки	Глициризин	Сапониновый гликозид
Gossypium spp. (Malvaceae)	Хлопчатник	Обмен веществ	Госсипол	Терпеноид
Hedeoma pulegioides (Lamiaceae)[а]	Гедеома пулегоидная, гедеома блошиная, мята болотная североамериканская	Печень, нервная система, матка	Пулегон	Терпеноид
Hedera helix (Araliaceae)[б]	Плющ обыкновенный	Токсины не всасываются	Гедеракозид C, α-гедерин, гедерагенин	Сердечный гликозид
Hedysarum alpinum (Fabiaceae)	Копеечник альпийский	Обмен веществ, нервная система	Свансонин	Алкалоид
Heliotropium spp. (Boraginaceae)[а]	Гелиотроп	Печень (вено-окклюзивная болезнь)	Пирролизидиновые алкалоиды	Алкалоид
Helleborus niger (Ranunculaceae)[а]	Морозник черный	Сердце	Геллебрин	Сердечный гликозид
Hydrastis canadensis (Ranunculaceae)[а]	Желтокорень канадский	Нервная, сердечно-сосудистая и дыхательная системы, матка	Гидрастин, берберин	Алкалоид
Hyoscyamus niger (Solanaceae)[а]	Белена черная	Антихолинергическое	Алкалоиды белладонны	Алкалоид

Таблица 114.4 (продолжение). Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названия	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Hypericum perforatum (Clusiaceae)	Зверобой продырявленный	Кожа (фотосенсибилизация), нервная система, влияние на печеночный метаболизм ряда лекарственных средств	Гиперфорин или другие	Терпеноид
Ilex paraguariensis (Aquifoliaceae)	Чай парагвайский, мате	Сердце, нервная система	Кофеин	Алкалоид
Ilex spp. (Aquifoliaceae)[б] (ягоды)	Падуб, остролист	ЖКТ	Смесь алкалоидов, полифенолов, сапонинов, стероидов и тритерпеноидов	Не установлен
Illicium anisatum[а] (Schisandraceae)	Бадьян анисовый, анис звездчатый	Нервная система	Анизатин	Терпеноид
Ipomoea tricolor (Convolvulaceae)	Ипомея	Нервная система	Производные лизергиновой кислоты	Алкалоид
Jatropha curcas (Euphorbiaceae)	Ятрофа ядовитая, ятрофа куркас	ЖКТ	Курцин	Лектин
Karwinskia humboldtiana (Rhamnaceae)[в]	Карвинския Гумбольдта	Нервная и дыхательная системы	Токсин Т-454 и др.	Фенол или фенилпропаноид
Laburnum anagyroides (синоним Cytisus laburnum) (Fabaceae)[а]	Бобовник анагиролистный, золотой дождь	N-холинорецепторы	Цитизин	Алкалоид
Lantana camara (Verbenaceae)	Лантана шиповатая	Кожа (фотосенсибилизация)	Лантадин А и В, филлоэритрин	Терпеноид

Таблица 114.4 (продолжение). Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названия	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Lathyrus sativus (Fabaceae)[а]	Чина посевная	Нервная система, скелет	Бета-N-оксалиламино-L-аланин; β-аминопропионитрил	Аминокислота
Lobelia inflata (Campanulaceae)	Лобелия вздутая	N-холинорецепторы	Лобелин	Алкалоид
Lophophora williamsii (Cactaceae)	Лофофора Вильямса	Нервная система	Мескалин	Алкалоид
Lupinus spp., в частности Lupinus latifolius (Fabaceae)	Люпин	N-холинорецепторы	Анагирин	Алкалоид
Lycopersicon spp. (Solanaceae)[а]	Томат, помидор (зеленый)	ЖКТ, нервная система, антихолинергическое	Соланин, чаконин	Алкалоид
Mahonia spp. (Berberidaceae)	Магония	Матка, сердечно-сосудистая система	Берберин	Алкалоид
Mandragora officinarum (Solanaceae)[а]	Мандрагора лекарственная	Антихолинергическое	Алкалоиды белладонны	Алкалоид
Manihot esculenta (Euphorbiaceae)[а]	Маниок съедобный, кассава, таниока	Обмен веществ, нервная система (при длительном употреблении в пищу спастический парез и нарушения зрения)	Линамарин	Цианогенный гликозид
Melilotus spp. (Fabaceae, или Leguminosae)	Донник	Кровь	Кумарин	Фенол или фенилпропаноид

Таблица 114.4 (продолжение). Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названия	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Mentha pulegium (Lamiaceae)[a]	Мята болотная	Печень, нервная система, матка	Пулегон	Терпеноид
Microcystis spp., Anabaena spp.	Цианобактерии (компонент планктона)	Печень, кожа (фотосенсибилизация)	Микроцистины	Лектин
Myristica fragrans (Myristicaceae)	Мускатный орех	Нервная система (15 г и более — галлюцинации)	Миристицин, элемицин	Терпеноид
Narcissus spp. (Amaryllidaceae)	Нарцисс	Кожа (механическое и цитотоксическое)	Ликорин, гомоликорин	Алкалоид
Nerium oleander (Apocynaceae)[a]	Олеандр	Сердце	Олеандрин	Сердечный гликозид
Nicotiana spp., в частности Nicotiana tabacum (Solanaceae)[a]	Табак	N-холинорецепторы	Никотин	Алкалоид
Oxytropis spp. (Fabiaceae)	Остролодочник	Обмен веществ, нервная система	Свансонин	Алкалоид
Papaver somniferum (Papaveraceae)	Мак опийный, мак снотворный	Нервная система	Морфин и другие опиаты	Алкалоид
Paullinia cupana (Sapindaceae)	Гуарана	Сердце, нервная система	Кофеин	Алкалоид
Pausinystalia yohimbe (Rubiaceae)[a]	Йохимбе	Сердце, холинергическое	Йохимбин	Алкалоид
Philodendron spp. (Araceae)[б]	Филодендрон	Кожа (механическое и цитотоксическое)	Оксалаты	Карбоновая кислота

Таблица 114.4 (продолжение). Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названия	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Phoradendron spp. (Santalaceae)	Форадендрон	ЖКТ	Форатоксин, лигатоксин	Лектин
Physostigma venenosum (Fabaceae)[a]	Физостигма ядовитая, калабарские бобы	Холинергическое	Физостигмин	Алкалоид
Phytolacca americana (Phytolaccaceae)[a]	Лаконос американский	ЖКТ	Фитолаккатоксин	Лектин
Pilocarpus jaborandi, Pilocarpus pennatifolius (Rutaceae)[a]	Пилокарпус перистолистный	Холинергическое	Пилокарпин	Алкалоид
Piper methysticum (Piperaceae)[a]	Перец опьяняющий, перец кава	Печень, нервная система	Каваин, метистицин, янгонин, другие кава-лактоны	Терпеноид
Plantago spp., оболочка семян (Plantaginaceae)	Подорожник	ЖКТ	Псиллиум	Углеводород
Podophyllum emodi, Podophyllum peltatum (Berberidaceae)[a]	Подофилл щитовидный, подофилл гималайский	Многие органы	Подофиллин (лигнан)	Фенол или фенилпропаноид
Populus spp. (Salicaceae)	Тополь	Цинхонизм	Салицин	Гликозид
Primula obconica (Primulaceae)	Примула обратноконическая	Кожа (аллергический и контактный дерматиты)	Примин	Фенол или фенилпропаноид
Prunus armeniaca, Prunus spp., Malus spp. (Rosaceae)[a]	Миндаль, косточки абрикоса, вишни, персика, сливы, семена груши, яблока и других растений	Метаболический ацидоз, дыхательная недостаточность, кома, смерть	Амигдалин, эмульсин	Цианогенные гликозиды

Таблица 114.4 (продолжение). Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названия	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Pteridium spp. (Dennstaedtiaceae)	Папоротник орляк	Канцерогенное, тиаминазная активность	Птаквилозид	Терпеноид
Pulsatilla spp. (Ranunculaceae)	Прострел	Кожа (контактный дерматит)	Ранункулин, протоанемонин	Гликозид
Quercus spp. (Fagaceae)	Дуб	Обмен веществ (отравление у домашнего скота)	Танины	Фенол или фенилпропаноид
Ranunculus spp. (Ranunculaceae)	Лютики	Кожа (контактный дерматит)	Ранункулин, протоанемонин	Гликозид
Rauwolfia serpentina (Apocynaceae)	Раувольфия змеиная	Сердце, нервная система	Резерпин	Алкалоид
Remijia pedunculata (Rubiaceae)[а]	Ремихия, ремиджия	Сердце, цинхонизм	Хинидин	Алкалоид
Rheum spp. (Polygonaceae), в частности Rheum officinale	Некоторые виды ревеня	Мочевыделительная система	Оксалаты	Карбоновая кислота
		ЖКТ	Антроны ревеня	Антрахиноновый гликозид
Rhododendron spp. (Ericaceae)[а, б]	Азалия, рододендрон	Сердце, нервная система	Грайанотоксины	Терпеноид
Ricinus communis (Euphorbiaceae)[а]	Клещевина обыкновенная	ЖКТ	Рицин, курцин	Лектин

Таблица 114.4 (продолжение). Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названия	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Robinia pseudacacia (Fabiaceae)[а]	Робиния лжеакация	ЖКТ	Лектин робинии	Лектин
Rumex spp. (Polygonaceae)	Щавель	Мочевыделительная система	Оксалаты	Карбоновая кислота
Salix spp. (Salicaceae)	Ива	Цинхонизм	Салицин	Гликозиды
Sambucus spp. (Caprifoliaceae)	Бузина	Обмен веществ	Антрацианины	Цианогенные гликозиды
Sanguinaria canadensis (Papaveraceae)	Сангвинария канадская	ЖКТ	Сангвинарин	Алкалоид
Schefflera spp. (Araceae)[б]	Шефлера	Кожа (механическое и цитотоксическое)	Оксалаты	Карбоновая кислота
Schlumbergera bridgesii[б]	Зигокактус	Кожа (механическое)	Нет	Нет
Senecio spp. (Compositae, или Asteraceae)[а]	Крестовник	Печень (вено-окклюзивная болезнь)	Пирролизидиновые алкалоиды	Алкалоид
Sida carpinifolia (синоним Sida acuta) (Malvaceae)	Сида острая	Обмен веществ, нервная система	Свансонин	Алкалоид
Sida cordifolia (Malvaceae)[а]	Бала, сида сердцелистная	Сердце, нервная система	Эфедрин и родственные вещества	Алкалоид
Solanum americanum (Solanaceae)[а]	Паслен американский	ЖКТ, нервная система (возможно слабое антихолинергическое действие)	Соласодин, соланин, чаконин и др.	Алкалоид

Таблица 114.4 (продолжение). Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названия	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Solanum dulcamara (Solanaceae)[а, б]	Паслен сладко-горький	ЖКТ, нервная система (возможно слабое антихолинергическое действие)	Соланин, чаконин, алкалоиды белладонны (атропин)	Алкалоид
Solanum nigrum (Solanaceae)[а]	Паслен черный	ЖКТ, нервная система (возможно слабое антихолинергическое действие)	Соланин, чаконин, алкалоиды белладонны (атропин)	Алкалоид
Solarium tuberosum (Solanaceae)[а]	Картофель (зеленый)	ЖКТ, нервная система (возможно слабое антихолинергическое действие)	Соланин, чаконин	Алкалоид
Spathiphyllum spp. (Araceae)[б]	Спатифиллум	Кожа (механическое и цитотоксическое)	Оксалаты	Карбоновая кислота
Spinacia oleracea (Amaranthaceae)	Шпинат	Мочевыделительная система	Оксалаты	Карбоновая кислота
Strychnos nux vomica, Strychnos ignatia (Loganiaceae)[а]	Чилибуха, рвотный орех; Игнатьевы бобы	Нервная система	Стрихнин, бруцин	Алкалоид
Swainsona spp. (Fabiaceae)	Свансония	Обмен веществ, нервная система	Свансонин	Алкалоид
Symphytum spp. (Boraginaceae)[а]	Окопник	Печень (вено-окклюзивная болезнь)	Пирролизидиновые алкалоиды	Алкалоид

Таблица 114.4 (продолжение). Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названии	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Tanacetum vulgare (синоним Chrysanthemum vulgare) (Compositae или Asteraceae)[а]	Пижма обыкновенная	Нервная система	Туйон	Терпеноид
Taxus baccata, Taxus brevifolia, Taxus spp. (Taxaceae)[а]	Тис	Сердце	Таксин	Алкалоид
Theobroma cacao (Malvaceae)	Какао	Сердце, нервная система	Теобромин	Алкалоид
Thevetia peruviana[а]	Олеандр желтый	Сердце	Теветин	Сердечный гликозид
Toxicodendron radicans, Toxicodendron toxicarium, Toxicodendron diversilobum, Toxicodendron vernix и многие другие Toxicodendron spp. (Anacardaceae)[б]	Сумахи	Кожа (контактный и аллергический дерматиты)	Урушиол	Терпеноид
Tribulus terrestris (Fabaceae)	Трибулус террестрис	Кожа (фотосенсибилизация у животных)	Сапонины стероидной природы (агликоны: диосгенин и ямогенин)	Сапониновые гликозиды
Trifolium pratense, Trifolium spp. (Fabaceae, или Leguminosae)	Клевер луговой	Кровь	Кумарин	Фенол или фенилпропаноид

Таблица 114.4 (окончание). Наиболее распространенные ядовитые растения и их действие на организм

Вид (семейство)	Названия	Орган-мишень, действие	Токсин(ы)	Тип токсина
Tussilago farfara (Compositae, или Asteraceae)[а]	Мать-и-мачеха обыкновенная	Печень (вено-окклюзивная болезнь)	Пирролизидиновые алкалоиды	Алкалоид
Urginea maritima (синоним Charybdis maritime), Urginea indica (синоним Drimia indica) (Hyacinthaceae)[а]	Лук морской, дримия индийская	Сердце	Сцилларен А, В	Сердечный гликозид
Veratrum viride, Veratrum album, Veratrum californicum (Melanthiaceae)[а]	Чемерица зеленая, чемерица черная, чемерица калифорнийская	Сердце	Вератридин	Алкалоид
Viscum album (Santalaceae)	Омела белая	ЖКТ	Вискумин	Лектин
Wisteria floribunda (Fabiaceae)	Вистерия или глициния обильноцветущая	ЖКТ	Цистатин	Лектин

[а] Контакты с растением могут быть опасны для жизни.

[б] Растения, наиболее часто становящиеся причиной обращения за врачебной помощью.

Если же растение недоступно или его идентификация по внешнему виду затруднена, в определении вида и в лечении может помочь клиническая картина. Часто точное определение вида растения не обязательно для правильного выбора лечения.

Клиническая картина

Алкалоиды белладонны

Эти алкалоиды присутствуют только в растениях из семейства пасленовых и обладают мощным М-холиноблокирующим действием. Классические симптомы при проглатывании такого растения — тахикардия, повышение АД, температуры, сухость кожи и слизистых, покраснение кожи, сниженные кишечные шумы, задержка мочи, возбуждение, дезориентация и галлюцинации (гл. 50). Последние обычно возникают при употреблении в пищу семян и травяных настоев из дурмана обыкновенного, или вонючего (Datura stramonium). Сто семян этого растения содержат до 6 мг атропина и родственных ему алкалоидов, попадание такой дозы алкалоидов в организм может привести к смерти. Растения, содержащие М-холиноблокирующие вещества, приведены в табл. 114.5. Лечение такое же, как при отравлении любыми другими М-холиноблокаторами (гл. 50 и А13).

Другие алкалоиды пасленовых

Соланин не относится к алкалоидам белладонны и содержится в других растениях семейства пасленовых. При отравлении им у большинства пострадавших через 2—24 ч начинаются тошнота, рвота, понос, боль в животе, которые могут сохраняться несколько дней. Чаще всего такие симптомы появляются при употреблении в пищу зеленого картофеля или его ростков, которые содержат наибольшие количества этих алкалоидов.

Никотин и сходные с ним алкалоиды

Отравление никотином происходит при проглатывании листьев табака, сигаретных окурков, органических инсектицидов. Возможно также всасывание никотина через кожу, чаще всего у рабочих, занимающихся сбором табака («болезнь табачных листьев»). Летальная доза никотина для взрослого человека составляет 1 мг/1 кг. Никотин в больших дозах вызывает сильную активацию N-холинорецепторов, которая приводит к нарушениям работы ЖКТ, повышенному потоотделению, расширению зрачков, фасцикуляциям, тахикардии, повышению АД, гипертермии, эпилептическим припадкам, угнетению дыхания и смерти (гл. 82). Многие другие сходные с никотином алкалоиды (лобелин, спартеин, N-метилцитизин, цитизин и кониин, последний содержится в болиголове пятнистом) обладают аналогичным действием.

Таблица 114.5. Растения, содержащие гиосциамин и гиосцин

Латинское название	Русское название	Описание	Распространение	Токсин
Atropa belladonna	Белладонна обыкновенная, красавка обыкновенная	Прямой мясистый стебель; опушенные листья; буро-фиолетовые цветки; зрелый плод многосемянный, черного цвета	Культивируется на востоке США; в дикой форме встречается редко	Гиосциамин, гиосцин
Cestrum nocturnum, Cestrum diurnum	Цеструм ночной, цеструм дневной	Большие красивые кусты; цветки маленькие, пахучие, с трубчатым венчиком; плод — мелкая ягода	Прибрежные равнины на юге и на юго-западе США	Сапонины, гастроэнтеротоксины
Datura stramonium	Дурман обыкновенный	Крупное растение с прямостоячим ветвистым стеблем; цветки воронковидные белые или пурпурные; твердый овальный усаженный шипами плод со множеством семян	Возделываемые и заброшенные поля; широко распространен в США	Гиосциамин (листья, корни, семена); гиосцин (корни)
Hyoscyamus niger	Белена черная	Высокий, прямой сильно ветвистый стебель с неприятным запахом, цветки желтоватые, плод коробочка	Сорное растение в США	Гиосциамин, гиосцин
Lycium halimifolium	Дереза обыкновенная	Лоза или куст; колоколовидные цветки; плод красно-оранжевая овальная ягода	Север США	Гиосциамин

Пирролизидиновые алкалоиды

Пирролизидиновые алкалоиды широко распространены среди представителей растительного царства — они содержатся во множестве растений, произрастающих в самых разных регионах. Эти вещества найдены в 6000 видах растений из 13 семейств, но наиболее часто встречаются у представителей бурачниковых, сложноцветных и бобовых. Из этих трех семейств наибольшее количество пирролизидиновых алкалоидов содержится в растениях родов гелиотроп (Heliotropium), крестовник (Senecio) и кроталярия (Crotalaria) соответственно. При постоянном контакте с этими растениями усиливается пролиферация внутренней оболочки центральных вен печени, результатом чего становится вено-окклюзивная болезнь.

Сердечные гликозиды

Симптомы отравления практически всеми сердечными гликозидами неотличимы от симптомов отравления дигоксином (гл. 63), который получают из наперстянки шерстистой (Digitalis lanata). Однако сердечные гликозиды из растений значительно отличаются по своим фармакокинетическим характеристикам от фармацевтического дигоксина. Так, $T_{1/2}$ дигитоксина, полученного из растений рода Digitalis, составляет до 192 ч (в среднем — 168 ч). Растения, содержащие сердечные гликозиды, перечислены в табл. 114.6 (см. также гл. A19).

Глициризин

Глициризин относится к сапониновым гликозидам и содержится в солодке голой (Glycyrrhiza glabra) и других растениях рода Glycyrrhiza. Этот гликозид ингибирует 11β-гидроксистероиддегидрогеназу, катализирующую превращение кортизола в кортизон. При постоянном употреблении больших количеств солодки в организме возрастает уровень кортизола и из-за сродства кортизола к минералокортикоидным

Таблица 114.6. Растения, содержащие сердечные гликозиды

Apocynaceae
Nerium oleander (олеандр)
Strophanthus (строфант)
Thevetia peruviana (желтый олеандр)
Asclepiadaceae
Asclepias (ваточник)
Calotropis (калотропис)
Brassicaceae, или Cruciferae
Cheiranthus (желтофиоль, или лакфиоль)
Erysimum (желтушник)
Celastraceae
Euonymus europaeus (бересклет европейский)
Liliaceae
Convallaria majalis (ландыш майский)
Urginea maritima (лук морской)
Urginea indica (дримия индийская)
Ranunculaceae
Helleborus niger (морозник черный)
Scrophulariaceae
Digitalis purpurea (наперстянка пурпурная)
Digitalis lanata (наперстянка шерстистая)

рецепторам почек возникает псевдогиперальдостеронизм. В конечном счете развиваются задержка воды и натрия и гипокалиемия, проявляющиеся мышечной слабостью, повышенным АД и аритмиями (гл. 17).

Цианогенные гликозиды

При полном гидролизе цианогенных гликозидов образуется синильная кислота. Эти вещества широко распространены и содержатся в 2500 видах растений. Среди них наиболее важны для человека маниок съедобный (Manihot esculenta) (содержит линамарин) и представители рода сливы Prunus (содержат амигдалин) (табл. 114.7).
Многие североамериканские виды растений содержат значительные количества цианогенов. Если мякоть плодов рода Prunus из семейства розоцветных (абрикосы, персики, груши, яблоки и сливы) нетоксична, то листья, кора и семена содержат амигдалин, который в процессе обмена веществ превращается в цианид. Типичные признаки отравления цианидами — выраженный лактацидоз и полиорганная недостаточность (гл. 121, А35, А36, А37).

Белковые токсины

Белковые токсины, такие как рицин и абрин, относятся к лектинам и являются настолько сильными ядами, что их используют в качестве биологического оружия (гл. 127). Рицин, получаемый из клещевины обыкновенной (Ricinus communis), имеет два разных механизма цитотоксического действия. Это соединение имеет большую молекулярную массу и состоит из двух полипептидных цепей, связанных дисульфидными мостиками. Для оказания токсического эффекта эта молекула должна проникнуть в клетку. При этом цепь В связывается с концевым остатком галактозы гликолипидов и гликопротеидов клеточной оболочки. Связанный токсин затем проникает в клетку путем эндоцитоза, и в составе эндосом переносится в аппарат Гольджи и эндоплазматиче-

Таблица 114.7. Растения, содержащие цианогенные гликозиды

Абрикос	Розовик обыкновенный
Бамбук (побеги некоторых видов)	Слива
Береза вишневая, или церкокарпус ладанниколистный	Тойон, или гетеромелес древолистный
Бузина (листья и побеги)	Фасоль лунообразная (фасоль лимская)
Гортензия (листья и почки)	Черемуха виргинская
Горький миндаль	Черемуха карликовая (косточки)
Груша (семена)	Черемуха пенсильванская
Лавровишня	Черемуха поздняя
Маниок (плоды и корни)	Яблоня (семена)
Персик	Яблоня дикая (лесная) (семена)

ский ретикулум. Далее цепь А переносится в цитозоль, где блокирует синтез белка, удаляя остаток аденина из 28S рРНК 60S-субъединицы рибосом. Для отравления рицином характерны симптомы поражения пищеварительной (рвота, понос, обезвоживание) и других систем — сердца, печени, почек, кроветворения. К растениям, содержащим белковые токсины, относятся также Abrus precatorius (абрус опасный, молельные бобы), Robinia pseudoacacia (робиния лжеакация, белая акация), представители родов ятрофа (Jatropha), трихозант (Trichosanthes) (например, Trichosanthes kirilowii — трихозант Кирилова, змеиный огурец), форадендрон Phoradendron, Viscum (омела) и Wisteria (вистерия, или глициния).

Щавелевая кислота

Это самая сильная из карбоновых кислот, синтезируемых живыми организмами. Она образует плохо растворимые комплексные соединения с кальцием и другими двухвалентными катионами. Высшие растения отличаются по своей способности накапливать соли щавелевой кислоты — оксалаты. Чаще всего эти соли содержатся в растениях семейств ароидных, маревых, амарантовых, гречишных и в травах некоторых других семейств.

Нерастворимые кристаллы оксалата кальция (рафиды), накапливаемые некоторыми растениями (главным образом из семейства ароидных), встречаются в соединении с белковым токсином, который усиливает болезненное раздражение кожи и слизистых. При попадании этих растений в рот развиваются покраснение, отек и боль во рту и в горле. Поскольку все эти симптомы возникают немедленно, количество попавшего внутрь яда обычно незначительно. При воздействии на глаза сразу же возникают сильная боль, химический конъюнктивит и эрозия роговицы. К пораженному месту следует прикладывать средства, снимающие раздражение (молоко, мороженое, воду), и холодные компрессы. При поражении глаз необходимо их промывание.

Цикутотоксин

Ацетиленовый диол цикутотоксин содержится в вехе ядовитом (Cicuta maculata) и других растениях рода Cicuta. Отравления вехом ядовитым стоят на первом месте среди всех смертельных отравлений растениями в США. Жертвами становятся чаще всего взрослые, которые ошибочно принимают растение за растущие в диких условиях пастернак, репу, петрушку или женьшень. Первые симптомы появляются уже через 15 мин и характеризуются нарушениями со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, неприятные ощущения в эпигастральной области). В тяжелых случаях затем развиваются повышенное потоотделение и слюнотечение, приливы, дурнота, брадикардия, цианоз, дыхание затруднено, понижается АД, вскоре развиваются эпилептические припадки.

Вещества, влияющие на быстрые натриевые каналы

Такие вещества выделяются различными, в том числе неродственными, видами растений. Так, алкалоиды чемерицы и аконитин способствуют открыванию быстрых каналов и усиливают вход натрия, таксин блокирует их, а грайанотоксины могут как усиливать, так и подавлять натриевый ток. Из всех ядовитых алкалоидов, входящих в состав токсина под названием аконит и содержащихся в растениях рода Aconitum или Delphinium, аконитин наиболее токсичен. Интоксикацию аконитином следует заподозрить у всех лиц с подозрением на отравление, у которых наблюдаются нарушения в работе сердца, парестезия и эпилептические припадки.

Отравление вератридином и другими алкалоидами чемерицы зеленой (Veratrum viride) и других видов рода Veratrum обычно связано с тем, что растение ошибочно принимают за похожий внешне корень лука-порея или надземные части горечавки желтой (Gentiana lutea), которую в Европе используют для приготовления травяных настоев и вина. Механизм действия вератридина сходен с таковым аконитина — он также вызывает открывание натриевых каналов, однако его действие короче. Несмотря на то что иногда этот алкалоид вызывает сильное отравление, смертельные случаи редки, а лечение в основном симптоматическое и состоит в назначении инфузионной терапии, атропина и вазопрессорных средств.

К грайанотоксинам (ранее известным как андромедотоксины) относятся 18 ядовитых дитерпеноидов, содержащихся в листьях многих видов вересковых (родов Rhododendron, Azalea, Kalmia и Leucothoe). Эти токсины действуют на быстрые натриевые каналы, открывая или, наоборот, закрывая их в зависимости от вида токсина, — например, грайанотоксин I повышает натриевую проницаемость. Грайанотоксины могут содержаться в больших количествах в меде, полученном из пыльцы перечисленных выше растений, — так называемом пьяном меде (в основном в Средиземноморье). У человека и животных при отравлении грайанотоксинами наблюдаются брадикардия, снижение АД, нарушения ЖКТ, психические расстройства и эпилептические припадки.

Растения, вызывающие дерматит

Многие растения оказывают раздражающее действие на кожу, слизистые и глаза. Контакты с ними являются частой причиной обращения в центры отравлений и профзаболеваний в США. Вызванные растениями дерматиты можно условно разделить на 4 группы: 1) связанные с механическим воздействием; 2) связанные с действием проникающих в кожу раздражающих веществ; 3) аллергические; 4) фототоксические (фотофитодерматиты).

Наиболее часто причиной дерматита в США становятся контакты с растениями из рода Toxicodendron (сумахи), среди них Toxicodendron

radicans (за исключением западного побережья США), Toxicodendron toxicarium, Toxicodendron diversilobum, Toxicodendron vernix. Токсин со сходным действием содержится в кожуре плодов манго (Mangifera indica) и скорлупе орехов кешью (Anacardium occidentale). Этим токсином является урушиол, вызывающий контактный дерматит, который проявляется зудом, крапивницей, эритемой, отеком и волдырями. Сыпь обычно располагается линейно, так как в пораженном месте либо кожу задела ветка растения, либо пострадавший почесывал кожу ногтями, под которые попал сок растения. Реакция на контакт зависит от того, был ли человек сенсибилизирован. Бóльшая часть населения (до 50%) сенсибилизирована, но выраженность реакции на токсин значительно варьирует. При попадании урушиола внутрь (проглатывание или вдыхание частей растения) возможны серьезные осложнения.

При легком дерматите вполне достаточно устранения аллергена (промывания водой и обработки жидкостью Бурова или смазывающим веществом, например вазелиновым маслом). Могут быть полезны глюкокортикоиды наружно (гидрокортизон 1%), однако при сильных поражениях их назначают внутрь.

Глава 115
Членистоногие

Членистоногие — самый крупный по числу видов тип животного царства. Он насчитывает по меньшей мере 1,5 млн известных науке видов и полмиллиона видов, еще не классифицированных. Большинство членистоногих приносит пользу окружающей среде и человеку. Однако некоторые из них выделяют ядовитые вещества, способные вызвать опасные болезненные повреждения кожи или обладающие сильным системным действием. Инфекционные заболевания, переносимые членистоногими, в данной главе не рассматриваются.

ПАУКИ

Несмотря на то что большинство пауков ядовиты, их хелицеры (ротовой аппарат) слишком малы, чтобы проколоть человеческую кожу. Для человека опасны около 200 видов пауков. К ним относятся, в частности, обитающие на территории США пауки семейств Latrodectus и Loxosceles и домовой паук Tegenaria agrestis, обитающий в Австралии воронковый паук Atrax robustus, способный вызвать серьезное отравление или даже смерть, и южноамериканские виды Phoneutria fera и Phoneutria nigriventer.

С 1995 по 2003 г. в США ежегодно регистрировалось в среднем 22 000 укусов пауков и 50 000 укусов насекомых, из них смертельным исходом заканчивались не более четырех случаев.

Черная вдова (Latrodectus mactans)

В США встречаются пять видов пауков рода Latrodectus: Latrodectus mactans (черная вдова), Latrodectus hesperus, Latrodectus variolus, Latrodectus bishopi и Latrodectus geometricus. Среди пауков, обитающих в других частях света, опасность представляют Latrodectus geometricus, Latrodectus mactans tredecimquttatus (Европа), Latrodectus mactans hasselti (Австралия, Япония, Индия) и Latrodectus mactans cinctus (Южная Африка). Рисунок на брюшке паука видоспецифичен. Классические красные отметины в виде песочных часов на вентральной поверхности брюшка имеет только вид Latrodectus mactans. Самка этого паука обычно крупная (8—10 мм), черного цвета, блестящая, брюшко округлое, с типичными красными отметинами. Яд более сильнодействующий, чем яд гремучих змей. Содержащийся в яде α-латротоксин крайне токсичен для млекопитающих. Он запускает цепь реакций, результатом которой является высвобождение медиаторов из пресинаптических окончаний нейронов.

Клиническая картина

При укусе жертва чаще всего ощущает боль как при уколе булавкой, и на месте укуса могут появиться две красные точки. Мышечные спазмы обычно появляются через 15—60 мин. Начинаясь в месте укуса, они затем могут распространяться и на другие скелетные мышцы, в частности грудной клетки, брюшной стенки и лица. Появляется и постепенно нарастает приступообразная боль, доставляющая сильные страдания. Среди других клинических проявлений — латродектическое лицо, то есть потное, искаженное гримасой боли и страха лицо с проявлениями блефарита, конъюнктивита, ринита, хейлита и спазма жевательных мышц. Возможны тошнота, рвота, повышенное потоотделение, чувство беспокойства вплоть до панического страха смерти. Осложнения, опасные для жизни, — резкое повышение АД, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, гангрена. Выздоровление чаще всего наступает в течение 24—28 ч, однако при тяжелых отравлениях симптомы могут сохраняться несколько дней.

Диагностика

Лабораторных методов точной диагностики отравлений ядом пауков рода Latrodectus нет. Результаты лабораторных исследований обычно не позволяют предсказать исход отравления и мало помогают при ведении больного.

Лечение

Обеспечивают проходимость дыхательных путей, по показаниям проводят мероприятия, направленные на поддержание дыхания и кровообращения. Рану осматривают и обрабатывают, проводят профилактику столбняка. Антибиотики назначают только по показаниям. Важнейшим компонентом лечения является обезболивание. При легком отравлении ограничиваются холодными компрессами и НПВС. При более сильных отравлениях может потребоваться в/в введение опиоидов и бензодиазепинов для обезболивания и борьбы с мышечными спазмами. В/в инъекции кальция обычно неэффективны.

Сыворотка против яда паука черная вдова быстро действует и высокоэффективна. Однако, поскольку сыворотку получают от лошадей, ее применение сопряжено с высоким риском анафилактических реакций. Сыворотку следует применять только в угрожающих жизни случаях (в частности, при резком повышении АД), некупируемой боли, приапизме, при риске прерывания беременности и других тяжелых осложнений. Содержимое 1—2 ампул сыворотки растворяют в 50—100 мл 5% глюкозы или физиологического раствора и вводят в течение 1 ч (гл. А33).

Бурый отшельник (Loxosceles reclusa)

Пауки рода Loxosceles распространены повсеместно. На юго-западе и юго-востоке США помимо бурого отшельника часто встречаются дру-

гие представители этого рода: Loxosceles rufescens, Loxosceles deserta, Loxosceles devia и Loxosceles arizonica. Окраска этих небольших, 6—20 мм длиной, пауков варьирует от серой до оранжевой или красновато-коричневой, на дорсальной части головогруди имеется коричневая отметина в виде скрипки.

Патофизиология

Яд этих пауков обладает цитотоксическим действием и содержит разнообразные ферменты, среди них гиалуронидаза, дезоксирибонуклеаза, рибонуклеаза, щелочная фосфатаза, сфингомиелиназа D. Гиалуронидаза способствует проникновению яда в ткань и его распространению. Сфингомиелиназа D — основное действующее вещество яда — вызывает некроз и гемолиз. Этот фермент запускает также реакцию высвобождения таких медиаторов воспаления, как тромбоксаны, лейкотриены и простагландины, вызывающих хемотаксис нейтрофилов и миграцию их в очаг воспаления. Все это приводит к образованию сосудистых тромбов, ишемии тканей и некрозу кожи.

Клиническая картина

Клинические проявления отравлений ядом этих пауков можно разделить на три основные категории. К первой относятся случаи укусов, когда яд либо не попадает внутрь совсем, либо его попадает очень мало. При этом локально возникают волдыри и небольшие эритематозные папулы, которые затем твердеют и рассасываются. Во вторую категорию включают укусы, при которых развивается цитотоксическая реакция. Вначале такой укус безболезнен или на его месте ощущается лишь небольшое жжение, через 2—8 ч ранка начинает кровоточить, появляются волдыри и изъязвления. Очаг поражения может увеличиться в диаметре, с обособлением геморрагических волдырей в центре, в течение 1—3 дней развиваются изъязвление и некроз, окруженные зоной ишемии и, снаружи от нее, зоной гиперемии и отека. Некроз центрального волдыря наступает через 3—4 дня, между 5-м и 7-м днями образуется струп. Через 7—14 дней на месте укуса образуется уплотнение, струп отпадает, на его месте остается изъязвление, которое затем заживает вторичным натяжением. Местный некроз более обширен на участках тела с подкожными жировыми отложениями (бедра, живот, ягодицы). При поражении обширных участков кожи (диаметром до 30 см) заживление может растянуться на 4 мес и дольше.

К третьей категории относятся системные проявления, которые появляются через 24—72 ч после укуса. Их развитие нельзя предсказать по степени выраженности кожной реакции. Возникают лихорадка, озноб, слабость, тошнота, рвота, артралгия, петехиальная сыпь, рабдомиолиз, ДВС-синдром и гемолиз. Последний может привести к гемоглобинемии, гемоглобинурии, почечной недостаточности и стать причиной смерти.

Диагностика

Раны от укусов других пауков (таких как пауки рода Tegenaria, см. ниже), а также других насекомых часто ошибочно принимают за укусы бурого отшельника. Точный диагноз ставится лишь в случае, если можно с уверенностью определить вид паука. Для выявления гемолиза, гемоглобинурии и гематурии могут быть необходимы лабораторные исследования. Возможно нарушение свертываемости крови с повышением содержания продуктов деградации фибрина, снижением концентрации фибриногена, появлением D-димеров, увеличением ПВ и АЧТВ.

Лечение

Нет единого мнения по поводу оптимального местного лечения укуса. При наличии некроза целесообразно обработать рану, иммобилизовать поврежденную конечность, провести профилактику столбняка, назначить анальгетики и противозудные препараты. Иссечение очага поражения или введение в него глюкокортикоидов на ранних стадиях не рекомендуется. Антибиотики используют в случае присоединения местной или общей инфекции, но не для ее профилактики. Раннее назначение дапсона больным, у которых центральный волдырь развивается в первые 6—8 ч после укуса, может предотвратить миграцию нейтрофилов в очаг поражения. Рекомендуемая доза — 100 мг два раза в сутки в течение 2 нед. Перед использованием дапсона необходимо определить содержание Г-6-ФД в крови, а затем проводить общий анализ крови каждую неделю. Крупных проспективных испытаний дапсона при укусах бурого отшельника не проводилось.

Домовой паук (Tegenaria agrestis)

Домовой паук, ранее обитавший только в Европе, был завезен в 1920—1930-х гг. на северо-запад США (Вашингтон, Орегон, Айдахо). Длина его тела составляет 7—14 мм, окраска коричневая с серыми пятнами. Достоверно известен только один случай укуса с развитием клинических проявлений. Пострадавший жаловался на постоянную боль, тошноту и дурноту, в течение нескольких часов образовался везикулярный очаг поражения, который на следующий день вскрылся с образованием язвы. В течение 10 нед очаг поражения увеличился в диаметре с первоначальных 2 мм до 30 мм и стал окружен зоной почерневшей кожи. Во всех остальных случаях, когда укус с последующим некрозом приписывали домовому пауку, основывались на том, что поблизости был замечен этот паук или другой сходный с ним крупный коричневый паук неизвестного вида, а также на данных проб на кроликах.

Лечение

Необходимы обработка раны и профилактика столбняка. Может быть полезным введение глюкокортикоидов во избежание гематологических осложнений. При сильном изъязвлении очага поражения может

потребоваться кожная пластика, однако лишь после того, как некроз перестанет распространяться.

Пауки-птицееды

Насчитывается до 1500 видов пауков-птицеедов (семейство Theraphosidae), около 40 из них обитает в пустынях на западе США. Средством защиты у этих пауков служит болезненный укус при помощи прямых хелицер или распыление зазубренных стрекающих волосков.

Пауки-птицееды кусают, если их потревожить или спровоцировать нападение. Немногие описанные случаи укуса свидетельствуют о том, что их яд относительно безвреден для человека, однако может быть смертельно опасен для собак и других мелких животных (крыс, мышей, кошек, птиц). Представители четырех родов этих пауков (Lasiodora, Grammostola, Acanthoscurria и Brachypelma) защищаются при помощи стрекающих волосков на задних ногах, которые при потирании о брюшко быстро разлетаются и образуют облачко. Волоски вызывают сильное воспаление, зуд может сохраняться в течение нескольких недель.

Клиническая картина

Укусы пауков-птицеедов встречаются достаточно редко, следы от проколов могут присутствовать или нет. Болевые ощущения при укусе разнообразны: их может не быть совсем, а может возникнуть сильная пульсирующая боль, не утихающая в течение нескольких часов, при этом воспаление не развивается. Лихорадка начинается даже в отсутствие инфекции, что говорит о пирогенном действии яда. Реже на месте укуса появляется местная аллергическая реакция, сопровождаемая зудом, сильнее выраженным у гиперчувствительных людей. У последних иногда развивается слабая системная реакция, например тошнота и рвота. Реакция на стрекающие волоски опаснее. У человека волоски вызывают местную аллергическую реакцию, особенно при попадании в глаза, на кожу и в воздухоносные пути. Воспаление может начаться на всех уровнях, от конъюнктивы до сетчатки. При вдыхании волосков может развиться аллергический ринит.

Лечение

Рекомендуется поддерживающая терапия. При необходимости применяют холодные компрессы и анальгетики. При любом укусе нужна обработка раны, по показаниям проводят профилактику столбняка. У некоторых видов пауков-птицеедов стрекающие волоски снабжены зазубринами, в этом случае они удаляются при помощи лейкопластыря или клейкой ленты, затем пораженное место опрыскивается физиологическим раствором или накладывается компресс. При попадании в глаза может потребоваться хирургическое удаление волосков с последующей противовоспалительной терапией. При крапивнице назначают H_1-блокаторы внутрь и глюкокортикоиды локально или внутрь.

Воронковые пауки

Воронковые пауки, относящиеся к группе мигаломорфов и обитающие в Австралии, могут вызвать у человека сильнейший нейротоксический синдром. На восточном побережье Австралии обитают виды родов Atrax и Hadronyche. Воронковый паук Atrax robustus считается одним из самых ядовитых пауков.

Патофизиология

Атраксин, главное действующее вещество яда, вызывает массированный выброс ацетилхолина, норадреналина и адреналина, что сопровождается, в частности, вегетативными холинергическим и адренергическим кризами.

Клиническая картина

Отравление развивается в два этапа. На первом этапе развивается боль в месте укуса, наблюдаются подергивание рта, гусиная кожа и локальные фасцикуляции (особенно на лице, языке и в межреберьях). Фасцикуляции могут перерасти в выраженные мышечные спазмы, которые при распространении на жевательные мышцы и гортань могут вызвать механическую асфиксию. К другим симптомам относятся тахикардия, повышенное АД, нарушения ритма сердца, тошнота, рвота, боль в животе, профузное потоотделение, слезотечение, слюнотечение, а также синдром острого повреждения легких, который часто бывает причиной смерти на этом этапе.

Второй этап заключается в разрешении холинергического и адренергического кризов. Гиперсекреция прекращается, фасцикуляции и спазмы ослабевают, АД нормализуется. За видимым улучшением может, однако, последовать неконтролируемое снижение АД, развиться остановка дыхания и кровообращения.

Лечение

Накладывают давящую повязку, так как яд Atrax robustus относится к тем немногочисленным животным токсинам, который инактивируется локально. Повязку снимают только после того, как появится возможность ввести противоядную сыворотку. Начальная доза сыворотки 2 ампулы, если есть признаки общего отравления, и 4 ампулы при синдроме острого повреждения легких или угнетении сознания. Введение сыворотки повторяют каждые 15 мин, пока не будет достигнуто улучшение.

СКОРПИОНЫ

Скорпионы существуют уже более 400 млн лет. В США к ядовитым видам относятся Centruroides gertschii и Centruroides exilicauda. В отличие от пауков, скорпионы не кусают, а жалят. Хвост скорпионов, состоя-

щий из 5 сегментов, оканчивается тельсоном — луковицеобразным сегментом, в котором и располагается ядовитая железа.

Патофизиология

Наиболее опасны для человека скорпионы семейства Buthidae. Яд их термостоек, содержит фосфолипазу, АХЭ, гиалуронидазу, серотонин и нейротоксины. Яд Centruroides exilicauda содержит в основном нейротоксины. Некоторые токсины действуют на возбудимые мембраны, открывая натриевые каналы и тем самым вызывая резкое повышение импульсации в нервных волокнах, в том числе симпатической и парасимпатической нервной системы. В результате происходит высвобождение больших количеств ацетилхолина, катехоламинов и других медиаторов, высвобождение катехоламинов из надпочечников, развивается опосредованная катехоламинами гипоксия миокарда и повышается секреция ренина юкстагломерулярным аппаратом почек.

Клиническая картина

Тяжесть интоксикации зависит от вида ужалившего скорпиона. Ужаления скорпионами сопровождаются местной реакцией — сильной болью, эритемой, пощипыванием или жжением, иногда депигментацией кожи и некрозом без отторжения тканей. Ужаления Centruroides exilicauda вызывают местную парестезию и боль, которая усиливается при легком постукивании по пораженному участку, причем внешние признаки поражения отсутствуют (табл. 115.1).

Таблица 115.1. Шкала тяжести отравлений ядом скорпиона Centruroides exilicauda

Степень	Симптомы
I	В месте ужаления: боль и (или) парестезия; боль значительно усиливается при надавливании или легком постукивании
II	Боль и парестезия в удаленной от места ужаления области (например, восходящая парестезия конечности, онемение вокруг рта)
III	Один из следующих симптомов: нервно-мышечные расстройства (фасцикуляции мышц конечностей, сильная непроизвольная дрожь, которую по ошибке можно принять за эпилептический припадок), выраженное возбуждение; нарушение функций черепных нервов: нечеткость зрения, плавающие движения глаз, повышенное слюноотделение, затрудненное глотание, фасцикуляции языка, нарушения дыхания, дизартрия
IV	Одновременное присутствие нарушений функций черепных нервов и нервно-мышечных расстройств

Curry SC, Vance MV, Ryan PJ, et al. Envenomation by the scorpion Centruroides sculpturatus. J Toxicol Clin Toxicol 1983—1984; 21:417—448; Allen C. Arachnid Envenomations. Emerg Med Clin North Am 1992; 10:269—298.

Лечение

Большинство отравлений ядом скорпиона не представляет серьезной опасности, необходимы лишь обработка раны, профилактика столбняка и обезболивание. В тяжелых случаях обеспечивают проходимость дыхательных путей, проводят меры по поддержанию дыхания и кровообращения. Глюкокортикоиды, H_1-блокаторы и кальций неэффективны. При тяжелом отравлении необходимо использовать противоядную сыворотку. При ужалениях Centruroides exilicauda назначают мидазолам путем постоянной в/в инфузии вплоть до устранения психомоторного возбуждения. При тяжелых отравлениях (III и IV степеней) вводят противоядную сыворотку (гл. А33).

КЛЕЩИ

В 1912 г. Тодд описал развитие прогрессирующего восходящего вялого паралича после укуса клеща. В Северной Америке причиной клещевого паралича чаще всего становятся клещи Dermacentor andersoni (лесной клещ) и D. variabilis (собачий клещ), тогда как в Австралии — Ixodes holocyclus.

Патофизиология

Яд вырабатывается слюнными железами клеща. При сосании яд проникает в кровь хозяина. Паралич вызывается иксовотоксином, специфическим нейротоксином, который, подобно ботулотоксину, блокирует выделение ацетилхолина в нервно-мышечных и межнейронных вегетативных синапсах.

Клиническая картина

Симптомы заболевания появляются лишь через 5—6 дней после внедрения клеща (если клещ не удален). Во-первых, должно пройти несколько дней, прежде чем слюнные железы клеща начнут выделять значительные количества токсина. Во-вторых, токсин начинает действовать не сразу после выделения, так как он, подобно ботулотоксину, должен пройти этапы связывания и проникновения в пресинаптическое окончание. Дети при укусе клеща становятся вялыми, раздражительными, у них появляется слабость и атаксия. Через несколько дней, начинаясь с нижних конечностей, развивается восходящий паралич. Температура, как правило, не поднимается. Развиваются парестезия, онемение, умеренный понос, снижаются сухожильные рефлексы. В течение 24—48 ч паралич может распространиться на бульбарные центры, вызывая нарушение речи, глотания, мимики. Зрачки расширяются и перестают реагировать на свет, появляются глазодвигательные нарушения. Если клеща не удалить, развиваются гиповентиляция из-за слабости дыхательных мышц, сонливость, кома, возможен летальный исход.

Лечение

Прежде всего надо выяснить, является ли причиной развития восходящего вялого паралича укус клеща. После извлечения клеща необходимо лишь поддерживающее лечение.

ПЕРЕПОНЧАТОКРЫЛЫЕ

Для человека опасны представители трех семейств отряда перепончатокрылых: пчелиные (пчелы и шмели), настоящие осы (осы и шершни) и муравьиные. Их ужаления встречаются очень часто и могут вызвать острую интоксикацию организма и смертельно опасные аллергические реакции (табл. 115.2).

Пчелы

Патофизиология

Яд пчел содержит несколько аллергенов и фармакологически активных веществ. Мелиттин, фосфолипаза A_2 и гиалуронидаза — основные компоненты полипептидной фракции пчелиного яда. Важнейший антиген и аллерген яда — фосфолипаза A_2, мелиттин же обладает свойствами детергента и повреждает клеточную мембрану, высвобождая калий и биогенные амины. Гистамин высвобождается главным образом под действием MCD-пептида, вызывающего дегрануляцию тучных клеток.

Клиническая картина

В норме при ужалении пчелой сразу же возникают боль, жжение, появляется отек, однако общая интоксикация не развивается. При множественных ужалениях, то есть получении большой дозы яда, появляются расстройства пищеварения (рвота, понос), головная боль, лихорадка, возможен обморок. Реже наблюдаются рабдомиолиз, почечная недостаточность, эпилептические припадки. Если ужалений более 500, возможен смертельный исход. Бронхоспазм и крапивница обычно не развиваются, если только не возникает анафилактическая реакция.

Лечение

Прикладывания льда, как правило, достаточно, чтобы устранить неприятные ощущения. Жало из раны следует удалить. Лечение в основном поддерживающее. При анафилактической реакции применяют адреналин, H_1-блокаторы и глюкокортикоиды по обычной схеме.

Огненные муравьи

Некоторые виды огненных муравьев относятся к местной фауне США, однако наиболее опасны завезенные виды Solenopsis invicta (красный огненный муравей) и Solenopsis richteri (муравей Рихтера), которые не имеют естественных врагов. Самый агрессивный вид —

Таблица 115.2. Реакции на ужаления перепончатокрылыми

Реакция	Симптомы
Местная	
Легкая	Локализованные боль, зуд и отек Очаг поражения ≤ 5 см Продолжительность — несколько часов
Тяжелая	Локализованные боль и зуд Отек и эритема прилежащих участков Очаг поражения > 5 см Продолжительность — 1—3 сут
Системная	
Легкая	Локализованные боль, зуд и отек Распространенная крапивница, отек Квинке, распространенные зуд и (или) эритема, конъюнктивит Боль в животе, тошнота, понос
Тяжелая	Кожа Локализованные боль, зуд и отек Распространенная крапивница, отек Квинке, распространенные зуд и (или) эритема ЖКТ Боль в животе, тошнота, понос Дыхательная система Заложенность носа, насморк, охриплость, бронхоспазм, стридор, тахипноэ, кашель Сердечно-сосудистая система Тахикардия, артериальная гипотония, нарушения ритма сердца, инфаркт миокарда Прочие Эпилептические припадки, панический страх смерти, сокращения матки

Sinkinson CA, French RS, Graft DF. Individualizing therapy for Hymenoptera stings. Emerg Med Rep 1990; 11:134.

Solenopsis invicta — в настоящее время распространен в 13 штатах юга страны. Длина тела огненного муравья 2—6 мм. Места обитания — травянистые районы и сады, окрестности стоячих и проточных водоемов. Муравейники, как правило, имеют подземную и надземную части. Куполообразная надземная часть может достигать 45 см в высоту, она содержит многочисленные ходы и отверстия. Огненные муравьи получили свое название за жгучую боль в месте ужаления, где затем может развиться некроз. Муравей нападает без предупреждения, при этом он крепко сжимает кожу челюстями и, вращаясь, наносит втягиваемым жалом на конце брюшка до 7—8 уколов в пределах небольшого участка.

Патофизиология

Яд ингибирует Na^+,K^+-АТФазу, угнетает дыхание в митохондриях, разобщая окислительное фосфорилирование, нарушает функцию нейтрофилов и тромбоцитов, ингибирует NO-синтазу и, возможно, активирует свертывание крови.

Клиническая картина

У людей без предварительной сенсибилизации возникают лишь локальные реакции. О выраженной локальной реакции говорят при развитии болезненного зудящего отека на месте укуса диаметром не менее 5 см. Образуется волдырь, пострадавшие жалуются на жжение и зуд, затем развивается стерильная пустула. Через 24 ч на ее месте образуется углубление, окруженное эритемой. Пустулы могут сохраняться в течение 1—2 нед.

Диагностика

Лабораторных методов определения ужалений огненным муравьем не существует.

Лечение

Воспаленное место промывают водой с мылом и накладывают холодный компресс. Некоторые рекомендуют вводить лидокаин (можно в сочетании с адреналином 1:100 000) или наносить его на пораженный участок. Боль облегчают солевые и уксусные компрессы. При обширных кожных реакциях применяют анальгетики, глюкокортикоиды и H_1-блокаторы внутрь.

ГУСЕНИЦЫ БАБОЧЕК

Бабочки и мотыльки — насекомые из отряда чешуекрылых. Представители некоторых семейств этого отряда имеют на теле шипы или жгучие волоски, содержащие яд, который может вызвать раздражение при попадании на кожу или слизистые человека. В США самой ядовитой и опасной считается гусеница моли Megalopyge opercularis. В Южной Америке, и в особенности в Бразилии, дурную славу приобрели гусеницы бабочки Lonomia oblique, способные вызвать сильную боль и геморрагический синдром.

Патофизиология

Состав яда гусениц мало изучен и, вероятно, различается у разных видов. Компонентами некоторых токсинов являются белки, вызывающие высвобождение гистамина. Еще один белок, выделенный из яда гусеницы Lonomia olbiqua, вызывает нарушение свертывания крови. Механизм его действия не ясен, известно лишь, что он каким-то образом активирует протромбин и фактор свертывания X.

Клиническая картина

Обычно выделяют два типа клинических реакций на контакт с гусеницей: жжение и зуд. Эти реакции могут присутствовать одновременно. Вызывающие жжение волоски, например, у гусеницы моли Megalopyge opercularis, — полые, с ядом внутри. При контакте с ними пострадавший чувствует боль и жжение, реже возникает общее отравление. Могут развиться отек и эритема, появиться пузырьки и папулы. Через 2—3 ч в области контакта появляется характерная сыпь в виде точек, соответствующих уколам волосков. Зуд может возникнуть при контакте с неядовитыми волосками некоторых гусениц. Его появление связано с механическим раздражением, аллергической реакцией или же гранулематозной реакцией при длительном контакте с внедрившимися волосками.

Лечение

Необходимо немедленно удалить волоски из кожи при помощи лейкопластыря или клейкой ленты и приложить лед к поврежденному месту. Если НПВС неэффективны, могут потребоваться наркотические анальгетики. При мышечных спазмах назначают бензодиазепины. Для уменьшения воспаления используют глюкокортикоиды наружно. Для облегчения зуда и крапивницы можно назначить H_1-блокаторы, например дифенгидрамин, 25—50 мг взрослым и 1 мг/кг, но не более 50 мг — детям. В случае развития геморрагического синдрома при контакте с Lonomia olbiqua вводится специфическая сыворотка против яда этой гусеницы.

НАРЫВНИКИ (ЖУКИ СЕМЕЙСТВА MELOIDAE)

Нарывники — растительноядные насекомые, выделяющие яд, который при попадании на кожу вызывает образование волдырей. Места их обитания — восток США, юг Европы, Африка, Азия. Почувствовав опасность, жук наполняет трахеи воздухом, закрывает дыхальца, давление жидкости в его теле возрастает, и гемолимфа, содержащая кантаридин, выстреливает через отверстия, расположенные между голенями и бедрами ног. Кантаридин, известный также как «шпанская мушка», применялся в качестве средства для повышения полового влечения. Свойства этого вещества как полового стимулятора основаны на его способности вызывать переполнение кровью сосудов мочеполового тракта и его воспаление, следствием чего может стать приапизм. Зарегистрированы случаи отравления при попадании кантаридина на кожу, а также при случайном заглатывании жука.

Патофизиология

Механизм действия кантаридина пока неизвестен, возможно, этот токсин является ингибитором фосфопротеидфосфатаз типов 1 и 2А. В ре-

зультате повышается степень фосфорилирования эндотелиальных регуляторных белков, изменяется проницаемость эндотелия, нарушается его барьерная функция и альбумин выходит в ткани.

Клиническая картина

Клинические проявления связаны прежде всего с раздражающим действием яда. Симптомы могут проявиться сразу или лишь спустя несколько часов. В области контакта появляются жжение и волдыри. При обширном поражении кожи кроме местного действия кантаридин может вызвать общую интоксикацию, сопровождаемую повышенным потоотделением, тахикардией, гематурией и олигурией. При заглатывании жука возможны тяжелое поражение ЖКТ и гематурия. Сначала пострадавший жалуется на жжение в области ротоглотки, затрудненное глотание, спазмы брюшных мышц, рвоту (в том числе кровавую), затем развиваются симптомы поражения нижних отделов ЖКТ — кровавый стул и тенезмы.

Диагностика

Для диагностики отравления кантаридином использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию, газовую хроматографию с масс-спектрометрией мочи и содержимого желудка. Однако в клинической практике этот метод не используется.

Лечение

Лечение в основном поддерживающее. Необходимы обработка раны и, при необходимости, профилактика столбняка. При развитии кератоконъюнктивита следует сразу же проконсультироваться у офтальмолога и назначить глюкокортикоиды (преднизолон 0,125%), мидриатики (циклопентолат 1%) и антибиотики (ципрофлоксацин 0,3%) в каплях.

Глава А32



Противоядные сыворотки против ядов скорпионов и пауков

Противоядные сыворотки к ядам скорпионов и пауков получают путем иммунизации животных соответствующим ядом.

Поскольку паука или скорпиона, ставшего причиной отравления, лишь редко доставляют в клинику, его вид часто остается неизвестным. Обычно ориентируются на особенности географического района, реже на клиническую картину. Однако пауков и скорпионов могут случайно завезти при транспортировке ковров или фруктов, кроме того, профессиональным энтомологам и энтомологам-любителям укусы или ужаления может нанести экзотический вид. Впрочем, в таких случаях обычно бывают точно известны род и вид членистоногого.

СКОРПИОНЫ РОДА CENTRUROIDES

Единственным важным в медицинском отношении скорпионом местной фауны США является Centruroides exilicauda (устаревшее название — Centruroides sculpturatus). Когда-то количество смертей в результате нападений этого скорпиона в США было в два раза выше, чем от отравлений ядами всех других ядовитых животных, вместе взятых. Хотя число отравлений по-прежнему высокое, за последние 40 лет не было зарегистрировано ни одного смертельного случая. Это связано, видимо, с усовершенствованием методов лечения, развитием системы БИТ для детей и с использованием противоядной сыворотки.

Лошадиная сыворотка против яда скорпионов Centruroides была получена в Мехико в 1930-х гг. В 1965 г. в лаборатории по производству противоядных сывороток Университета Аризоны было начато производство козьей сыворотки против яда Centruroides exilicauda. Эта сыворотка использовалась в Аризоне для лечения ужалений скорпионами вплоть до ноября 2004 г., затем ее производство было прекращено. В настоящее время ее запасов больше нет, хотя в некоторых больницах ампулы с ней все еще сохранились. Поскольку смертность от ужалений скорпионов Centruroides мала, а риск аллергической реакции немедленного типа или сывороточной болезни при введении сыворотки высок, она, по-видимому, лишь в редких случаях назначалась действительно по жизненным показаниям. Очевидно, ее надо вводить только в самых тяжелых случаях, в основном детям до 6 лет.

В Мексике применяют две сыворотки против ядов скорпионов Centruroides. Ни той, ни другой в США в продаже нет. Лабораторией Силанес была разработана сыворотка на основе Fab_2-фрагментов лошадиных антител против яда скорпионов Centruroides limpidus, Centruroides noxius, Centruroides suffusus suffuses и Centruroides meisei (устаревшее название — Centruroides elegans) под названием алакрамин (Alacramyn), которая в июне 2000 г. получила статус препарата для лечения редких болезней. Так как козья сыворотка, как уже говорилось, больше не производится, в настоящее время проводятся исследования применения алакрамина у детей. Одна ампула алакрамина содержит достаточное количество Fab_2-фрагментов для нейтрализации яда скорпионов Centruroides в дозе, равной 150 мышиных LD_{50}. Сыворотка вводится в/в медленно, по одной ампуле за 1 раз, перед повторным введением необходимо наблюдать за состоянием больного в течение 30—60 мин. Аллергия к алакрамину регистрируется в 2,7% случаев. Симптомы отравления у больных, которым вводилась сыворотка, сохранялись в течение 1,4 ч, тогда как без ее введения — 15—24 ч. Ожидается, что алакрамин поступит в продажу в США под названием анаскорп.

ПАУКИ РОДА LATRODECTUS (LATRODECTUS MACTANS, LATRODECTUS HESPERUS, LATRODECTUS BISHOPI, LATRODECTUS GEOMETRICUS, LATRODECTUS INDISTINCTUS)

Нет единого мнения по поводу целесообразности введения противоядной сыворотки при укусах паука черная вдова. Хотя при отравлениях его ядом наблюдаются сильная мышечная боль, спазмы и вегетативные нарушения, смертность очень низка. Почти всегда можно ограничиться симптоматическим лечением — назначением миорелаксантов и наркотических анальгетиков. Некоторые авторы полагают, что использование противоядной сыворотки не оправдано, так как риск ее побочных эффектов больше, чем польза от ее введения. Тем не менее сыворотка помогает облегчить страдания, сократить длительность интоксикации и предотвратить госпитализацию. Мы полагаем, что противоядную сыворотку нужно применять при сильных мышечных спазмах, резком повышении АД, профузном потоотделении, тошноте, рвоте и затрудненном дыхании, не поддающихся лечению другими средствами.

В Северной Америке компания «Мерк Шарп и Доум Идеа» производит лошадиную сыворотку против яда паука черная вдова. Каждая ампула содержит 6000 стандартизованных на мышах единиц сыворотки. Так как яды разных видов пауков рода Latrodectus практически идентичны по своим иммунологическим и электрофоретическим свойствам, предполагается, что данная сыворотка будет эффективна и против ядов других пауков этого рода.

В исследовании 163 случаев, когда причиной отравления был предположительно Latrodectus hesperus, введение сыворотки сократило длительность симптоматики в среднем с 22 до 9 ч. Симптомы обычно ослабевали в течение 1—3 ч после введения. Доля госпитализаций составила 52% при лечении наркотическими анальгетиками и миорелаксантами и лишь 12% — при введении сыворотки.

Обычная доза сыворотки — 1 ампула (2,5 мл) в 50 мл физиологического раствора. Несмотря на ее эффективность, следует все же помнить, что назначение лошадиных сывороток при состояниях, характеризующихся низкой смертностью, весьма спорно. Описаны случаи как сывороточной болезни, так и смерти от бронхоспазма и анафилактического шока.

Воронковые пауки (роды Atrax и Hadronyche)

В Австралии существует сыворотка на основе кроличьих IgG против яда воронкового паука Atrax robustus. С началом ее применения смертей от укусов этого паука зарегистрировано не было. Начальная доза сыворотки при легком отравлении — 2 ампулы. При синдроме острого повреждения легких и угнетении сознания дозу увеличивают до 4 ампул. Взрослая и детская дозы одинаковы.

При тяжелых отравлениях как у взрослых, так и у детей сыворотку назначают по следующей схеме: 2 ампулы (по 5 мл) очень медленно вводят в/в, если улучшения не последовало, процедуру повторяют через 15 мин. В очень тяжелых случаях дозу удваивают. Эффект должен наступить быстро. Введение сыворотки повторяют до полного исчезновения симптомов. В большинстве случаев бывает достаточно трех ампул.

Глава 116

Ядовитые морские животные

Человек нередко сталкивается с ядовитыми морскими животными. Это может приводить к серьезным последствиям, которые возникают как из-за токсического воздействия яда, так и из-за поражения жалящим аппаратом. Заболевания и летальные исходы чаще всего возникают после поражения ядом рыб семейства колючеперые, конусов (брюхоногих моллюсков семейства кониды), осьминогов, морских змей и некоторых видов медуз.

БЕСПОЗВОНОЧНЫЕ

Кишечнополостные

Представителей типа кишечнополостные (тип Cnidaria — стрекающие, ранее Coelenterata) часто называют медузами. У всех видов кишечнополостных имеются микроскопические стрекательные клетки, называемые также нематоцитами или книдобластами. Эти клетки состоят из капсулы с ядом, в которой заключена полая заостренная зазубренная стрекательная нить. На щупальцах располагаются тысячи таких клеток. Внедрение нити ведет к подкожному проникновению яда. Хотя стрекательные нити большинства кишечнополостных не могут пронзить кожу, некоторые виды вызывают опасные и даже смертельные отравления.

Класс кубоидные, или кубомедузы

Кубомедузы имеют четырехугольный купол кубической формы, от каждого угла которого отходят от 1 до 15 щупалец. Представители этого отряда являются самыми опасными и смертоносными из всех кишечнополостных. Для токсикологов имеют значение два семейства: Chirodropidae и Carybdeidae.

Семейство Chirodropidae известно благодаря кубомедузе морская оса, она же медуза коробочка Chironex fleckeri. Колокол взрослой медузы достигает диаметра 25—30 см. К каждому углу колокола крепятся по 15 щупалец, длина которых может достигать 3 м. Другой представитель этого семейства — хиропсальмус (Chiropsalmus quadrigatus). Из-за бледно-голубой окраски его почти невозможно заметить в воде.

Семейство Carybdeidae известно благодаря медузе Carukia barnesi, или медузе Ируканджи. Диаметр ее купола 2,5 см, поэтому эта маленькая медуза тоже почти незаметна в воде.

Класс гидроидные

У человека представители класса гидроидных могут вызывать возникновение сильных болей и даже приводить к летальным исходам. В отряд Сифонофоры (семейство физалиевые) входят Physalia physalis (португальский кораблик, или голубая бутылочка) и более мелкая Physalia utriculus. Они являются колониальными организмами и легко заметны по голубому парусу, который держится на поверхности воды. Многочисленные щупальца португальского кораблика (до 40) могут достигать более 30,5 м в длину, и на каждом из них имеется более 750 000 нематоцитов. Physalia utriculus имеет только одно щупальце, которое достигает 15 м в длину.

Отряд Milleporina хорошо известен благодаря огненному кораллу Millepora alcicornis, который тоже является колонией организмов класса гидроидные. Millepora alcicornis имеет внешний скелет из карбоната кальция от белого до желто-зеленого цвета и похож на настоящий коралл. Небольшие щупальца высовываются через мельчайшие поверхностные пищевые поры. Общий размер колонии может составлять от 10 см до 2 м.

Класс сцифоидные медузы

Медузы этого класса разительно различаются по размеру, форме и цвету. Отравления у человека чаще всего вызывают следующие виды: Cyanea capillata (львиная грива, или волосистая медуза), Chrysaora quinquecirrha (морская крапива) и Pelagia noctiluca (пелагия ночесветка, или розово-сиреневая жаляшая медуза). Последнюю легко заметить, так она имеет розовую окраску днем и светится ночью. Личинки медуз Linuche unguiculata (морская вошь) могут вызывать морской дерматит.

Класс коралловые полипы

К этому классу относятся такие разнообразные организмы, как мадреповые кораллы, альционарии и актинии. Однако только актинии могут вызывать токсические реакции.

Историческая справка. Эпидемиология

Ужаления кишечнополостными составляют подавляющее большинство всех случаев поражений ядом морских животных. В Австралии после контакта только с Physalia spp. регистрируется примерно 10 000 ожогов в год. С 1884 г. там зарегистрировано около 70 смертельных исходов от ужалений морской осой. В Малайзии по этой же причине ежегодно умирают 2—3 человека. В Филиппинах каждый год регистрируют по 20—40 смертей от ужалений португальским корабликом, в США доказаны 3 летальных исхода. Случаям морского дерматита, возникающего из-за личинок кишечнополостных, свойственен групповой характер. В 1992 г. в Южной Флориде было зарегистрировано 10 000 заболеваний, похожие вспышки наблюдались в 1940-х и

1960-х гг. Случаи морского дерматита отмечались также в Мексике, на Кубе и в других странах Карибского бассейна и, изредка, на Лонг-Айленде (г. Нью-Йорк).

Патогенез

В зависимости от вида кишечнополостных их яд может вызывать некроз кожи и мышц, гемолиз или оказывать кардиотоксическое действие. У крыс яд морской осы вызывает временное повышение АД, за которым через несколько минут следует артериальная гипотония и шок. Яд оказывает также отрицательное инотропное действие, замедляет сердечную проводимость, вызывает желудочковую тахикардию и снижает коронарный кровоток. Два миотоксина морской осы вызывают сильные длительные сокращения изолированных мышечных волокон. Яд медузы Ируканджи, вероятно, действует посредством высвобождения катехоламинов. У крыс его действие можно устранить введением α_1-адреноблокаторов. Яд физалиевых блокирует проведение нервных импульсов, вызывает желудочковую экстрасистолию, шок, гиперкалиемию и гемолиз. Показано, что он блокирует захват Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулумом.

Симптомы, возникающие после ужаления, могут быть частично опосредованы иммунными механизмами. У людей с выраженной реакцией на ужаление уровень IgM, IgG и IgE к яду медузы морская крапива в сыворотке может оставаться повышенным в течение нескольких лет. Морской дерматит отличается отсроченным проявлением симптомов и эффективно лечится глюкокортикоидами, что позволяет предположить развитие иммунного ответа. Это подтверждается при гистологическом исследовании, при котором обнаруживается воспалительный инфильтрат в периваскулярном пространстве и интерстиции.

Клиническая картина

Подавляющее большинство пострадавших, обращающихся за медицинской помощью после контакта с медузами, жалуются на сильные боли, а не на общее отравление. Тем не менее ужаления морской осой, медузой Ируканджи, португальским корабликом и некоторыми другими кишечнополостными чреваты тяжелыми последствиями. Яд морской осы вызывает наиболее сильную боль и общее отравление. Обычно мгновенно возникает резкая боль, затем появляется линейная эритематозная сыпь, напоминающая след от удара кнутом. Следы щупалец располагаются штрихами по ходу контакта с медузой, что совпадает с расположением групп нематоцитов на щупальцах, и часто блестят на солнце, как льдинки из-за оставшихся на коже нематоцитов (симптом обледеневшей лестницы). К общим симптомам относятся тошнота и рвота, спазмы мышц, головная боль, недомогание, жар, озноб, головокружение, атаксия, паралич, спутанность сознания, обморок и дыхательные нарушения. В тяжелых случаях развиваются артериаль-

ная гипотония, аритмии, отек легких, гемолиз и ОПН. По некоторым оценкам, смертность после контакта с морской осой достигает 15—20%, хотя эти цифры, видимо, завышены. Существуют доказанные случаи смертельных исходов, когда след от щупальца был всего 4 см длиной. Как правило, смерть наступает быстро, и многие пострадавшие не успевают добраться до берега.

Синдром Ируканджи часто возникает при легких ужалениях, когда кожные проявления отсутствуют. Тяжелые общие симптомы развиваются через 30 мин и похожи на катехоламиновый криз. К его проявлениям относятся тахикардия, сердцебиение, одышка, бледность, беспокойство, чувство страха, потливость, чувство приближающейся смерти. Типичный симптом — выраженные волнообразные судороги всех скелетных мышц, преимущественно мышц спины. Характерно повышение АД, часто до очень высоких цифр; именно оно, вероятно, часто бывает причиной смерти (например, от внутричерепного кровоизлияния). Нередко оно сменяется артериальной гипотонией, требующей введения вазопрессорных препаратов. Дисфункция миокарда может привести к отеку легких.

Как правило, яд португальского кораблика вызывает сильную боль, сопровождающуюся образованием пузырей и некрозом кожи. К общим симптомам относятся слабость, тревожность, головная боль, спазмы мышц живота и спины, слезотечение, насморк, потливость, головокружение, гемолиз, цианоз, почечная недостаточность, шок. В редких случаях наступает смерть.

Гораздо менее серьезные повреждения вызывает огненный коралл. Ныряльщики, которые дотрагиваются до него, приняв за безобидный коралл, потом часами испытывают жгучую боль умеренной интенсивности. Без медицинского вмешательства боль уменьшается в течение 90 мин, волдыри сглаживаются за сутки и исчезают в течение недели. Гиперпигментация может сохраняться до 8 нед.

При морском дерматите кожные элементы появляются через несколько часов после зуда, на коже образуются близко расположенные обособленные папулы, пустулы, везикулы и крапивница. Излюбленная локализация сыпи — участки тела, закрытые купальной одеждой, возможно поражение кожи в области складок, например в подмышечной впадине, под молочными железами и на шее. Могут развиться общие симптомы, такие как озноб, головная боль, тошнота, рвота и недомогание.

Диагностика

Способов выявления яда нет, а определение титра сывороточных антител не несет диагностической ценности. Лабораторная диагностика показана больным с общей токсической реакцией. Если поражение было вызвано медузой Ируканджи или другими кишечнополостными, способными оказать кардиотоксическое действие, необходимо по-

вторное определение маркеров некроза миокарда. После тяжелых ужалений кишечнополостными необходимо назначить общий анализ мочи, определить гематокрит и сывороточный уровень креатинина для своевременного выявления гемолиза и последующей почечной недостаточности. При жалобах на одышку или при нарушении оксигенации показано проведение рентгенологического обследования грудной клетки.

Лечение

Первая помощь сводится к обычным общим мероприятиям. Последующие шаги должны быть направлены на предотвращение дальнейшего выделения яда из нематоцитов. Хотя для обработки кожи после ужаления кишечнополостными, включая морскую осу, часто применяют уксусную кислоту, в большинстве случаев она неэффективна, а иногда может быть даже вредна. Определить вид медузы, вызвавшей ожог, часто не удается. В этом случае лечебную тактику следует выбирать с учетом местонахождения. В США, где поражения чаще всего вызывают португальский кораблик и морская крапива, для удаления щупалец применяют морскую воду, а уксус только усиливает выделение яда из нематоцитов. Напротив, в бассейнах Тихого и Индийского океанов велика вероятность встречи с морской осой и медузой Ируканджи, и здесь уксус служит средством первой помощи. Его наносят на кожу на 30 с, затем оставшиеся щупальца удаляют рукой в перчатке или полотенцем, песком, ребром кредитной карты или любым другим предметом с прямой тупой кромкой. Прикладывание пакетов со льдом может значительно уменьшить слабую и умеренную боль. Горячая вода не нейтрализует яд и может усилить боль.

Сыворотка против яда морской осы представляет собой цельный IgG, полученный от иммунизированных ядом овец. Предварительное введение сыворотки крысам предотвращало развитие шока у 40% животных. Тем не менее нет ни контролируемых исследований эффективности этой сыворотки, ни убедительных доказательств, что она предотвращает смертельный исход. Хотя сыворотка может облегчить боль, после ее применения все равно может понадобиться введение наркотических анальгетиков. Несмотря на применение сыворотки против яда, сохраняется высокий уровень тяжелых осложнений и смертности.

Производитель рекомендует начинать лечение с в/в введения сыворотки, разведенной в физиологическом растворе в соотношении 1:10. Если не удается сделать в/в инъекцию, можно одновременно ввести в/м в три разных места три ампулы (по 1,5 — 4 мл каждая) неразведенного препарата. Некоторые авторы с опытом применения сыворотки предлагают при коме, некупирующихся аритмиях и угнетении дыхания вводить в/в сначала одну ампулу, затем две и, при необходимости, три (то есть в сумме до шести ампул). При более легких отравлениях

можно ввести одну ампулу, если прикладывание льда и введение наркотических анальгетиков не принесло облегчения.

При синдроме Ируканджи лечение должно быть направлено на обезболивание и контроль АД. Существуют несколько методик борьбы с тяжелой артериальной гипертонией, включая в/в введение фентоламина, сульфата магния и нитроглицерина.

Моллюски

Тип моллюски (лат. mollis — мягкий) включает классы головоногие (к нему относятся осьминоги, кальмары и каракатицы) и брюхоногие (конусы). Из класса головоногих отравление могут вызывать только голубокольчатый осьминог Hapalochlaena maculosa и более крупный голубокольчатый осьминог Hapalochlaena lunulata. К роду конусы относятся около 400 видов моллюсков-конусов, 18 из которых могут вызывать поражения ядом.

Историческая справка. Эпидемиология

В одном обзоре данных о поражении ядом осьминогов описано 14 случаев отравления (из них 2 со смертельным исходом), все они произошли в Австралии. По последним оценкам данных об отравлениях ядами моллюсков-конусов, во всем мире зарегистрировано только 15 смертельных случаев.

Патогенез

Слюнные железы осьминогов секретируют тетродотоксин. Этот яд блокирует быстрые натриевые каналы нейронов, приводя к параличу. Несмотря на поддержку дыхания, больной может умереть от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

У конусов есть полый хоботок, в котором находится зуб, окруженный ядом. Яд всех видов моллюсков-конусов содержит около 100 пептидов, называемых конотоксинами, действует на потенциалзависимые и хемочувствительные ионные каналы, а также на рецепторы, сопряженные с G-белками.

Клиническая картина

Голубокольчатый осьминог наносит одну или две точечные ранки своими хитиновыми челюстями, вызывая только слабое неприятное ощущение. Появляется волдырь, его могут сопровождать эритема, болезненность и зуд. Затем появляются ишемия, цианоз и онемение, возникает боль — от легкого жжения до мучительной. Могут быстро развиваться общие симптомы — парестезия ротовой полости и области вокруг рта, диплопия, нечеткость зрения, афония, дисфагия, атаксия, слабость, потливость, тошнота и рвота, паралич лицевых мышц. В тяжелых случаях возникают паралич всех мышц, угнетение дыхания, шок и кома. Смерть наступает в течение 2 ч.

Диагностика

Лабораторная диагностика после поражения ядом осьминогов и конусов назначается по клиническим показаниям. Тетродотоксин можно обнаружить в моче или в сыворотке с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с последующим флюоресцентным окрашиванием, однако это исследование далеко не всегда доступно.

Лечение

Начинают с основных реанимационных мероприятий. Некоторые авторы рекомендуют ванны с горячей водой (45—50°С) для облегчения боли после ужаления конусом. Проводят местную обработку раны и профилактику столбняка.

Иглокожие, кольчатые черви и губки

Тип иглокожие включает морских звезд, змеехвосток, морских ежей, плоских морских ежей и морских огурцов. Кольчатые черви имеют разделенное на сегменты тело, к ним относятся многощетинковые черви семейства полихеты. Представители всех трех типов вызывают отравление у тех, кто случайно дотрагивается или наступает на них. Обычно отравление бывает легким.

Историческая справка. Эпидемиология

Иглокожие, кольчатые черви и губки повсеместно распространены в морях и океанах. Данных о поражениях их ядом недостаточно.

Патогенез

Морские ежи покрыты иглами и педицеллириями (видоизмененными иглами), которые содержат яд. В состав яда входят стероидные гликозиды, серотонин, гемолизин, протеазы и вещества с холинергическим действием. Некоторые виды морских ежей содержат нейротоксин. Морские огурцы для защиты выделяют голотурин, сульфатированный тритерпеновый олигогликозид. Токсин блокирует проведение нервного импульса у рыб, приводя к параличу. Прикосновение к щетинкам полихет ведет к поражению неизвестным веществом.

Клиническая картина

Как правило, пострадавшие случайно наступают на иглы или пытаются взять морских ежей в руки. Появляются сильное жжение и местная реакция, включающая отек и эритему. Другие реакции развиваются редко. Яд морской звезды терновый венец может вызвать сильную боль, тошноту, рвоту и паралич. Прикосновение к морскому огурцу вызывает контактный дерматит, выраженный кератоконъюнктивит и даже слепоту. После контакта с раздражающими щетинками, которыми покрыты многощетинковые черви, может появиться гиперемиро-

ванная уртикарная сыпь. Прикосновение к губкам видов Tedania ignis (огненная губка), Fibula nolitangere и Microciona prolifera приводит к возникновению эритемы, папул, везикул и пузырей, которые обычно проходят в течение 3—7 дней.

Лечение

Цель первой помощи при поражении морскими ежами и морской звездой терновый венец — обезболивание. Для пораженной конечности часто делают ванночки с горячей водой (40—46°С). При наличии точечной раны необходимо рентгенологическое исследование, чтобы исключить наличие в ней инородного тела. Проводят профилактику столбняка. Необходимость профилактического назначения антибиотиков оценивают по выраженности повреждений и состоянию больного. Хотя большинство инфекций вызываются представителями микрофлоры кожи человека, необходимо учитывать возможность загрязнения раны морскими микроорганизмами, например Mycobacterium marinum и Vibrio parahaemolyticus.

ПОЗВОНОЧНЫЕ

Змеи

Морские змеи относятся к классу рептилии и приходятся близкими родственниками кобре и крайту. Обычно их длина составляет менее 1 м, эти змеи имеют уплощенный хвост и часто ярко окрашены. От угрей они отличаются наличием чешуи и отсутствием плавников и жабр. Существует 52 вида морских змей, и все они ядовиты. По меньшей мере 6 видов виновны в смерти людей. У человека поражение ядом чаще всего вызывает Enhydrina schistosa, крючконосая морская змея. Другой нередкой причиной отравления бывает Pelamis platurus, двухцветная пеламида.

Историческая справка. Эпидемиология

Большинство морских змей обитает в Индийском и Тихом океанах, в зонах с тропическим и умеренным климатом. Они встречаются также в восточной части Тихого океана у побережья Центральной и Южной Америки и в Калифорнийском заливе. В Атлантическом океане их нет. Истинная частота поражений ядом морских змей неизвестна, так как о многих укусах не сообщается. В мире каждый год гибнут около 150 человек, общая смертность среди укушенных составляет 3%.

Патогенез

У всех морских змей есть два ядовитых зуба. Яд оказывает токсическое воздействие на нервную систему, мышцы и почки, вызывает гемолиз. Из компонентов яда известны: АХЭ, гиалуронидаза, лейцин-

аминопептидаза, 5′-нуклеотидаза, фосфодиэстераза и фосфолипаза А. Нейротоксин морских змей похож на нейротоксин кобры и крайта, но у крючконосой морской змеи он в 4—5 раз сильнее. На постсинаптическом уровне нейротоксин блокирует N-холинорецепторы, угнетая нервно-мышечное проведение, а на пресинаптическом уровне вызывает резкое усиление, а затем угнетение высвобождения ацетилхолина.

Клиническая картина

Укусы обычно безболезненны или вызывают слабое неприятное ощущение. Первые симптомы могут развиться через несколько минут после укуса, хотя иногда они могут появиться в течение 6 ч. Под действием нейротоксического компонента яда наступает паралич, а за счет миотоксического компонента, который приводит к распаду мышечной ткани, мышцы становятся скованными и болезненными при движении, появляется миоглобинурия. Это является характерным признаком поражения ядом морских змей. Миоглобинурия развивается между 30 мин и 8 ч после укуса. К другим симптомам относятся восходящий вялый паралич, дисфагия, тризм, птоз, афония, тошнота, рвота, фасцикуляции и, наконец, дыхательная недостаточность, судороги и кома.

Диагностика

Лабораторная диагностика направлена на выявление гемолиза, некроза мышц, гиперкалиемии и почечной недостаточности. Определяют гематокрит, уровень электролитов, креатинина и КФК в сыворотке, проводят общий анализ мочи.

Лечение

На догоспитальном этапе укушенную конечность иммобилизуют и накладывают на нее давящую повязку для уменьшения лимфооттока. Из-за возможности быстрого развития паралича необходимо постоянно контролировать проходимость дыхательных путей и глубину дыхания. В состав большинства сывороток против яда морских змей входят Fab-фрагменты лошадиных IgG к яду крючконосой морской змеи или наземной тигровой змеи (Notechis scutatus). Производитель моновалентной сыворотки против яда морской змеи рекомендует вводить 1 флакон (1000 ед) при наличии общих проявлений. Сыворотку разводят в физиологическом растворе в соотношении 1:10 и вводят в/в в течение 30 мин. Наготове необходимо иметь адреналин и H_1-блокаторы. Ограничения для максимального количества флаконов отсутствуют, тем не менее при введении большего количества сыворотки возрастает вероятность сывороточной болезни. Если нет сыворотки против яда морской змеи, вместо нее можно применить 1 флакон (3000 ед) сыворотки против яда тигровой змеи.

Рыбы

Скаты-хвостоколы относятся к классу хрящевые рыбы (отряд хвостоколообразные скаты, или Dasyatiformes). К семейству скорпеновые (Scorpaenidae) относятся разнообразные ядовитые представители отряда колючеперых рыб. Представителей рода крылаток (Pterois volitans и Pterois lunulata) часто называют рыба-лев или полосатая крылатка. Бородавчатки объединены в род Synanceja, к ним относятся Synanceja trachynis (рыба-камень, или бородавчатый вампир), Synanceja horrida (индийская рыба-камень, или бородавчатка ужасная) и Synanceja verrucosa (бородавчатка). Скорпены, или морские ерши, похожи на бородавчаток и относятся к роду скорпены (сюда входит калифорнийский бычок Scorpaena guttata). В семейство скорпеновые входят также Notesthes robusta и Gymnapistes marmoratus.

Историческая справка. Эпидемиология

По некоторым предположениям, в США ежегодно 1500—2000 человек получают поражения от скатов-хвостоколов. Обычно люди случайно наступают на животное. По последним данным, во всем мире зарегистрировано 17 смертельных исходов из-за ранений туловища, кровотечения или столбняка. О случаях смерти только из-за действия яда не сообщается. Получить отравления ядом колючеперых рыб больше всего рискуют рыбаки, выбирающие рыбу из сетей, любители аквариумов и люди, идущие вброд. Сообщается о пятерых погибших из-за бородавчатки, однако эти случаи не доказаны. Заболеваемость из-за уколов морских дракончиков неизвестна, но в одном обзоре отмечалось, что в год в изученной местности возникает около 12 случаев, приводящих к «серьезному заболеванию». Полосатую крылатку часто содержат в домашних аквариумах, поэтому в США именно с ней связано большинство звонков в центры отравлений из-за поражения ядом колючеперых рыб.

Патогенез

На хвосте ската-хвостокола с двух сторон расположены острые, направленные назад шипы, покрытые кожей. Шипы содержат яд, который вырабатывается в ядовитых железах. В его состав входят аминокислоты, серотонин, 5′-нуклеотидаза и фосфодиэстераза. У подопытных животных яд вызывает местную вазоконстрикцию, брадиаритмии, АВ-блокаду, субэндокардиальную ишемию, эпилептические припадки, кому, шок и смерть.

Скорпеновые имеют покрытые кожей шипы, 12—13 из них находятся в спинном плавнике, 2 — в брюшном и 3 — в анальном плавнике. Из яда бородавчаток выделили три основных токсина: стонустоксин, верукотоксин и трахинилизин. У животных эти вещества вызывают гемолиз, местный отек, повышение сосудистой проницаемости, агрегацию тромбоцитов, эндотелийзависимую вазодилатацию и артериаль-

ную гипотонию. У кроликов снижается сократимость миокарда. Всрукотоксин блокирует кальциевые каналы кардиомиоцитов. Трахинилизин образует поры в клеточной мембране, в результате в клетку поступает Ca^{2+}. Это вызывает высвобождение ацетилхолина в нервномышечных синапсах, а также выброс катехоламинов.

Клиническая картина

Скаты-хвостоколы, если на них наступают, наносят ответный удар хвостом и ранят ноги. Такие повреждения отличаются несоответствием сильных болей небольшой глубине повреждения. Симптомы достигают максимума на 30—90-й минуте и могут сохраняться на протяжении 48 ч. Возможно быстрое появление местного отека, цианоза, эритемы, петехий, за которыми следуют некроз тканей и изъязвление. Из общих симптомов наблюдаются слабость, тошнота, рвота, понос, головокружение, головная боль, мышечные судороги, фасцикуляции, артериальная гипотония, обморок, эпилептические припадки и аритмии.

Уколы шипами бородавчаток приводят к мгновенному появлению боли и быстрому развитию цианоза и отека вокруг раны, которые могут распространиться вдоль пораженной конечности. Боль достигает максимума на 30—90-й минуте и обычно проходит через 6—12 ч, хотя иногда может сохраняться несколько дней. К общим симптомам относятся головная боль, рвота, боль в животе, спутанность сознания, эпилептические припадки, паралич конечности, артериальная гипертония, аритмии, сердечная недостаточность, артериальная гипотония и дыхательные нарушения.

Сообщают о таких симптомах поражения ядом полосатой крылатки, как местная боль, отеки, тошнота, онемение, боль в суставах, тревожность, головная боль, дурнота, возможно образование флегмоны. Общие симптомы (тошнота, потливость, одышка, боль в груди, слабость, артериальная гипотония и обмороки) развиваются у 13% пострадавших. Проявления поражения ядом морских дракончиков похожи на поражения ядом скорпен.

Лечение

Раны, нанесенные колючеперыми рыбами или скатами-хвостоколами, нужно аккуратно обследовать на наличие внедрившихся инородных тел. Рентгенография позволяет выявить шипы, оставшиеся в ране. Повреждения, нанесенные скатами-хвостоколами, могут быть обширными и потребовать хирургического вмешательства. Необходима профилактика столбняка, по показаниям — антибиотики. У подопытных животных погружение пораженной области на 5 мин в горячую воду (50°С) помогало предотвратить некроз тканей и артериальную гипотонию. У 80% пострадавших от крылаток и калифорнийского бычка (Scorpaena Guttata) погружение пораженной области в горячую воду

полностью снимало боль. Горячую воду успешно применяют и в случаях поражения ядом морских дракончиков и скатов-хвостоколов. При неполном облегчении боли может потребоваться назначение анальгетиков внутрь или в/в.

В состав сыворотки против яда бородавчаток входят Fab-фрагменты лошадиных IgG. Имеются немногочисленные сообщения о ее обезболивающем действии. Производитель рекомендует вводить сыворотку в/м, хотя возможно и в/в введение. Препарат назначают при наличии общих симптомов отравления или боли, которая не проходит после горячих ванн и наркотических анальгетиков. Доза сыворотки определяется по количеству глубоких точечных ран: 1 флакон при 1—2 уколах, 2 флакона при 3—4 и 3 флакона при 5 и более уколах. На случай развития анафилактической реакции нужно иметь наготове адреналин и дифенгидрамин.

Глава 117

Укусы змей и других ядовитых животных

Эпидемиология

Распространенность укусов ядовитых змей в США

Ядовитые змеи водятся на всей территории США, кроме Аляски, Гавайев и штата Мэн. Их много в южных и западных штатах и Аппалачах; в северных штатах ядовитые змеи редки. Поскольку зимой змеи впадают в спячку, большинство укусов приходится на период с мая по октябрь. От укусов ядовитых змей в США ежегодно страдают 6000—8000 человек; еще больше укусов неядовитых змей. Чаще всего жертвами становятся дети, пьяные (обычно мужчины) и люди, работающие со змеями. Летальность сравнительно мала: ежегодно погибают от 5 до 15 человек.

Ядовитые змеи

Из 120 видов змей, обитающих в Северной Америке, ядовиты около 30 (табл. 117.1). Большинство из них относится к подсемейству ямкоголовых (Crotalinae) семейства гадюковых (Viperidae), в том числе гремучие змеи (Crotalus и Sistrurus), медноголовый и водяной щитомордники (Agkistrodon). Из других ядовитых змей в США обитают аспидовые (Elapidae), к которым относятся коралловые аспиды. Подавляющее большинство укусов ядовитых змей приходится на долю ямкоголовых.

Ядовитых ямкоголовых змей, обитающих в США, отличают треугольная голова, вертикальные эллиптические зрачки и большие ядовитые зубы (рис. 117.1).

Аспидовым змеям родов Micruroides и Micrurus свойственны яркие красные, желтые и черные полосы. Передняя часть головы у арлекиновых аспидов черная, а красные и желтые кольца соседствуют друг с другом; у похожих на них неядовитых королевских змей передняя часть головы цветная, а красные и желтые полосы разделены черными.

Точная идентификация змеи обычно возможна, лишь если укушенный доставил ее в больницу, что создает дополнительную опасность как для него самого, так и для окружающих. Большую пользу может принести знакомство медицинского персонала с обитающими в данной местности змеями.

Таблица 117.1. Основные ядовитые змеи Северной Америки

Ямкоголовые змеи (Crotalinae spp.)
Гремучие змеи
Crotalus adamanteus (ромбический гремучник)
Crotalus atrox (техасский гремучник)
Crotalus cerastes cerastes (рогатый гремучник)
Crotalus cerastes cercobombus
Crotalus horridus horridus (полосатый гремучник)
Crotalus horridus atricaudatus
Crotalus molossus molossus (чернохвостый гремучник)
Crotalus ruber ruber (красный гремучник)
Crotalus scutulatus scutulatus (мохавский гремучник)
Crotalus viridis cerberus (черный аризонский гремучник)
Crotalus viridis helleri (зеленый гремучник геллера)
Crotalus viridis lutosus
Crotalus viridis oreganus
Crotalus viridis viridis (зеленый гремучник)
Sistrurus catenatus catenatus (массасауга)
Sistrurus catenatus edwardsi (песчаная массасауга)
Sistrurus catenatus tergeminus (западная массасауга)
Sistrurus millarius millarius (просяной карликовый гремучник)
Другие ямкоголовые змеи
Agkistrodon contortrix contortrix (медноголовый щитомордник)
Agkistrodon contortrix laticinctus
Agkistrodon contortrix mokasen (мокасиновый щитомордник)
Agkistrodon piscivorus conanti (водяной щитомордник)
Agkistrodon piscivorus piscivorus
Agkistrodon piscivorus leucostoma
Bothrops atrox (кайсака)
Аспиды (Elapidae spp.)
Micruroides euryxanthus (аризонский аспид)
Micrurus fulvius fulvius (арлекиновый аспид)
Micrurus fulvius tenere (техасский аспид)

Змеиный яд

Яд ямкоголовых змей представляет собой сложную смесь пептидов (в том числе ферментов), липидов и углеводов. Обилие протеаз, прокоагулянтов и антикоагулянтов, кардио-, нейро- и гемотоксинов затрудняет его химический анализ.

Обнаружить яд ямкоголовых змей можно как в крови, так и в тканях. Он повреждает ткани, сосуды, форменные элементы крови, нервно-мышечные синапсы и нарушает передачу возбуждения.

Яд аспидовых представляет собой смесь плохо изученных нейротоксинов с системным курареподобным действием, почти не вызывающих повреждения ткани в месте укуса.

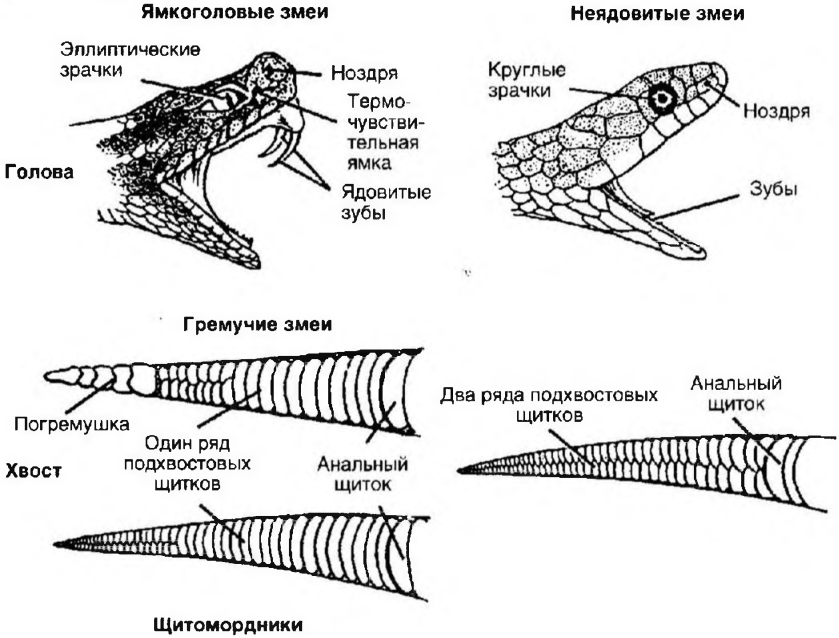


Рисунок 117.1. Отличия ямкоголовых змей от неядовитых. Parrish HM, Carr CA. Bites by copperheads in the United States. JAMA 1967; 201:927.

Патофизиология и клиническая картина

Отравление ядом ямкоголовых змей

Клинические проявления и их тяжесть определяются числом, глубиной и расположением укусов, размером змеи, активностью и количеством введенного яда, массой тела и состоянием здоровья жертвы. Количество впрыснутого яда обычно пропорционально размеру змеи. Дети, худые люди, больные сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями более чувствительны к яду.

Местные проявления

Укусы ямкоголовых змей оставляют отчетливые следы ядовитых зубов. Обычно они одиночные или двойные, редко — множественные.

Чаще всего яд впрыскивается в подкожную клетчатку, изредка — в мышцу. Не каждый укус сопровождается введением яда; доля так называемых «сухих укусов» доходит до 20%. Тяжесть симптоматики весьма различна, первоначальное мнимое благополучие не должно вводить в заблуждение (табл. 117.2). Яд гремучих змей вызывает более тяжелое отравление, чем яд водяного щитомородника; яд медноголового щитомордника еще слабее.

Таблица 117.2. Ведение больных с укусами ямкоголовых змей

Тяжесть отравления	Клиническая картина	Введение противоядных сывороток[a]	Другие лечебные мероприятия	Госпитализация
Нет («сухой укус»)	Могут быть следы ядовитых зубов, но местных и системных симптомов отравления спустя 8—12 ч после укуса нет	Не показано	Уход за раной. Профилактика столбняка	Выписка после 8—12 ч наблюдения
Легкое	Небольшой отек и болезненность места укуса, системных проявлений и коагулопатии нет	Не показано	Уход за раной. Профилактика столбняка	Госпитализация, мониторное наблюдение в течение суток
Умеренное	Распространение отека за пределы места укуса, местные некрозы тканей, признаки коагулопатии или системные проявления	Показано	Инфузионная терапия. Мониторинг ЭКГ. Анальгетики. Профилактика столбняка. Далее — по результатам анализов	Госпитализация в БИТ
Тяжелое	Нарастающая боль и выраженный отек тканей, появление пузырей, синяков и некрозов; системные проявления (рвота, фасцикуляции, слабость, тахикардия, артериальная гипотония, тяжелая коагулопатия)	Показано	Инфузионная терапия. Мониторное наблюдение. Анальгетики. Кислород. Профилактика столбняка. При необходимости — вазопрессорные средства. Далее — по результатам анализов	Госпитализация в БИТ

[a] Дозы см. в гл. А33.

Отравлению змеиным ядом свойственна быстрая смена событий и непредсказуемость течения. Порой клиническая картина разворачивается постепенно, но чаще всего отсутствие симптоматики через 8—12 ч после укуса североамериканских ямкоголовых змей позволяет считать его «сухим».

Системные проявления

При впрыскивании в подкожную клетчатку яд распространяется по лимфатическим сосудам и подкожным венам, попадая в кровоток сравнительно поздно. Время появления признаков отравления (слабость, недомогание, тошнота, беспокойство) сильно колеблется, но обычно составляет несколько часов; при впрыскивании яда в сосуд оно сокращается до минут. В тяжелых случаях возникают спутанность сознания, боль в животе, рвота, понос, потливость, одышка, тахикардия, артериальная гипотония, нечеткость зрения, слюнотечение, металлический привкус во рту. Изредка развивается ДВС-синдром со спонтанной кровоточивостью, тяжелой артериальной гипотонией и полиорганной недостаточностью. Хотя при укусах ямкоголовых змей преобладают местные проявления, укус мохавского гремучника (Crotalus scutulatus scutulatus) сопровождается неврологическими нарушениями.

Нарушения свертывания

Тяжелому отравлению свойственны сложные нарушения гемостаза, вызванные сочетанным действием яда на свертывающую систему, эндотелий и тромбоциты. При этом падает уровень фибриногена и тромбоцитов, а ПВ и АЧТВ возрастают, порой их даже не удается измерить.

Анафилактические реакции

Яд ямкоголовых змей изредка вызывает и анафилактические реакции. Они затрудняют диагностику и могут быть спутаны с общими симптомами отравления. В пользу анафилактической реакции говорят нетипичные для отравления кожный зуд, крапивница и свистящее дыхание. Лечение обычное: адреналин, H_1-блокаторы, глюкокортикоиды.

Отравление ядом аспидовых змей

В отличие от укусов ямкоголовых змей, укусы аспидовых малоболезненны и не сопровождаются выраженными местными проявлениями. Даже через 12 ч после укуса арлекинового аспида (по окончании латентного периода) системные проявления явно преобладают над местными.

Системные проявления

Системное действие яда аспидовых проявляется спустя несколько часов после укуса. Развивается паралич скелетных мышц, длящийся до

3—5 сут (табл. 117.3). Он обратим, но требует применения ИВЛ, а в периоде выздоровления часто возникает аспирация желудочного содержимого. Полное восстановление может занять несколько недель.

Лечение

Главные цели лечения — установить факт отравления змеиным ядом, обеспечить поддерживающие мероприятия, провести лечение местных и системных осложнений, свести к минимуму остаточные нарушения и снижение трудоспособности. Наилучшие результаты дает комплексное лечение, включающее поддерживающие мероприятия, введение противоядной сыворотки и, при необходимости, удаление некротизированных тканей. Раннее начало лечения улучшает прогноз.

Наблюдение

Больных с подозрением на укус ямкоголовых змей следует наблюдать не менее 8—12 ч после укуса и госпитализировать при первых же симптомах отравления. Важно помнить, что при укусе арлекинового аспида симптоматика появляется поздно. Из-за риска тяжелых неврологических и дыхательных нарушений такие больные должны наблюдаться не менее суток.

Таблица 117.3. Симптоматика отравления ядом арлекинового аспида (Micrurus fulvius) (n = 20)

Симптомы	Процент
Следы ядовитых зубов	85
Отек места укуса	40
Парестезия	35
Тошнота	30
Рвота	25
Эйфория	15
Слабость	15
Дурнота	10
Диплопия	10
Одышка	10
Обильное потоотделение	10
Болезненность мышц	10
Фасцикуляции	5
Спутанность сознания	5

Kitchens CS, Van Mierop LHS. Envenomation by the eastern coral snake (Micrurus fulvius): A study of 39 victims. JAMA 1987; 258:1615.

Первая помощь

При укусах ямкоголовых змей меры первой помощи на прогноз не влияют. Обычно они должны сводиться к иммобилизации пораженной конечности и быстрой доставке больного к врачу. Для замедления всасывания яда физическую активность (например, ходьбу) следует свести к минимуму. Иногда нестабильное состояние больного требует проведения реанимационных мероприятий уже на догоспитальном этапе.

Доказано, что плотное наложение широкого эластичного бандажа на место укуса замедляет всасывание нейротоксических ядов и улучшает прогноз. Натяжение должно позволять просунуть под повязку один палец. При укусах североамериканских ямкоголовых змей такие повязки не рекомендуются. Мы не советуем также делать в месте укуса разрезы и отсасывать яд как ртом, так и с помощью специальных устройств.

Неотложная помощь в стационаре

Необходим полный анамнез, включая сведения об иммунизации против столбняка и всех известных аллергических реакциях. Особое внимание уделяют месту укуса и выраженности местных проявлений, включая измерение диаметра конечности и нанесение на кожу чернильных отметок для оценки нарастания отека. По мере необходимости эти оценки повторяют. Проводят также тщательное физикальное обследование. Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, анализ мочи, определение концентрации в плазме электролитов, мочевины, глюкозы, фибриногена, ПВ и АЧТВ проводят при поступлении и далее каждые 4—6 ч.

При болях и возбуждении назначают анальгетики и транквилизаторы; одновременно выясняют, нужна ли противостолбнячная сыворотка. Для уменьшения отека конечности придают возвышенное положение и фиксируют с помощью шины в положении почти полного разгибания. Осмотр нужно проводить как можно чаще, чтобы вовремя заметить нарастание отека.

Противоядные сыворотки

Основным средством лечения среднетяжелых и тяжелых отравлений ядом ямкоголовых змей служат противоядные сыворотки (табл. 117.2). При своевременном введении они устраняют нарушения свертывания крови и прекращают прогрессирование местных проявлений. Подробнее см. в гл. А33.

Хирургическое лечение

Парестезия, плотный отек тканей, боль при растяжении мышц в зоне поражения и мышечная слабость, характерные для местного действия змеиного яда, порой заставляют заподозрить развитие туннельного синдрома. Однако на самом деле туннельные синдромы при укусах

змей редки, поскольку под фасции яд обычно не попадает. Дифференциальная диагностика трудна, так как основывается на прямом измерении давления в фасциальном ложе. Укусы ямкоголовых змей иногда требуют иссечения некротизированных тканей и даже трансплантации кожи, но проводить рассечение тканей, фасциотомию и хирургическую обработку раны всем больным подряд не рекомендуется.

Компоненты крови

Нарушения гемостаза (резкое падение уровня фибриногена, ПВ свыше 100 с, тромбоцитопения ниже 20 000 мкл$^{-1}$) для укусов змей типичны и не служат показанием к переливанию компонентов крови в отсутствие тяжелой кровоточивости. Нередко гемостаз восстанавливается уже после введения противоядной сыворотки. Решения о переливании компонентов крови принимаются индивидуально; обычно их вводят при активных кровотечениях вместе с противоядной сывороткой.

Лечение укусов аспидовых змей

Скудость местных проявлений при укусах аспидовых может вводить в заблуждение, создавая впечатление «сухого» укуса. Так как симптоматика отравления появляется поздно, противоядную сыворотку при укусах аспидовых вводят всем больным со следами ядовитых зубов на коже.

Другие лечебные мероприятия

Больным с недостаточной или неуточненной предшествующей профилактикой столбняка вводят противостолбнячный иммуноглобулин. В профилактическом назначении антибиотиков нет нужды, так как раневые инфекции крайне редки (0—3%). Лишено смысла и назначение глюкокортикоидов и H_1-блокаторов.

Рецидивы отравления ядом ямкоголовых змей

В литературе описаны рецидивы местных и системных проявлений отравления ядом ямкоголовых змей после первоначального улучшения. Их объясняют особенностями фармакокинетики яда и противоядной сыворотки ($T_{1/2}$ антикроталина меньше $T_{1/2}$ яда, и без дополнительного введения препарата возможен рецидив).

Укусы неядовитых змей

Большая часть почти из 50 000 ежегодных укусов в США приходится на долю неядовитых змей. В этих случаях достаточно промыть рану, удалить из нее все инородные тела и наложить чистую повязку. На особом месте стоят укусы крупных ложноногих змей (семейство Boidae, включающее удавов, питонов и анаконд), встречающихся в США только в зоопарках и частных домах. Их сильные челюсти могут вызывать переломы и тяжелые травмы тканей, а при насильственном извлечении конечности из пасти змеи ее хрупкие зубы часто обламываются и остают-

ся в ране. Для выявления переломов и фрагментов зубов обычно требуется рентгенография. При значительном размозжении тканей и обнаружении в них фрагментов зубов необходимо профилактическое применение антибиотиков. Обычно достаточно назначить на 7—10 сут цефалоспорины первого поколения или пенициллины, активные в отношении стафилококков.

Укусы экзотических змей

Примерно 3% укусов ядовитых змей приходится на долю привозных. Их укусы особенно сложны как для диагностики, так и для лечения. После идентификации змеи нужно постараться найти соответствующую сыворотку. Эта задача трудна и часто неразрешима, хотя порой помощь приходит от сотрудников зоопарков, центров отравлений и даже коллекционеров. Усилиями центров отравлений, зоопарков и Американской ассоциации зоопарков и аквариумов создан указатель существующих сывороток против ядов экзотических змей, но далеко не всеми из них эти учреждения располагают на самом деле. Применение таких сывороток описывается в руководствах весьма туманно и носит преимущественно эмпирический характер. Так как экзотические змеи обычно ядовиты, то при наличии следов ядовитых зубов, подозрении на отравление и при условии идентификации змеи и наличия соответствующей противоядной сыворотки многие врачи считают оправданным ее немедленное введение.

Другие ядовитые рептилии, живущие в США

В Северной Америке обитает два вида ящериц-ядозубов: жилатье (Heloderma suspectum) и эскорпион (Heloderma horridum). Они населяют пустынные районы Аризоны, юго-западную часть Юты, юг Невады, Нью-Мексико, Калифорнию и Мексику. Эти создания пугливы и кусаются редко — лишь если на ящерицу случайно наступить или попытаться поймать. Жилатье при укусе вцепляются в жертву мощными челюстями, которые бывает трудно разжать. Яд этой ящерицы имеет сложный состав, напоминающий яд змей, и содержит разнообразные ферменты, включая гиалуронидазу, фосфолипазу А, а также калликреин и серотонин. Механизм впрыскивания яда срабатывает не всегда, и «сухие» укусы сравнительно часты. Впрыскивание яда сопровождается болью, болезненностью при прикосновении и нарастающим отеком мягких тканей. Некрозы редки, и обычно все ограничивается мацерацией. Из-за отсутствия противоядных сывороток показаны симптоматическое лечение и уход за раной. Укусы эскорпиона протекают примерно так же, но более редки.

Другие ядовитые животные

Известно лишь несколько видов ядовитых млекопитающих. Утконос (Ornithorhynchus anatinus) обладает ядовитыми шпорами на лапах, а у

короткохвостой бурозубки (Blarina brevicauda) и гаитянского щелезуба (Solenodon paradoxus) яд выделяется слюнными железами через нижние резцы. Отравления при укусах млекопитающих очень редки и плохо изучены.

Некоторые виды лягушек, жаб, тритонов и саламандр выделяют через кожу токсины, играющие защитную или отпугивающую роль. Наиболее известны листолазы (Phyllobates spp.) и ателопы (Atelopus spp.), выделяющие зетекитоксин, тетродотоксин и батрахотоксин. Последний необратимо активирует натриевые каналы и по токсичности для мышей в 250 раз превосходит кураре. У тритонов рода Taricha кожа и внутренние органы содержат необратимый блокатор натриевых каналов тетродотоксин. Яд жаб рода Bufo содержит различные токсины, биогенные амины (серотонин), стероиды и полипептиды. Сообщалось о наличии в нем сходных с ЛСД галлюциногенов, но эти сведения нельзя считать вполне достоверными.

Глава А33



Противоядные сыворотки против ядов ямкоголовых и аспидовых змей

Многие годы для лечения укусов ямкоголовых змей в США имелась лишь поливалентная лошадиная сыворотка, производимая фирмой «Уайет». В октябре 2000 г. в продаже появился антикроталин (CroFab, Protherics, Savage Laboratories). Эта очищенная овечья сыворотка вызывала меньше аллергических реакций, чем лошадиная, и приобрела большую популярность. Неясно, однако, насколько эта терапия экономична, поскольку антикроталин более дорог. Фирма «Уайет» выпускает также сыворотку против яда аспидовых (арлекинового и техасского аспидов).

Сыворотка против яда ямкоголовых змей ослабляет как общие, так и местные симптомы отравления; некоторые врачи считают ее использование абсолютно необходимым. В опытах на животных ее введение сразу после укуса уменьшало летальность, при отсроченном введении эффективность падала. В проспективных клинических испытаниях у людей эта сыворотка препятствовала нарастанию местных и системных проявлений токсичности, в том числе и нарушений гемостаза.

Поскольку укусы ямкоголовых змей не всегда требуют лечения, противоядные сыворотки не нужно вводить, если признаков отравления нет или они минимальны. Основные показания к их назначению: 1) быстрое нарастание отека; 2) выраженные нарушения свертывания крови или тромбоцитопения; 3) нарушения нервно-мышечной передачи; 4) нарушения гемодинамики. Стандартные схемы введения противоядных сывороток рассматриваются ниже. Поскольку количество попавшего в организм яда не зависит от массы тела, детям сыворотку вводят в тех же дозах, что и взрослым.

АНТИКРОТАЛИН

Препарат получают, иммунизируя овец смесью ядов ромбического (Crotalus adamanteus), техасского (Crotalus atrox) и мохавского (Crotalus scutulatus scutulatus) гремучников, а также водяного щитомордника (Agkistrodon piscivorus). Выделенные из сыворотки антитела класса IgG обрабатывают папаином (для удаления Fc-фрагментов антител), очи-

щают и лиофилизируют. Полученные Fab-фрагменты антител благодаря низкой молекулярной массе менее иммуногенны и лучше проникают в ткани, чем цельные молекулы IgG. В предварительных испытаниях частота тяжелых аллергических реакций на антикроталин была достоверно ниже, чем на поливалентную противоядную сыворотку, но опыт клинического применения пока невелик. Возможно развитие крапивницы, сыпи, бронхоспазма, кожного зуда, отека Квинке, сывороточной болезни и анафилактического шока. Меры предосторожности те же, что и при введении поливалентной противоядной сыворотки.

Антикроталин отличается от других противоядных сывороток по фармакокинетике. Препарат действует менее продолжительно, чем поливалентная противоядная сыворотка, и его конечный $T_{1/2}$ (12—23 ч) меньше, чем у яда. Поэтому для профилактики и лечения рецидивов антикроталин приходится вводить повторно.

Методика введения

Предварительно выясняют, имеется ли у больного бронхиальная астма, атопия, аллергия к папайе или папаину, принимает ли он в настоящее время β-адреноблокаторы и проводилось ли ему ранее лечение противоядными сыворотками. Производитель препарата указывает, что абсолютным противопоказанием служит лишь аллергия к папайе или папаину, который используется в процессе приготовления. В остальных случаях при среднетяжелом или тяжелом отравлении препарат можно использовать после тщательной оценки рисков.

Перед началом введения антикроталина на случай осложнений готовят растворы адреналина (1 мг на 250 мл 5% глюкозы), метилпреднизолона (1—2 мг/кг), дифенгидрамина (0,5—1 мг/кг) и H_2-блокаторов. Препарат вводят в условиях БИТ, так как может потребоваться респиратор и кардиомонитор. К содержимому каждого флакона антикроталина добавляют 10 мл стерильного физиологического раствора и, не взбалтывая, осторожно перемешивают. От 4 до 6 флаконов растворенного антикроталина разводят 250 мл физиологического раствора и вводят в течение часа. Детям объем растворителя можно уменьшить. Введение начинают со скоростью 10 мл/ч, при хорошей переносимости через несколько минут ее можно удвоить. В отсутствие реакций оставшуюся дозу можно ввести за 1 час. Если первое введение прошло без осложнений, последующие дозы можно вводить в течение часа уже без постепенного повышения скорости.

Слишком быстрое введение противоядных сывороток вызывает анафилактоидные реакции, связанные с выбросом гистамина тучными клетками. Введение 4—6 флаконов препарата за час обычно переносится хорошо. При острых анафилактических реакциях (часто развивающихся сразу после начала введения даже небольших доз сыворотки) инфузию останавливают и вводят в/в глюкокортикоиды, H_1- и

H_2-блокаторы и адреналин. Последний начинают вводить со скоростью 2—4 мкг/мин (0,03—0,06 мкг/кг/мин у детей); дальнейшая скорость введения зависит от эффекта. Продолжение лечения после устранения реакции показано лишь при очень тяжелых отравлениях. В таких случаях препарат вводят со скоростью 1—2 мл/ч на фоне непрерывной инфузии адреналина, медленно увеличивая ее при переносимости.

По результатам двух экспериментальных испытаний была определена эмпирическая схема введения антикроталина, приведенная на рис. А33.1. Положительной реакцией на терапию считается исчезновение местных и системных проявлений отравления и нормализация коагулограммы и уровня тромбоцитов. Так как у некоторых больных введение противоядной сыворотки не приводит к нормализации гемостаза, ряд авторов предлагают считать положительной реакцией улучшение лабораторных показателей.

Поскольку действие антикроталина короче действия самого яда, у 25—50% больных, укушенных гремучими змеями, отравление рецидивирует. Перед выпиской больных предупреждают о такой возможности и рекомендуют в ближайшие 3 нед избегать травм и хирургических вмешательств, а также внимательно следить за признаками кровоточи-



Рисунок А33.1. Применение антикроталина при тяжелых отравлениях ядом ямкоголовых змей.

вости, которая может быть связана как с коагулопатией, так и с тромбоцитопенией. Через 3—5 дней после лечения повторно исследуют ПВ, уровень фибриногена и тромбоцитов. Единых рекомендаций по лечению рецидивов нет. Общепризнана лишь необходимость лечения больных с кровотечениями; у больных с глубокой тромбоцитопенией, коагулопатией или высоким риском кровотечений (например, получающих непрямые антикоагулянты) решения принимаются индивидуально. В отсутствие рецидива больных в течение 3 нед регулярно консультируют по телефону в отношении симптомов сывороточной болезни. Обычно это осложнение устраняется H_1-блокаторами и глюкокортикоидами.

ПОЛИВАЛЕНТНАЯ СЫВОРОТКА ПРОТИВ ЯДА ЯМКОГОЛОВЫХ ЗМЕЙ

Поливалентная сыворотка против яда ямкоголовых змей, выпускаемая фирмой «Уайет», содержит концентрат очищенных нейтрализующих антител класса IgG. Ее получают при гипериммунизации лошадей ядом четырех змей: ромбического (Crotalus adamanteus), техасского (Crotalus atrox) и южноамериканского гремучников (Crotalus durrisus terrificus) и кайсаки (Bothrops atrox). Хотя при этом не проводится иммунизация ядом других гадюковых (например, щитомордников, полосатого и зеленого гремучников), поливалентную сыворотку нередко используют при укусах и этих змей, так как их яды обладают перекрестной реактивностью. Действие нейротоксинов яда мохавского гремучника препарат блокирует хуже.

Поскольку в состав поливалентной противоядной сыворотки входят интактные иммуноглобулины, она часто вызывает аллергические реакции (крапивницу, анафилактический шок и анафилактоидные реакции, сывороточную болезнь). При повышении дозы или скорости введения учащаются и аллергические реакции. Истинную частоту аллергических реакций трудно оценить, но некоторые их виды наблюдаются почти у 25% больных, а сывороточная болезнь — в половине случаев. Одновременное введение более 8 флаконов поливалентной противоядной сыворотки осложняется сывороточной болезнью более чем у 80% больных.

Методика введения

Предварительно выясняют, имеется ли у больного бронхиальная астма, атопия, принимает ли он в настоящее время β-адреноблокаторы и проводилось ли ему ранее лечение лошадиными противоядными сыворотками. При наличии любого из перечисленных условий пытаются достать антикроталин. Ценность кожных проб с лошадиной сывороткой сомнительна из-за частых ложноположительных (около 50%) и ложноотрицательных (примерно 20%) результатов. Мы не рекомендуем

ем решать вопрос о введении противоядной сыворотки на основании этих проб.

Препарат разводят так же, как и антикроталин. Отличие состоит лишь в том, что поливалентную противоядную сыворотку вводят в количестве 10—20 флаконов однократно, без последующего перехода на введение поддерживающей дозы. Повторные введения препарата (по 10 флаконов) показаны при сохраняющейся коагулопатии, тромбоцитопении или усугублении местных проявлений. Тяжелые отравления ядом гремучих змей требуют в среднем 30 флаконов сыворотки. Наблюдают за больными так же, как и в случае с антикроталином, хотя рецидивы редки.

СЫВОРОТКА ПРОТИВ ЯДА АСПИДОВЫХ ЗМЕЙ

Сыворотка против яда аспидовых производится в ограниченных количествах фирмой «Уайет» для лечения укусов арлекинового (Micrurus fulvius fulvius) и техасского аспидов (Micrurus fulvius tenere). Укусы менее ядовитого аризонского аспида (Micruroides euryxanthus) введения противоядной сыворотки не требуют. В отличие от укусов ямкоголовых змей, когда противоядную сыворотку используют лишь при тяжелых отравлениях, при укусах аспидов ее вводят профилактически всем больным, независимо от симптоматики. Первая доза противоядной сыворотки составляет 3—5 флаконов, дальнейший режим введения определяется состоянием больного. Особенности лечения (кожные пробы, скорость введения, лечение реакций) те же, что и при лечении сыворотками против яда ямкоголовых змей, за исключением меньших доз.

H. Вредные химические факторы производства и окружающей среды

Глава 118

Выявление и предупреждение производственных отравлений

Сбор профессионального анамнеза

Профессиональный анамнез должен быть обязательной частью истории болезни и содержать ответы на несколько коротких вопросов общего характера, приведенных ниже. Положительный ответ на какой-либо из них должен вызвать более углубленное исследование в трех направлениях: работа, выполняемая в настоящее время, работа в прошлом и воздействие вредных факторов, не связанное с профессиональной деятельностью.

Краткое изучение профессиональной деятельности

Изучение профессиональной деятельности должно дать ответ на три следующих вопроса:

- Кем работает больной?
- Подвергается ли больной во время работы воздействию каких-либо физических (ионизирующее излучение, шум, значительно повышенные или пониженные температура или атмосферное давление), химических (химически активные жидкости, дымы, пары, пыль) или биологических вредных факторов (табл. 118.1)?
- Связаны ли как-либо симптомы болезни с началом или прекращением работы? Например, возникают ли они в начале рабочего дня или рабочей недели, либо во время работы в определенном месте, либо во время выполнения тех или иных конкретных операций?

Работа, выполняемая в настоящее время

Для оценки степени опасности работы человека важно изучение четырех аспектов: особенностей работы, воздействия вредных фак-

Таблица 118.1. Вредные производственные факторы и некоторые типичные примеры их воздействия

Класс вредных факторов	Тип вредных факторов	Примеры
Физические	Работа с механизмами	Повторяющиеся движения
		Подъем тяжестей
		Вибрация
		Механическая травма, электрический ток
	Физические факторы внешней среды	Температура
		Давление
		Продолжительность рабочих смен и их чередование
	Энергетические факторы	Ионизирующее излучение: рентгеновское и ультрафиолетовое
		Неионизирующее излучение: инфракрасное, микроволновое; воздействие магнитных полей
		Лазеры
		Шум
Химические	Растворители	Алифатические и ароматические углеводороды, спирты, кетоны, альдегиды, эфиры, производные уксусной кислоты, перекиси, галогензамещенные соединения
	Металлы	Свинец, ртуть, кадмий
	Газы	Продукты сгорания, раздражающие и удушающие газы
	Пыль	Органическая (древесная) и неорганическая (асбестовая, кремниевая) пыль
	Пестициды	Органические хлор- и фосфорсодержащие соединения, карбаматы
	Эпоксидные смолы и полимерные системы	Диизоцианат толуола, фталаты
Биологические	Бактерии	Bacillus anthracis, Legionella pneumophila, Borrelia burgdorferi
	Вирусы	Вирусы гепатита, ВИЧ, хантавирусы
	Микобактерии	Mycobacterium tuberculosis
	Риккетсии и хламидии	Chlamydia psittaci, Coxiella burnetii
	Грибы	Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis
	Паразиты	Echinococcus spp., Plasmodium spp.
	Яды животного происхождения	Членистоногие, морские животные, змеи
	Аллергены	Ферменты, аллергены млекопитающих и насекомых, домашней пыли, пыльца растений, латекс

торов, влияния на состояние здоровья и мер профилактики (табл. 118.2).

Особенности работы

Недостаточно просто выяснить, кем и где работает больной. Он должен точно описать, чем именно он занимается в любой конкретный день и сколько времени занимает эта работа. Следует также получить информацию о выполнении необычных и нестандартных заданий (ра-

Таблица 118.2. Содержание профессионального анамнеза

Работа, выполняемая в настоящее время
Особенности работы
Наименование работодателя
Отрасль производства
Продолжительность работы на данном месте
Местонахождение, рабочие часы, наличие рабочих смен
Описание выполняемых операций
Необычная, выполняемая время от времени работа (текущий ремонт оборудования)
Операции, сопряженные с выполняемыми
Вредные факторы (табл. 118.1)
Возможное влияние на здоровье
Ухудшение состояния здоровья, возможно, возникшее в процессе профессиональной деятельности
Симптомы, проявляющиеся в определенное время
Особенность локализации симптомов (сыпь, парестезия)
Нарушения здоровья у сотрудников
Наличие известных факторов риска (курение, употребление алкоголя)
Взятие образцов и контроль результатов анализов
Пробы воздуха — в помещении и на индивидуальных рабочих местах
Пробы с поверхностей
Биологический контроль
Ведение журналов медицинских осмотров
Меры профилактики
Административные меры
Технологические меры
Пространственное ограничение производственного процесса
Экранирование
Вентиляция
Электрические или механические устройства аварийного прекращения работы
Индивидуальные средства защиты
Респираторы
Защитная одежда
Беруши, защитные очки, перчатки, лицевые щитки, средства защиты головы и ног
Работа в прошлом
Обзор всех мест работы в прошлом
Вредные факторы, не связанные с профессиональной деятельностью
Другое место работы
Увлечения
Отдых вне дома
Домашние факторы
Загрязнение местности
Привычки

бота во внеурочное время, текущий ремонт оборудования, чрезвычайные ситуации).

Воздействие вредных факторов

Для выяснения источников вредных воздействий и связи этих воздействий с симптоматикой следует составить список всех химических веществ, с которыми мог контактировать больной. Важно оперативно узнавать о смене поставщиков этих веществ, поскольку даже небольшое изменение в составе химического реагента может оказать вредное воздействие на человека, ранее работавшего с этим веществом без каких-либо осложнений. Об этих изменениях можно узнать из важного, хотя и не всегда достаточно надежного источника — «Полных списков компонентов химического сырья с указанием процентного содержания и токсичности» (MSDS — Material Safety Data Sheet). В этом документе содержится информация не только о вредном воздействии вещества, но и о его химических свойствах, мерах предосторожности при работе с ним, а также другие данные.

Влияние на состояние здоровья

В табл. 118.3 приведены основные признаки, указывающие на профессиональный характер заболевания.

Меры профилактики

Устранение воздействия вредных производственных факторов должно начинаться с принятия программы наблюдения за состоянием гигиены труда, однако такие программы приняты не везде. Результаты исследования образцов, отобранных как на территории предприятия, так и на рабочих местах, должны быть доступны для работников. Нужно установить, осуществляется ли за конкретным рабочим местом кон-

Таблица 118.3. Признаки профессионального характера заболевания

Точно известное или документированное воздействие фактора, вызвавшего нарушение здоровья
Наличие симптомов, соответствующих предполагаемому вредному воздействию
Характерные или патогномоничные физикальные признаки
Сходные симптомы у сотрудников или работников, занятых на смежных операциях
Временной характер жалоб, связь их с рабочим циклом
Подтверждающие данные наблюдения за состоянием окружающей среды и биологической обстановкой
Достоверность воздействия с научной точки зрения
Отсутствие этиологии, не связанной с профессиональной деятельностью
Безрезультатность лечения, связанная с продолжающимся воздействием вредного фактора

троль со стороны администрации и инженерных служб, снабжено ли оно индивидуальными защитными средствами, ведутся ли записи в рабочем журнале. Наличие уже принятых мер обычно свидетельствует о том, что работодатель знает о существовании опасных или вредных факторов и пытается их устранить.

Работа в прошлом

Изучение воздействия вредных и опасных факторов не следует ограничивать нынешним рабочим местом и выполняемой в настоящее время работой. При развитии многих профессиональных заболеваний между воздействием ксенобиотиков и первым появлением клинических симптомов проходит достаточно длительное время.

Воздействие вредных факторов, не связанных с профессиональной деятельностью

Следует помнить, что вредные факторы могут действовать не только на основной работе — они могут быть связаны с другой работой, увлечениями больного или пребыванием в загрязненных или промышленных зонах во внерабочее время. Отравление от газовых или дровяных печей, вредное воздействие от химически обработанной мебели и тканей и средств борьбы с насекомыми могут произойти и в домашних условиях. Следует расспросить больных об этом перед тем, как сосредоточиться на изучении вредных факторов на основном рабочем месте.

Выявление и устранение вредных производственных факторов

Первоначальное обследование рабочего места

«Закон о технике безопасности и охране труда на производстве» возлагает ответственность за обеспечение безопасности на работодателя. Врачу, полагающему, что для безопасности работника необходимо принять какие-то превентивные меры по месту его работы, следует вступить в контакт с работодателем, однако делать это можно, только получив согласие работника. Поскольку дальнейшее развитие событий может сильно зависеть от результатов первого разговора, важно найти человека, имеющего соответствующие административные возможности: сотрудника медицинской службы компании или отдела безопасности предприятия, директора магазина и т. д.

Взятие образцов и контроль результатов анализов

Существует специальное оборудование для измерения концентрации токсичных веществ в воздухе, уровней ионизирующего излучения и шума, температуры и влажности. Если концентрация вещества в зоне, где находится работник, может отличаться от средней в помещении, его рабочее место должно быть оснащено отдельным устройством,

позволяющим провести индивидуальные измерения. Результаты измерений сопоставляют с допустимыми значениями, приведенными в материалах Управления по охране труда или других нормативных документах, после чего оценивают степень воздействия вредного фактора и разрабатывают меры профилактики.

Профилактика воздействия вредных факторов на рабочем месте

При выборе мер, защищающих от влияния вредных факторов на рабочем месте, в первую очередь следует рассмотреть наилучший вариант: нет ли возможности вообще исключить риск их воздействия, изменив что-то в технологическом процессе? Если это невозможно, необходимо уменьшить воздействие вредного фактора, экранировав от него работника или уменьшив время воздействия. Наименее предпочтительным является использование личных средств защиты, применение которых зависит от самого работника.

Технологические меры безопасности

Специалисты считают правильным, а правила Управления охраны труда требуют всегда, когда возможно, снижать уровень воздействия вредных веществ при помощи специальных инженерно-технологических мероприятий. В их число входят реорганизация технологического процесса или ввод в него соответствующих изменений, проведение процессов в изолированном помещении, их автоматизация, выбор оборудования, не допускающего опасных утечек реагентов и обеспечивающего удаление вредных газов, пара и пыли из выбросов.

Конкретные технологические операции

Усовершенствование технологических операций позволяет снизить степень возможного влияния вредного фактора. Примерами могут служить применение мощных вакуумных очистителей вместо использования для очистки сжатого воздуха или применение технологий перелива жидкостей, при которых вредные вещества не могут попасть на работника. Будучи менее эффективными, чем общие технологические меры, меры по увеличению безопасности конкретных технологических операций являются важной частью общей программы профилактики воздействия вредных факторов.

Административные меры

Необходимо организовать производственный процесс таким образом, чтобы уменьшить время воздействия вредного фактора на работника или число работающих во вредных условиях. Примеры: ротация работающих в нормальных и вредных условиях труда; организация процессов, сопряженных с повышенным риском, таких как очистка или ремонт оборудования, в ночное время или в нерабочие дни.

Индивидуальные средства защиты

Использование таких индивидуальных средств защиты, как респираторы, беруши, перчатки и каски, встречается чаще всего, хотя это и наименее эффективная из мер безопасности. В некоторых случаях их использование неизбежно. Применение индивидуальных средств защиты часто необходимо и в тех случаях, когда приняты технологические меры безопасности.

Обучение работников

Помимо принятия указанных мер безопасности необходимо организовать обучение как работников, так и их непосредственных начальников. Нормативы оповещения об опасности Управления охраны труда требуют от работодателей проведения учебы, в процессе которой работники учатся выявлять присутствие или появление вредных веществ, узнают о механизмах их воздействия. Они изучают методы защиты и правила действий в чрезвычайных ситуациях, предотвращающие возникновение заболеваний и травм, систему маркировки опасных материалов и помещений, учатся использовать информацию, полученную из «Полных списков компонентов химического сырья с указанием процентного содержания и токсичности».

Медицинское наблюдение

Программа медицинского наблюдения наряду с обучением работников и мерами по обеспечению безопасной работы составляет основу эффективной системы предотвращения профессиональных заболеваний. Среди работников проводятся массовые обследования с целью выявления лиц, контактирующих с вредными факторами, и диагностики ранних стадий заболеваний, которые могут быть связанными с производственными обязанностями либо влиять на возможность выполнять эти обязанности. По отношению к группе риска осуществляется медицинский надзор, направленный на обнаружение ранних признаков опасной степени воздействия вредного фактора.

Информационная поддержка

Специалистам по охране здоровья необходима информация о промышленных токсичных веществах — как в случае острых отравлений для оказания скорой помощи, так и при лечении хронических больных с симптомами, позволяющими предположить профессиональное заболевание. Американская коллегия специалистов по профессиональным заболеваниям и гигиене окружающей среды публикует на своем сайте (http://www.acoem.org) перечень рекомендуемых источников информации по токсикологии, острым и хроническим поражениям, диагностике и лечению, оказывает помощь в организации массовых обследований и медицинского надзора, предоставляет информацию о потребителях, группах риска и предназначении препаратов. Однако

использовать эту информацию можно, если интересующее вещество установлено. Если же неизвестны ни сам ксенобиотик, ни то, к какому классу он принадлежит, ни его ингредиенты, исследование становится более сложным.

Другие полезные источники информации — местные центры отравлений, работодатели и производственные компании, Центр по транспортировке химических веществ в экстренных ситуациях (CHEMTREC) (1-800-424-9300; www.chemtrec.org), профсоюзы, страховые компании, выплачивающие компенсации работникам, Управление охраны труда, Национальный институт охраны труда, Агентство по охране окружающей среды, Национальная токсикологическая программа (http://ntp-server.niehs.nih.gov), Государственный регистр болезней и токсичных веществ (www.atsdr.cdc.gov).

Обязанности органов охраны труда по отношению к больному, его коллегам, работодателю, правительству и обществу

Профессиональные заболевания и производственные травмы могут быть предотвращены. Поэтому врач, поставивший такой диагноз, может и с этической точки зрения обязан принять участие в идентификации вредного фактора, контроле состояния рабочего места и предотвращении дальнейших случаев заболевания или травмы. В его распоряжении находится ряд дополнительных мер для того, чтобы предотвратить возможность ухудшения состояния больного и снизить вероятность возникновения заболеваний или травм у других работников, возможно, подвергающихся воздействию того же вредного фактора. Некоторые из этих мер могут потребовать контакта со специалистами по профессиональным заболеваниям и промышленной гигиене, токсикологами, адвокатами, журналистами, правительственными чиновниками, управляющими компаний, профсоюзными функционерами.

Обязанности по отношению к больному

Сообщите больному, что его болезнь может быть связана с его работой

Если установлено, что причина возникновения или обострения болезни связана с работой, этот факт и все, что из него следует, необходимо обсудить с больным.

Предложите больному, как можно уменьшить воздействие вредного фактора

Возможно, нужно обсудить навыки работы с точки зрения простых правил техники безопасности: использование респиратора и других предоставленных работодателем индивидуальных средств защиты; прием душа и смена одежды, исключающие перенос токсичных веществ с

работы домой; тщательное мытье рук перед едой и курением; прием пищи и курение только в специально отведенных местах.

Предложите больному отказаться от работы во вредных условиях

Работодатель может перевести больного на рабочее место, не связанное с вредными условиями труда. При этом может произойти снижение заработной платы, должности и потеря других льгот. Этот ущерб должен быть возмещен в рамках системы компенсаций для работников. Закон об американцах-инвалидах требует от работодателей идти на «разумную договоренность» независимо от того, связана инвалидность человека с его работой или нет.

Посоветуйте больному официально известить работодателя о происшедшем

Человек, заболевший во время работы, имеет право на получение компенсаций от различных страховых, профсоюзных или правительственных фондов. Как только больной официально узнает о том, что его болезнь связана с его работой, начинается отсчет точного срока, в течение которого он должен действовать. Если в этот срок не уложиться, жалоба может быть не принята и льготы не получены. Посоветуйте больному немедленно направить его работодателю письменное извещение о полученном на работе заболевании (поддержанное письмом врача) и обратиться за юридическим советом по поводу дальнейших действий.

Обязанности по отношению к сотрудникам больного

Посоветуйте больному сообщить о своем заболевании сотрудникам. Если больной является членом профсоюза, он должен известить его представителя; в противном случае он может связаться с представителем Управления охраны труда или обсудить ситуацию с работодателем.

Обязанность оповестить работодателя

Представители органов охраны труда, имеющие дело с профессиональными травмами или заболеваниями, часто должны оповещать о таких случаях правительственные службы, отделы здравоохранения или страховые компании. При этом должен быть официально оповещен и работодатель. Срочный контакт с работодателем необходим также, если коллегам больного или другим лицам угрожает опасность и положение дел срочно должно быть исправлено.

Обязанность оповестить правительственные службы

Закон штата может требовать от врача прямого доклада о профессиональном заболевании в правительственную организацию. Кроме того, если, несмотря на оповещение о вызвавших заболевание вредных факторах, работодатель не идет на сотрудничество, то, получив согласие

больного, следует обратиться в Управление по охране труда. Во многих штатах врач обязан также оповещать о случаях производственного заболевания или травмы страховые компании, выплачивающие компенсации работникам.

Обязанность сообщать о случившемся своим коллегам и средствам массовой информации

Были случаи, когда врач или специалист по охране труда оказывался первым, кто предположил наличие связи между воздействием того или иного производственного фактора и возникновением заболевания. При должной настороженности и внимательном исследовании профессионального анамнеза врач может предупредить работников и администрацию об опасности и тем самым предотвратить возникновение больших проблем. Очень важно докладывать о случаях заболеваний в медицинской литературе, выступлениях на конференциях или в средствах массовой информации.

Глава 119

Удушающие и раздражающие газы

В течение обычного 8-часового рабочего дня через легкие проходит около 3000 л воздуха, и этот объем может увеличиться втрое даже при небольшой физической нагрузке. Легкие выполняют ряд функций, важнейшая из которых — перенос кислорода из атмосферного воздуха в кровь. Некоторые ксенобиотики, в основном газы, нарушают этот перенос. По механизму действия они разделяются на удушающие и раздражающие газы. Результатом действия и тех, и других является снижение содержания кислорода в крови и, как следствие, гипоксия тканей.

УДУШАЮЩИЕ ГАЗЫ

Патофизиология

Удушающие газы вызывают уменьшение фракционной концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO_2) ниже 21%, соответственно этому снижается и парциальное давление кислорода. Как правило, эти вещества не оказывают прямого фармакологического действия, и асфиксия может возникнуть только при очень высоком их содержании во вдыхаемом воздухе. Поэтому случаи удушья обычно происходят в замкнутых помещениях или при образовании чрезвычайно высокой концентрации вещества. Так, значительное число несчастных случаев на производстве связано с широким использованием сжиженных газов, содержание которых при разгерметизации или нагревании увеличивается в сотни раз.

Клиническая картина

При действии любого удушающего газа развиваются характерные симптомы гипоксии (табл. 119.1), напрямую зависящие от парциального давления газа или, точнее, от снижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе.

Действие отдельных газов

Инертные газы в сжатой форме представляют собой криогенные жидкости, которые при декомпрессии быстро образуют объемную газовую фазу. В замкнутом помещении это может привести к удушью или обморожению. Прямого фармакологического действия инертные газы не

Таблица 119.1. Симптомы гипоксии, обусловленной снижением содержания кислорода во вдыхаемом воздухе

FiO_2[a]	Симптомы
21	Нет
16—12	Тахипноэ, гиперпноэ (с развитием гипокапнии), тахикардия, снижение внимания и замедление реакций, эйфория, головная боль, легкое нарушение координации движений
14—10	Нарушения мышления и координации движений, мышечная утомляемость, цианоз
10—6	Тошнота, рвота, сонливость, чувство нехватки воздуха, тяжелое нарушение координации движений, кома
< 6	Глубокие судорожные вдохи, эпилептические припадки, кома, смерть

[a] Давление на уровне моря; при нахождении на уровне выше или ниже уровня моря необходимы соответствующие поправки.

оказывают. Исключение составляет ксенон, который обладает анестетическими свойствами, обусловленными его высокой жирорастворимостью.

Метан (CH_4) нетоксичен. В условиях эксперимента животные дышат без каких-либо симптомов гипоксии смесью из 80% метана и 20% кислорода: фракционная концентрация кислорода и соответственно содержание его в крови при этом нормальны. Метан называют также болотным газом: он образуется в большой концентрации при разложении органических веществ в болотах. Метан не имеет запаха и может быть обнаружен только с помощью сложного оборудования, поэтому в используемый природный газ добавляют небольшое количество этилмеркаптана — серосодержащего вещества с характерным резким неприятным запахом. Этан (C_2H_6) — газ, не имеющий запаха и по свойствам похожий на метан, — тоже иногда является причиной удушья. Он также входит в состав природного газа. Жидкий этан используется в качестве охлаждающего агента. Пропан (C_3H_8) и бутан (C_4H_{10}) являются компонентами широко распространенного газового топлива и используются в сжатом или жидком виде как на производстве, так и в домашних условиях, а также в промышленности в качестве растворителей.

Углекислый газ (CO_2) оказывает физиологическое действие и поэтому, строго говоря, не относится к удушающим газам, однако с токсикологической точки зрения он очень на них похож. Сухой лед — замороженная форма углекислого газа — имеет очень низкую температуру (−78,5°C) и превращается в газ в процессе возгонки, то есть без промежуточного образования жидкой фазы. В замкнутом помещении это может привести к тяжелому отравлению. Повышенное содержание CO_2 в крови — главный стимулятор дыхательного центра (по этой причине смесь CO_2 с кислородом применяли для стимуляции дыхания у ново-

рожденных). Нормальное содержание CO_2 во вдыхаемом воздухе составляет примерно 0,03%. Если оно существенно повышается, то CO_2 начинает поступать в кровь, из-за чего усиливается работа дыхательного центра и поступление CO_2 еще более возрастает. В результате вдыхание воздуха с высоким содержанием CO_2 может вызвать быстрое отравление с летальным исходом. В отличие от истинно удушающих газов, CO_2 при отравлении вызывает и системные реакции (не связанные со снижением pO_2). Так, в экспериментальной модели острого отравления углекислым газом реакция со стороны ЦНС и системы органов дыхания наблюдается уже через несколько секунд, несмотря на то что pO_2 в крови поддерживается на нормальном уровне.

Азот, подобно углекислому газу, может оказывать эффекты, не связанные с гипоксемией. Тем не менее при большинстве отравлений азотом наблюдается такая же клиническая картина, что и при отравлениях обычными удушающими газами. Отравления газообразным азотом встречаются редко и обычно происходят при быстром испарении жидкого азота. Отравление у ныряльщиков (азотный наркоз) возникает при вдыхании воздуха, содержащего 70% азота. На глубине парциальное давление азота повышается и возникает так называемое глубинное опьянение — причина многих случаев гибели у ныряльщиков. Механизм возникновения азотного наркоза неизвестен. Поскольку молекулы азота имеют простую структуру и относительно высокую липофильность, можно предположить, что он сходен с механизмом действия ингаляционных анестетиков.

Лечение

Необходимо прежде всего предотвратить контакт с удушающим газом и устранить гипоксию. Рекомендуется использовать кислород, хотя обычно достаточно просто обеспечить доступ чистого воздуха. Гипербарическая оксигенация не нужна. И при спонтанном дыхании, и при ИВЛ нормальное содержание кислорода в крови восстанавливается уже после нескольких вдохов. Главная задача лечения — поддержание жизненно важных функций, но при кратковременном воздействии удушающего газа в этом обычно нет необходимости.

РАЗДРАЖАЮЩИЕ ГАЗЫ

К этим веществам относится группа газов различной природы, вызывающих поражение слизистой дыхательных путей и альвеол (табл. 119.2).

Патофизиология

Раздражающие газы повреждают как альвеолоциты I типа, составляющие большинство клеток альвеол, так и альвеолоциты II типа, продуцирующие сурфактант. При повреждении выделяются цитокины, при-

Таблица 119.2. Наиболее распространенные раздражающие газы

Газ	Источник	Растворимость, г%[а]	Порог распознавания, мг/м³	ПДК[б], мг/м³	НОЖЗК[в], мг/м³	ПДК-КВ[г], мг/м³
Азота двуокись	Химический синтез, выхлопные газы двигателей		0,22	9,4	38	9,4
Азота закись	Анестезия, оборудование для приготовления взбитых сливок (злоупотребление); добавки к топливу для гоночных автомобилей			61,5		
Аммиак	Производство удобрений, холодильное оборудование, синтез искусственных волокон	90	3,5	35	209	24,4
Кадмия окись, пары	Сварочные работы	Н		0,005	9 (в пересчете на Cd)	
Карбонил никеля	Очистка металлического никеля, никелирование, катализ	0,05		0,007	14 (в пересчете на Ni)	
Меди окись, пары	Сварочные работы	Н		0,1	100 (в пересчете на Cu)	
Метан	Природный горючий газ, болотный газ		131,2			
Метилбромид	Дезинфекция окуриванием	2		78	250	
Озон	Дезинфекция, высоковольтное оборудование	0,001	0,1	0,2	10	0,2
Пропан	Сжиженный газ		Без запаха	1800	3780	
Ртуть, пары	Электрооборудование, термометры, катализ, зубные пломбы, экстракция металлов, нагрев или вакуумное испарение металлической ртути	Н		0,1	10	0,05
Сернистый газ	Промышленные выбросы	23	2,6	5,2	260	13,1
Сероводород	Нефтеперерабатывающая промышленность, канализационные стоки, навозные ямы	0,4	0,03		140	70
Углекислый газ	Выхлопные газы, возгонка сухого льда	0,2		9000	72 000	54 000
Формальдегид	Химическая дезинфекция	Х	1,0	0,02	25	2,5

Таблица 119.2 (окончание). Наиболее распространенные раздражающие газы

Газ	Источник	Растворимость, г%[а]	Порог распознавания, мг/м³	ПДК[б], мг/м³	НОЖЗК[в], мг/м³	ПДК-КВ[г], мг/м³
Фосген	Химический синтез, горение хлорсодержащих соединений	П	2,0	0,4	8	0,4
Фосфин	Дезинфекция окуриванием, производство полупроводников	П	2,8	0,4	70	1,4
Фтороводород	Травление стекла, производство полупроводников	Х		2,5 (в пересчете на F^-)	25 (в пересчете на F^-)	4,9
Хлор	Дезинфекция воды, целлюлозно-бумажная промышленность	0,7	0,9	1,5	29	2,9
Хлорамин	Взаимодействие аммиака с хлорсодержащим отбеливателем					
Хлороводород	Химический реагент	67	1,5—7,5	7,5	75	7,5
Цинка хлорид, пары	Сценический дым (уже не используется)			1	50	2
Цинка окись	Сварочные работы		Без запаха	5	500	10
Этиленоксид	Газовая стерилизация	Х		1,8	1440	9,0

[а] Н — нерастворим; П — плохо растворим; Х — хорошо растворим.

[б] ПДК — предельно допустимая концентрация. Основная часть стандартов — предельные допустимые значения концентрации, средневзвешенные по времени (TLV-TWA), принятые Американской конференцией государственных инспекторов по промышленной гигиене; остальные стандарты — предельные допустимые концентрации, установленные Управлением охраны труда США.

[в] Непосредственно опасная для жизни и здоровья концентрация (в аварийных условиях, при отказе средств индивидуальной защиты); стандарты утверждены Национальным институтом охраны труда США (новый перечень 1995 г.); данные для каждого вещества доступны на сайте http://www.cdc.gov/niosh/idlh/idlhintr.html.

[г] Предельная допустимая концентрация при краткосрочном (15 мин) или немедленном воздействии (стандарты Национального института охраны труда и Управления охраны труда).

влекающие в очаг нейтрофилы. Медиаторы воспаления, выделяемые этими клетками, повреждают эндотелий капилляров. Вследствие этого в альвеолах накапливаются экссудат и клеточный детрит, что приводит к характерной клинической картине синдрома острого повреждения легких. Повреждение эндотелиальных и эпителиальных клеток легкого, вызванное воздействием раздражающих газов, может иметь различные причины, в том числе происходить за счет стимуляции выделения цитокинов и свободных радикалов или активных форм кислорода, а также изменения КЩР.

Клиническая картина

При действии раздражающих газов, вне зависимости от механизма повреждения слизистой, наблюдается сходная клиническая картина. Если раздражение, вызванное ксенобиотиком, возникает уже через несколько секунд, то повреждение слизистой обычно происходит только в верхних дыхательных путях. Возникают боль в области рта, носа и глотки, слюнотечение, отек слизистой, кашель и стридор. Часто наблюдаются отек конъюнктивы, конъюнктивит, раздражение кожи. Отравление газами, раздражающий эффект которых развивается медленнее, более опасно, так как пострадавший не сразу замечает их действие и не предпринимает мер по спасению. В результате газ попадает в мелкие дыхательные пути и альвеолы, вызывая трахеобронхит, бронхиолит, бронхоспазм и синдром острого повреждения легких. Последний характеризуется клиническими, рентгенологическими и физиологическими нарушениями, вызванными острой воспалительной реакцией и некардиогенным (не обусловленным повышением давления в легочных капиллярах, как при сердечной недостаточности) альвеолярным отеком. Наиболее тяжелым проявлением синдрома острого повреждения легких является РДСВ. Диагностические критерии синдрома острого повреждения легких и РДСВ обсуждаются в гл. 22. Характерные рентгенографические нарушения — двусторонние инфильтраты в легких и наличие жидкости в альвеолах. Сердечная тень, в отличие от кардиогенного отека легких, имеет нормальный размер.

Отдельные газы

Газы, образующие кислоты и основания

Газы с высокой растворимостью в воде

Аммиак (NH_3) и его производные широко применяются для производства пластмасс и взрывчатых веществ, в качестве удобрений, охлаждающих жидкостей и чистящих средств. При растворении NH_3 в воде образуется гидроксид аммония (NH_4OH) — основание, вдыхание которого вызывает быстрое и сильное раздражение верхних дыхательных путей.

Хлорамины — группа хлорированных производных азота, в ее состав входят монохлорамин (NH_2Cl), дихлорамин ($NHCl_2$) и трихлорамин (NCl_3). В быту хлорамины чаще всего образуются, когда аммиачный раствор добавляют к раствору гипохлорита натрия (хлорной извести NaOCl), пытаясь таким образом усилить чистящий эффект обоих веществ (что является заблуждением). При растворении хлораминов в слое жидкости, покрывающем эпителий, образуются хлорноватистая кислота, аммиак и кислородные радикалы; все эти вещества вызывают раздражение.

Хлороводород используется в основном для производства соляной кислоты (водного раствора хлороводорода). Она образуется и при растворении хлороводорода в жидкости дыхательных путей и альвеол.

Фтороводород и фтористоводородная, или плавиковая, кислота (водный раствор фтороводорода) применяются в нефтехимической промышленности, для травления стекла, в производстве полупроводников и при реставрации зданий. Кислота образуется и при растворении фтороводорода в жидкости дыхательных путей и альвеол. Фтороводород не только действует местно на дыхательные пути и глаза, но может оказывать и генерализованное токсическое действие. При контакте с этим газом необходима частая повторная регистрация ЭКГ на предмет развития признаков гиперкалиемии, гипокальциемии и гипомагниемии. Для прекращения как местного токсического воздействия, так и поступления фтора в организм применяют ингаляцию распыленного 2,5% раствора глюконата кальция (для его изготовления 1,5 мл 10% глюконата кальция добавляют к 4,5 мл физиологического раствора или стерильной воды). Для коррекции гипокальциемии также вводят соли кальция (гл. 101 и А27).

Сернистый газ широко применяется в промышленности, а также является побочным продуктом в металлургии и нефтепереработке. Хорошо растворимый в воде сернистый газ имеет острый характерный запах, поэтому его распознают уже при концентрации, значительно меньшей, чем вызывающая раздражение. При смешивании сернистого газа и капель воды в присутствии железа или марганца, служащих катализаторами, образуется сернистая кислота (H_2SO_3) — один из наиболее известных факторов загрязнения окружающей среды и главная причина «кислотных дождей». Атмосферные сернистый газ и сернистая кислота опасны для здоровья. Их вдыхание приводит к возникновению бронхоспазма, степень которого в целом зависит от дозы. У больных бронхиальной астмой он особенно выражен и трудно поддается лечению.

Газы со средней растворимостью в воде

Хлор — окислитель, применяющийся во многих промышленных процессах, и производственные отравления им нередки. Во время Первой мировой войны хлор использовался в качестве боевого отравляющего вещества как французскими, так и немецкими войсками (гл. 126). В домашних условиях газообразная форма хлора обычно не используется,

тем не менее бытовые отравления хлором достаточно распространены. Так, газообразный хлор образуется при добавлении кислоты к бытовым отбеливателям, выделяется из старых таблеток для хлорирования воды при разрушении их активного начала — гипохлорита кальция $Ca(OCl)_2$ или трихлоризоциановой кислоты. Запах хлора ощущается уже при малых концентрациях, но до появления признаков отравления не так просто определить, когда допустимая концентрация переходит в токсическую. Из-за не очень высокой растворимости хлора первые симптомы даже при значительной дозе выражены слабо, и только через некоторое время, обычно через несколько часов, развиваются симптомы отравления. Растворение хлора в жидкости дыхательных путей и альвеол приводит к образованию соляной (HCl) и хлорноватистой (HClO) кислот; последняя быстро расщепляется на HCl и чрезвычайно активный атомарный кислород (O). Последний вызывает повреждение легочной ткани, запуская свободнорадикальный каскад реакций перекисного окисления.

Контакт с сероводородом (H_2S) чаще всего возникает у работников нефтегазовой промышленности или при переработке бытовых отходов, но отравления встречаются и у работников, занятых в производстве асфальта, синтетического каучука и нейлона, реже — у персонала больниц при попытке прочистить раковины, засоренные гипсом. Сероводород подавляет работу дыхательной цепи митохондрий аналогично цианиду (гл. 121).

Сероводород имеет характерный запах тухлых яиц, который помогает обнаружить его присутствие, хотя свойственен и некоторым другим веществам. Хотя порог распознавания по запаху очень низок (несколько микрограммов на кубический метр), привыкание происходит быстро, и человек может неверно оценить степень воздействия и связанный с ней риск.

Газы с низкой растворимостью в воде

Во время Первой мировой войны в качестве оружия массового поражения использовался фосген, ставший причиной очень многих человеческих жертв (гл. 126). В настоящее время фосген используется при синтезе органических соединений, таких как изоцианаты, и иногда приводит к отравлениям. Контакт с фосгеном сначала может вызвать незначительные клинические проявления, но при увеличении дозы возникает острое раздражение слизистой. Из-за свойственного фосгену приятного запаха свежего сена у человека может возникнуть желание вдыхать газ глубже и дольше вместо того, чтобы, напротив, быстро прекратить контакт с ним. В результате через некоторое время может развиться синдром острого повреждения легких.

Газы-окислители

Отравления кислородом на производстве встречаются редко, но, как ни странно, распространены среди госпитализированных больных.

Чаще всего возникают повреждения легких, хотя токсическое действие кислород оказывает также на ЦНС и сетчатку. Человек может дышать 100% кислородом при атмосферном давлении без выраженного поражения легких до 48 ч. При более длительном контакте развивается синдром острого повреждения легких с последующим пневмосклерозом.

Из множества оксидов азота наибольшее значение с токсикологической точки зрения имеют стабильные свободные радикалы: двуокись азота (NO_2) и окись азота (NO), а также четырехокись азота (N_2O_4), триокись азота (N_2O_3) и закись азота (N_2O). Опасность отравления двуокисью азота возникает при работе машин для очистки льда, использующих пропан, на крытых катках с плохой вентиляцией. Двуокись азота является также причиной болезни заготовителей силоса, так как образуется при его созревании. Все эти оксиды азота способны непосредственно реагировать с липидами клеточных мембран, но обычно они образуют высоко реакционноспособные промежуточные молекулы или радикалы, например пероксинитрит (ONOO), которые и вызывают поражение легких. Кроме того, при растворении оксидов азота в жидкости дыхательных путей и альвеол образуются азотная кислота и NO, что приводит к характерному для действия кислот повреждению ткани.

Озон образуется из кислорода под действием ультрафиолетового излучения, благодаря чему снижается интенсивность солнечного излучения, достигающего поверхности Земли. С другой стороны, озон — один из основных компонентов фотохимического смога, вызывающего хронические заболевания легких. Озон вырабатывается в больших количествах при электросварке и работе высоковольтного оборудования, в меньших — при работе фотокопировальных машин и лазерных принтеров. Причина токсического действия озона на клетки легких — его высокая реакционная способность по отношению к ненасыщенным жирным кислотам и аминокислотам, содержащим сульфгидрильную группу. Свободнорадикальное повреждение липидов клеточных мембран запускает каскад воспалительных реакций с последующим привлечением клеток воспаления.

Другие раздражающие газы

Метилизоцианат содержит реакционную изоцианатную группу N=C=O. К другим веществам из этого ряда относятся толуилендиизоцианаты и дифенилметандиизоцианат — важные реагенты, используемые в производстве полимерных материалов. В 1984 г. в индийском городе Бхопале произошел выброс метилизоцианата, вызвавший немедленное и долгосрочное поражение системы дыхания примерно у 200 000 жителей, из которых около 2500 человек умерли. У больных наблюдались клинические и рентгенологические признаки синдрома острого повреждения легких.

Газовая смесь, состоящая из хлорацетофенона (CN) и ортохлорбензальмалононитрила (CS) («мейс»), раньше применялась в качестве полицейского средства при уличных беспорядках. При небольшой степени контакта пострадавшие испытывают раздражение глаз и слезотечение, поэтому эту смесь часто называют слезоточивым газом. Как правило, эффект газа полностью проходит уже через 30 мин, но у некоторых людей могут возникнуть долговременные нарушения дыхания (см. ниже, «Бронхиальная астма и синдром реактивной дисфункции бронхов»). Применение слезоточивого газа в ограниченном пространстве или с близкого расстояния, а также воздействие им на человека во время физической нагрузки может привести к выраженному токсическому действию на глаза, химическим ожогам кожи, ларингоспазму, синдрому острого повреждения легких и к смерти. Из-за этого в настоящее время хлорацетофенон и *о*-хлорбензальмалононитрил как полицейские средства не применяются, вместо них используют экстракт красного жгучего перца («перцовые баллончики», «перечный мейс»).

Некоторые соединения металлов, попадая в организм вместе с вдыхаемым воздухом, вызывают такие же симптомы, как и раздражающие газы. Токсическое действие на легкие оказывают хлорид цинка $ZnCl_2$, окись кадмия CdO, карбонил никеля $Ni(CO)_4$ и металлическая ртуть. Вызванный металлами пневмонит можно отличить от синдрома острого повреждения легких, обусловленного действием других ксенобиотиков, только на основании анамнеза или повышенного содержания металлов в сыворотке или моче. В частности, такой пневмонит необходимо дифференцировать от литейной лихорадки, более распространенного и менее тяжелого по последствиям заболевания.

Лечение

Поддерживающая терапия

Прежде всего необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей, подавить образование мокроты и жидкости в альвеолах и поддерживать нормальную оксигенацию крови. При необходимости назначают кислород, бронходилататоры или отсасывают содержимое дыхательных путей. Глюкокортикоиды, подавляющие воспалительную реакцию, часто улучшают косвенные показатели повреждения легких (например, содержание кислорода в крови). Однако на прогноз при РДСВ они влияют мало, да и чисто теоретически нет особых причин ожидать, что применение глюкокортикоидов, как и других противовоспалительных средств, может дать выраженный эффект в большинстве случаев отравления раздражающими газами. Тем не менее во многих исследованиях показаны некоторые полезные эффекты этих препаратов и низкий риск их применения, так что использование глюкокортикоидов, основанное главным образом на опыте врача, по-прежнему является общепринятым.

При синдроме острого повреждения легких различной этиологии пытались применять разные способы ИВЛ (ИВЛ с ПДКВ, в положении на животе и с обратным соотношением длительности вдоха и выдоха). Все они позволяли повысить оксигенацию крови, но это не всегда сочеталось с улучшением исхода заболевания. Уменьшение дыхательного объема до 6 мл/кг (вместо стандартного объема 12 мл/кг) и поддержание давления плато в дыхательных путях на уровне 30 см вод. ст. позволяет снизить воспалительную реакцию, сократить длительность ИВЛ и уменьшить смертность.

Нейтрализация кислот и оснований

Опыт показывает, что при отравлении раздражающими газами, вызывающими образование кислоты, полезна ингаляция 2% распыленного раствора бикарбоната натрия. Впрочем, в основном эти случаи связаны с отравлением хлором, когда большинство пострадавших получали и другое симптоматическое лечение. Для изготовления раствора 1 мл 7,5% или 8,4% бикарбоната натрия добавляют к 3 мл стерильной воды (получается приблизительно 2% раствор). Эффективность каких-либо кислот для нейтрализации щелочных раздражающих веществ, например аммиака, не установлена, и их применять не следует.

Антиоксиданты

К антиоксидантам относят восстановители (например, аскорбиновую кислоту, ацетилцистеин), вещества, нейтрализующие свободные радикалы (например, витамин Е), и ферменты (например, супероксиддисмутазу). Теоретически применение антиоксидантов для подавления окислительных процессов в ткани легких кажется логичным, однако имеющиеся данные пока свидетельствуют о незначительной эффективности такого лечения.

Новые методы

Частичная жидкостная вентиляция легких

Метод основан на введении в легкие растворов перфторуглеродов. Эти вещества химически инертны, обладают высоким сродством к кислороду, а их растворы характеризуются низким поверхностным натяжением. При лечении этим методом больных с РДСВ нехимической этиологии показано, что слущивающиеся клетки легкого эффективно вымываются из бронхиального и альвеолярного пространства; значит, теоретически могут удаляться и сохраняющиеся в этих клетках молекулы ксенобиотика. Перфторуглероды увеличивают насыщение крови кислородом и, возможно, обладают противовоспалительным действием. Так, в опытах на животных при применении жидкостной вентиляции перфторуглеродами уменьшалось повреждение легких, вызванное окислительными реакциями.

Экзогенный сурфактант

Результаты нескольких ранних экспериментальных и клинических исследований свидетельствовали об эффективности и безопасности применения экзогенного сурфактанта при РДСВ. Однако при проведении широкомасштабных клинических испытаний этот факт подтвердить не удалось: выживаемость в группе больных, получавших сурфактант, не увеличивается.

ДРУГИЕ КСЕНОБИОТИКИ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ

Неорганическая пыль

Пыль — взвесь твердых частиц в газовой среде — распространенный вредный фактор производства и важная причина острых поражений легких. Для того чтобы достигнуть альвеол, частицы должны быть достаточно малыми (обычно менее 10 мкм) и иметь соответствующие аэродинамические свойства. Группу заболеваний, вызванных вдыханием кристаллического кремнезема SiO_2 (кварцевого песка), объединяют под названием «силикоз». Чаще всего силикоз возникает у людей, чья работа связана с добычей, измельчением и использованием твердых кремниевых пород, — в шахтах, каменоломнях, у пескоструйщиков и т. д. Обычно силикоз является хроническим, но при интенсивном контакте с вредным фактором в течение нескольких недель может возникнуть и острая форма, способная привести к смерти в течение 2 лет. Характерны одышка, легочное сердце, рестриктивные нарушения и типичные рентгенологические признаки. Применяют симптоматическое лечение и глюкокортикоиды.

Силикаты — сочетание кремнезема с другими минералами; самые важные из них — асбест и тальк (силикат магния $(Mg_3SiO_4)O_{10}(OH)_2$). Из-за случаев тяжелого поражения легких использование талька в домашних условиях за последние два десятилетия уменьшилось, но он по-прежнему широко применяется в промышленности.

Органическая пыль

Вдыхание пыли, состоящей из хлопковых и сходных с ними натуральных волокон, происходит обычно во время процесса очистки волокон и приводит к биссинозу. После 3—4 ч такого контакта возникают чувство стеснения в груди, одышка и лихорадка. Часто эти симптомы проходят в течение недели, но возобновляются после выходных дней.

Экзогенный аллергический альвеолит

Экзогенный аллергический альвеолит возникает при действии частиц органической пыли самого разного происхождения. Некоторые его варианты имеют собственные названия, связанные с профессиональной

деятельностью больного. Например, при работе с сахарным тростником возникает багассоз (от «bagasse» — выжимки сахарного тростника или свеклы), а «легкое фермера» связано с работой с заплесневелым сеном. На самом деле оба эти синдрома вызываются термофильными актиномицетами. Вызывающий поражение аллерген попадает в паренхиму легочной ткани и вызывает аллергическую реакцию замедленного типа. Клиническая картина включает лихорадку, озноб и одышку, начинающиеся через 4—8 ч после контакта с аллергеном. При рентгенографии грудной клетки патология обычно не выявляется; иногда обнаруживаются диффузные или мелкоочаговые затемнения. При прогрессировании заболевания развиваются рестриктивные нарушения и возникает рентгенологическая картина сотового легкого. Лечение заключается в устранении контакта с аллергеном и применении глюкокортикоидов.

Литейная и полимерная лихорадка

Литейная лихорадка — рецидивирующий гриппоподобный синдром, возникающий через несколько часов после контакта с парами оксидов металлов, образующихся при сварке, гальванизации металлических изделий и плавке. Большинство проявлений литейной лихорадки сходны с симптомами, вызываемыми другими раздражающими веществами (одышка, кашель, боль в груди); характерной особенностью является высокая температура — 38—39°С. Больные жалуются также на головную боль, металлический привкус во рту, миалгию и озноб. Непосредственного токсического действия на легочную ткань, вероятно, оксиды металлов не оказывают, и при рентгенографии грудной клетки не выявляется никакой патологии. Однако, как отмечено выше, контакт с парами некоторых соединений металлов, таких как окись кадмия или производные цинка, может привести к токсическому поражению легочной паренхимы. Лечение симптоматическое, применяются анальгетики и жаропонижающие.

Очень похожий синдром наблюдается у людей, дышавших парами продуктов пиролиза фторсодержащих полимеров (например, тефлона). Он получил соответствующее название — полимерная лихорадка.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И СИНДРОМ РЕАКТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ БРОНХОВ

Бронхиальная астма — заболевание, характеризующееся периодическим возникновением одышки, кашля, боли или чувства стеснения в груди, сухих свистящих хрипов при аускультации и удлинением выдоха. Приступ обычно провоцируется ксенобиотиком или каким-либо физическим фактором и при соответствующем лечении прекращается через несколько часов. В основе развития приступа в большинстве случаев лежит аллергическая реакция. Под действием аллергена происхо-

дит выброс медиаторов воспаления, что приводит к сокращению гладких мышц бронхиол и воспалению. Между контактом с сенсибилизирующим веществом и первым приступом имеется латентный период в несколько недель или месяцев, но последующие приступы возникают сразу после каждого нового контакта. Выявлено уже более 250 сенсибилизирующих веществ. Для купирования приступов применяют бронходилататоры и глюкокортикоиды. Часто больному бывает нужно сменить место работы.

Контакт с раздражающим газом может привести к развитию стойкого астматического состояния, называемого синдромом реактивной дисфункции бронхов. Этот синдром может вызываться практически любым из известных раздражающих веществ; те из них, воздействие которых пока еще не установлено, возможно, просто не были распознаны как причина синдрома. Далеко не все провоцирующие данный синдром вещества способны вызвать также аллергические реакции. Соответственно у таких больных реже, чем при профессиональной бронхиальной астме, встречаются атопические проявления. Для лечения применяют прежде всего глюкокортикоиды.

Глава 120

Окись углерода (угарный газ)

Историческая справка. Эпидемиология

Окись углерода (CO) — ведущая причина отравлений и вызванных ими смертей в США. Даже если отбросить пожары, то ежегодно на долю этого отравления приходится более 2000 смертей (обычно — самоубийств). Окись углерода вносит значительный вклад в 5613 ежегодных смертей от вдыхания дыма. В 2001—2003 гг. 15 200 человек ежегодно госпитализировались в реанимационные отделения по поводу не связанных с пожарами несмертельных и неумышленных отравлений CO; более половины случаев были связаны с неисправностью печных вытяжек. Почти у половины больных после острого отравления CO развиваются отсроченные психические нарушения.

Частые источники отравления окисью углерода перечислены в табл. 120.1.

Химические свойства

Плотность окиси углерода равна 0,968 от плотности воздуха. Этот газ легко проникает в кровь, где находится преимущественно в виде со-

Таблица 120.1. Возможные источники отравления окисью углерода

Автомобили
Газовые водонагреватели
Газовые печи
Газовые плиты и духовки
Гриль на древесном угле
Консервированная кровь
Машины для заливки льда
Метиленхлорид
Моторные лодки
Наркозные аппараты, в которых используется реверсивный контур с абсорбентами
Обжаривание кофейных зерен
Оборудование, работающее на бензине (например, генераторы)
Печи и светильники
Погрузчики, работающие на пропане
Пожары на угольных шахтах
Топливные гранулы при хранении

единения с гемоглобином — карбоксигемоглобина. Зная концентрацию CO в воздухе, концентрацию карбоксигемоглобина можно примерно рассчитать по формуле: HbCO (%) = 100/[1 + 643/CO (мг/м^3)]. Сродство гемоглобина к окиси углерода в 200—250 раз выше, чем к кислороду. Поэтому бóльшая часть CO содержится в крови и лишь 15% в тканях (в основном в соединении с миоглобином). Элиминация CO зависит от pO_2. В опытах на добровольцах при дыхании воздухом и чистым кислородом она занимала соответственно 249—320 и 47—80 мин.

CO выделяется при распаде метиленхлорида в печени, при этом ее концентрация достигает максимума через 8 ч и более после отравления.

Патофизиология

Основной механизм действия окиси углерода — нарушение способности гемоглобина связывать кислород. Поэтому даже при нормальном pO_2 содержание кислорода в артериальной крови значительно снижено (гл. 22). Ситуация усугубляется тем, что CO сдвигает влево кривую диссоциации оксигемоглобина, уменьшая отдачу кислорода тканям. Токсичность окиси углерода связана с образованием не только карбоксигемоглобина, но и карбоксимиоглобина. Есть данные, что CO напрямую нарушает клеточное дыхание, ингибируя цитохром-с-оксидазу митохондрий. Наконец, сложная последовательность реакций вызывает отсроченное развитие перекисного окисления липидов в головном мозге. В опытах на животных показано, что этот процесс сопровождается нарушением когнитивных функций.

Клиническая картина

Острое отравление

Первые симптомы отравления CO (головная боль, дурнота, тошнота) неспецифичны, их часто принимают за начало вирусной инфекции (табл. 120.2). Поскольку большинство отравлений происходит зимой, их симптомы порой ошибочно приписывают гриппу. При продолжающемся отравлении появляются признаки ишемии миокарда. Описано развитие инфаркта миокарда, угрожающих жизни аритмий и остановки кровообращения. Основной причиной смерти при остром отравлении CO служат желудочковые аритмии, по-видимому, вызванные главным образом нарушениями клеточного дыхания.

ЦНС наиболее чувствительна к отравлению CO. При остром отравлении повышение концентрации карбоксигемоглобина уже до 15—20% вызывает у здоровых людей головную боль, дурноту и атаксию; продолжающееся воздействие CO вызывает обморок, эпилептические припадки или кому. КТ головного мозга уже в первые сутки отравления может выявить очаги разрежения в центральном белом веществе и бледном шаре (рис. 120.1).

Тканевая гипоксия приводит к метаболическому ацидозу с высоким уровнем лактата. Вишнево-красный оттенок кожи, вызванный сочетанием тканевой гипоксии и дилатации сосудов, характерен лишь для тя-

Таблица 120.2. Клиническая картина отравления окисью углерода

Головная боль
Тошнота
Дурнота
Слабость
Боль в груди
Одышка
Нечеткость зрения
Рвота
Атаксия
Спутанность сознания
Обморок
Аритмии
Ишемия миокарда
Тахипноэ

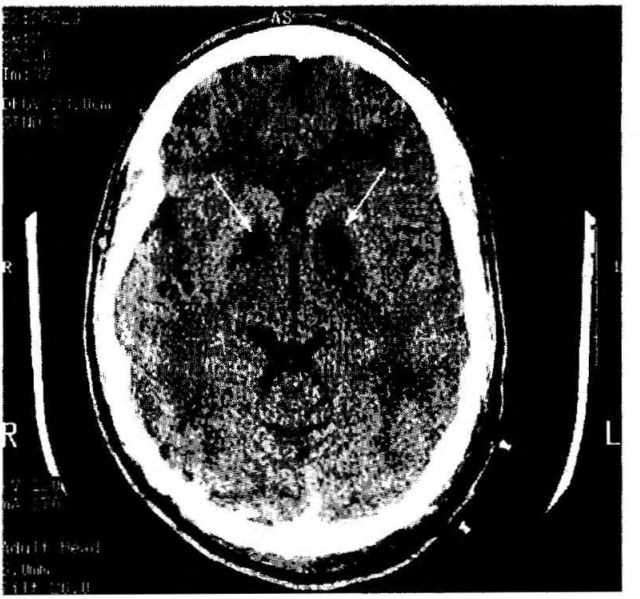


Рисунок 120.1. Двустороннее поражение бледного шара в виде зон просветления на КТ у больного, перенесшего тяжелое отравление CO. Публикуется с разрешения New York City Poison Center Fellowship in Medical Toxicology.

желых отравлений (2—3% случаев, по данным одного из центров гипербарической оксигенации). Еще один классический, но редкий симптом тяжелого отравления — появление пузырей на коже.

Отсроченные психические нарушения

Эти нарушения характерны для больных с острым отравлением, приведшим к потере сознания. Они развиваются после светлого промежутка в 2—40 сут и могут проявляться деменцией, амнезией, психозом, паркинсонизмом, параличами, хореей, корковой слепотой, апраксией, агнозией, полинейропатией и нарушением тазовых функций. Это осложнение более характерно для больных старше 30 лет.

Диагностика

Основной лабораторный метод при подозрении на отравление CO — определение концентрации карбоксигемоглобина. В норме она не превышает 5%. Близкие к верхней границе нормы цифры наблюдаются у новорожденных и больных гемолитическими анемиями, так как CO образуется при превращении протопорфирина в билирубин. У людей, выкуривающих ежедневно 1 пачку сигарет, концентрация карбоксигемоглобина может доходить до 10% (в среднем — 6%). Повышенное содержание карбоксигемоглобина подтверждает контакт с угарным газом, но сами цифры слабо связаны с тяжестью отравления и прогнозом. На показания пульс-оксиметра при отравлении CO полагаться нельзя, поскольку он не отличает оксигемоглобин от карбоксигемоглобина (гл. 20).

Тяжелые отравления могут потребовать дополнительного обследования. Исследование газов артериальной или венозной крови и уровня лактата позволяют выявить метаболический ацидоз, более надежный показатель тяжести состояния, чем содержание карбоксигемоглобина. Регистрация ЭКГ в 12 отведениях с последующим мониторингом нужны для выявления ишемии и аритмий и показаны всем больным с тяжелым отравлением, а также при жалобах со стороны сердца (особенно при ишемической болезни сердца в анамнезе). Небольшое повышение активности КФК (в одном исследовании, включавшем 65 больных — от 20 до 1315 МЕ/л) наблюдается довольно часто, прежде всего за счет рабдомиолиза. В то же время отравление CO может привести к инфаркту миокарда даже у больных без ишемической болезни сердца. Поэтому повышение уровня тропонина может говорить о диффузном, а не об очаговом некрозе миокарда.

Психоневрологическое обследование

Тяжесть неврологических нарушений при отравлении CO оценивают различными методами. Самым простым служит обычное неврологическое исследование с экспресс-оценкой психического статуса. Существуют более чувствительные тесты оценки психического статуса, адап-

тированные для отравления СО. Несмотря на недостатки, во многих исследованиях они используются в качестве эталона.

КТ и МРТ

Изменения на КТ головного мозга выявляются уже в первые 12 ч после острого отравления СО с потерей сознания. Чаще всего обнаруживаются симметричные зоны разрежения в области бледного шара, скорлупы и хвостатого ядра. Изменения на КТ в области бледного шара и подкоркового белого вещества в первые сутки после отравления прогностически неблагоприятны; напротив, нормальная картина обещает благополучный исход. Поражение базальных ядер при отравлении СО лучше выявляется при МРТ. Поскольку ведение больных не зависит от найденных изменений, к КТ и МРТ есть смысл прибегать при сомнениях в диагнозе или при неэффективности лечения.

Лечение

Основной целью лечения является обеспечение газообмена. При первой же возможности больного переводят на дыхание 100% кислородом через маску с нереверсивным клапаном или эндотрахеальную трубку. Это позволяет повысить содержание в крови растворенного кислорода и ускорить диссоциацию карбоксигемоглобина. При быстром начале оксигенации и госпитализации в БИТ смертность от тяжелых отравлений составляет 1—30%. Все больные требуют мониторинга ЭКГ и обеспечения венозного доступа. При артериальной гипотонии проводят инфузионную терапию; при снижении сократимости миокарда добавляют инотропные средства. Больным с угрожающими жизни аритмиями проводят стандартные реанимационные мероприятия. При угнетении сознания необходимо срочно исследовать уровень глюкозы в крови.

Гипербарическая оксигенация

Это основной метод лечения при тяжелых отравлениях СО. Если дыхание 100% кислородом при обычных условиях сокращает $T_{1/2}$ карбоксигемоглобина примерно до 40 мин, то при давлении 2,5 атм он падает до 20 мин. Однако гипербарическая оксигенация позволяет не только ускорить удаление карбоксигемоглобина. Она повышает содержание растворенного в крови кислорода примерно в 10 раз, что полностью обеспечивает его доставку тканям, а также, по данным опытов на животных, предотвращает перекисное окисление липидов в головном мозге. Хотя практические результаты не столь убедительны, как экспериментальные данные, гипербарическая оксигенация считается эффективным и практически безопасным методом лечения (гл. А34).

Показания к гипербарической оксигенации

Показания к проведению гипербарической оксигенации при отравлении СО (табл. 120.3) требуют проверки в проспективных исследованиях.

Таблица 120.3. Показания к гипербарической оксигенации при отравлении окисью углерода

Обморок
Кома
Эпилептические припадки
Спутанность сознания и психические нарушения
Уровень карбоксигемоглобина > 25%
Мозжечковые нарушения
Признаки гипоксии плода у беременной

Наибольшую пользу можно ожидать при высоком риске стойких и отсроченных неврологических нарушений (например, при обмороках в анамнезе, коме и длительном воздействии окиси углерода). О степени риска можно косвенно судить по тяжести метаболического ацидоза. Недавнее проспективное клиническое исследование показало, что предвестником развития психических нарушений при отравлении CO может служить мозжечковая симптоматика. Поэтому нарушения пальце-носовой и пяточно-коленной проб, адиадохокинез и атаксия должны считаться показаниями к гипербарической оксигенации. При легких неврологических нарушениях (например, головной боли) можно ограничиться несколькими часами дыхания 100% кислородом через маску с нереверсивным клапаном до полного разрешения симптоматики. Если же симптомы сохраняются, гипербарическую оксигенацию не стоит откладывать, так как в поздние сроки ее эффективность падает.

Отсроченная гипербарическая оксигенация

Оптимальное время проведения гипербарической оксигенации при отравлении CO неизвестно. В первые 6 ч она, по-видимому, позволяет практически полностью избежать неврологических нарушений, в то время как в более поздние сроки частота отсроченных осложнений и смерти возрастает с 14 до 30%. Но и в этом случае отказываться от гипербарической оксигенации не стоит. В последнем рандомизированном клиническом испытании она приносила пользу в течение первых суток после отравления, причем 38% больных — после 6 ч. Представляется разумным проводить гипербарическую оксигенацию всем больным с клинически выраженным отравлением CO, если с его момента прошло не более суток.

Повторная гипербарическая оксигенация

Недавнее рандомизированное испытание показало, что проведение трех сеансов гипербарической оксигенации в первые сутки после отравления снижает риск когнитивных нарушений, хотя в этом испытании не было групп больных, которым проводилось бы меньшее число

сеансов. Некоторые авторы считают повторные сеансы терапии показанными, если неврологические осложнения (особенно кома) сохранились после первого сеанса. Однако рекомендовать это всем больным можно будет лишь после проведения проспективных исследований.

Ведение беременных

Отравление CO у беременных лечить особенно тяжело, поскольку вред плоду может принести не только само отравление, но и его терапия. Описанные случаи тяжелого отравления CO во время беременности сопровождались высоким риском энцефалопатии и мертворождения. Исходя из опытов на животных, было принято считать, что фетальный гемоглобин (HbF) обладает высоким сродством к CO. Однако у людей в опытах in vitro его сродство к CO было на 20% ниже, чем у обычного гемоглобина (HbA). Большее значение имеет быстрое падение содержания кислорода в крови плода, развивающееся за считанные минуты. Именно это падение, а не содержание в крови плода карбоксигемоглобина, является основной причиной осложнений.

Поскольку содержание карбоксигемоглобина в крови матери не отражает риск гибели плода, врач должен сосредоточить свое внимание на признаках отравления у матери. По данным многочисленных сообщений, при сохраненном сознании и отсутствии психических нарушений исход беременности обычно благоприятен.

Тяжелые отравления CO у беременных лечить гораздо сложнее. Показано дыхание 100% кислородом через маску до полного исчезновения симптоматики. Некоторые авторы рекомендуют еще более длительное лечение. Большой накопленный опыт применения гипербарической оксигенации говорит о ее безопасности для беременных. Неясно, однако, при каком содержании карбоксигемоглобина в крови эту терапию следует проводить. Многие считают, что в связи с риском гипоксии плода гипербарическую оксигенацию у беременных надо начинать при более низких значениях этой концентрации. Описанные выше симптомы у матери служат несомненным показанием к началу лечения. Дополнительными показаниями служат симптомы гипоксии плода (например, тахикардия).

Глава А34

Гипербарическая оксигенация



Гипербарическая оксигенация представляет собой дыхание 100% кислородом при повышенном давлении. Лечение проводится в одноместных или многоместных (обычно на 2—14 человек) барокамерах. В зависимости от показаний сеанс длится 2—8 ч при давлении 2—3 атм. Во время сеанса paO_2 обычно поднимается выше 2000 мм рт. ст.

Терапевтическое действие гипербарической оксигенации основывается на повышении как общего давления, так и pO_2. Повышение общего давления уменьшает объем газа, что снижает риск осложнений, вызванных появлением в крови его пузырьков (например, воздушной эмболии и декомпрессионной болезни). Что же касается повышения pO_2, то, поскольку в обычных условиях гемоглобин в легких практически полностью насыщается кислородом, основное действие гипербарической оксигенации состоит в повышении содержания физически растворенного в плазме кислорода. С повышением давления на 1 атм оно увеличивается на 2,2 об% (гл. 22).

Дыхание кислородом при давлении 2,8—3,0 атм временно подавляет адгезию активированных нейтрофилов, опосредуемую β_2-интегринами. По-видимому, этот эффект обусловлен повышением выработки в клетках окиси азота (NO): показано, что при дыхании 100% кислородом содержание NO в выдыхаемом воздухе возрастает примерно на 38% по сравнению с обычными условиями. Это свойство гипербарической оксигенации уменьшает тяжесть декомпрессионной болезни, реперфузионных повреждений головного мозга, мышц и кишечника, а также энцефалопатии при отравлении CO и дымового повреждения легких.

Кислород в высокой концентрации при некоторых отравлениях можно рассматривать как антидот. В этом качестве гипербарическая оксигенация чаще всего используется при отравлении окисью углерода, но есть опыт ее применения при отравлениях цианидами, сероводородом и четыреххлористым углеродом, а также при метгемоглобинемии, устойчивой к лечению метиленовым синим.

Применение при отравлении окисью углерода

Основной метод лечения отравления CO — ингаляция кислорода. Она обеспечивает дополнительную оксигенацию тканей и ускоряет диссоциацию карбоксигемоглобина. Гипербарическая оксигенация дополнительно усиливает этот процесс и способствует восстановлению митохондриального дыхания.

Отсроченные психические нарушения — частое осложнение отравления CO. У 23—46% больных через 1—7 нед после отравления появляются нарушения сосредоточения и запоминания, деменция, амнезия, депрессия, ригидность по типу зубчатого колеса. При обследовании обнаруживаются признаки острого поражения сосудов и нарушение соответствия мозгового кровотока потребности нейронов в кислороде. Эти изменения вызывают адгезию и активацию нейтрофилов с последующим запуском цепи реакций, приводящих в итоге к отсроченным психическим нарушениям (рис. А34.1).

Гипербарическая оксигенация способна обрывать эту последовательность событий. В опытах на животных она ускоряла восстановление гемодинамики, снижала летальность и риск психических нарушений.

Клинические данные

Хотя опыты на животных говорят в пользу гипербарической оксигенации, результаты ее применения у человека не столь однозначны. Многие из исследований, не показавших ее эффективность, страдали методическими ошибками, но были они и в исследованиях, давших противоположные результаты. Таким образом, применение гипербарической оксигенации при остром отравлении CO еще требует клинических испытаний.

Оптимальная продолжительность, число сеансов гипербарической оксигенации, давление в барокамере и момент времени, до которого этот метод лечения имеет смысл применять, пока не ясны. В рандомизированных испытаниях больных начинали лечить как можно раньше, поскольку из предыдущих исследований вытекало, что это нужно делать в первые 6 ч после отравления. У отдельных больных, однако, этот метод приносил пользу и в более поздние сроки. Показания к гипербарической оксигенации при отравлении CO подробно рассматриваются в гл. 120 (табл. 120.3).

Применение при отравлении метиленхлоридом

Метиленхлорид CH_2Cl_2 (органический растворитель, используемый для смывания красок, обезжиривания, в пищевой промышленности, производстве пластмасс, фотопленок) легко проникает в организм через кожу и дыхательные пути и метаболизируется микросомальными ферментами печени с выделением CO. Этот процесс идет медленно, концентрация карбоксигемоглобина достигает максимума (10—50%) лишь через 8 ч и более после отравления. Клиническая картина напоминает острое отравление CO; неврологическая симптоматика может вызываться как гипоксией, так и прямым действием метиленхлорида на ЦНС. Описан хороший эффект гипербарической оксигенации.

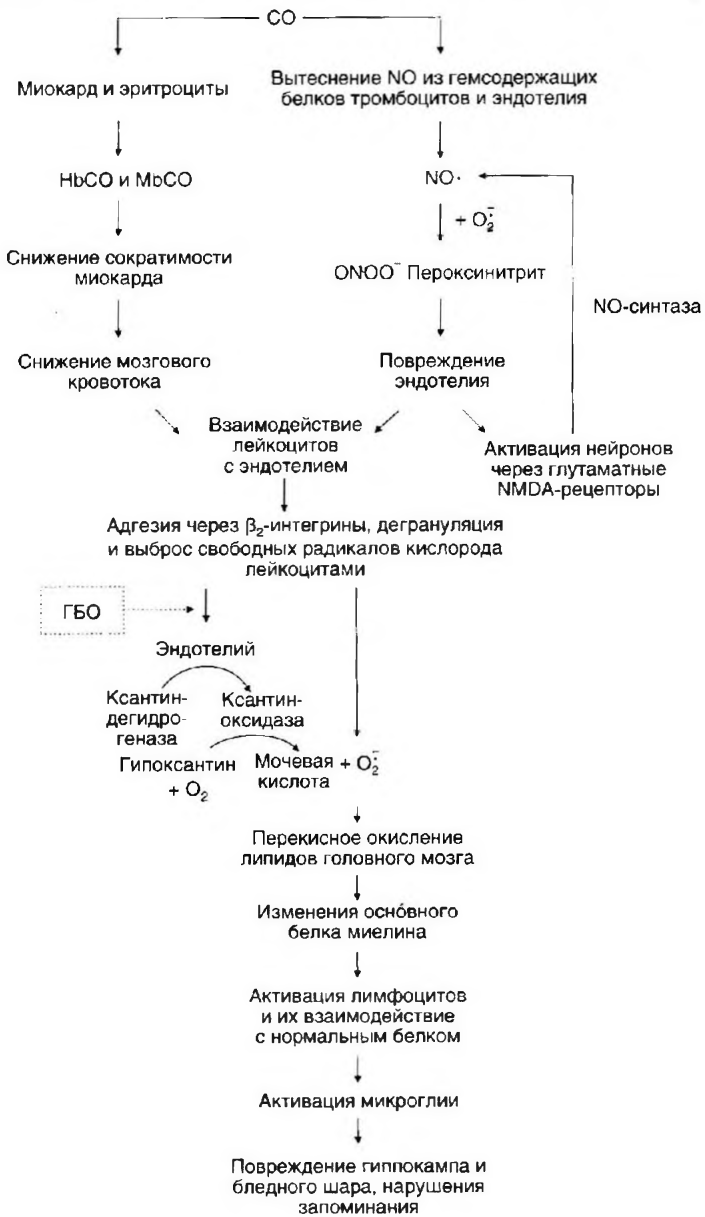


Рисунок А34.1. Патогенез отсроченных психических нарушений при экспериментальном отравлении окисью углерода у крыс. ГБО — гипербарическая оксигенация; HbCO — карбоксигемоглобин; MbCO — карбоксимиоглобин; NO· — радикал окиси азота.

Применение при сочетанном отравлении окисью углерода и синильной кислотой

Одновременное отравление синильной кислотой и CO случается при вдыхании дыма. В экспериментах между этими веществами наблюдался синергизм. В опытах на животных дыхание 100% кислородом снижало токсичность цианидов даже при обычном давлении. Действие гипербарической оксигенации может объясняться как прямым уменьшением токсичности, так и усилением действия антидотов. В одном из исследований 4 из 5 больных с сочетанным отравлением при вдыхании дыма выжили без видимых последствий при сочетании гипербарической оксигенации с назначением нитрита натрия и тиосульфата натрия.

Применение при отравлении сероводородом

Сероводород нарушает окислительное фосфорилирование, ингибируя цитохром-с-оксидазу. Он сходен с цианидами по механизму токсичности, но легче вытесняется кислородом. У животных гипербарическая оксигенация снижала летальность в большей степени, чем нитрит натрия. В некоторых случаях она помогала даже спустя 10 ч и более после отравления. Поэтому, несмотря на отсутствие убедительных доказательств, гипербарическая оксигенация показана в случаях, когда другие средства не помогают.

Применение при отравлении четыреххлористым углеродом

В опытах на животных гипербарическая оксигенация уменьшала гепатотоксичность четыреххлористого углерода (CCl_4); описаны и случаи выздоровления больных при отравлении смертельными дозами этого вещества. Предполагают, что гипербарическая оксигенация ингибирует микросомальные ферменты печени, метаболизирующие CCl_4 с образованием гепатотоксичных свободных радикалов.

Меры предосторожности

Центры гипербарической оксигенации обычно обладают хорошей реанимационной службой. План лечения начинает составляться еще до помещения больного в барокамеру, на этапе оказания неотложной помощи. Помимо получения согласия больного следует проверить состояние сосудистых и мочевых катетеров, назогастральных зондов, перекрыть все неиспользуемые венозные катетеры, дренажи плевральной полости оборудовать односторонними клапанами Геймлиха, воздух в манжетках эндотрахеальных трубок заменить водой (чтобы избежать просачивания воздуха под повышенным давлением). При необходимости назначают транквилизаторы и миорелаксанты. Опыт показывает, что транспортировка не угрожает жизни больного. Больше внимания приходится уделять клаустрофобии, заложенности носа и заболеваниям среднего уха (например, отосклерозу).

Баротравма уха — самое частое осложнение гипербарической оксигенации. Давление в среднем ухе должно возрастать параллельно повышению давления в барокамере, в противном случае показан парацентез барабанной перепонки. В одном из исследований его частота составила около 4%. Токсичность кислорода может проявляться поражением ЦНС (эпилептические припадки), легких и глаз. Поскольку повышенная концентрация кислорода пожароопасна, следует обращать внимание на все возможные источники возгорания.

Глава 121

Цианиды и сероводород

ЦИАНИДЫ

Историческая справка

Синильная кислота была открыта в 1782 г. шведским химиком Карлом Вильгельмом Шееле, и именно с ней связывают его преждевременную смерть в 1786 г. В качестве химического оружия синильную кислоту рассматривал еще Наполеон III; в Первую мировую войну ее применяли на поле боя, а во Вторую мировую — в лагерях смерти под названием «Циклон Б».

Отравления цианидами обычно носят случайный характер. Часто жертвами становятся сотрудники лабораторий, работающие с этими веществами. Отравление возможно и при вдыхании дыма, так как цианиды выделяются при горении шерсти, шелка, резины и полиуретана.

Умышленные отравления цианидами могут быть массовыми. Коллективное отравление цианидом калия в Джонстауне в 1978 г. унесло более 900 жизней. В 1982 г. семь человек умерли от приема загрязненного цианидом парацетамола.

Источником отравления могут стать цианогенные соединения (например, ацетонитрил, акрилонитрил, пропионитрил). Ацетонитрил (C_2H_3N) и акрилонитрил (C_3H_3N) сами по себе не опасны, но при их метаболизме образуются цианиды. Цианогенные гликозиды содержатся во многих растениях (гл. 114). Применение нитропруссида натрия для снижения АД и посленагрузки сердца может вызвать ятрогенное отравление, поскольку при распаде каждой его молекулы образуется 5 ионов цианида.

Фармакокинетика

Цианиды могут попадать в организм через кожу, легкие, парентерально и при приеме внутрь. Токсическая доза зависит от агрегатного состояния (газ или соль), пути проникновения и длительности воздействия. Смертельная доза цианида калия для взрослых составляет около 200 мг. Вдыхание циановодорода в концентрации 110 мкг/мл в течение > 30 мин опасно для жизни, а концентрация около 270 мкг/мл вызывает мгновенную смерть.

Главный путь обезвреживания цианида — ферментативное превращение в выводимый с мочой малотоксичный тиоцианат. Эту реакцию катализируют два фермента: тиосульфатсульфидтрансфераза и 3-мер-

каптопируватсульфидтрансфераза. Менее значимые (< 15%) пути его метаболизма: соединение с цистеином, включение в метаболизм в качестве одноуглеродной группы и присоединение к гидроксикобаламину с образованием цианокобаламина.

Патофизиология

Цианиды ингибируют ряд ферментов, включая сукцинатдегидрогеназу, супероксиддисмутазу, карбоангидразу и цитохром-с-оксидазу. Последняя необходима для получения энергии аэробным путем (за счет окислительного фосфорилирования). Она входит в цепь транспорта электронов в митохондриях, которая направляет выделяющуюся при распаде глюкозы энергию на синтез АТФ. Ингибирование цитохром-с-оксидазы цианидами вызывает клеточную гипоксию (рис. 121.1). Из-за нарушения аэробного метаболизма развивается лактацидоз.

Цианиды обладают сильной нейротоксичностью, особенно сказывающейся на отделах мозга с большим сродством к ним или высокой метаболической активностью. Повреждение ЦНС происходит вследствие нарушенной утилизации кислорода, усиления свободнорадикального окисления и повышенного выделения возбуждающих медиаторов. Цианиды активируют глутаматные NMDA-рецепторы, что ведет к проникновению ионов Ca^{2+} в нейроны и гибели последних.

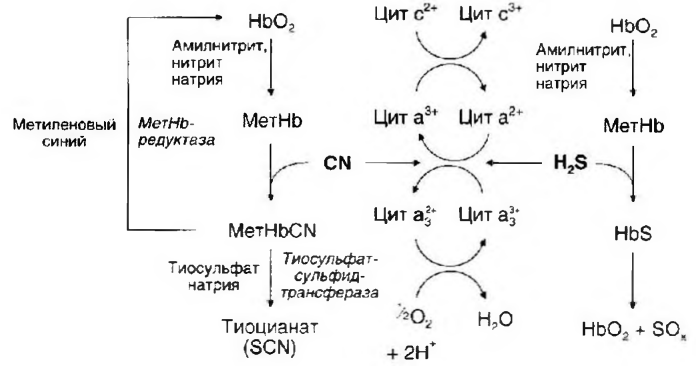


Рисунок 121.1. Превращения цианидов и сероводорода в организме. Цит — цитохром-с-оксидаза; МетHb — метгемоглобин; HbO_2 — оксигемоглобин; МетHbCN — цианметгемоглобин; HbS — сульфгемоглобин.

Клиническая картина

Острое отравление

Острое отравление цианидами лишено патогномоничных признаков. Оно проявляется нарушением функции органов, наиболее чувствительных к гипоксии, прежде всего — ЦНС и сердечно-сосудистой сис-

темы. При вдыхании циановодорода или введении цианидов в/в симптоматика развивается в первые секунды; при приеме внутрь неорганических цианидов она появляется в течение нескольких минут. При отравлении цианогенными веществами время появления симптоматики зависит от скорости биотрансформации и колеблется от 3 до 24 ч.

Неврологическая симптоматика типична для нарастающей гипоксии: головная боль, тревога, беспокойство, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, сонливость, эпилептические припадки, кома. Тахипноэ центрального происхождения сменяется брадипноэ. Брадикардия и повышение АД сменяются артериальной гипотонией и рефлекторной тахикардией; перед смертью ЧСС и АД всегда снижаются. При аутопсии выявляется картина сочетанного кардиогенного и некардиогенного отека легких.

Прием неорганических цианидов и цианогенных веществ внутрь может сопровождаться болью в животе, тошнотой и рвотой. Эти проявления вызываются геморрагическим гастритом вследствие разъедающего действия цианидов. Кожные проявления отравления разнообразны. Вишнево-красный цвет кожи традиционно связывают с повышенным содержанием в венозной крови кислорода, не используемого тканями. Несмотря на свое название, цианиды не вызывают цианоза.

Отсроченные осложнения острого отравления

После тяжелого отравления цианидами могут развиться типичные для паркинсонизма дистония, дизартрия, повышение мышечного тонуса и гипокинезия. Обычно паркинсонизм развивается в течение нескольких недель или месяцев, но первые его симптомы появляются сразу после отравления. КТ и МРТ неизменно выявляют признаки поражения базальных ядер (бледного шара, скорлупы) и гиппокампа.

Хроническое отравление

Хроническое отравление цианидами проявляется такими медленно развивающимися состояниями, как табачная амблиопия, тропическая атаксическая нейропатия и синдромом Лебера. Возможно и развитие гипотиреоза, поскольку тиоцианат конкурентно ингибирует захват йода щитовидной железой.

Диагностика

Из-за запаздывания лабораторной диагностики и неспецифичности клинических проявлений исходить следует из анамнеза и первых симптомов отравления. Заподозрить отравление цианидами помогает метаболический ацидоз с высоким уровнем лактата и большим анионным интервалом. Высокое насыщение венозной крови кислородом (обычно выше 90%) говорит о его сниженной утилизации тканями. В одном исследовании у небольшой группы больных с клинически запо-

дозренным отравлением цианидами уровень лактата выше 8 ммоль/л обладал чувствительностью 94%, специфичностью 70%, предсказательной ценностью положительного результата 64%, а отрицательного — 98% (критерием отравления была концентрация цианида в крови > 1,0 мкг/мл).

Определение концентрации цианида в крови подтверждает факт отравления, но ответ приходит слишком поздно для принятия решений. Обычно исследуется кровь или сыворотка; так как цианид захватывается эритроцитами, его концентрация в цельной крови превышает таковую в сыворотке вдвое. В норме концентрация цианида в крови у некурящих людей составляет 0,02—0,5 мкг/мл. При концентрации выше 2,5 мкг/мл развиваются кома и угнетение дыхания, а выше 3 мкг/мл — смерть.

Лечение

Начинают с обеспечения проходимости дыхательных путей и поддержания дыхания. Необходимо быстро наладить венозный доступ и сделать биохимический анализ крови (показатели функции почек, уровень глюкозы и электролитов). После этого больного переводят на дыхание 100% кислородом и как можно скорее вводят антидот, в состав которого входят нитрит и тиосульфат натрия и (или) гидроксикобаламин. При экспериментальном отравлении цианидами эти вещества помогают и по отдельности, но их сочетание более эффективно (гл. А35, А36 и А37). При ацидозе применяют бикарбонат натрия и ИВЛ. При артериальной гипотонии вводят солевые растворы и сосудосуживающие вещества.

Активированный уголь слабо связывает цианиды (35 мг на 1 г активированного угля), но в дозе 1 г/кг он способен адсорбировать несколько сотен миллиграммов цианида — смертельную дозу. Поскольку риск минимален, а возможная польза вполне ощутима, активированный уголь показан всем больным, у которых нет риска аспирации желудочного содержимого.

Больные, погибшие от отравления цианидами, могут быть донорами органов (сердца, печени, почек, поджелудочной железы, роговицы, кожи и костей).

СЕРОВОДОРОД

Историческая справка

Сероводород (H_2S) образуется при бактериальном разложении белков, при производстве бумаги, бензина, битума и кокса. Это основная производственная вредность в нефте- и газодобыче, особенно добыче попутного газа, содержащего много серы. Сероводород выделяется и при гниении продуктов, богатых серой (рыбы, навоза, нечистот).

Отравления сероводородом редки. Управлением охраны труда США за 1984—1994 гг. зарегистрировано 80 смертей. В период с 1990 по 1999 г. отравление сероводородом было причиной 18% смертей от ингаляционных отравлений у строителей в США. От отравления сероводородом чаще погибают при работах в закрытых помещениях. Нередко жертвами становились люди, которые, не имея средств индивидуальной защиты, пытались помочь пострадавшим в помещениях с высокой концентрацией сероводорода.

Отравления сероводородом случаются и при промышленных авариях. В 2003 г. утечка природного газа на промышленной скважине в горном районе юго-западного Китая привела к появлению облака сероводорода. Более 200 человек погибли, 9000 получили отравление и более 40 000 пришлось эвакуировать.

Химические свойства и фармакодинамика

Сероводород — бесцветный газ тяжелее воздуха с характерным запахом тухлых яиц. Он хорошо растворим в липидах и легко проходит через клеточные мембраны. Сероводород проникает в организм преимущественно через легкие и быстро переносится к тканям.

Сероводород обладает сильным раздражающим действием. При взаимодействии с влагой на поверхности слизистых образуется сульфид натрия, который раздражает слизистую носа и конъюнктивы. Сероводород вызывает и раздражение кожи, но через нее почти не всасывается.

Системная токсичность связана с ингибированием цитохром-с-оксидазы, к которой сероводород имеет еще большее сродство, чем цианид (рис. 121.1), но, в отличие от последнего, действует обратимо. Кроме ингибирования цитохром-с-оксидазы H_2S повышает проницаемость митохондриальной мембраны, что нарушает гликолиз и усиливает образование активных форм кислорода.

Фармакокинетика

Бóльшая часть попавшего в организм сероводорода подвергается ферментативному и неферментативному окислению в тиосульфат и полисульфиды. Он может также связываться с метгемоглобином, образуя сульфгемоглобин. Концентрация последнего в крови экспериментальных животных и больных невелика даже при смертельном отравлении.

Клиническая картина

Острое отравление

Отравление сероводородом следует подозревать у всех людей, найденных без сознания в закрытом помещении, особенно если в нем ощущается запах тухлых яиц. Поражаются в первую очередь ЦНС и органы дыхания.

Действие сероводорода определяется его концентрацией. Запах газа начинает ощущаться в концентрации 0,03—0,17 мг/м^3; в концентрации около 26—40 мг/м^3 он становится резким, а при 65—130 мг/м^3 начинает раздражать слизистые. При 130—200 мг/м^3 восприятие запаха притупляется, создавая ложное ощущение, что газ улетучивается. Дальнейший рост концентрации до 260—400 мг/м^3 приводит к сильному раздражению верхних дыхательных путей, глаз и синдрому острого повреждения легких. Признаки системного отравления появляются при концентрации выше 650 мг/м^3, а ее рост до 900 мг/м^3 вызывает потерю сознания и остановку кровообращения.

Неврологические нарушения весьма часты и бывают тяжелыми. Они возникают из-за гипоксии, связанной с дыхательными нарушениями. Типична потеря сознания, вызванная угнетением дыхательного центра. Если пострадавшего удается быстро эвакуировать, отравление проходит быстро и бесследно. К отсроченным психоневрологическим нарушениям относят амнезию, утрату самокритики, дезориентацию, спутанность сознания, деменцию, преходящие нарушения слуха, слепоту и аносмию. Двигательные нарушения вызываются, по-видимому, поражением базальных ядер и проявляются атаксией, интенционным и постуральным тремором и мышечной ригидностью. При КТ и аутопсии обнаруживаются демиелинизация подкоркового белого вещества и дегенерация бледного шара.

Диагностика

Поскольку ни один метод диагностики не обладает достаточной оперативностью, решения принимаются на основании анамнеза, клинической картины и лабораторных данных, указывающих на контакт с сероводородом (запах тухлых яиц, идущий от одежды, крови, выдыхаемого воздуха или содержимого желудка). На отравление сероводородом указывает и потемнение серебряных украшений, находившихся на больном.

Данные обычных методов исследования помогают в диагностике острого отравления сероводородом, но неспецифичны. При исследовании газов артериальной крови обнаруживается метаболический ацидоз с высоким уровнем лактата и нормальным (в отсутствие синдрома острого повреждения легких) насыщением крови кислородом. Подобно цианиду, сероводород снижает утилизацию кислорода, что проявляется высоким содержанием кислорода в венозной крови.

Специфические методы обследования позволяют подтвердить факт отравления, но их результаты приходят слишком поздно. Концентрация сульфида в цельной крови выше 0,05 мг/л считается повышенной.

Лечение

Лечение отравления сероводородом приведено в табл. 121.1. В его основе лежит поддержание жизненно важных функций; прочие меры и

Таблица 121.1. Неотложная терапия при отравлении сероводородом

Поддержание жизненно важных функций
Догоспитальная помощь
Не пытаться помочь пострадавшим, не имея изолирующего дыхательного аппарата
Вынести пострадавшего на свежий воздух
Назначить 100% кислород
При необходимости провести реанимационные мероприятия
Оказывая помощь, не забывать о возможных травмах от падения
Помощь в стационаре
Обеспечить достаточную вентиляцию и оксигенацию
При синдроме острого повреждения легких — ИВЛ с ПДКВ
В зависимости от pH артериальной крови и уровня бикарбоната проводят лечение ацидоза
При артериальной гипотонии вводят солевые растворы и вазопрессорные средства
Введение антидотов
Нитрит натрия (3% $NaNO_2$) в/в в течение 2—4 мин
Взрослые: 10 мл (300 мг)
Дети: см. гл. А35
Меры предосторожности:
Частый контроль АД
Измерение уровня метгемоглобина через 30 мин после введения
При возможности проводят гипербарическую оксигенацию

различные антидоты неэффективны. Поскольку сероводород высокотоксичен, а отравление им может не пройти бесследно, в тяжелых случаях оправданы гипербарическая оксигенация и назначение нитритов.

Глава А35

Нитрит натрия и амилнитрит



Историческая справка

Первое упоминание об эффективности амилнитрита при отравлении цианидами относится к 1888 г. В 1895 г. стали известны и лечебные свойства тиосульфата натрия. Нитрит натрия начал использоваться с 1933 г., а комбинированный антидот, содержащий нитриты и тиосульфат, применяется с 1949 г.

Механизм действия

Цианид быстро, но обратимо связывается с трехвалентным железом цитохром-с-оксидазы, подавляя синтез АТФ во всех клетках. Трехвалентное железо метгемоглобина, обладая большим сродством к цианиду, связывает его с образованием цианметгемоглобина, освобождая тем самым цитохром-с-оксидазу. Противоядное действие нитритов связывают в основном с окислением железа в гемоглобине и образованием метгемоглобина, хотя могут быть и иные механизмы. Другие метгемоглобинобразователи тоже помогают при отравлении цианидами, но эффект нитритов не исчезает при введении метиленового синего, который восстанавливает метгемоглобин. Поскольку нитриты могут превращаться в окись азота, их активность может быть связана с расширением сосудов. Это превращение идет лишь в тканях с наименьшим содержанием кислорода.

Нитрит натрия обязательно сочетают с тиосульфатом натрия. Он служит источником серы для тиосульфатсульфидтрансферазы, превращающей цианид в выводимый с мочой малотоксичный тиоцианат.

Фармакокинетика

Фармакокинетика нитрита натрия не изучена. В большинстве исследований оценивалась концентрация не самого вещества, а метгемоглобина.

Применение

Еще в 1952 г. появились данные о 16 больных, отравившихся синильной кислотой (используемой в качестве фумиганта) или цианидами, выздоровевших после назначения нитритов и тиосульфата натрия. Выжили даже больные в бессознательном состоянии или с остановкой дыхания, которым была вовремя проведена сердечно-легочная реани-

мация и назначены антидоты. Контролируемых испытаний у людей не проводилось.

Побочные эффекты

Действие нитрита натрия основано на образовании метгемоглобина. Поскольку высокий уровень метгемоглобина опасен для жизни, требуется тщательный расчет дозы и скорости введения нитритов, особенно при наличии других факторов, снижающих насыщение гемоглобина кислородом (анемия, карбоксигемоглобинемия, сульфгемоглобинемия). Ошибки в расчете дозы обычно случаются у детей. Введение 300 мг нитрита натрия здоровому взрослому повышает концентрацию метгемоглобина до 10—18%. Вдыхание амилнитрита из вскрытой ампулы незначительно повышает уровень метгемоглобина, но вызывает головную боль, утомляемость, дурноту и артериальную гипотонию.

Нитриты обладают сильным сосудорасширяющим действием и могут временно снижать АД. Возможны также головная боль, тошнота и рвота.

Способ применения и дозы

Взрослые

Амилнитрит используют для выигрыша времени перед в/в введением нитрита натрия. Вскрытую ампулу амилнитрита несколько раз подносят к лицу больного на 15 с с перерывами также на 15 с. Перед началом инфузии нитрита натрия вдыхание амилнитрита прекращают. Медицинскому персоналу вдыхания амилнитрита следует избегать. Нитрит натрия вводят в/в в дозе 300 мг (10 мл 3% раствора) со скоростью 2—2,5 мл/мин. Сразу же после введения нитрита натрия через ту же систему начинают инфузию 12,5 г тиосульфата натрия (50 мл 25% раствора). С профилактической целью или при рецидиве симптоматики отравления через 2 ч можно повторить введение обоих препаратов в половинной дозе.

Дети

Для выигрыша времени также можно воспользоваться амилнитритом. После обеспечения венозного доступа начинают медленное введение 3% нитрита натрия в дозе 6—8 мл/м^2 (около 0,2 мл/кг, или 6 мг/кг). Общая доза не должна превысить 10 мл (300 мг). Сразу после введения нитрита натрия начинается в/в введение 25% тиосульфата натрия в дозе 7 г/м^2 (2 мл/кг , или 500 мг/кг), но не более 12,5 г (50 мл 25% раствора). Как и у взрослых, при необходимости оба препарата вводят повторно в половинной дозе.

Независимо от возраста пострадавшего в ситуациях, когда образования метгемоглобина желательно избежать (например, при вдыхании дыма, когда присутствует отравление и другими токсичными вещест-

вами), вводят только тиосульфат натрия или гидроксикобаламин с тиосульфатом.

Форма выпуска

Нитрит натрия выпускается в виде 3% раствора в ампулах по 10 мл, содержащих 300 мг препарата в воде для инъекций без консервантов и прочих добавок. Существует также набор из 2 ампул нитрита натрия, 12 ампул амилнитрита по 0,3 мл и 2 ампул тиосульфата натрия (12,5 мг в 50 мл воды для инъекций с борной кислотой или гидроксидом натрия в качестве буфера).

Глава А36

Тиосульфат натрия



Историческая справка

В 1933 г. в опытах на животных было показано, что в/в введение тиосульфата натрия защищает от трех минимальных летальных доз цианида натрия. Еще более впечатляющим был его синергизм с нитритом натрия и амилнитритом, в опытах на собаках обеспечивающим защиту от 10—18 минимальных летальных доз цианида.

Фармакодинамика

Тиосульфатсульфидтрансфераза и 3-меркаптопируватсульфидтрансфераза с участием альбумина присоединяют имеющийся в тиосульфате натрия атом серы к цианиду, образуя малотоксичный тиоцианат. Последний выводится с мочой. В экспериментах добавление тиосульфатсульфидтрансферазы повышало эффективность тиосульфата натрия, но практически применять этот способ трудно. Согласно другой гипотезе, оба фермента участвуют в превращении тиосульфата натрия в печени в сульфид, который переносится в ткани альбумином. Связываясь с цианидом, сульфид образует тиоцианат.

Фармакокинетика

Исследования на животных

Тиосульфат натрия быстро переходит во внеклеточное пространство, после чего медленно проникает в клетки (в митохондриях, видимо, есть особый переносчик тиосульфата). Его предварительное назначение позволяет за три минуты перевести в тиоцианат более половины введенного цианида, ускоряя его метаболизм более чем в 30 раз. Тиосульфат экскретируется с мочой посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При низкой сывороточной концентрации значительная его часть реабсорбируется, при высокой концентрации он в основном выводится.

Исследования на добровольцах

После приема внутрь тиосульфат натрия всасывается плохо и действует как слабительное. При инъекции в дозе 150 мг/кг объем распределения составляет 0,15 мл/кг, начальный $T_{1/2}$ — 23 мин, конечный $T_{1/2}$ — 3 ч. Примерно половина препарата выводится с мочой за 18 ч (бóльшая часть — в первые 3 ч). В норме в почках тиосульфат активно реабсорбируется, но в исследовании на добровольцах клиренс экзогенного тиосульфата был равен клиренсу креатинина.

Применение

Отравление цианидами

Еще в 1952 г. появились сообщения о 16 больных, отравившихся синильной кислотой (используемой в качестве фумиганта) или цианидами и выздоровевших после назначения нитритов и тиосульфата натрия. Выжили даже больные в бессознательном состоянии или с остановкой дыхания, которым была своевременно проведена сердечно-легочная реанимация и назначены антидоты. Есть лишь отдельные сообщения об использовании тиосульфата натрия при отравлении цианидами в виде монотерапии. Все эти больные выздоровели. Мы считаем, что до назначения тиосульфата натрия больным должен вводиться амилнитрит, нитрит натрия или гидроксикобаламин. Амилнитрит и нитрит натрия противопоказаны, когда вызванная нитритами метгемоглобинемия представляет опасность для больного, например, при вдыхании дыма (гл. А35).

Введение нитропруссида натрия

Высокие дозы нитропруссида натрия повышают концентрацию цианида в крови. Предотвратить это осложнение можно одновременным назначением тиосульфата натрия в молярном отношении 5:1 (поскольку молекула нитропруссида натрия содержит пять остатков цианида).

Побочные эффекты

Тиосульфат натрия почти нетоксичен. LD_{50} для животных составляет 3—4 г/кг; смерть наступает от метаболического ацидоза, гипернатриемии, артериальной гипотонии и гипоксемии. В терапевтических дозах тиосульфат натрия может вызвать артериальную гипотонию, тошноту и рвоту. Свойственный препарату осмотический диурез вызывается, по-видимому, как им самим, так и образующимся тиоцианатом.

Способ применения и дозы

Отравление цианидами

Взрослые

Обычно назначению тиосульфата натрия предшествует введение амилнитрита, нитрита натрия, их комбинации или гидроксикобаламина (гл. А35). Взрослым тиосульфат натрия вводят в дозе 12,5 г (50 мл 25% раствора) в/в струйно или путем непрерывной инфузии в течение 10—30 мин (в зависимости от тяжести состояния). Через 2 ч возможно повторное введение препарата в половинной дозе — при рецидиве симптоматики или профилактически.

Если метгемоглобинемии желательно избежать, больным вводят гидроксикобаламин. Он обладает отличным синергизмом с тиосуль-

фатом натрия. Когда метгемоглобинемия не опасна, сочетание гидроксикобаламина, нитрита натрия и тиосульфата натрия может быть особенно эффективным.

Дети

Обычно назначению тиосульфата натрия предшествует введение амилнитрита, нитрита натрия или их комбинации (гл. А35). Детям тиосульфат натрия вводят в дозе 7 г/м^2 или 0,5 г/кг (2 мл/кг 25% раствора); максимальная доза — такая же, как и у взрослых (12,5 г или 50 мл 25% раствора). Через 2 ч возможно повторное введение препарата в половинной дозе — при рецидиве симптоматики или профилактически.

Как и у взрослых, когда метгемоглобинемия нежелательна (например, при вдыхании дыма), тиосульфат натрия используется в виде монотерапии или вместе с гидроксикобаламином.

Введение нитропруссида натрия

Как уже говорилось, одна молекула нитропруссида натрия содержит пять остатков цианида. Длительное введение нитропруссида натрия или его высокие дозы, превышающие способность организма к детоксикации, могут вызвать отравление цианидом или тиоцианатом. Рекомендуется профилактически добавлять 0,5 г тиосульфата натрия на каждые 50 мг нитропруссида натрия. Хотя этого хватает для профилактики отравления цианидом, при этом (особенно у больных с почечной недостаточностью) возможно накопление тиоцианата.

Отравление цианидом, вызванное введением нитропруссида натрия, лечат по общим принципам: введение препарата прекращают и назначают нитрит натрия или гидроксикобаламин с последующим введением тиосульфата натрия.

Лекарственные формы

Тиосульфат натрия выпускается во флаконах объемом 50 мл, содержащих 12,5 г препарата, воду для инъекций и борную кислоту или гидроксид натрия в качестве буфера. Существует также набор, содержащий 2 ампулы нитрита натрия (300 мг в 10 мл воды для инъекций), 12 ампул амилнитрита по 0,3 мл и 2 ампулы тиосульфата натрия (12,5 мг в 50 мл воды для инъекций).

Глава А37

Гидроксикобаламин



Историческая справка

Способность соединений кобальта связывать цианиды была открыта еще в 1894 г. Гидроксикобаламин успешно прошел испытания при отравлении цианидами у мышей. Последующие исследования у людей показали, что гидроксикобаламин защищает от нескольких минимальных летальных доз цианида, если только его вводить в эквимолярных количествах по отношению к этому яду.

Химические свойства

Гидроксикобаламин представляет собой предшественник витамина B_{12} (цианокобаламина), называемый часто витамином B_{12}а. Единственная разница между ними состоит в замене гидроксигруппы цианогруппой. Исследования in vitro показали, что гидроксикобаламин связывает цианид, превращаясь в цианокобаламин.

Фармакодинамика

Входящий в состав гидроксикобаламина кобальт связывает цианид в молярном отношении 1:1, образуя малотоксичный цианокобаламин. Таким образом, для связывания 1 г цианида требуется 52 г гидроксикобаламина. Препарат обладает синергизмом с тиосульфатом натрия и сопоставим по силе действия с нитритом натрия.

Фармакокинетика

В исследованиях на добровольцах $T_{1/2}$ гидроксикобаламина составлял от 1,27 до 4 ч. После в/в введения в дозе 5 г максимальная концентрация препарата в крови составляла в среднем 813 мкг/мл (604 мкмоль/л), а объем распределения — 0,38 л/кг. В первые сутки после введения с мочой экскретировалось в среднем 62% препарата.

У взрослых, пострадавших от вдыхания дыма, фармакокинетика гидроксикобаламина иная. При инфузии 5 г препарата в течение 30 мин $T_{1/2}$ составляет 26,2 ч, а объем распределения — 0,45 л/кг. С мочой выводится 37% препарата.

Анализ концентрации цианокобаламина в крови проводился у больных с подозрением на отравление цианидами после в/в введения гидроксикобаламина в дозе 5 г. При концентрации цианида < 40 мкмоль/л (1 мкг/мл) между концентрациями цианида и цианокобаламина наблюдалась линейная зависимость, при более высоком уровне цианида концентрация цианокобаламина переставала расти, что указывало на полное израсходование гидроксикобаламина.

Применение

Многие опубликованные во Франции описания клинических случаев подтверждают эффективность комбинации гидроксикобаламина с тиосульфатом натрия при отравлении цианидами. В одной из публикаций 69 пострадавшим от вдыхания дыма гидроксикобаламин вводился в средней дозе 8 г. Выжило две трети больных со смертельной концентрацией цианида в крови.

Гидроксикобаламин позволяет также предотвратить повышение концентрации цианида в крови при введении нитропруссида натрия. Большинство исследований у животных говорит о синергизме гидроксикобаламина с тиосульфатом.

Побочные эффекты

Гидроксикобаламин отлично переносится и обладает огромным терапевтическим диапазоном. Лабораторные животные переносили без вреда введение больших доз. Возможно краснос окрашивание слизистых, плазмы и мочи, сохраняющееся от 12 ч до нескольких суток после окончания терапии. Аллергия к гидроксикобаламину редка, но у больных, длительно лечившихся от дефицита витамина B_{12}, возможны анафилактические реакции. В экспериментах введение гидроксикобаламина достоверно повышало концентрацию билирубина, креатинина, магния, железа и активность АсАТ. Препарат может повлиять на результаты анализов, оцениваемых колориметрическими методами, поскольку гидроксикобаламин и цианокобаламин имеют ярко-красный цвет.

Способ применения и дозы

Первая доза составляет 70 мг/кг (не более 5 г) в/в в течение 30 мин. Эту дозу можно вводить в/в струйно при вызванной цианидами остановке кровообращения. При необходимости ту же дозу вводят повторно (всего не более 15 г) в/в капельно в течение 6—8 ч, кроме случаев рефрактерной артериальной гипотонии или остановки кровообращения.

Тиосульфат натрия обладает синергизмом с гидроксикобаламином и должен вводиться после него (гл. А36). Если метгемоглобинемия не навредит больному, есть смысл использовать комбинацию нитрита и тиосульфата натрия с гидроксикобаламином.

Гидроксикобаламин не должен вводиться одновременно с тиосульфатом натрия из-за их физической несовместимости.

Лекарственные формы

Гидроксикобаламин был разрешен ФДА к применению при отравлении цианидами в конце 2006 г. Он выпускается в виде лиофилизированного порошка в наборе из двух флаконов по 2,5 г. Порошок разводят в 100 мл физиологического раствора и вводят в/в капельно в течение 15 мин—2 ч в зависимости от состояния больного.

Глава 122
Метгемоглобинобразователи

Метгемоглобин образуется, когда ион железа в молекуле гемоглобина отдаст один электрон и переходит из Fe^{2+} в Fe^{3+}. Поскольку небольшие количества метгемоглобина присутствуют в крови всегда, метгемоглобинемией называют повышение его уровня выше обычного.

Историческая справка. Эпидемиология

Метгемоглобин был открыт в 1864 г. В 1948 г. у близнецов был описан ферментативный дефект, который в отсутствие болезней сердца и легких вызывал цианоз, поддававшийся лечению аскорбиновой кислотой. Метгемоглобинемия бывает наследственной и приобретенной. Наследственная метгемоглобинемия встречается редко, во всем мире описано лишь несколько сотен случаев. В недавнем обзоре показано, что лекарственная метгемоглобинемия чаще всего вызывается бензокаином и дапсоном.

Биохимия, физиология и патофизиология

Молекулу гемоглобина составляют 4 нековалентно связанные полипептидные цепи. В глубине каждой из цепей располагается молекула гема. Полипептидная цепь защищает содержащийся в ней атом железа от окисления. Атом железа удерживается на месте шестью координационными связями. Четыре из них образуются между железом и входящими в состав протопорфиринового кольца атомами азота, а оставшиеся две выходят за плоскость кольца. Пятая связь образуется с остатком гистидина в полипептидной цепи. Изменения аминокислотной последовательности (например, при гемоглобинопатии М) влияют на конформацию полипептидных цепей и облегчают окисление атома железа. Шестая связь служит местом связывания кислорода; именно она страдает при метгемоглобинемии и карбоксигемоглобинемии. Переносить кислород способно лишь двухвалентное железо (Fe^{2+}).

Поскольку гемоглобин склонен к спонтанному окислению, в эритроцитах есть защитные механизмы, отдающие электрон атому железа и поддерживающие в норме уровень метгемоглобина ниже 1%. Самый мощный из них — НАДН-метгемоглобинредуктаза (цитохром-b5-редуктаза), использующая в качестве источника электронов НАДН. Описано немало случаев наследственной недостаточности этого фермента. Поскольку активность НАДН-метгемоглобинредуктазы в первые 4 мес жизни снижена, грудным детям свойственна повышенная чувствительность к действию окислителей. Окисленное железо может спонтанно восстанавливаться под действием аскорбиновой кислоты и вос-

становленного глутатиона, но этот процесс идет медленно и его значимость не столь велика.

Восстановление метгемоглобина в эритроцитах идет также под действием НАДФН-метгемоглобинредуктазы (рис. 122.1). В норме этот путь играет небольшую роль, но в присутствии внешнего источника электронов (например, метиленового синего) он активируется и становится основным (гл. А38).

Частые причины метгемоглобинемии перечислены в табл. 122.1. $T_{1/2}$ метгемоглобина, образующегося при остром отравлении, составляет 1—3 ч; продолжительное действие окислителей его удлиняет. Такие вещества, как дапсон, вызывают длительную метгемоглобинемию.

Метгемоглобинемия и гемолиз

Воздействие окислителей может вызывать как метгемоглобинемию, так и гемолиз, при этом метгемоглобинемия может сама по себе приводить к гемолизу. Гемолиз под действием окислителей развивается и при недостаточности Г-6-ФД, но механизм его иной. Он возникает в результате прямого повреждения окислителями цепей глобина с их последующей денатурацией и преципитацией. Выпавший в осадок гемоглобин образует в эритроцитах тельца Гейнца, которые удаляются макрофагами с разрушением клеточной мембраны.

Клиническая картина

Клинические проявления метгемоглобинемии связаны с нарушением переноса кислорода к тканям. Помимо того, что метгемоглобин не способен связывать кислород, он вызывает сдвиг влево кривой диссоциации оксигемоглобина, то есть снижает сродство к кислороду и у нормального гемоглобина (гл. 22). Поскольку симптоматика метгемоглобинемии связана с нарушенным транспортом кислорода, она может усугубляться при анемии, сердечной недостаточности, хронических обструктивных заболеваниях легких и пневмонии (рис. 122.2).

Типичное проявление метгемоглобинемии — цианоз; он появляется при содержании метгемоглобина выше 10% (15 г/л). При его росте до 20—50% возникают утомляемость, дурнота, головная боль и одышка при физической нагрузке. Когда уровень метгемоглобина доходит до 50%, обычно появляются сонливость и сопор. Уровень выше 70%, по-видимому, смертелен (табл. 122.2).

Диагностика

При метгемоглобинемии артериальная кровь приобретает характерный шоколадно-коричневый цвет. paO_2 нормально, так как перенос кислорода из легких в кровь не нарушен. Однако основанный на этой цифре расчет насыщения гемоглобина кислородом (saO_2) будет неверен, ибо основан на предположении, что в крови присутствуют лишь окси- и дезоксигемоглобин. При наличии в крови метгемоглобина,

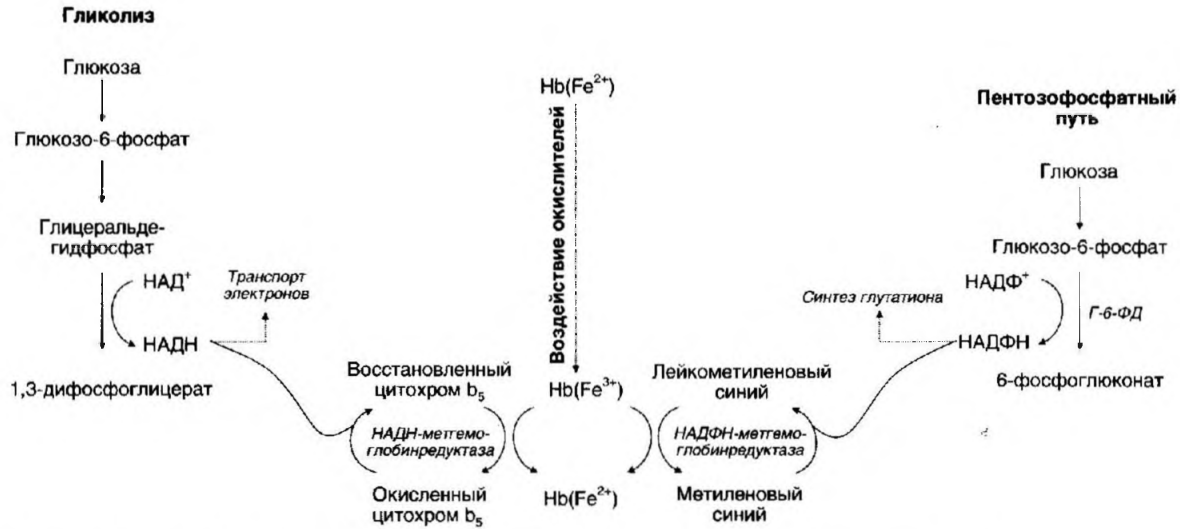


Рисунок 122.1. Роль пентозофосфатного пути и метиленового синего в восстановлении метгемоглобина.

Таблица 122.1. Частые причины метгемоглобинемии

Наследственные
Гемоглобинопатия М
Недостаточность НАДН-метгемоглобинредуктазы
Приобретенные
Лекарственные средства
Амилнитрит и нитрит натрия
Бензокаин
Дапсон
Лидокаин
Нитроглицерин
Нитропруссид натрия
Окись азота
Прилокаин
Сульфаниламиды (сульфаниламид, сульфапиридин, сульфаметоксазол)
Феназопиридин
Фенацетин
Хиноны (хлорохин, примахин)
Другие вещества
Анилиновые красители (красители для обуви, чернила для маркеров)
Бутилнитрит
Вещества, выделяющиеся при нагревании (например, при горении)
Вода, загрязненная нитратами
Изобутилнитрит
Нафталин
Нитрат серебра
Нитраты
Нитриты
Нитрофенол
Оксиды азота
Пищевые продукты, богатые нитратами
Пищевые продукты, загрязненные нитритами
Тринитротолуол
Хлорбензол
Специфичные для детей
Маловесные новорожденные, недоношенные, дети с обезвоживанием, ацидозом, поносом и гиперхлоремией
Сниженная активность НАДН-метгемоглобинредуктазы у новорожденных (до 4 мес)

сульфгемоглобина и карбоксигемоглобина насыщение гемоглобина кислородом должно определяться с помощью многоволнового спектрофотометра.

Степень ошибочности пульс-оксиметрии при метгемоглобинемии зависит от модели прибора, качества его сигнала, оптических искажений, связанных с различиями в коэффициентах преломления плазмы и эритроцитов, кожной температуры и других параметров (например, толщины кожи и кровотока в пальце). Как правило, при метгемоглобинемии измеряемое пульс-оксиметром значение s_aO_2 не падает ниже 75—85% независимо от содержания метгемоглобина. Впрочем, по нашим и другим данным, при уровне метгемоглобина выше 30% пульс-оксиметрия дает существенно более низкие цифры s_aO_2, но они не отражают истинное насыщение гемоглобина кислородом (табл. 122.3). Новые модели пульс-оксиметров имеют возможность выявлять присутствие метгемоглобина.

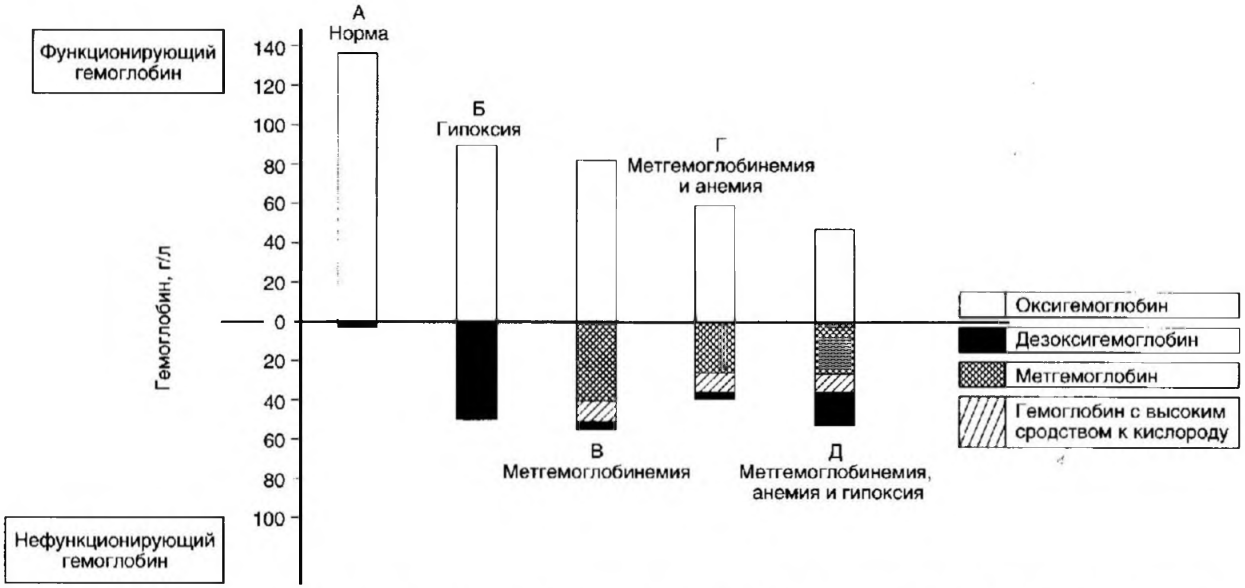


Рисунок 122.2. Клинические проявления метгемоглобинемии зависят от содержания метгемоглобина и сопутствующих заболеваний, анемии и гипоксемии. В качестве примера приведены данные исследования газов артериальной крови и многоволновой спектрофотометрии пяти разных больных. **А.** Здоровый человек с уровнем гемоглобина 140 г/л. Почти весь гемоглобин насыщен кислородом. **Б.** Больной с легочно-сердечной патологией и цианозом; лишь 90 г/л гемоглобина связывают кислород. **В.** Больной с метгемоглобинемией (28% метгемоглобина) без сопутствующей патологии. Содержание гемоглобина, способного переносить кислород, < 90 г/л (содержание метгемоглобина — 40 г/л, содержание гемоглобина с высоким сродством к кислороду из-за сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина влево 13 г/л). **Г.** Тот же уровень метгемоглобина, что и в случае В, но при наличии сопутствующей анемии (содержание гемоглобина 100 г/л). К переносу кислорода способно лишь 60 г/л гемоглобина. **Д.** Тот же уровень метгемоглобина и гемоглобина, что и в случае Г, но на фоне гипоксии.

Таблица 122.2. Симптомы метгемоглобинемии у людей с нормальным уровнем гемоглобина

Содержание метгемоглобина, %	Симптомы
1—< 3 (норма)	—
3—15	Могут отсутствовать
	Серый цвет кожи
	Снижение s_aO_2 при пульс-оксиметрии
15—19	Цианоз
	Коричневое окрашивание крови
20—49	Одышка
	Непереносимость физической нагрузки
	Головная боль
	Утомляемость
	Дурнота, обмороки
	Слабость
50—69	Тахипноэ
	Метаболический ацидоз
	Аритмии
	Эпилептические припадки
	Угнетение ЦНС
	Кома
> 70	Признаки тяжелой гипоксии
	Смерть

Лечение

Тактика при цианозе с подозрением на метгемоглобинемию приведена на рис. 122.3. При легкой метгемоглобинемии обычно достаточно просто отменить вещество, которое ее вызвало; восстановление метгемоглобина при этом происходит за счет активности НАДН-метгемоглобинредуктазы. Уровень метгемоглобина сам по себе недостаточен для принятия решения о необходимости терапии. Большее значение имеют признаки тканевой гипоксии. Такие ее проявления, как стенокардия и грубые изменения психики, явно требуют немедленного вмешательства, но и более тонкие нарушения (снижение внимания, изменения поведения) также могут быть признаками общей гипоксии, подлежащей лечению. Показаниями к активному лечению служат и такие проявления гипоксии, как тахикардия, тахипноэ, лактацидоз.

Основной метод лечения метгемоглобинемии — в/в введение метиленового синего в дозе 1—2 мг/кг (0,1—0,2 мл/кг 1% раствора) в тече-

Таблица 122.3. Оценка насыщения гемоглобина кислородом

Устройство	Источник данных	Принцип действия	Измеряемые показатели	Преимущества	Недостатки	Особенности
Анализатор газов крови	Кровь	Измерение парциального давления кислорода в крови	pO_2	Определяет также pH и pCO_2	s_aO_2 рассчитывается по p_aO_2 в плазме исходя из наличия в крови лишь окси- и дезоксигемоглобина	Расхождение с данными пульс-оксиметрии может указывать на присутствие аномального гемоглобина
Многоволновой спектрофотометр	Кровь	Прямое определение в цельной крови спектра поглощения оксигемоглобина, дезоксигемоглобина, метгемоглобина и карбоксигемоглобина при разных длинах волн	s_aO_2, % метгемоглобина, % оксигемоглобина, % карбоксигемоглобина, % дезоксигемоглобина	Напрямую определяет содержание различных форм гемоглобина	Определяет только формы нормального гемоглобина; некоторые новейшие модели определяют сульфгемоглобин, гемоглобин М и некоторые другие аномальные гемоглобины	Самый точный метод определения содержания кислорода в крови
Пульс-оксиметрия[a]	Пальцевой датчик	Определение содержания оксигемоглобина по спектру поглощения исходя из присутствия в крови только окси- и дезоксигемоглобина	s_aO_2	Работа в режиме реального времени	В присутствии метгемоглобина, сульфгемоглобина, карбоксигемоглобина и метиленового синего дает ошибочные результаты	При метгемоглобинемии измеряемое значение s_aO_2 не падает ниже 75—85%, независимо от содержания метгемоглобина

[a] Некоторые современные устройства способны выявлять карбоксигемоглобин и метгемоглобин.

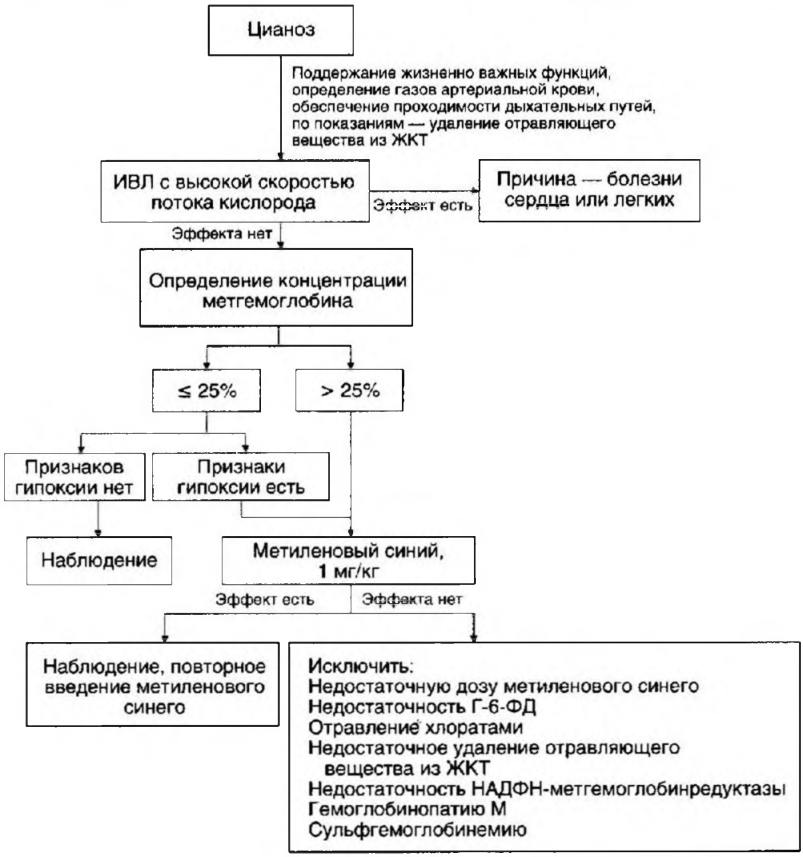


Рисунок 122.3. Тактика при цианозе с подозрением на метгемоглобинемию.

ние 5 мин. Улучшение должно наступить в течение 30 мин. Благодаря своему цвету с максимумом поглощения в области 660 нм метиленовый синий вызывает преходящее снижение показателей пульс-оксиметрии (гл. А38).

При неэффективности метиленового синего можно прибегнуть к обменному переливанию крови или гипербарической оксигенации. Последняя за счет высокого физического растворения кислорода в плазме обеспечивает его доставку к тканям до тех пор, пока не произойдет восстановление метгемоглобина за счет эндогенных механизмов. Оба метода недешевы и требуют времени. Аскорбиновая кислота при острых отравлениях не показана, так как она действует гораздо медленнее, чем эндогенные механизмы восстановления.

Метгемоглобинемия, вызванная дапсоном

Прием дапсона как в терапевтических дозах, так и при передозировке нередко вызывает длительную метгемоглобинемию. Отчасти это связано с N-гидроксилированием молекулы дапсона микросомальными ферментами печени, в результате которого образуется его гидроксиламиновое производное. Как сам дапсон, так и его метаболит являются окислителями с большим $T_{1/2}$. При вызванной дапсоном метгемоглобинемии назначают циметидин: этот препарат замедляет метаболизм дапсона, тем самым снижая уровень метгемоглобина. Некоторую пользу приносит многократное введение активированного угля.

Сульфгемоглобин

Сульфгемоглобин представляет собой форму гемоглобина, в которой атом серы встраивается в гем, не соединяясь при этом с железом. Он темнее метгемоглобина и вызывает цианоз уже при концентрации выше 5 г/л. При сульфгемоглобинемии показания пульс-оксиметра занижаются. Сульфгемоглобин очень стабилен и элиминируется только вместе с эритроцитами. В отличие от метгемоглобинемии, при сульфгемоглобинемии сродство к кислороду у нормального гемоглобина снижается (кривая диссоциации оксигемоглобина сдвигается вправо), облегчая его отдачу тканям. Этот эффект смягчает клинические проявления отравления.

Сульфгемоглобинемию могут вызвать тринитротолуол и некоторые лекарственные средства, например нитраты и содержащие серу соединения. Большинство препаратов, приводящих к развитию метгемоглобинемии, в той или иной степени способны вызывать и сульфгемоглобинемию.

При сульфгемоглобинемии обычно достаточно устранить контакт с вызвавшим ее веществом. Поскольку создающаяся химическая связь очень прочна, антидотов нет. Обменное переливание крови снижает содержание сульфгемоглобина, но нужда в нем возникает редко.

Глава А38

Метиленовый синий



Историческая справка

Метиленовый синий вначале применялся при кишечных и мочевых инфекциях, потом у него обнаружили слабую противомалярийную активность. В последующем метиленовый синий начали использовать для лечения вызванной анилином метгемоглобинемии.

Фармакодинамика

Метиленовый синий представляет собой окислитель, восстанавливающийся в присутствии НАДФН и НАДФН-метгемоглобинредуктазы в лейкометиленовый синий, который затем восстанавливает метгемоглобин. В норме восстановление метгемоглобина с участием НАДФН невелико, но в присутствии метиленового синего роль этого механизма резко возрастает. Это свойство делает метиленовый синий основным средством лечения метгемоглобинемии.

Фармакокинетика

Фармакокинетика метиленового синего сложна. После быстрого перехода в ткани препарат медленно элиминируется с $T_{1/2}$ 5,25 ч. Значительный переход в ткани ЖКТ и печень при первом прохождении ограничивает максимальную сывороточную концентрацию при приеме внутрь. За сутки с мочой экскретируется 28,6% введенного в/в препарата.

Побочные эффекты

Метиленовый синий может вызвать парадоксальную метгемоглобинемию. Это говорит о существовании равновесия между прямым окислением гемоглобина в метгемоглобин под действием метиленового синего и восстановлением метгемоглобина в гемоглобин под действием лейкометиленового синего с участием НАДФН и НАДФН-метгемоглобинредуктазы. В норме это равновесие сдвинуто в сторону восстановления, смещаясь в противоположную сторону при передозировке препарата и снижении активности НАДФН-метгемоглобинредуктазы. В дозах 1—2 мг/кг метиленовый синий не вызывает метгемоглобинемию. Дозы более 7 мг/кг использовать не рекомендуется. При передозировке последовательно появляются чувство нехватки воздуха, тахипноэ, дискомфорт в груди, жжение во рту и в желудке, цианоз кожи и слизистых, парестезия, беспокойство, страх, тремор, тошнота, рвота, дизурия и возбуждение. Моча и рвотные массы окрашиваются в синий

цвет. Окислительные свойства высоких доз метиленового синего могут приводить и к острому гемолизу без образования метгемоглобина.

Благодаря наличию окраски метиленовый синий искажает результаты пульс-оксиметрии. Так как в больших дозах препарат препятствует оценке степени цианоза, эффективность терапии следует оценивать не только по клинической картине, но и с помощью периодического исследования газов артериальной крови и проведения многоволновой спектрофотометрии.

Применение при недостаточности Г-6-ФД

Так как для образования НАДФН необходима Г-6-ФД (гл. 24), у больных с недостаточностью этого фермента метиленовый синий должен терять способность восстанавливать метгемоглобин. Однако эта болезнь неоднородна. Известно более 400 различных мутаций гена Г-6-ФД, причем в большинстве случаев активность фермента снижена, но не исчезает полностью. В связи с этим на практике метиленовый синий помогает большинству больных. Можно предположить, что в клетках с нормальной активностью Г-6-ФД метиленовый синий превращается в лейкометиленовый синий, который затем проникает в эритроциты с недостаточностью фермента и обеспечивает в них восстановление метгемоглобина.

Неэффективность метиленового синего может быть связана не только с недостаточностью Г-6-ФД. В первую очередь следует исключать продолжающееся образование метгемоглобина или всасывание вызвавшего отравление вещества. Однако если при введении терапевтической дозы метиленового синего содержание метгемоглобина не снижается, проверка на недостаточность Г-6-ФД обязательна — повторное назначение метиленового синего в таком случае может вызвать гемолиз. Этим больным показаны обменное переливание крови или гипербарическая оксигенация (гл. 122).

Способ применения и дозы

Метиленовый синий назначают при метгемоглобинемии с симптомами тканевой гипоксии. Последние характерны для уровня метгемоглобина выше 20%, но при сопутствующей анемии, патологии сердца, легких или ЦНС могут появиться и раньше.

В большинстве случаев в/в струйное введение препарата в дозе 1—2 мг/кг в течение 5 мин с последующим промыванием сосуда 15—30 мл жидкости для уменьшения болезненности эффективно и относительно безопасно. У новорожденных используют дозы 0,3—1 мг/кг. Действие метиленового синего развивается быстро, достигая максимума обычно в течение 30 мин. При продолжающемся всасывании токсичного вещества или его замедленной элиминации (как в случае с дапсоном) препарат вводят повторно, одновременно проводя меры по удалению препарата из ЖКТ.

Описан случай хорошей переносимости 0,3 мл 1% раствора метиленового синего (1 мг/кг) при введении в течение 3—5 мин в большеберцовую кость 6-недельному ребенку.

Лекарственные формы

Метиленовый синий выпускается в виде 1% раствора в ампулах по 10 мл (10 мг/мл).

Глава 123
Отравление дымом

Эпидемиология

Дым представляет собой сложную смесь, состоящую из горячего воздуха, находящихся во взвешенном состоянии твердых и жидких частиц, различных газов и паров, токсичных веществ и аэрозолей. Отравление дымом является главной причиной смертей при пожарах. В США пожарные бригады выезжают на вызов каждые 20 с. В 2003 г. Национальная ассоциация противопожарной защиты США зарегистрировала 1 584 500 пожаров, которые привели к смерти 3925 человек и различным повреждениям у 18 125 человек. При пожаре в 50—80% случаев люди гибнут от отравления дымом, то есть значительно чаще, чем от ожогов и травм. Более чем у 30% больных, госпитализированных в ожоговые отделения, развиваются легочные осложнения, в этом случае летальность достигает 75%.

Патофизиология

Многие материалы, используемые в быту, при горении образуют ядовитые вещества (табл. 123.1). Продукты горения, обладающие токсическими свойствами, разделяют на 3 категории: удушающие, раздражающие и общеядовитые газы (табл. 123.2). Удушающие газы физически замещают кислород. Кроме того, при горении происходит расход кислорода, что также снижает его концентрацию в воздухе (гл. 119). Раздражающие газы являются химически активными соединениями, которые оказывают местное действие на дыхательные пути (гл. 119). Общеядовитые газы нарушают транспорт к тканям и использование кислорода (гл. 120, 121 и 122). Кроме того, горение органических материалов сопровождается образованием мелкодисперсных углеродсодержащих частиц (сажа), которые находятся во взвешенном состоянии в горячем воздухе. При пожаре вдыхание частиц и аэрозолей сажи увеличивает длительность действия веществ, раздражающих дыхательные пути, поскольку на поверхности сажи адсорбируется большое количество токсинов. Сажа прилипает к слизистой бронхов, что усиливает воздействие адсорбированных токсинов.

Действие водорастворимых веществ с раздражающим действием вызывает сильную воспалительную реакцию, что увеличивает проницаемость сосудистой стенки и приводит к выходу внутрисосудистой жидкости в ткани верхних дыхательных путей. Отек рыхлых тканей верхней части гортани бывает настолько выраженным, что за несколько минут или часов может развиться обструкция верхних дыхательных путей. Плохо растворимые в воде вещества с раздражающим действием

Таблица 123.1. Распространенные бытовые материалы и продукты их горения

Материалы	Продукты их горения
Шерсть	Окись углерода (угарный газ), хлороводород, фосген, хлор, цианиды
Шелк	Сернистый газ, сероводород, аммиак, цианиды
Нейлон	Аммиак, цианиды
Дерево, хлопок, бумага	Окись углерода, акролеин, ацетальдегид, формальдегид, уксусная кислота, муравьиная кислота, метан
Нефтепродукты	Окись углерода, акролеин, уксусная кислота, муравьиная кислота
Полистирол	Стирол
Акрил	Акролеин, хлороводород, окись углерода
Изделия из пластика	Цианиды, хлороводород, альдегиды, аммиак, оксиды азота, фосген, хлор
Поливинилхлорид	Окись углерода, хлороводород, фосген, хлор
Полиуретан	Цианиды, изоцианаты
Меламино-формальдегидные смолы	Аммиак, цианиды
Резиновые изделия	Сероводород, сернистый газ
Серосодержащие вещества	Сернистый газ
Азотсодержащие вещества	Цианиды, изоцианаты, оксиды азота
Фторированные смолы	Фтороводород
Огнеупорные вещества	Хлороводород, бромоводород

практически не реагируют со слизистой верхних дыхательных путей, но проникают в дистальные отделы легких, где в течение длительного времени действуют на паренхиму. Вдыхание твердых частиц и ядовитых газов вызывает повреждение слизистой трахеи и бронхов, что увеличивает аэродинамическое сопротивление за счет инородных частиц в просвете бронхов (вплоть до слепков из содержимого бронхов, закупоривающих крупные дыхательные пути), отека слизистой, густой мокроты и бронхоспазма.

Клиническая картина

Основные осложнения при вдыхании дыма обусловлены нарушениями дыхания. По мере прогрессирования отека дыхательных путей сначала меняется голос, затем ухудшается речь и, наконец, могут развиться стридор и остановка дыхания. Образуется много мокроты с большим количеством сажи. Осмотр голосовой щели при ларингоскопии затруднен из-за большого количества секрета, скопления сажи и отека слизистой.

Таблица 123.2. Токсичные продукты горения

Удушающие газы	Раздражающие газы
Углекислый газ	Вещества, хорошо растворимые в воде (повреждение верхних дыхательных путей)
Общеядовитые газы	Акролеин
Окись углерода	Сернистый газ
Цианиды	Аммиак
Сероводород	Хлороводород
Оксиды азота (метгемоглобинобразователи)	Вещества с умеренной растворимостью в воде (повреждение верхних и нижних дыхательных путей)
	Хлор
	Изоцианаты
	Вещества, плохо растворимые в воде (повреждение легочной паренхимы)
	Оксиды азота
	Фосген

Выявление при аускультации сухих и влажных хрипов, а также появление свистящего дыхания могут свидетельствовать о синдроме острого повреждения легких. Наиболее тяжелым проявлением этого синдрома является РДСВ, который выдсляют на основании тяжести гипоксемии (гл. 22). Иногда, особенно у больных с повышенной реактивностью бронхов, развивается бронхоспазм. При осмотре выявляют тахикардию и тахипноэ, возможна выраженная артериальная гипотония со слабым или даже с отсутствующим пульсом на периферических сосудах. Могут развиться психические расстройства — психомоторное возбуждение, спутанность сознания, в тяжелых случаях кома. При офтальмологическом осмотре можно выявить покраснение конъюнктивы, язвы роговицы, выраженное слезотечение и блефароспазм.

Диагностика

Поскольку вдыхание дыма вызывает повреждение дыхательных путей и легочной паренхимы, необходимо прежде всего оценить оксигенацию и вентиляцию. Поэтому самыми важными исследованиями являются анализ газов артериальной крови, определение карбоксигемоглобина, метгемоглобина и рентгенологическое исследование грудной клетки. Использование пульс-оксиметрии для определения s_aO_2 нецелесообразно, поскольку при наличии карбоксигемоглобина прибор показывает завышенные значения.

Чаще всего при первичном рентгенологическом исследовании грудной клетки обнаруживают признаки диффузного альвеолярного и интерстициального отека легких (у 34% пострадавших) и местные изме-

нения (у 12%). В одном исследовании наличие или отсутствие изменений на рентгенограмме при поступлении в стационар не влияло на продолжительность ИВЛ и длительность нахождения в БИТ. Ранние изменения на рентгенограмме, выполненной в течение первых суток после вдыхания дыма, включают нечеткость и размытость сосудистого рисунка, отек и утолщение стенки бронхов, отек нижнего отдела гортани. Рентгенологическое исследование грудной клетки целесообразно выполнять несколько раз, поскольку изменения на рентгенограмме обычно усиливаются после 24 часов от момента поражения.

Изотопные методы и исследование функции внешнего дыхания могут быть полезными для оценки повреждения легких при отравлении дымом, однако на начальном этапе обследования они не всегда возможны. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия может выявить поражение мелких бронхов и паренхимы легких еще до появления рентгенологических изменений. Регистрация кривых поток—объем может указать на начинающуюся обструкцию верхних дыхательных путей.

Лечение

Тяжелые нарушения дыхания бывают уже при поступлении в больницу, но могут и развиться впоследствии. Одна из основных ошибок врачей — недооценка возможности быстрого ухудшения состояния пострадавших. Особенно важны в этом отношении тщательный сбор анамнеза и осмотр.

Если при осмотре выявляют ожоги ротоглотки, можно с уверенностью предположить повреждение верхних дыхательных путей, даже если его явных признаков нет. Возможно также повреждение паренхимы легких, что часто не принимают во внимание. Прямая визуальная оценка состояния верхних дыхательных путей, предпочтительно с помощью фибробронхоскопа, очень важна при высоком риске ингаляционного повреждения легких. Наличие признаков ожога верхних дыхательных путей — показание к ранней интубации трахеи. Введение большого количества жидкости, необходимое у больных с ожогами, способствует отеку верхних дыхательных путей, поэтому при ожогах кожи также может быть необходимо проведение ранней интубации трахеи. На рис. 123.1 представлены последствия вдыхания дыма и их лечение. Дополнительная информация приведена в гл. 119—122 и А34—А38.

Патофизиологические изменения в легких часто приводят к дыхательной недостаточности и гипоксии, которая может прогрессировать от нескольких часов до нескольких суток. Для лечения прибегают к ИВЛ с ПДКВ, дыханию под постоянным положительным давлением, тщательно удаляют мокроту. Очищение легких от густого секрета, пробок и слепков выполняют с помощью частого отсасывания содержимого дыхательных путей, физиотерапии, бронхоскопии.

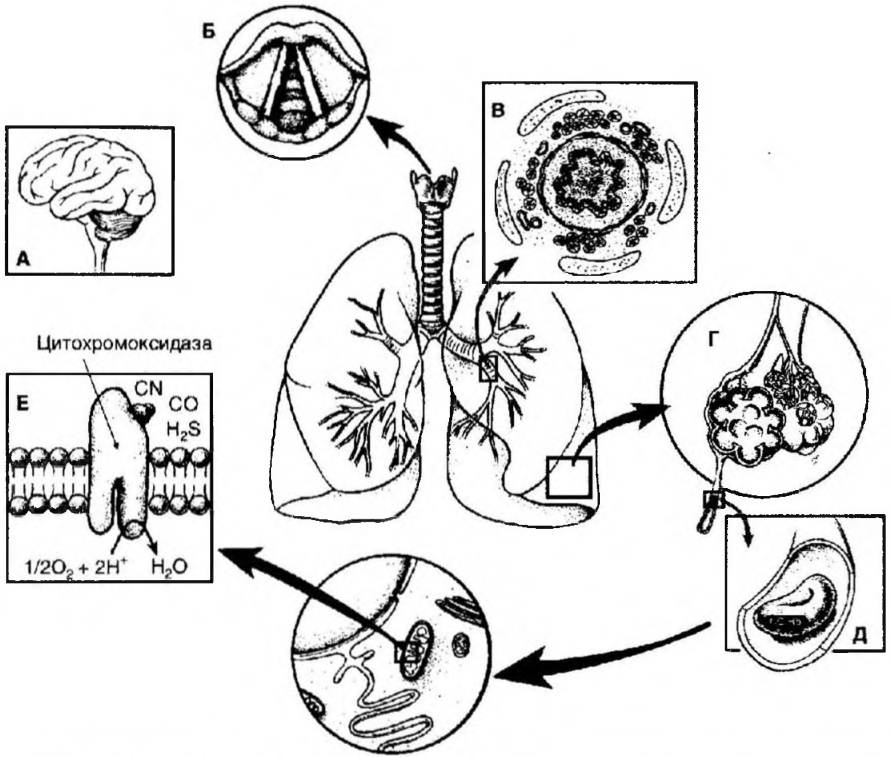


Рисунок 123.1. Любые патофизиологические процессы, развивающиеся при отравлении дымом, в конечном счете приводят к гипоксии. Лечение должно быть направлено на улучшение транспорта кислорода и его использования тканями.

Продолжение рис. 123.1

	Патофизиологические процессы	Симптомы	Лечение
А	Токсическое действие на ЦНС	Кома Гиповентиляция	Кислород; предупреждение дальнейшего повреждения дыхательных путей
Б	Отек верхних дыхательных путей	Гипоксемия РДСВ Стридор Охриплость	Кислород Прямая визуальная оценка состояния голосовых связок Интубация трахеи
В	Обструкция бронхов Отек слизистой Наличие инородных частиц и слепков в просвете бронхов Густая мокрота Бронхоспазм	РДСВ Гипоксемия Хриплое дыхание Кашель Высокое максимальное давление в дыхательных путях	Кислород Удаление инородных частиц и секрета Физиотерапия Частое отсасывание содержимого бронхов Лечебная бронхоскопия Ингаляция β-адреностимуляторов
Г	Ателектаз Распад сурфактанта Синдром острого повреждения легких	РДСВ Гипоксемия Хрипы в легких Изменения на рентгенограмме	Кислород Постоянное положительное давление в дыхательных путях ИВЛ с ПДКВ
Д	Уменьшение кислородной емкости крови (наличие карбоксигемоглобина или метгемоглобина)	Угнетение ЦНС или судороги Ишемия миокарда Нарушения ритма сердца Метаболический ацидоз	Кислород Возможно применение гипербарической оксигенации Возможно назначение метиленового синего
Е	Нарушение использования кислорода тканями (цианиды, сероводород или окись углерода)	Угнетение ЦНС или эпилептические припадки Ишемия миокарда Нарушения ритма сердца Метаболический ацидоз	Кислород Обеспечение адекватной перфузии тканей Возможно назначение тиосульфата натрия при подозрении на отравление цианидами Возможно применение гипербарической оксигенации

Легочные и другие осложнения могут быть обусловлены не только вдыханием дыма, но также травмами в результате падений, взрывов и т. д. или сопутствующими заболеваниями. Лечение травматических повреждений проводят одновременно с лечением отравления дымом и ожогов. У больных в коме могут быть другие причины угнетения сознания, поэтому по показаниям им назначают налоксон, тиамин и гипертонический раствор глюкозы. Быстрое удаление сажи с поверхности кожи и глаз может предотвратить дальнейшее их повреждение. Необходимо осмотреть глаза для исключения термического или химического ожога роговицы. При наличии признаков воспаления глаз необходимо тщательно их промыть. Целесообразно также провести обработку кожи для удаления сажи с адсорбированными на ней токсинами.

Таким образом, у жертв пожаров могут быть одновременно ожоги, травмы и отравление многочисленными продуктами горения. Только комплексное лечение всех этих поражений может обеспечить оптимальный результат.

О. Техногенные и боевые отравления

Глава 124

Оценка риска и информирование о риске отравления

Отвечая на вопросы человека, обеспокоенного возможностью токсического воздействия, врач должен установить с ним доверительные отношения, дать необходимую информацию, объяснить, что надо делать, и успокоить. Для этого врач должен уметь, с одной стороны, грамотно оценить риск для здоровья, с другой — квалифицированно сообщить о нем. Об этих двух аспектах и идет речь в данной главе.

ОЦЕНКА РИСКА ОТРАВЛЕНИЯ

Эта оценка заключается в определении вероятности того, что контакт с тем или иным веществом может вызвать отравление. Для этого необходимо установить природу ксенобиотика и особенности его воздействия (доза, продолжительность и путь воздействия), выявить характерные для действия данного ксенобиотика клинические проявления и оценить вероятность последствий контакта с ним. Хотя для оценки риска, как правило, можно пользоваться специальной литературой, оценивать риск часто приходится на основе неполной (например, неизвестна точная доза) или неопределенной информации (например, реакция на воздействие может зависеть от особенностей организма). Эмоциональная реакция человека на «отравление» еще больше затрудняет задачу. Тот, кто оценивает риск, находится под влиянием собственных субъективных взглядов так же, как и тот, для кого этот риск оценивается.

Реакция человека на неопределенность зависит от того, как он склонен ее воспринимать: как «отсутствие доказательств вреда» или как «доказательство отсутствия вреда». К сожалению, это приводит к диаметрально противоположным взглядам на одну и ту же ситуацию. Первую точку зрения можно сформулировать так: прежде чем отказываться от продукта, обладающего известными ценными свойствами, из-за

необоснованных опасений по поводу возможных нежелательных последствий в будущем, надо доказать его вред. Другая точка зрения состоит в том, что если есть опасность причинения серьезного или необратимого ущерба окружающей среде, то отсутствие полной научной определенности не должно служить основанием для откладывания экономически целесообразных мер по предотвращению такого ущерба. Реакция человека на неопределенную ситуацию зависит от его мировоззрения, представлений о жизни, справедливости и вечности. Эти взгляды следует учитывать при оценке риска. Составляющие оценки риска представлены в табл. 124.1.

Таблица 124.1. Составляющие оценки риска

Установление опасности
Название и количество предполагаемого опасного вещества
Если невозможно идентифицировать опасное вещество, то определяют, к какому классу оно относится
Путь воздействия
Предполагаемый путь воздействия
Соответствие пути воздействия природе опасного вещества
Влияющие факторы
Наличие внешних факторов, влияющих на биодоступность опасного вещества
Наличие особенностей организма, влияющих на чувствительность человека к опасному веществу:
хронические заболевания;
возможность взаимодействий опасного вещества с лекарственными средствами и иных взаимодействий;
генетический полиморфизм печеночного и других путей метаболизма
Оценка токсичности
Данные об эффектах выявленного опасного вещества.
Соответствие симптомов этим эффектам

Wallace, K. Banner Health Care, Phoenix, AZ.

РИСК ДЛЯ НАСЕЛЕНИЯ В ЦЕЛОМ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ РИСК

Часто возникают трудности при оценке индивидуального риска на основании данных о риске для населения в целом, полученных такими учреждениями, как Агентство по охране окружающей среды. В самом простом виде при оценке безопасного уровня воздействия для человека (в том числе для групп риска) на основе известных подпороговых и пороговых уровней неканцерогенного воздействия, определенных в опытах на животных, принято использовать мультипликативные множители, равные 10, для учета неопределенностей. Фактически эти

множители являются «коэффициентами безопасности» и могут снизить предельно допустимый уровень воздействия до 0,001 того значения, при котором наблюдался рассматриваемый нежелательный эффект. Таким образом, даже в том случае, когда индивидуальное воздействие превосходит эти предельно допустимые уровни, человек остается в относительной безопасности и воздействие не наносит ему ощутимого вреда.

ИНФОРМИРОВАНИЕ О РИСКЕ

Информирование о риске представляет собой обмен фактической информацией и мнениями, позволяющий отдельному человеку или группе людей принять обоснованное решение о том, как надо действовать. В сущности, информирование о риске — способ преобразования неполной информации в такой вид, который позволяет принимать обоснованные решения. В табл. 124.2 представлены общие принципы информирования о риске.

Чтобы информирование о риске принесло пользу, оно должно давать ответы на ряд вопросов. После того как будет собрана как можно более полная и точная информация, позволяющая установить опасное вещество и характер воздействия, необходимо ответить на следующие вопросы:

- о вероятной степени риска, в том числе о зависимости между дозой и эффектом и о том, насколько имевшее место воздействие токсичного вещества близко к тому уровню, при котором отмечено появление клинических симптомов;
- о серьезности опасности, при этом необходимо дать рекомендации о том, как уменьшить токсичность или ослабить воздействие;
- возможно, потребуется разъяснить, насколько характеристика риска, полученная у животных, применима к человеку и действительно ли данное воздействие опасно для человека;
- о неопределенностях в оценке риска. В частности, если не удается установить полученную дозу или степень воздействия, можно рассмотреть «наихудший сценарий». При этом оценивают также необходимость постоянного медицинского наблюдения. Индивидуальный уровень терпимости к риску может сильно отличаться. Одну и ту же информацию по-разному воспринимают люди, склонные и не склонные к риску. Чтобы адекватно охарактеризовать риск, можно использовать целый ряд сравнений и приемов передачи информации (см. ниже);
- о том, что можно сделать в данной ситуации. Помимо наблюдения и повторных обследований у врача-токсиколога, обратившемуся человеку или группе людей дают общие рекомендации и рассказывают о том, что можно сделать, каковы польза и риск в том или ином случае. Последний этап нужен для того, чтобы не создавалось

Таблица 124.2. Принципы, которыми должны руководствоваться работники центров отравлений при информировании населения о риске

Принципы	Практическое применение
1. Строить отношения с населением на принципах партнерства	Активно работать с обратившимися в центр людьми, чтобы получить максимально точную и полную информацию
2. Тщательно планировать и анализировать свои действия	Поскольку времени для установления взаимопонимания с обратившимся человеком очень мало, не следует усиливать его тревогу, вступая с ним в споры или задавая не относящиеся к делу вопросы. Следите за своим тоном; просите повторить основную информацию и рекомендации
3. Внимательно выслушивать людей, чтобы определить, что именно их беспокоит	Почему человек обратился к токсикологу? За информацией, рекомендациями по лечению или для того, чтобы его успокоили? Убедитесь в том, что человек удовлетворен полученным ответом
4. Быть честным, откровенным и открытым	Если есть какие-то неизвестные моменты или неопределенности, укажите на них, когда будете предлагать план действий
5. Работать с другими достоверными источниками	Консультируйтесь с врачами-токсикологами и другими специалистами, особенно когда речь идет о долговременных воздействиях и последствиях
6. Работать со средствами массовой информации	При работе со средствами массовой информации следует обеспечить достаточно частое освещение информации в доступной форме и без излишней сенсационности
7. Доступно излагать информацию, проявляя сочувствие	Помните, что человек обратился к вам, потому что он достаточно сильно обеспокоен; убедитесь в том, что он понял, что надо делать; обеспечьте необходимый контроль

Covello V, Allen F. Seven Cardinal Rules of Risk Communication. Washington, DC: US Environmental Protection Agency, Office of Policy Analysis, 1988.

впечатление, что «никто точно не знает, что происходит и что надо делать».

В табл. 124.3 перечислены некоторые моменты, мешающие правильной оценке риска и информированию о риске.

СООБЩЕНИЕ ОБ ОПАСНОСТИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ

При контактах с населением и представителями средств массовой информации во время общественных мероприятий врачам нередко приходится отвечать на вопросы людей, обеспокоенных тем, что опреде-

Таблица 124.3. Факторы, влияющие на объективность оценки риска и эффективность информирования о нем

Неудовлетворенность предыдущими контактами с токсикологами и другими медицинскими работниками
Отсутствие предыдущих взаимоотношений между больным и врачом
Недостаток информации для ответа на вопрос
Сообщение информации, идущей вразрез с распространенным мнением или освещением в средствах массовой информации
Утрата доверия
Индивидуальные или культурные различия в восприятии риска или применимости данных
Непонимание научных или статистических принципов

ленные воздействия могут отрицательно сказаться на их здоровье и здоровье их семей. Такие опасения часто бывают плохо обоснованными, порой подогреваются публикациями в средствах массовой информации или громкими судебными процессами, и оценить реальную опасность для конкретного человека за время краткого телефонного разговора или личной встречи практически невозможно. В таких случаях лучше всего направить человека на консультацию к врачу общей практики или непосредственно в центр отравлений. При разговоре с врачом может произойти полная переоценка имеющейся информации и будет дана более обоснованная оценка риска. Такие контакты очень сложны, поскольку часто протекают в обстановке накала эмоций или имеют политический подтекст.

То, как человек сообщает о потенциальной опасности и как он реагирует на такую информацию, зависит от его мировоззрения и конкретной ситуации. Одни и те же последствия будут восприниматься как более или менее серьезные в зависимости от целого ряда причин, не считая характера самих последствий. Предложено несколько способов характеристики уровня терпимости к различным видам риска, например в зависимости от того, знакомый риск или незнакомый, добровольный или принудительный (табл. 124.4). К сожалению, помимо фактической информации есть немало других факторов, влияющих на то, как характеризуется риск. В качестве примера приведем два описания одних и тех же событий.

«В службу доставки почтовых сообщений проник неизвестный злоумышленник (или злоумышленники). Его действия привели к распространению опасного заболевания и смерти людей по всей стране. Жертвами становятся дети, взрослые, а также пожилые люди. Начальные симптомы неспецифичны, но быстро нарастают. Если вовремя не начать лечение, высока вероятность смертельного исхода. Опасность может угрожать любому человеку, регулярно получающему почту. Го-

Таблица 124.4. Факторы, влияющие на приемлемость воспринимаемого риска

Более приемлемый риск	Менее приемлемый риск
Природный	Техногенный
Есть доверие к источнику информации о риске	Нет доверия к источнику информации о риске
Привычный	Необычный
Добровольный	Навязанный
Потенциально выгодный	Выгода небольшая или отсутствует
Статистический (малая вероятность вреда)	Катастрофический (высокая вероятность вреда)
Справедливо или равномерно распределенный	Несправедливо распределенный
Угрожает взрослым	Угрожает детям

Fischhoff B, Lichtenstein S, Slovic P, Derby SL, Keeney RL. Acceptable Risk. Cambridge, MA: Cambridge University Press, 1981.

сударственные органы не способны обеспечить выявление опасной почты, а врачи чаще всего не успевают вовремя поставить правильный диагноз. Долгое время находившаяся в загоне система здравоохранения не готова взять на себя профилактику заболевания у тех, кто уже мог иметь контакт с этим опасным возбудителем или может иметь его в будущем. Десятки тысяч наших сограждан на всякий случай принимают антибиотики для профилактики заболевания. Если вы получили письмо или посылку от неожиданного адресата или увидели в почтовом отправлении непонятно откуда взявшиеся следы порошка, вызывайте полицию. Если у вас поднялась температура, начался кашель, возникла боль в груди или вдруг появилась сыпь, даже безболезненная, обращайтесь к врачу немедленно. Чтобы больше узнать об этой нарастающей угрозе нашей национальной безопасности, слушайте местные новости».

«В результате биотеррористического акта в ряде населенных пунктов заболели несколько человек. Хотя ранее считалось, что для наиболее тяжелой формы этого заболевания характерна высокая смертность, большинство пострадавших выжили, в первую очередь те, кому своевременно было начато правильное лечение. Для населения в целом индивидуальный риск подвергнуться данному воздействию составляет примерно 1 случай на 200 000 000 населения. Официально установлены диагностические критерии данного заболевания, и специалисты-медики распространили информацию по раннему выявлению его симптомов в помощь медицинским работникам и населению. Профилактическое лечение в первые дни после контакта с возбудителем, например, работников почты и представителей других групп риска, позволяет предотвратить

заболевание. К сожалению, ситуацию усугубляет множество ложных сигналов о возможных террористических акциях и вполне понятный страх населения из-за неопределенности симптомов заболевания. Более подробную информацию можно получить в управлении здравоохранения своего штата, позвонив по телефону 2-1-1, или на сайте http://www.bt.cdc.gov/agent/anthrax/needtoknow.asp».

В обоих случаях описываются одни и те же события: биотеррористические акты с применением возбудителя сибирской язвы в США в 2001 г., в результате которых заболели или умерли в общей сложности 22 человека. Если первое описание составлено в погоне за сенсацией и представляет читателя в роли беспомощной жертвы, то второе позволяет ему здраво оценить опасность и получить информацию из достоверных источников. По мере того как обеспечение готовности к биологической угрозе переходит с уровня совершенствования инфраструктуры и наблюдения на уровень планирования и отработки мер реагирования, эффективное информирование населения об опасности приобретает все большее значение.

Высокое качество оценки риска и информирования о риске — отличительные признаки успешного диалога между общественностью или отдельным человеком и врачом. Общие принципы оценки риска включают получение наиболее достоверных и полных сведений о потенциальных воздействиях и передачу в доступной форме возможно более полной информации об опасности, о вероятности воздействия, его возможных последствиях, способах лечения. Очень важно объяснить разницу между санитарными нормами и индивидуальным риском воздействия опасного фактора, учитывая при этом многочисленные психосоциальные факторы, влияющие на отношение к риску. Информацию следует излагать таким образом, чтобы человек мог определить, как надо действовать в той или иной ситуации исходя из взвешенно поданной фактической информации.

Глава 125

Реагирование при происшествиях с опасными веществами

Список опасных веществ очень велик, поскольку к ним можно отнести любое чужеродное вещество, способное нанести ущерб здоровью людей, имуществу или окружающей среде. Неуправляемый или неожиданный выброс опасного вещества приводит к возникновению чрезвычайной ситуации. Реагирование на подобные ситуации включает в первую очередь оказание неотложной помощи пострадавшим на догоспитальном этапе, обеспечение готовности к происшествиям с большим числом пострадавших, а также проведение специальной обработки пострадавших, при которой важно оберегать медицинский персонал от контакта с опасным веществом. Общие токсикологические принципы должны соблюдаться как на догоспитальном, так и на больничном этапах оказания помощи. Хотя возможности оказания медицинской помощи в этих случаях различны, ее основные принципы остаются одними и теми же.

Поскольку опасных веществ очень много, для удобства их объединяют в группы в соответствии с токсикологическими характеристиками. Существуют различные системы классификации. Чаще всего используется Международная классификация опасных веществ (табл. 125.1).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По имеющимся данным, большинство происшествий с опасными веществами происходит не при их транспортировке, а на стационарных объектах. То, какие опасные вещества чаще становятся «виновниками» чрезвычайных ситуаций в конкретной местности, зависит от того, какие производства там преобладают. При подобных происшествиях опасность обычно обусловлена каким-либо одним веществом, но бывает и иначе. Подавляющее большинство значительных происшествий с опасными веществами связано с выбросами газов, паров или аэрозолей. По данным одного исследования, из пяти веществ, с которыми приходилось наиболее часто сталкиваться при подобных происшествиях, четыре — это аммиак, фосфин, оксиды серы и сероводород. В большинстве (76%) случаев опасные вещества попадают в организм

Таблица 125.1. Международная классификация опасных веществ

Класс 1. Взрывчатые вещества
- Подкласс 1.1. Преимущественная опасность ударной волны
- Подкласс 1.2. Преимущественная опасность разбрасывания
- Подкласс 1.3. Преимущественная опасность возгорания
- Подкласс 1.4. Не представляют значительной опасности взрыва
- Подкласс 1.5. Низкочувствительные взрывчатые вещества
- Подкласс 1.6. Крайне низкочувствительные детонирующие вещества

Класс 2. Газы
- Подкласс 2.1. Легковоспламеняющиеся газы
- Подкласс 2.2. Невоспламеняющиеся сжатые газы
- Подкласс 2.3. Ядовитые газы
- Подкласс 2.4. Коррозионные газы

Класс 3. Легковоспламеняющиеся и горючие жидкости

Класс 4. Легковоспламеняющиеся твердые вещества
- Подкласс 4.1. Легковоспламеняющиеся твердые вещества
- Подкласс 4.2. Вещества, способные к самовозгоранию
- Подкласс 4.3. Вещества, выделяющие легковоспламеняющиеся газы при взаимодействии с водой

Класс 5. Окисляющие вещества и органические пероксиды
- Подкласс 5.1. Окисляющие вещества
- Подкласс 5.2. Органические пероксиды

Класс 6. Ядовитые и инфекционные вещества
- Подкласс 6.1. Ядовитые вещества
- Подкласс 6.2. Инфекционные вещества

Класс 7. Радиоактивные вещества

Класс 8. Коррозионные вещества

Класс 9. Прочие опасные вещества

через органы дыхания. При происшествиях с опасными веществами часто бывает много пострадавших.

ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА И РЕАГИРОВАНИЕ НА ПРОИСШЕСТВИЯ С ОПАСНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Названия химических веществ и CAS-номера

Одно и то же химическое вещество может иметь несколько названий: химическое, бытовое, родовое и фирменное (патентованное). Во избежание путаницы организация «Кемикл Абстрактс Сервис» (Chemical Abstracts Service, CAS) Американского химического общества присваивает каждому химическому веществу уникальный номер. CAS-номера присваиваются атомам, молекулам и смесям. В паспорте безопасности материала обычно указывают химическое название, CAS-номер и торговое название.

Маркировка транспортных средств при перевозке опасных грузов

Веществам каждого класса опасности по Международной классификации опасных веществ (табл. 125.1) присваиваются четырехзначные ко-

ды ООН (UN), североамериканские (NA) коды или идентификационные коды продукта (PIN). Эти коды указываются на специальных табличках, устанавливаемых на транспортных средствах.

Система обозначений опасных веществ и материалов на стационарных объектах, разработанная Национальной ассоциацией противопожарной защиты США (NFPA 704)

В стационарных медицинских учреждениях, таких как больницы и лаборатории, применяется другая система обозначений опасных материалов. В стандарте, разработанном Национальной ассоциацией противопожарной защиты США, используется диагонально расположенный квадрат, разделенный еще на четыре квадрата: красный, желтый, белый и синий. Такая система служит для передачи специалистам информации о воспламеняемости вещества, химической активности, вреде для здоровья, а также других сведений, в том числе о реагировании с водой, об окислительных свойствах и о радиоактивности. Цифра в верхнем красном квадрате указывает степень огнеопасности, в синем квадрате слева — степень опасности для здоровья, в желтом справа — химической активности. В нижнем белом квадрате обозначаются другие особые опасности, такие как высокая окислительная активность (OXY), необычное реагирование с водой (W), а также радиоактивность (стандартное обозначение). Степень опасности измеряется по шкале от 0 до 4, при этом 4 указывает на наиболее высокую опасность, а ноль — низкую или отсутствие опасности.

Идентификация опасного вещества

Таблички с обозначениями опасных веществ и материалов, используемые на стационарных объектах и транспортных средствах, паспорта безопасности материалов, транспортные документы, инвентаризационные ведомости, а также устная информация, получаемая от работников и администрации предприятия, все это — возможные источники информации. Информацию можно также получить в Центре по транспортировке химических веществ в экстренных ситуациях (CHEMTREC) — службе Ассоциации производителей химических веществ. Центр располагает информацией о перевозчиках, химической продукции, ее производителях. В CHEMTREC можно позвонить по телефону 1-800-424-9300. Сайт CHEMTREC: http://www.chemtrec.org. Информация предоставляется круглосуточно и бесплатно. Еще одним ценным источником информации является местный центр отравлений. Кроме того, за информацией можно обращаться в местное управление здравоохранения, Американскую конференцию государственных инспекторов по промышленной гигиене, Управление охраны труда США, Национальный институт охраны труда, Агентство по регист-

рации токсичных веществ и заболеваний, а также в Центр по контролю заболеваемости.

Даже если не удается точно установить, с каким именно токсичным веществом приходится иметь дело, сотрудники служб реагирования часто могут по симптомам отравления определить, к какому основному классу токсичных веществ оно относится, что даст им возможность оказать необходимую помощь пострадавшим и защитить от опасности себя и других людей.

Первичное и вторичное загрязнение

По агрегатному состоянию опасного вещества можно судить о риске вторичного загрязнения и необходимости специальной обработки кожи и слизистых.

Первичное загрязнение людей и оборудования происходит при непосредственном контакте с опасным веществом у источника его утечки или выброса. При этом опасное вещество может находиться в любом агрегатном состоянии: твердом, жидком или газообразном.

Вторичное загрязнение медицинского персонала или оборудования происходит при прямом контакте с людьми или предметами, загрязненными твердыми или жидкими веществами, попавшими на них из места утечки или выброса опасного вещества.

Растворимость в воде

По растворимости опасного вещества в воде судят, можно ли его смыть с кожи просто водой или необходимо добавить в нее моющее средство.

Давление паров

По давлению насыщенных паров твердого или жидкого вещества можно оценить, перейдет ли в газообразное состояние достаточное количество вещества, чтобы представлять опасность при вдыхании. Над каждым веществом в жидком или твердом состоянии существует определенное давление (или упругость) пара. Оно определяется количеством молекул, отрывающихся от поверхности вещества. Чем ниже давление паров вещества, тем меньше вероятность того, что оно будет переходить в газовую фазу и представлять опасность при вдыхании.

Зоны контроля на месте происшествия с опасными веществами

При происшествиях с опасными веществами обязательно организуют контроль зоны заражения. Почти всегда место происшествия необходимо изолировать, прекратить доступ туда населения и представителей средств массовой информации, ограничить доступ персонала служб реагирования во избежание излишнего контакта с опасным веществом. Вокруг места происшествия устанавливают три контролируемые зоны, для обозначения которых используют различные системы: цве-

товую («светофор»), температурную («холодно—горячо») и описательную (табл. 125.2).

Таблица 125.2. Системы обозначения опасных зон

Температурная[a]	Цветовая	Описательная
Горячая зона	Красная зона	Запретная или закрытая зона
Теплая зона	Желтая зона	Зона дезактивации или уменьшения загрязнения
Холодная зона	Зеленая зона	Зона обеспечения

[a] Национальный институт охраны труда (США), Агентство по охране окружающей среды (США). Advanced Hazmat Life Support Provider Manual, 2nd ed. Tucson, AZ, Arizona Board of Regents, 2000.

СРЕДСТВА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ

Важнейшая задача работников служб реагирования при чрезвычайных происшествиях с опасными веществами — защитить самих себя и население. Обеспечение защиты работников включает применение специальных средств индивидуальной защиты от воздействия опасных веществ, а также меры по предотвращению причинения пользователю вреда из-за неправильного применения или неисправности средства индивидуальной защиты. Использование средств индивидуальной защиты может представлять опасность для здоровья, так как вызывает нарушение теплообмена и перегревание из-за невозможности охлаждения за счет испарения, физическую усталость, психологический стресс, снижение видимости, затруднение движений и общения. Поэтому людей, участвующих в реагировании на чрезвычайные ситуации, необходимо обучать правилам пользования, специальной обработки, технического обслуживания и хранения средств индивидуальной защиты.

Уровни защиты

Агентство по охране окружающей среды выделяет четыре уровня защиты для средств индивидуальной защиты: от A, самого высокого, до D, самого низкого. Деление на уровни предназначено для того, чтобы можно было выбрать подходящее средство защиты в каждой конкретной ситуации (табл. 125.3).

Средства уровня A герметичны, дыхательный аппарат носят под костюмом. Средства уровня B обеспечивают максимальную защиту органов дыхания, но в меньшей степени защищают кожу. Средства уровня C используют в тех случаях, когда необходимо применение воздухоочищающих респираторов, а воздействие на кожу и глаза маловероятно. Средства уровня C обеспечивают такую же защиту кожи от брызг, как и средства уровня B, но хуже защищают органы дыхания, чем сред-

Таблица 125.3. Средства индивидуальной защиты

Уровень[a]	Защита органов дыхания			Защита кожи и глаз	
	От некоторых паров и аэрозолей	От газов, паров и аэрозолей	От недостатка кислорода	От жидких и твердых веществ	От газов и паров
D					
C	+			+	
B	+	+	+	+	
A	+	+	+	+	+

[a] Уровень A — автономный дыхательный аппарат, который носят под паронепроницаемым, полностью герметичным, воздухонепроницаемым, химически стойким костюмом; уровень B — респиратор с подачей воздуха со спасательным автономным дыхательным аппаратом, который носят под химически стойким брызгозащитным костюмом с капюшоном; уровень C — воздухоочищающий респиратор в комплекте с химически устойчивым брызгозащитным костюмом с капюшоном; уровень D — обычная рабочая одежда (не защищает).

ства уровней A и B. Средства уровня D сравнимы с обычной рабочей спецодеждой.

Средства индивидуальной защиты органов дыхания

Перед применением любого средства индивидуальной защиты органов дыхания обязательно проверяют плотность его прилегания к лицу, так как находящиеся в воздухе опасные вещества способны проникать через мельчайшие щели. Ни с какими средствами индивидуальной защиты органов дыхания нельзя носить контактные линзы. Корректирующие очковые стекла должны быть закреплены внутри лицевой маски средства защиты. Единственным исключением из этих общих правил являются электроприводные воздухоочистительные капюшоны-респираторы (уровень C), не требующие индивидуальной подгонки и позволяющие человеку носить очки внутри капюшона-респиратора.

Средства индивидуальной защиты уровня A подразумевают применение автономного дыхательного аппарата. Респиратор с подачей воздуха может использоваться в средствах индивидуальной защиты уровня B. Он отличается от автономного дыхательного аппарата тем, что воздух подается от источника, расположенного за пределами зоны заражения. Основным преимуществом респиратора с подачей воздуха по сравнению с автономным дыхательным аппаратом является то, что он позволяет человеку работать более длительное время. Воздухоочистительный респиратор можно использовать в комплектах средств индивидуальной защиты уровня C. Он позволяет дышать окружающим воздухом, прошедшим через специальную противогазовую коробку или фильтр. Воздухоочистительные респираторы бывают трех основных

типов: с химическими патронами, разового применения и с принудительной подачей воздуха.

ПРАВИЛА И СТАНДАРТЫ В ОБЛАСТИ РЕАГИРОВАНИЯ НА ПРОИСШЕСТВИЯ С ОПАСНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Управление охраны труда США разработало правила, а Национальная ассоциация противопожарной защиты США — нормативные документы, регламентирующие реагирование на чрезвычайные происшествия с опасными веществами. В стандарте 472 Национальной ассоциации противопожарной защиты о требованиях к профессиональной компетентности сотрудников служб реагирования на чрезвычайные ситуации, связанные с применением или выбросом опасных веществ, изложены минимальные требования к знаниям, навыкам и подготовке личного состава трех типов аварийно-спасательных формирований.

Разведывательная группа спасателей

Разведывательная группа, первой прибывающая на место происшествия с опасными веществами, должна установить наличие опасных веществ, обеспечить собственную защиту, обозначить опасную зону и вызвать более подготовленный персонал. Члены группы должны занять безопасную позицию и не допускать население в опасную зону. Они должны уметь распознавать ситуации, требующие привлечения специалистов по радиационной, химической и биологической защите. Программы подготовки младших специалистов по оказанию неотложной помощи обычно включают подготовку к такому первичному реагированию.

Оперативная группа спасателей

Члены оперативной группы имеют необходимую подготовку для выполнения всех задач первичного реагирования, а также для обеспечения защиты людей, природной среды и имущества от воздействия опасных веществ. Спасатели этого уровня должны придерживаться оборонительной тактики, осуществлять контроль источника выброса с безопасного расстояния и не допускать распространения опасного вещества. Они должны уметь собрать жидкость, локализовать пролив, подавить испарение опасного вещества или способствовать рассеянию паров. Эти специалисты не выполняют работ в горячей зоне.

Группа радиационной, химической и биологической защиты

Специалистов по радиационной, химической и биологической защите привлекают в случае выброса или угрозы выброса опасных веществ, для подавления выброса и ликвидации последствий. Они должны уметь пользоваться специальными защитными костюмами,

оборудованием для контроля качества воздуха, знать способы ослабления воздействия, уметь применять на практике знание физических свойств опасных веществ. Такие специалисты способны локализовать инцидент, безопасно проникнуть в опасную зону, определить соответствующий план действий, оказать помощь пострадавшим, провести обеззараживание территории и имущества с тем, чтобы, по возможности, вернуть их в безопасное и пригодное к использованию состояние. Эти специалисты обучены ведению аварийно-спасательных работ в горячей зоне.

САНИТАРНОЕ ЗВЕНО АВАРИЙНО-СПАСАТЕЛЬНОЙ КОМАНДЫ

Спасатели должны обозначить места входа в опасную зону и выхода из нее и организовать контрольно-пропускные пункты на пути прохода (санитарно-защитный коридор) из горячей зоны через теплую в холодную зону. При возможности, такой коридор располагают с наветренной стороны, на возвышенности и вверх по течению от горячей зоны. Члены группы радиационной, химической и биологической защиты выводят пострадавших из загрязненной горячей зоны и доставляют их в пункт внутреннего контроля санитарного коридора. Группа специальной обработки проводит обработку пострадавших в теплой зоне, после чего пострадавших переводят в холодную зону для оказания первой помощи.

Главнейшей обязанностью санитарного звена аварийно-спасательной команды является защита здоровья спасателей, действующих в горячей зоне.

Обязанности парамедиков скорой помощи по оказанию помощи пострадавшим

Парамедики скорой помощи, не относящиеся к аварийно-спасательной команде, должны оставаться в холодной зоне до тех пор, пока не прибудут должным образом экипированные спасатели и не доставят пострадавших для следующего этапа оказания помощи. Оказание помощи, в том числе лечебные мероприятия, начинают, как правило, на этапе медицинской сортировки в холодной зоне. Специальная обработка не требуется, так как в холодной зоне парамедики оказывают помощь лишь тем, кто уже прошел такую обработку или у кого изначально не было поверхностных загрязнений опасным веществом.

Эвакуацией пострадавших с места происшествия руководит начальник аварийно-спасательных работ, но обычно ее поручают парамедикам скорой помощи, которые должны согласовывать направление больных с врачом базовой больницы. Как правило, пострадавших с поверхностными загрязнениями опасным веществом не разрешается эвакуировать с места происшествия без специальной обработки.

ОБЯЗАННОСТИ ПРИЕМНОГО ОТДЕЛЕНИЯ ПО ОКАЗАНИЮ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ

Участие больниц в местном планировании мероприятий по защите населения от воздействия опасных веществ очень важно для того, чтобы обеспечить специальную обработку максимально возможного числа пострадавших до госпитализации. Больница должна иметь заранее установленный порядок специальной обработки пострадавших, не прошедших такую обработку ранее. Лиц, которым требуется специальная обработка поверхности кожи, не следует допускать в приемное отделение до тех пор, пока такая обработка не будет проведена обученным и экипированным персоналом.

Специальная обработка

Специальная обработка нужна для того, чтобы, во-первых, уменьшить вредное воздействие на пострадавшего и, во-вторых, предотвратить вторичное загрязнение других людей. Основными целями при любом происшествии с опасными веществами являются обеспечение безопасности сотрудников служб чрезвычайного реагирования, предотвращение вторичного загрязнения и уменьшение заболеваемости и смертности среди пострадавших. Своевременная и правильная обработка кожи имеет решающее значение для улучшения состояния больного с химическими ожогами. Если вредное воздействие обусловлено исключительно удушающими газами, то для предотвращения вторичного загрязнения специальная обработка кожи и слизистых обычно не требуется. Однако хорошо растворимые в воде раздражающие газы, например безводный аммиак, могут вызвать раздражение и химические ожоги кожи и слизистых. В таких случаях проводят обработку большим количеством воды, что скорее является помощью пострадавшему, чем предотвращением вторичного загрязнения медицинского персонала.

При попадании опасного вещества в глаза их следует непрерывно промывать водой в течение всего времени до госпитализации, в том числе, если возможно, во время транспортировки пострадавшего. Необходимо узнать, носит ли больной контактные линзы, и если носит, то снять их. Отличного очищающего эффекта можно добиться с помощью специальных линз для промывания глаз, но это требует применения глазного анестетика, например пропаракаина.

ОБЯЗАННОСТИ ВРАЧА НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ПРИЕМНОГО ОТДЕЛЕНИЯ И СЛУЖБЫ БЕЗОПАСНОСТИ БОЛЬНИЦЫ

- Обеспечить, в качестве врача неотложной помощи при базовой больнице, догоспитальный медицинский контроль, если это возможно.

- Ввести в действие план работы больницы при бедствии, если требуется.
- Связаться с центром отравлений либо с токсикологом, или с координатором по действиям при химической опасности, или с дозиметрической службой, если вещество радиоактивное.
- Совместно с сотрудниками центра отравлений или с токсикологом определить, какие методы специальной обработки следует использовать на месте происшествия.
- Сообщить персоналу, оказывающему догоспитальную помощь, о необходимых мерах предосторожности и о методах специальной обработки.
- Совместно с сотрудниками центра отравлений или с токсикологом определить достаточность специальной обработки на месте происшествия.
- Встретить за пределами приемного отделения доставленных санитарным транспортом пострадавших, прошедших специальную обработку, и еще раз оценить достаточность проведенной обработки перед тем, как допустить пострадавших в отделение.
- Не допускать в приемное отделение пострадавших с загрязнением кожи опасными веществами, не прошедших специальную обработку, и, если потребуется, вызвать специалистов по такой обработке. Пострадавший должен дожидаться их прибытия вне приемного отделения, в каком-либо месте, где он не будет контактировать с другими больными.
- Сообщить в службу охраны больницы о необходимости обеспечить охрану приемного отделения и не допускать в отделение загрязненных опасными веществами пострадавших без особого разрешения штатного врача больницы, которое тот может принять, тщательно взвесив риск и пользу.
- Определить, следует ли (и если да, то как) использовать помещение для специальной обработки, если таковое имеется.
- Определить потребность в развертывании дополнительного пункта специальной обработки за пределами приемного отделения и, при необходимости, организовать такой наружный пункт.
- Оценить текущую ситуацию в приемном отделении, наличие и занятость медицинского персонала и назначить сотрудников для оказания помощи всем больным приемного отделения.
- Вызвать травматолога, если у больного имеются телесные повреждения.

Глава 126
Химическое оружие

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

В последние годы резко возрос интерес к химическому и биологическому оружию (табл. 126.1). Химические и биологические средства хотя и не относятся к обычным вооружениям, используются в войнах с незапамятных времен, однако лишь в XX веке такое оружие начали производить и применять в массовом масштабе. Химическое оружие применяют не только военные, оно весьма привлекательно для террористических групп, так как это оружие массового поражения производить намного проще и дешевле, чем ядерное. По многим параметрам с химическим оружием сходно биологическое (табл. 126.2). О нем речь пойдет в гл. 127, однако многие общие вопросы, касающиеся этих двух видов оружия, рассмотрены в данной главе.

Первое документально подтвержденное применение химических веществ в качестве оружия относится к 429 г. до н. э., когда спартанцы жгли пропитанное смолой дерево и серу под стенами осажденных городов афинян, чтобы получить облака удушливого сернистого газа. Крупномасштабное применение химического оружия началось в Первой мировой войне. Накануне Второй мировой войны Германия нача-

Таблица 126.1. Некоторые определения, касающиеся особых видов оружия

Химическая война	Преднамеренное применение оружия, поражающее действие которого основано на токсичных свойствах химических соединений, с целью уничтожения, причинения ущерба или вывода из строя живой силы противника
Биологическая война	Преднамеренное применение микроорганизмов или токсинов, полученных из живых организмов, с целью уничтожения или причинения вреда здоровью людей, животных или растений
Терроризм	Незаконное применение силы против людей или имущества с тем, чтобы запугать или вынудить правительство, гражданское население или какую-то его часть способствовать осуществлению политических или социальных целей
Оружие массового поражения	Ядерное, радиационное, химическое и биологическое оружие, предназначенное для массового уничтожения

Таблица 126.2. Сравнение химического и биологического оружия

Сходство

Наиболее эффективная форма применения — распыление в виде аэрозолей или паров.

Часто используются одинаковые средства применения.

Сильная зависимость движения действующих веществ от ветра и погодных условий.

Соответствующие средства индивидуальной защиты полностью защищают от воздействия

Различия

Показатель	Химическое оружие	Биологическое оружие
Скорость действия	Действует быстро, симптомы появляются обычно через минуты — часы	Отсроченное действие, симптомы появляются обычно через дни — недели
Выявление очага	Проще благодаря быстрому действию, наличию специфического запаха (часто, но не всегда), наличию серийно выпускаемых приборов для обнаружения отравляющих веществ	Сложнее из-за отсроченного действия, отсутствия цвета, запаха и вкуса, ограниченности приборов для оперативного обнаружения биологического заражения
Стойкость агента	Различная Жидкие отравляющие вещества — среднестойкие и стойкие. Газы — нестойкие	Как правило, нестойкие; большинство боевых биологических средств разрушаются под воздействием солнечного света, высоких температур, при высушивании (кроме спор сибирской язвы)
Распределение пострадавших	Вблизи и с подветренной стороны от места применения	Ко времени появления симптомов заболевания пострадавшие могут оказаться вдали от очага заражения
Службы чрезвычайного реагирования	Служба неотложной помощи, аварийно-спасательные формирования, пожарные, правоохранительные органы	Служба неотложной помощи, врачи общей практики, врачи-инфекционисты, эпидемиологи, сотрудники служб общественного здравоохранения, администрация больниц, врачи-лаборанты (но могут быть и такие же, как в случае химического оружия, если применение биологического оружия было сразу выявлено)
Специальная обработка	Необходима в большинстве случаев	Не требуется при отсроченных симптомах; менее важна при острых воздействиях
Лечение	Антидоты, симптоматическое лечение	Вакцины, антибиотики, симптоматическое лечение
Изоляция пострадавших	Не требуется после соответствующей санитарной обработки	Крайне важна в случае высоко контагиозных заболеваний (например, оспа, легочная чума), но многие биологические боевые средства не очень заразны

Henderson DA. The looming threat of bioterrorism, Science 1999; 283:1279—1282.

ла производство отравляющих веществ нервно-паралитического действия, впоследствии получивших названия табун (джи-эй), зарин и зоман. В 1952 г. Великобритания синтезировала и передала США более мощное отравляющее вещество нервно-паралитического действия — VX, или ви-газ. США во Вьетнаме и в Лаосе применяли дефолианты и полицейские отравляющие вещества. Ирак в войне с Ираном использовал иприт, табун и зоман и, возможно, применял цианистые соединения против курдов.

Позже и террористические группировки начали использовать химическое оружие. Религиозная секта «Аум Синрике» дважды устраивала зариновые атаки в Японии. Члены секты использовали также VX с целью убийства.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Обеспечение готовности к чрезвычайным ситуациям, связанным с применением химического и биологического оружия

Эффективное медицинское реагирование в случае применения химического или биологического оружия отличается от реагирования на отдельные случаи отравлений. Медики должны в первую очередь защитить себя и медицинские пункты, иначе помощь не получит никто. Реагирование на химическое и биологическое заражение тоже будет различным. Последствия воздействия химического оружия, как и обычных взрывчатых веществ, проявляются, как правило, через секунды—часы, что позволяет установить границы опасной зоны. Первыми на место чрезвычайного происшествия с отравляющими веществами прибывают пожарные и полиция, группы радиационной, химической и биологической защиты и скорая помощь. Пострадавших госпитализируют в близлежащие медицинские учреждения для установления если не диагноза, то хотя бы картины заболевания. Пострадавшие от биологического оружия обращаются за помощью в разное время и в разные учреждения. Первую помощь будут оказывать как местные, так и удаленные пункты неотложной помощи и первичной медицинской помощи, поэтому работникам таких учреждений особенно необходимо иметь соответствующую подготовку. На сегодняшний день нет единых требований к подготовке персонала скорой помощи и других медиков к оказанию помощи пострадавшим от ядерного, биологического или химического оружия, хотя шаги в этом направлении предпринимаются. Анестезиологи и реаниматологи тоже признают нехватку специальной подготовки для обеспечения готовности к применению химического оружия.

При подготовке к Олимпийским играм 1996 г. в Атланте была собрана многопрофильная бригада специалистов по обнаружению и идентификации угроз применения химического и биологического оружия

или выбросов токсичных промышленных отходов и реагированию на них. В задачи этой бригады входили, в частности, формирование запасов антибиотиков и антидотов, подготовка личного состава групп реагирования, обеспечение наблюдения и повышение пропускной способности медицинских учреждений. Специалисты этой бригады справедливо предполагали, что при возможных террористических актах, вероятнее всего, будут использоваться обычные взрывчатые вещества. Тем не менее после взрыва в Олимпийском парке были сразу собраны образцы на предмет возможного биологического или химического заражения. Разумеется, такую высокую готовность к реагированию на химическую или биологическую атаку трудно поддерживать в течение длительного времени.

В табл. 126.3 приведены рекомендации по обеспечению готовности медицинских учреждений к ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций. Важнейшая роль отводится системе оповещения. Следует заранее определить цепочки оповещения и командования. Необходи-

Таблица 126.3. Рекомендации по реагированию медицинских учреждений при чрезвычайных ситуациях, связанных с применением биологического и химического оружия

Обеспечить прямой доступ медицинского персонала к средствам индивидуальной защиты.
Обеспечить возможность в течение 2—3 мин подготовить к работе пункты специальной обработки.
Предусмотреть сортировку пострадавших на тех, кто может пройти обработку самостоятельно (для снижения нагрузки на медиков), и тех, кому необходима помощь.
Пункты специальной обработки должны позволять одновременную обработку многих людей и иметь отделения для мужчин и женщин.
Обеспечить быструю регистрацию пострадавших с присвоением им номеров и выдачей пронумерованных пластиковых мешков для хранения одежды и ценностей.
Организовать обеспечение питанием и водой, а также психологическую поддержку сотрудников, которым придется работать длительное время.
Организовать вторичную сортировку пострадавших на тех, кому требуется немедленная медицинская помощь, и тех, кого оставляют для наблюдения (то есть тех, кто пострадал незначительно или не имеет явных повреждений).
Предоставлять пострадавшим письменную информацию о вредном факторе, воздействию которого они подверглись, о возможных краткосрочных и отдаленных последствиях этого воздействия, рекомендациях по лечению, реакциях на стресс и возможностях получения дальнейшей помощи.
Предоставлять средствам массовой информации только тщательно проверенную информацию, чтобы избежать противоречивых или ошибочных сообщений.
Организовать медицинское наблюдение пострадавших с целью изучения последствий.

мо также сообщить о химико-биологической опасности в компетентные органы: в США это, как минимум, Федеральное бюро расследований и Центр по контролю заболеваемости (табл. 126.4).

Специальная обработка

Специальная обработка преследует две цели: 1) предотвращение дальнейшего поступления вредного вещества в организм пострадавшего и 2) предотвращение вторичного заражения других лиц. Специальная обработка крайне необходима в случае воздействия некоторых химических отравляющих веществ, но менее важна в случае биологического заражения. При воздействии химических отравляющих веществ, которые при обычной температуре и давлении находятся исключительно в газообразном состоянии (например, хлор, фосген, цианистый водород), достаточно вывести пострадавших из очага заражения. Если пострадавшие подверглись воздействию зарина, с них нужно снять одежду и поместить ее в воздухонепроницаемые емкости, например в пластиковые мешки. Специальная обработка больше всего нужна пострадавшим при распылении жидких отравляющих веществ. Во избежание вторичного загрязнения пострадавшим следует по возможности самим снять одежду, а обработку проводят вне стен медицинского учреждения. Специальную обработку следует провести как можно быстрее, чтобы предотвратить дальнейшее вредное воздействие. Фактор времени важнее, чем использование правильного раствора. Особенно тщательно следует обработать волосы, кожные складки, подмышечные впадины и паховую область.

Психологические эффекты

Угроза или факт применения химического и биологического оружия оказывает сильнейшее воздействие на психику. Даже у подготовленных людей необходимость ношения средств защиты, опасность подвергнуться вредному воздействию, высокая интенсивность работы и столкновение со страданиями и смертью вызывают сильный стресс. Во время военных учений, когда нет реальной опасности вредного воздействия, у 10—20% участников возникают психологические нарушения средней или тяжелой степени.

Особые категории населения

Беременность не является фактором, который следует как-то особо учитывать при оказании первой помощи женщинам, пострадавшим от отравляющих веществ. Воздействие отравляющих веществ на детей существенно отличается от воздействия на взрослых, и специальная обработка детей имеет свои особенности. Прежде всего, дети вдыхают воздух на более близком к земле расстоянии, и частота дыхания у них больше, чем у взрослых. Почти все отравляющие газы и пары тяжелее воздуха, поэтому на детей воздействуют более высокие концентрации,

Таблица 126.4. Куда обращаться в случае химической и биологической опасности

Центр по контролю заболеваемости, отдел чрезвычайной готовности и оперативного реагирования:

(770) 488-7100

www.cdc.gov/nceh/emergency

За консультацией или для сообщения о предполагаемой или фактической опасности

Центр по контролю заболеваемости, отдел обеспечения готовности и реагирования на биотерроризм:

(404) 639-0385

(800)-cdc-info

http://www.bt.cdc.gov

Федеральное бюро расследований, управление по предотвращению террористических актов с использованием оружия массового поражения:

(202) 324-6928

(202) 324-3000 (Отдел по связям с общественностью)

http://www.fbi.gov

Министерство юстиции США, горячая линия по вопросам внутренней готовности и реагирования:

(800) 424-8802

Для сообщения о предполагаемой или фактической опасности.

Управление по вопросам внутренней готовности, горячая линия:

(800) 368-6498

Стратегическое планирование и информация для гражданских служб чрезвычайного реагирования

Национальный центр реагирования, горячая линия:

(800) 424-8802

При чрезвычайных ситуациях, связанных с применением химического и биологического оружия

Институт медицинских исследований инфекционных заболеваний Сухопутных войск США (USAMRIID)

Горячая линия:

(888) 872-7443 (USA-RIID)

Помощь по вопросам оценки угрозы применения биологического оружия, диагностики и лечения

Начальник USAMRIID:

(301) 619-2833 (телефон)

(301) 619-4625 (факс)

Для получения информации или за помощью в диагностике, лечении и вакцинации

http://www.USAMRID.army.mil/

чем на взрослых. Дети могут быть более восприимчивы к кожно-нарывным и нервно-паралитическим веществам, так как кожа у детей более тонкая и нежная, хуже защищает от проникновения отравляющего вещества в организм и действие, к примеру, иприта проявляется быстрее. У детей больше отношение площади поверхности тела к массе и, следовательно, выше риск получения токсической или смертельной дозы отравляющего вещества через кожу. При проведении специальной обработки детям обычно требуется помощь и наблюдение взрослых. Обработку ребенка желательно проводить в присутствии матери или другого близкого взрослого человека.

БОЕВЫЕ ОТРАВЛЯЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА НЕРВНО-ПАРАЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Эти вещества представляют собой чрезвычайно сильнодействующие фосфорорганические ингибиторы АХЭ (гл. 109). Патофизиология отравления ими по существу такая же, как при отравлении другими фосфорорганическими веществами, боевые отравляющие вещества отличаются лишь физическими свойствами и высокой активностью. При отравлении быстро развиваются мускариновые (слюнотечение, слезотечение, непроизвольное мочеиспускание, дефекация, схваткообразные боли в животе, рвота), никотиновые (фасцикуляции, слабость, паралич) и центральные (потеря сознания, эпилептические припадки, угнетение дыхания) симптомы.

Лечение

Специальная обработка

Пострадавшим, которые находятся в очень тяжелом состоянии, может потребоваться введение противоядия до или во время специальной обработки, но, как правило, обработку лучше провести до начала лечения.

Атропин

Атропин является стандартным антидотом, устраняющим мускариновые эффекты нервно-паралитических отравляющих веществ. На никотиновые эффекты он не влияет, но ослабляет центральные проявления и может снизить судорожную активность (гл. А31). Обычно в первые сутки требуется менее 20 мг атропина, даже в тяжелых случаях. Менее чем 20% пострадавших со среднетяжелыми отравлениями зарином, госпитализированных в одну из больниц Токио, потребовалось более 2 мг атропина.

С помощью автоинъектора или шприц-тюбика можно быстро ввести атропин в/м через защитную одежду в боковую поверхность бедра. Как правило, при не очень тяжелых проявлениях пострадавшие, нахо-

дящиеся в сознании, сами вводят себе один шприц-тюбик (2 мг атропина), а при среднетяжелых и тяжелых симптомах пострадавшим вводят по 3 шприц-тюбика (6 мг атропина), всем пострадавшим вводят дополнительные дозы атропина каждые 5—10 мин до исчезновения симптомов. При массовых поражениях больничные запасы атропина могут быстро закончиться. В этом случае можно использовать атропин из запасов бригад скорой помощи, применять офтальмологические и ветеринарные препараты, или же другие М-холиноблокаторы, например гликопирролат.

Оксимы

Единственным оксимом, разрешенным к применению в США, является производное пиридина пралидоксим, или пиридин-2-альдоксима хлорид (гл. А30). Оксимы следует применять в сочетании с атропином, так как сами они недостаточно эффективно устраняют мускариновые эффекты. В то же время оксимы — единственные антидоты, купирующие нервно-мышечные (никотиновые) эффекты, такие как фасцикуляции, слабость и вялый паралич.

Противосудорожные средства

Нервно-паралитические отравляющие вещества быстро вызывают эпилептические припадки, которые продолжаются в течение нескольких минут вплоть до наступления вялого паралича. Диазепам обладает преимуществами по сравнению с другими противосудорожными средствами и стимуляторами $ГАМК_А$-рецепторов, в том числе благодаря влияниям на перенос холина через гематоэнцефалический барьер и на обмен ацетилхолина.

БОЕВЫЕ ОТРАВЛЯЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА КОЖНО-НАРЫВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Отравляющие вещества этого класса вызывают появление нарывов на коже и слизистых.

Сернистый иприт

Сернистый иприт — кожно-нарывное отравляющее вещество с алкилирующим действием, сходное с азотистыми ипритами (хлорэтиламинами), применяемыми в химиотерапии. В XIX веке иприт был описан как вещество с запахом горчицы, со вкусом, напоминающим чеснок, вызывающее образование волдырей при контакте с кожей. Плотность паров иприта в 5,4 раза больше плотности воздуха. Температура замерзания иприта 13,9°С, поэтому его иногда смешивают с другими веществами, в том числе с такими боевыми отравляющими веществами, как хлорпикрин или люизит, чтобы понизить температуру замерзания и распылять в жидком виде.

Сернистый иприт реагирует с нуклеиновыми кислотами, алкилируя пуриновые основания. В ответ активируются механизмы репарации ДНК, что ведет к истощению запасов $НАД^+$, а это, в свою очередь, ингибирует гликолиз и в итоге приводит к некрозу клеток вследствие истощения запасов АТФ.

Клиническая картина

Иприт чаще всего поражает глаза, кожу и органы дыхания. Возможна длительная утрата трудоспособности: заживление поражений идет медленно, повышен риск инфекции. Смертность, напротив, довольно низка. В большинстве случаев смерть наступает через несколько дней после отравления вследствие дыхательной недостаточности, вторичной бактериальной пневмонии или угнетения кроветворения.

Воздействие иприта на кожу вызывает дозозависимые поражения. Латентный период длится 4—12 ч, затем появляется эритема, которая может перерасти в везикулы, крупные пузыри и некроз кожи. Действие паров иприта на кожу обычно приводит к ожогам первой или второй степени, действие жидкого иприта — к ожогам третьей степени.

При попадании иприта в глаза и органы дыхания симптомы также возникают через несколько часов. Глазные симптомы включают боль, сужение зрачков, светобоязнь, слезотечение, нечеткость зрения, блефароспазм и повреждение роговицы. Выздоровление наступает обычно через несколько недель, слепота развивается лишь в редких случаях. Вдыхание иприта приводит к химическому трахеобронхиту. Сначала возникают охриплость, кашель, боль в горле и чувство тяжести в груди. В более тяжелых случаях развиваются бронхоспазм и обструкция дыхательных путей слущивающейся слизистой, однако повреждение легочной паренхимы возникает лишь при вдыхании очень больших доз иприта. В первые часы часто возникают тошнота и рвота. Большие дозы иприта могут вызвать угнетение кроветворения.

Лечение

Прежде всего, даже в отсутствие симптомов, необходимо провести специальную обработку. В дополнение к описанным выше методам этой обработки для нейтрализации иприта на коже можно местно применять препараты йода (например, повидон-йодную мазь). Правда, эта рекомендация основана на данных, полученных у животных, а опыт клинического применения пока отсутствует. Дальнейшее лечение в основном поддерживающее и симптоматическое. При тяжелых поражениях глаз может потребоваться местное применение мидриатиков, обезболивающих, а также вазелинового масла, чтобы не допустить образования спаек между веками. При поражениях дыхательных путей назначают противокашлевые средства, ингаляционные бронхолитики, муколитики и, если необходимо, ингаляцию кислорода. Антибиотики

применяют, только если установлено присоединение бактериальной инфекции.

Люизит

При создании люизита ставилась цель получить боевое отравляющее вещество, которое бы не имело недостатков, обнаруженных у иприта при применении в Первой мировой войне. Химически чистый люизит — бесцветная маслянистая жидкость с запахом герани. Технический люизит может иметь окраску от янтарной до сине-черной и черной. Люизит более летуч, чем иприт, и легко гидролизуется водой и щелочными растворами, например гипохлорита натрия. Как и иприт, люизит воздействует на кожу и слизистые, вызывает конъюнктивит, поражение дыхательных путей, образование пузырей. В отличие от иприта, люизит не имеет латентного периода и сразу вызывает боль.

Механизмы токсического действия люизита до конца не изучены, однако, по-видимому, включают истощение запасов глутатиона и взаимодействие мышьяка с сульфгидрильными группами ферментов. Пострадавших обрабатывают большим количеством воды или разбавленного раствора гипохлорита. Лечение симптоматическое. В качестве антидота используют димеркапрол (британский антилюизит) — парентерально при интоксикации и местно при поражениях кожи и глаз.

Фосгеноксим

Фосгеноксим, в отличие от других кожно-нарывных боевых отравляющих веществ, не вызывает образования на коже пузырьков. Под действием фосгеноксима появляются эритема и волдыри, как при ожоге крапивой, поэтому его относят к отравляющим веществам крапивного действия.

ЦИАНИДЫ (БОЕВЫЕ ОТРАВЛЯЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА ОБЩЕЯДОВИТОГО ДЕЙСТВИЯ)

В качестве химического оружия применялись несколько цианидов. Во время Первой мировой войны французы использовали цианистый водород (HCN) и хлорциан (CNCl). Клиническая картина и лечение при отравлении цианидами описаны в гл. 121.

БОЕВЫЕ ОТРАВЛЯЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Хлор и фосген применялись в качестве боевых отравляющих веществ во время Первой мировой войны. При применении в боевых условиях хлор распространяется в виде зеленовато-желтого облака. Газ имеет резкий запах, ощутимый даже в концентрациях, не представляющих непосредственной опасности. Фосген — бесцветный газ, однако при

высокой влажности воздуха облако фосгена, за счет частичного гидролиза, может приобрести беловатый отсвет. Запах фосгена напоминает запах травы, свежескошенного или прелого сена. Клиническая картина и лечение см. в гл. 119.

ПОЛИЦЕЙСКИЕ ОТРАВЛЯЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

Для борьбы с уличными беспорядками во всем мире применяются средства, не оказывающие смертельного действия, но способные временно поражать человека, вызывая сильное раздражение кожи и слизистых. Эти вещества делятся на несколько групп: слезоточивые газы, чихательные газы, алгогены (вещества, вызывающие сильные болевые ощущения при попадании на кожу или слизистые), крапивные отравляющие вещества. Хлорацетофенон (CN) широко применяется со времен Первой мировой войны. Он является активным компонентом полицейского отравляющего вещества «мейс». Ортохлорбензальмалононитрил (CS) почти вытеснил хлорацетофенон благодаря более высокой эффективности, меньшей токсичности и повышенной химической стойкости. Он вызывает жжение в глазах, инъекцию конъюнктив, слезотечение, светобоязнь и блефароспазм, может оказывать воздействие и на слизистую верхних отделов дыхательных путей и ЖКТ. При вдыхании возникают чувство стеснения в груди, кашель, чихание и повышенное образование мокроты. При контакте с кожей, в зависимости от дозы, может возникать жжение, покраснение, образование пузырьков. Пострадавшие обычно самостоятельно выбираются из опасной зоны и приходят в себя в течение 15—30 мин. Случаи смерти в результате воздействия полицейских отравляющих веществ редки; причиной смерти в таких случаях обычно являются осложнения со стороны дыхательной системы при применении отравляющего вещества в закрытом помещении, откуда невозможно выйти.

Перцовый аэрозоль (Oleoresin capsicum) представляет собой вытяжку из красного жгучего перца (Capsicum anuum), которая содержит природное слезоточивое вещество. Капсаицин активирует болевые рецепторы, реагирующие на температурные стимулы, поэтому пострадавший испытывает жжение. В редких случаях применение перцового аэрозоля может вызывать тяжелые повреждения дыхательных путей, приводящие к смерти.

Первая помощь пострадавшим от любых полицейских отравляющих веществ состоит в прекращении контакта с этими веществами. Загрязненную одежду следует снять и упаковать в воздухонепроницаемые мешки во избежание вторичного загрязнения. При поражении обширных участков кожи отравляющее вещество смывают большим количеством воды. При тяжелых поражениях проводят симптоматическое лечение с применением глазных анестетиков, ингаляционных бронходилататоров или H_1-блокаторов и глюкокортикоидов, по показаниям.

ОТРАВЛЯЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА, ВРЕМЕННО ВЫВОДЯЩИЕ ИЗ СТРОЯ

Хинуклидил-3-бензилат (известный как BZ), обладающий М-холиноблокирующей активностью, разрабатывался как отравляющее вещество, временно выводящее из строя живую силу противника. BZ действует на ЦНС в 25 раз сильнее, чем атропин. ID_{50} (англ. incapacitacing dose) — доза, временно выводящая из строя 50% людей, находящихся под воздействием, — составляет около 0,5 мг. BZ вызывает симптомы, характерные для холинолитиков: сонливость, нарушение координации, замедление мыслительных процессов, делирий. Первые симптомы появляются не раньше чем через час после поражения и достигают пика через 8 ч. Время выведения из строя составляет 24 ч, для полного восстановления требуется 2—3 сут. Сильнодействующие опиоиды тоже могут применяться для временного выведения из строя живой силы противника. В 2002 г. российские силы безопасности применили производное фентанила (возможно, карфентанил или ремифентанил), чтобы закончить трехдневное противостояние с чеченскими террористами, захватившими более 800 заложников в московском театре.

Глава 127
Биологическое оружие

Чтобы эффективно справиться с ситуацией, вызванной применением биологического оружия, необходимы специальные знания в области инфекционных заболеваний, эпидемиологии, токсикологии и организации здравоохранения. У биологического и химического оружия много общих характеристик, в том числе цели применения, некоторые способы применения, первичная защита, предусматривающая использование соответствующих средств индивидуальной защиты и специальной обработки (табл. 126.1 и 126.2). Главным отличием биологического оружия от химического является отсроченное появление симптомов (инкубационный период при поражении биологическим оружием продолжительнее, чем латентный период при поражении химическим оружием), поэтому специальная обработка при биологической атаке обычно не столь необходима. Кроме того, некоторые биологические агенты могут размножаться в организме хозяина и вызывать вторичное заражение. Распространения болезни в этом случае можно избежать с помощью своевременного применения профилактических средств.

В качестве биологического оружия используются бактерии, вирусы и микробные токсины. В списке потенциальных биологических боевых средств значатся и некоторые грибы, однако пока, насколько известно, оружие на их основе не разработано.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Биологическая война имеет древние корни. Метательное оружие, отравленное природными токсинами, применялось еще 18 тысяч лет назад. При недавних раскопках египетского захоронения, датируемого примерно 2100 г. до н. э., обнаружены стрелы, покрытые природными сердечными гликозидами и парализующими токсинами. В Первую мировую войну Германия была единственной воюющей страной, использовавшей биологическое оружие. Немецкие шпионы заразили скот союзников сибирской язвой и сапом. Японский армейский врач Сиро Исии руководил программой создания биологического оружия в период войны Японии с Китаем и Второй мировой войны. Проведено несколько полевых испытаний применения возбудителя бубонной чумы на китайских гражданских лицах и советских военнослужащих.

Все большее беспокойство в мире вызывает угроза биологического терроризма. Удалось выяснить, что некоторые вспышки сальмонеллеза и сибирской язвы были вызваны преднамеренно.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Отличия последствий применения биологического оружия от естественных вспышек заболеваний

Поскольку действие биологического оружия проявляется лишь через какое-то время, бывает трудно отличить намеренное заражение от естественной вспышки заболевания. Предложен ряд эпидемиологических критериев, из которых в случае применения биологического оружия должно присутствовать хотя бы несколько (табл. 127.1).

Подготовка

Медицинские работники приемных отделений и первичных медицинских учреждений должны уметь распознавать симптомы и динамику заболеваний, вызванных биологическим оружием. Быстрое распознавание, выделение и активное лечение в течение первых 24—48 ч является не просто лучшим, а единственным путем снижения смертности

Таблица 127.1. Эпидемиологические критерии, указывающие на применение биологического оружия

- Крупная эпидемия с необычно высокой заболеваемостью и смертностью
- Эпидемическая кривая (зависимость заболеваемости от времени) указывает на резкую вспышку заболеваемости в определенный момент времени, а не постепенное распространение болезни
- Плотное территориальное распределение заболевших, особенно с подветренной стороны от места возможного применения биологического оружия
- Преобладание симптомов со стороны органов дыхания, поскольку большинство биологических боевых средств применяются в виде аэрозолей и попадают в организм при дыхании
- Одновременные вспышки нескольких необычных заболеваний
- Более восприимчивы пожилые и лица с ослабленным иммунитетом
- Неэндемическая инфекция
- Необычное время для сезонной эндемической инфекции
- Возбудители необычно устойчивы, что может указывать на генноинженерные штаммы
- Вспышка того же заболевания у животных
- Отсутствие обычного хозяина зоонозного заболевания
- Низкая заболеваемость среди лиц, работавших в помещениях с подачей фильтрованного воздуха или закрытой вентиляционной системой, использовавших маски из высокоэффективного фильтрующего материала или остававшихся в помещении во время воздействия биологического оружия
- Обнаружение средств применения биологического оружия
- Информация правоохранительных органов или военной разведки
- Заявление воюющей стороны о применении биологического оружия

и, в случае натуральной оспы или чумы, предотвращения вторичного и третичного заражения.

Дезинфекция

Биологическое оружие наиболее эффективно при аэрозольном распылении. В случае применения биоаэрозолей скорейшее проведение специальной обработки не так уж важно, поскольку размеры аэрозольных частиц (< 5 мкм) позволяют им достигать нижних дыхательных путей, а на поверхности их осаждается не так много. Однако, даже просто сняв одежду, можно убрать значительную часть осажденных частиц, а вымывшись после этого с мылом под душем, можно удалить 99,99% всех оставшихся на коже микроорганизмов.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ БОЕВЫЕ СРЕДСТВА

Бактерии

Сибирская язва

Возбудитель сибирской язвы — Bacillus anthracis — грамположительная спорообразующая палочка, обитающая в почве повсеместно. B. anthracis вызывает заболевание в первую очередь у травоядных животных. Случаи заражения людей, как правило, встречаются среди фермеров, пастухов, а также рабочих, имеющих дело с тушами, шкурами, шерстью и костями зараженных животных.

Клиническая картина

Заболевание протекает в разных формах, в зависимости от пути заражения. Кожная форма сибирской язвы развивается при попадании спор в организм через потертости и другие повреждения кожи. На долю кожной формы приходится 95% всех эндемических (природных) случаев заболевания у людей. Сначала на коже появляется безболезненное красное пятно, затем на его месте развивается пузырь, который изъязвляется и покрывается черно-коричневым струпом диаметром 1—5 см, окруженным отеком. В большинстве случаев кожные язвы заживают самостоятельно, однако в отсутствие лечения у 10—20% больных развивается сепсис, приводящий к смерти. Смертность от кожной формы сибирской язвы среди больных, получивших лечение антибиотиками, очень низка.

Кишечная форма сибирской язвы возникает при употреблении в пищу мяса зараженных животных, прошедшего недостаточную тепловую обработку. Возникают тошнота, рвота, лихорадка, боль в животе и изъязвление слизистых, приводящее к желудочно-кишечному кровотечению, перфорации и сепсису. Смертность при кишечной форме сибирской язвы составляет 50%, даже при лечении антибиотиками.

Легочная форма сибирской язвы возникает при вдыхании спор возбудителя. Хотя эта форма встречается очень редко, она настолько тесно связана с характером работы, что ее назвали «болезнью сортировщиков шерсти». После инкубационного периода продолжительностью 1—6 сут развиваются лихорадка, недомогание, слабость, сухой кашель, легкое чувство стеснения в груди, которые легко принять за симптомы вирусной или внебольничной пневмонии. Затем возможен короткий (2—3 сут) светлый промежуток или же быстрое нарастание тяжелой дыхательной недостаточности с одышкой, обильным потоотделением, стридором и цианозом. В 50% случаев в течение 24—36 ч развиваются бактериемия, шок, образуются метастатические очаги инфекции в других органах (например, менингит) и больной умирает.

Лечение

Основными антибиотиками, рекомендуемыми для лечения сибирской язвы, являются ципрофлоксацин и доксициклин. При массовых заражениях и для постэкспозиционной профилактики взрослым назначают ципрофлоксацин, 500 мг внутрь каждые 12 ч. Другие схемы: доксициклин, 100 мг внутрь каждые 12 ч, или амоксициллин, 500 мг внутрь каждые 8 ч, если подтверждена чувствительность штамма сибирской язвы. Рекомендуемая продолжительность терапии — 60 сут. Детям назначают внутрь ципрофлоксацин (15 мг/кг, максимальная разовая доза — 500 мг) каждые 12 ч, или амоксициллин (80 мг/кг/сут поделенными дозами каждые 8 ч, максимальная разовая доза — 500 мг).

Лечение легочной формы сибирской язвы начинают с введения ципрофлоксацина, 400 мг в/в каждые 12 ч, или доксициклина, 100 мг в/в каждые 12 ч, и приема внутрь одного-двух антибиотиков с подтвержденной in vitro активностью в отношении сибирской язвы (например, рифампицина, ванкомицина, бензилпенициллина, ампициллина, хлорамфеникола, имипенема, клиндамицина, кларитромицина). Детям вводят ципрофлоксацин, 10 мг/кг в/в (максимальная доза 400 мг) каждые 12 ч, или доксициклин, 2,2 мг/кг в/в (максимальная доза 100 мг), и дают дополнительно антибиотики, как указано выше.

Чума

Yersinia pestis — грамотрицательная палочка, на счету которой смерть более 200 млн человек и по меньше мере три крупнейшие пандемии в истории человечества. В природе источником чумы являются грызуны, переносчиками — блохи. Чума может также передаваться воздушно-капельным путем от зараженных животных и людей. Чума как биологическое оружие особенно опасна, так как очень заразна. В случае контакта с возбудителем необходимо как можно раньше назначить антибиотики, потому что после развития симптомов смертность очень высока.

Клиническая картина

Чума протекает в трех основных формах: бубонной, септической и легочной. Инкубационный период бубонной чумы длится от 2 до 10 сут, после чего наблюдаются лихорадка, недомогание и болезненные увеличенные регионарные лимфоузлы (бубоны). В США 85—90% случаев составляет бубонная чума, 10—15% — первично-септическая, без увеличения лимфоузлов, и 1% — легочная чума. Вторичный сепсис возникает у 23% больных бубонной чумой. У некоторых больных в месте проникновения возбудителя возникают разнообразные поражения кожи (пустулы, везикулы, струпы или папулы). Петехии и кровоподтеки, возникающие в тяжелых случаях, могут напоминать картину при менингококковом сепсисе. Возможно развитие дистальной гангрены вследствие тромбоза мелких артерий, из-за чего чума получила название «черная смерть». В отсутствие лечения смертность при бубонной чуме составляет 60%.

Легочная чума возникает при инфицировании легких Y. pestis. У 5—15% больных бубонной чумой развивается вторично-легочная чума в результате гематогенного заноса инфекции в легкие. Инкубационный период легочной чумы — 2—3 сут. Заболевание начинается внезапно и часто развивается молниеносно. Резко повышается температура, ухудшается самочувствие, возникает кашель с кровавой мокротой, быстро развиваются одышка, стридор, цианоз, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность. Легочная чума почти всегда смертельна, если только лечение не начато в течение суток после возникновения симптомов.

Диагностика и лечение

Для диагностики чумы используют различные методы окрашивания, иммунологические анализы или микроскопию и посев крови, мокроты или аспирата из пораженного лимфоузла. Лечение антибиотиками, как при сибирской язве. В случае массового заражения или для постэкспозиционной профилактики взрослым назначают доксициклин, 100 мг внутрь 2 раза в сутки, или ципрофлоксацин, 500 мг внутрь 2 раза в сутки. Детям назначают доксициклин, 2,2 мг/кг каждые 12 ч, или ципрофлоксацин, 20 мг/кг, но не выше взрослых доз, каждые 12 ч. Альтернативная схема: хлорамфеникол, 25 мг/кг внутрь 4 раза в сутки. Продолжительность приема для постэкспозиционной профилактики — 7 сут, при массовых заражениях — 10 сут. Больных легочной чумой необходимо изолировать во избежание дальнейшего распространения инфекции.

Туляремия

Это зооноз, переносчиками которого являются кровососущие насекомые. Возможно также заражение при контакте с больным животным или биологическим материалом от такого животного. В зависимости

от пути заражения, туляремия у человека может протекать в двух формах: язвенно-бубонной и генерализованной. Язвенно-бубонная туляремия встречается чаще. Она возникает при контакте кожи или слизистых человека с кровью или тканями больного животного. Болезнь характеризуется язвенным поражением в месте внедрения возбудителя, увеличением лимфоузлов, лихорадкой, ознобом, головной болью и недомоганием. При генерализованной туляремии отмечаются лихорадка, крайняя слабость и потеря веса без увеличения лимфоузлов.

Применяют те же антибиотики, что и при сибирской язве и чуме. При массовом заражении или для постэкспозиционной профилактики взрослым назначают доксициклин, 100 мг 2 раза в сутки, или ципрофлоксацин, 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 14 сут. Детям назначают доксициклин, 2,2 мг/кг, или ципрофлоксацин, 15 мг/кг (не больше взрослой дозы) 2 раза в сутки. При небольшом количестве пострадавших следует отдать предпочтение стрептомицину, 1 г в/м 2 раза в сутки, или гентамицину, 5 мг/кг в/м либо в/в 1 раз в сутки.

Бруцеллез

Бруцеллез характеризуется высокой заболеваемостью и низкой смертностью и может применяться в качестве биологического оружия, приводящего к потере боеспособности. Бруцеллы (Brucella melitensis, abortus, suis и canis) вызывают заболевание у жвачных животных. Люди заражаются бруцеллезом при употреблении в пищу зараженных мясомолочных продуктов или воздушным путем от инфицированных животных. Бруцеллез обычно проявляется такими общими симптомами, как лихорадка, озноб и недомогание, и может начинаться остро или незаметно. При монотерапии часто возникают рецидивы, поэтому показана сочетанная терапия. Наилучшие схемы лечения для взрослых: 1) доксициклин, 200 мг/сут внутрь, в сочетании с рифампицином, 600—900 мг/сут внутрь в течение 6 нед; 2) доксициклин, 200 мг/сут внутрь в течение 6 нед, в сочетании либо со стрептомицином, 15 мг/кг в/м 2 раза в сутки, либо с гентамицином, 1,5 мг/кг в/м каждые 8 ч, в первые 10 сут.

Ку-лихорадка

Это лихорадочное заболевание, которое обычно заканчивается самостоятельно, относится к зоонозам с природной очаговостью. Источником заражения для человека является домашний скот. Возбудитель Ку-лихорадки риккетсия Coxiella burnetii сохраняет жизнеспособность во внешней среде в течение недель и даже месяцев. Для возникновения заболевания достаточно попадания в органы дыхания одного-единственного микроорганизма. Инкубационный период продолжается 10—40 сут, после чего Ку-лихорадка проявляется как неспецифическое лихорадочное заболевание, сопровождающееся головной болью, слабостью и миалгией. В 50% случаев на рентгенограмме грудной клетки

видны диффузные инфильтративные изменения, напоминающие картину при вирусной или атипичной бактериальной пневмонии, однако лишь у половины таких больных есть кашель, и еще меньше больных жалуются на боль в боку при дыхании. Основу лечения составляют антибиотики тетрациклиновой группы: больным назначают либо тетрациклин, 500 мг внутрь каждые 6 ч, либо доксициклин, 100 мг внутрь каждые 12 ч в течение 5—7 сут.

Вирусы

Натуральная оспа

Это антропоноз, вызываемый крупным ортопоксвирусом. До выполнения программы ВОЗ по полному искоренению натуральной оспы путем иммунизации возвратные эпидемии были нередки и смертность среди непривитого населения составляла 30%. Натуральная оспа чрезвычайно заразна. Во время вспышек натуральной оспы в Европе в 1960-е и 1970-е гг. один больной заражал в среднем 10—20 человек. В 1980 г. ВОЗ объявила о полной ликвидации оспы во всем мире.

Известно, что Советский Союз использовал вирус натуральной оспы для создания биологического оружия, и полагают, что США и, возможно, другие страны имеют запасы вируса оспы. В 2002 г. возобновлена вакцинация против оспы военнослужащих, а в 2003 г. — некоторых гражданских лиц.

Заражение натуральной оспой в основном происходит воздушно-капельным путем, но вирус может передаваться и через зараженные предметы. Инфекционная доза неизвестна, но, вероятно, достаточно нескольких вирусов. Инкубационный период длится 12—14 сут. Начальный период характеризуется лихорадкой, недомоганием и крайней слабостью, головной болью и болью в пояснице. Появление оспин на слизистой ротоглотки приводит к попаданию вируса в слюну. Через 2—3 сут на фоне лихорадки появляется папулезная сыпь на коже лица, затем на коже конечностей. Лихорадка продолжается, папулы превращаются в пузырьки, затем в пустулы.

Вакцинация до контакта с инфекцией или в первые 2—3 сут после контакта обеспечивает почти стопроцентную защиту от оспы. Заболевание часто ошибочно принимают за ветряную оспу. При натуральной оспе все элементы сыпи находятся в одной фазе развития, тогда как при ветряной оспе наблюдается полиморфизм сыпи. При натуральной оспе оспины в основном появляются на лице и конечностях, а при ветряной — в первую очередь на туловище. В США выпускаются два противовирусных препарата — цидофовир и рибавирин — с доказанной in vitro эффективностью против натуральной оспы.

Даже единичный случай натуральной оспы следует считать чрезвычайным происшествием международного масштаба и немедленно сообщить о нем в соответствующие органы здравоохранения.

Вирусные геморрагические лихорадки

Несколько различных видов РНК-содержащих вирусов вызывают острые лихорадочные заболевания, характеризующиеся недомоганием, крайней слабостью и повышенной сосудистой проницаемостью, приводящей в тяжелых случаях к кровотечениям и кровоизлияниям. Все вирусные геморрагические лихорадки легко передаются воздушно-капельным путем, поэтому их возбудителей особенно удобно использовать при создании биологического оружия. К числу таких возбудителей относятся вирусы лихорадки Ласса, денге, желтой лихорадки, конго-крымской геморрагической лихорадки, лихорадки Марбурга, Эбола, а также хантавирусы. Для лечения некоторых вирусных геморрагических лихорадок применяется рибавирин, однако основой лечения является симптоматическая терапия.

Токсины

Некоторые токсины, выделенные из бактерий, растений, грибов и водорослей, в принципе можно использовать в качестве биологического оружия, если получить их в достаточном количестве. Токсины очень ядовиты, и для уничтожения или выведения людей из строя достаточно совсем небольших количеств. К счастью, трудности в получении достаточных количеств ограничивают круг токсинов, пригодных для изготовления биологического оружия (см. гл. 46 и 114).

Стафилококковый энтеротоксин В

Стафилококковый энтеротоксин В — один из семи токсинов, вырабатываемых золотистым стафилококком. Энтеротоксин В считается «суперантигеном», так как даже в ничтожных количествах способен вызвать мощную активацию иммунной системы. При применении в качестве биологического оружия энтеротоксин В может попадать в организм человека с зараженной пищей или водой, вызывая острый гастроэнтерит, такой же, как при типичном стафилококковом пищевом отравлении. Через 3—12 ч после вдыхания аэрозоля, содержащего энтеротоксин В, возникают лихорадка, миалгия и пневмонит. Вдыхание энтеротоксина В может привести к смерти, но чаще просто выводит из строя на несколько дней или недель. Лечение симптоматическое.

Трихотеценовые микотоксины

Трихотеценовые микотоксины — низкомолекулярные (молекулярная масса 250—500) нелетучие соединения, вырабатываемые мицелиальными (плесневыми) грибами различных родов, включая Fusarium, Myrothecium, Trichoderma и Stachybotrys. Трихотеценовые микотоксины отличаются от других биологических агентов, которые могут применяться в качестве оружия, тем, что способны воздействовать через неповрежденную кожу. В естественных условиях отравление трихотеценовыми микотоксинами может произойти при употреблении в пищу

зараженного зерна злаковых или при вдыхании токсина, попавшего в воздух с зараженного сена или хлопка. Пищевые отравления трихотеценовыми микотоксинами приводят к алиментарному токсическому агранулоцитозу, который проявляется гастроэнтеритом, лихорадкой, ознобом, угнетением кроветворения с нейтропенией, а также вторичному сепсису. Это состояние сходно с острой лучевой болезнью.

Глава 128
Ионизирующее излучение

В последние 100 лет ионизирующее излучение и вызванные им болезни стали предметом тщательного изучения. Сегодня радиоизотопы используются в самых разных областях: от диагностики болезней и пожарной сигнализации до космических кораблей. Опасность таких изотопов связана как с их радиоактивностью, так и с тем, что многие из них являются тяжелыми металлами. Ионизирующее излучение повреждает многие клеточные структуры и молекулы ДНК, вызывая мутации, гибель и злокачественное перерождение клеток. В этой главе мы рассмотрим различные виды ионизирующего излучения, его источники и механизмы повреждающего действия.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Повреждающее действие рентгеновского излучения было впервые описано уже через год после его открытия Вильгельмом Рентгеном в 1895 г. Оно проявилось поражением роговицы у нескольких сотрудников Томаса Эдисона, проводивших эксперименты с рентгеновской трубкой. В 1915 г. Британское общество изучения рентгеновских лучей, признавая возможную опасность радиации, предложило использовать для защиты рабочих экранирование, сокращение рабочего дня и профилактические осмотры. В 1917 г. в штате Нью-Джерси открылась первая компания (Radium Luminous Materials Corporation) по производству светящихся радиевых красок. К 1927 г. примерно у 100 ее работников развились опухоли мозга, остеосаркомы челюсти и различные неопухолевые заболевания полости рта, связанные с воздействием радия. В августе 1945 г. в Хиросиме и Нагасаки были впервые применены против людей атомные бомбы. Число пострадавших от этих бомбежек перевалило за 200 000. Аварии атомных реакторов случались во всем мире, самая серьезная из них произошла в 1986 г. в Чернобыле (Украина). В первые 10 дней после аварии выброшенные в воздух радиоизотопы (в основном ^{131}I и ^{137}Cs) достигли Прибалтики, Скандинавии и других стран Европы. Кроме 31 человека, погибшего от острой лучевой болезни в первые недели после аварии, еще около 250 было госпитализировано; точное число людей с отсроченными последствиями облучения неизвестно.

ОСНОВЫ РАДИОЛОГИИ

Радиацией называют энергию, испускаемую в виде волн или частиц. Хотя силы, удерживающие элементарные частицы в ядрах атомов, велики,

многие изотопы нестабильны. Некоторые другие силы (главным образом электрослабое взаимодействие) могут нарушать существующее внутри ядра равновесие, вызывая радиоактивные превращения. Они могут запускаться искусственно (например, в атомной бомбе или реакторе), но чаще происходят спонтанно в виде радиоактивного распада.

Радиоактивный распад

Нестабильные ядра распадаются и превращаются в другие (дочерние) ядра с одновременным испусканием различных частиц или излучением энергии. Выделяют пять механизмов радиоактивного распада: испускание γ–лучей, α–частиц, β–частиц, позитронов и электронный захват. Испускаемые при этом частицы и лучи и создают ионизирующее излучение. Время, за которое радиоактивность изотопа падает вдвое, называется периодом полураспада (термин введен в 1904 г. Эрнестом Резерфордом). Физические свойства наиболее распространенных радиоизотопов приведены в табл. 128.1.

Фотоны представляют собой лишенные массы покоя частицы, которые движутся со скоростью света и служат переносчиками электромагнитного излучения. Его название определяется энергией и, соответственно, длиной волны. Наибольшую длину волны и наименьшую энергию имеют радиоволны. По мере укорочения длины волны электромагнитное излучение называют микроволнами, тепловым (инфракрас-

Таблица 128.1. Физические свойства наиболее распространенных радиоизотопов

Изотоп	$T_{1/2}$	Тип распада	Энергия распада, МэВ
^{14}C	5730 лет	β^-	0,156
^{47}Ca	4,53 сут	β^-	1,979
^{137}Cs	30,23 года	β	1,176
^{51}Cr	27,8 сут	электронный захват	0,752
^{57}Co	270 сут	электронный захват	0,837
^{67}Cu	61,8 ч	β^-	0,576
^{3}H	12,26 года	β^-	0,02
^{123}I	13,3 ч	электронный захват	1,4
^{131}I	8 сут	β^-	0,970
^{40}K	$1{,}28 \times 10^9$ лет	β^-/β^+, электронный захват	1,35/1,505
^{32}P	14,3 сут	β^-	1,710
^{210}Po	138,4 сут	α	5,41
^{222}Rn	3,8 сут	α	5,587
^{85}Sr	64 сут	электронный захват	1,11
^{201}Tl	73 ч	электронный захват	0,41
^{238}U	$4{,}51 \times 10^9$ лет	α	4,268
^{133}Xe	5,27 сут	β^-	0,427

ным) излучением, видимым светом и ультрафиолетовым излучением. Рентгеновское излучение и γ-излучение, обладая еще большей энергией, чем ультрафиолетовое, глубоко проникают в ткани, вызывая их повреждение.

Рентгеновское излучение и γ-излучение отличаются только своим источником. Гамма-излучение испускают нестабильные ядра при радиоактивном распаде, а рентгеновское излучение вызывается событиями за пределами ядра. Так, рентгеновский аппарат создает излучение, ускоряя электроны с помощью высокого напряжения и направляя их на мишень из тяжелого металла. Рентгеновские лучи и γ-лучи с одинаковой длиной волны неотличимы друг от друга. При достаточной энергии они проникают через слой бетона толщиной несколько метров.

Бета-частицы — это электроны. При радиоактивном распаде могут образовываться и их положительно заряженные аналоги — позитроны. Из-за своей массы электроны имеют меньшую проникающую способность, чем γ-излучение, но все же могут проходить через кожу на несколько сантиметров вглубь. Альфа-частицы представляют собой ядра атомов гелия (2 протона и 2 нейтрона). Эти частицы легко экранируются листом бумаги, кожей, одеждой. Как и β-частицы, они опасны прежде всего при внутреннем облучении. Высокая линейная передача энергии вызывает в этом случае катастрофические последствия (см. ниже). Широкую известность получила смерть Александра Литвиненко, умершего в 2006 г. от отравления ^{210}Po, испускающим α-частицы. Нейтроны испускаются главным образом при расщеплении ядра. При спонтанном радиоактивном распаде это случается редко. Торможение и захват нейтронов может превратить стабильный изотоп в радиоактивный. Космические лучи представляют собой потоки протонов, электронов и α-частиц, испускаемые, по-видимому, обычными и сверхновыми звездами.

Ионизирующее и неионизирующее излучение

Ионизирующим называют любое излучение, энергия которого достаточна для изменения атома или молекулы, на которые оно воздействует (отрыва электрона или изменения ядра). В зависимости от характера воздействия, атомы превращаются в ионы или свободные радикалы. Для повреждающего действия ионизированная частица должна оказаться в непосредственной близости от жизненно важных компонентов клетки.

К неионизирующему относят электромагнитное излучение довольно широкого спектра частот. Энергия его фотонов обычно довольно мала. Его источниками служат, например, мобильные телефоны, телевизоры, радиолокаторы, микроволновые печи, линии высоковольтной передачи и детекторы металла в аэропортах.

Соотношение между различными единицами измерения излучения показано на рис. 128.1.

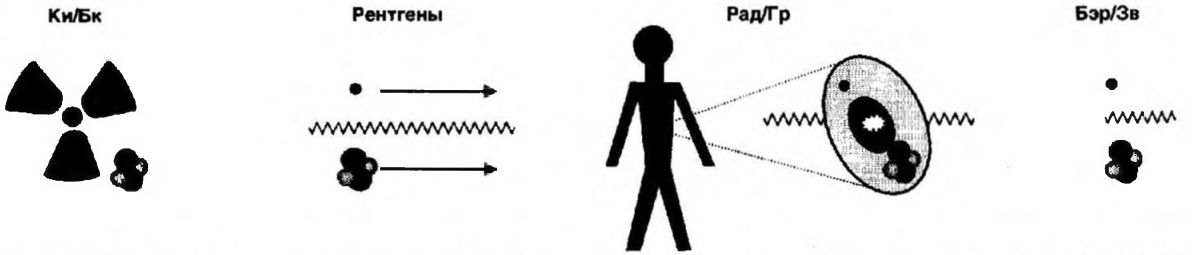


Рисунок 128.1. Основные единицы измерения радиоактивности. Беккерель (Бк) и кюри (Ки) отражают радиоактивность данного количества радиоизотопа. В рентгенах измеряют ионизацию воздуха рентгеновскими лучами и γ-лучами, что дает непрямую количественную оценку ионизирующего излучения вблизи его источника. Часть излучения, поглощенную тканями и способную вызвать их повреждение, измеряют в грэях (Гр). Бэр (биологический эквивалент рентгена) и зиверт (Зв) служат единицами эквивалентной дозы излучения; этот показатель введен из-за того, что биологические эффекты разных видов излучения неодинаковы. Так, α-частицы с энергией 100 кэВ повреждают клетки значительно сильнее, чем β-частицы той же энергии.

Облучение, радиоактивное загрязнение и захват радиоизотопов

Воздействие на объект ионизирующего излучения называют облучением. Его повреждающее действие определяется не только дозой, но и типом тканей, так как их радиочувствительность различна. Сам облученный объект становится радиоактивным лишь под действием нейтронов. При полном или частичном покрытии объекта радиоактивным веществом говорят о радиоактивном загрязнении. Источником излучения пи этом являются спонтанно распадающиеся изотопы, а объект подвергается действию частиц, перечисленных в табл. 128.1. Если загрязнение вовремя замечено и приняты необходимые меры по дезактивации, риск повреждения тканей невелик. Захватом радиоизотопов называют их включение в ткани, путь попадания изотопа в организм при этом не принципиален. Как показала чернобыльская авария, повреждающее действие зависит от типа радиоизотопа и его дозы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Радиоактивному облучению в том или ином виде люди подвергаются ежедневно (табл. 128.2). Природными источниками облучения являются радиоизотопы, попадающие в воду или воздух из земной коры. Бóльшая часть облучения из природных источников приходится на долю радона. Этот инертный газ, продукт распада урана и тория, попада-

Таблица 128.2. Средние эквивалентные дозы облучения, получаемые жителями США за год

Источники	Доза[а]	
	мЗв	%
Природные		
Космические лучи	0,27	8
Внутреннее облучение	0,39	11
Радон[б]	2,0	55
Земная кора	0,28	8
Итого	**2,94**	**82**
Искусственные		
Промышленные товары	0,10	3
Изотопные исследования	**0,14**	**4**
Профессиональные вредности	< 0,01	< 0,3
Рентгенологические исследования	0,39	11
Итого	**0,63**	**18**
Всего	3,6	100

[а] Дозы подвержены колебаниям, приведены средние цифры.

[б] Средняя эквивалентная доза, получаемая эпителием бронхов.

ет в здания через микротрещины или непосредственно из строительных материалов. Благодаря малому $T_{1/2}$ (3,82 сут), ^{222}Rn угрожает здоровью лишь при вдыхании, поскольку продуктами его распада служат твердые вещества, оседающие в бронхах. Их дальнейший распад с испусканием α-частиц служит основной причиной рака легкого, который развивается при длительном контакте с радоном. Искусственные источники радиоактивности есть на многих производствах и во многих промышленных товарах (табл. 128.3). Немалый вклад в получаемую людьми дозу облучения вносят медицинские процедуры, прежде всего диагностические (табл. 128.4).

Таблица 128.3. Применение радиоизотопов

^{241}Am	Детекторы дыма, измерение содержания свинца в производстве красок, стали и бумаги
^{14}C	Фармакологические исследования, определение возраста органических остатков
^{47}Ca	Изучение физиологии клеток и остеогенеза
^{109}Cd	Анализ сплавов
^{252}Cf	Детекторы взрывчатки, измерение влажности почвы и силоса
^{244}Cm	Горные работы
^{57}Co	Медицинская радиология
^{51}Cr	Исследование продолжительности жизни эритроцитов
^{137}Cs	Измерение доз радиофармацевтических препаратов, определение потока жидкости в трубопроводе
^{67}Cu	Химиотерапия
^{55}Fe	Анализ растворов для гальванопластики
^{3}H (тритий)	Фундаментальные научные и фармакологические исследования, светящиеся краски (в частности, для дорожных знаков, шкал и циферблатов приборов, наручных часов)
^{123}I	Диагностика болезней щитовидной железы
^{129}I	Калибровка некоторых счетчиков радиоактивности
^{131}I	Лечение болезней щитовидной железы
^{192}Ir	Проверка качества сварки трубопроводов, котлов и деталей самолетов
^{85}Kr	Индикаторные лампы, текстильная промышленность
^{24}Na	Проверка целости трубопроводов
^{63}Ni	Детекторы взрывчатки, регуляторы напряжения, сетевые фильтры
^{32}P	Молекулярно-биологические и генетические исследования
^{147}Pm	Термостаты, текстильная промышленность
^{210}Po	Производство фотопленки, снятие статического электричества
^{238}Pu	Источники энергии для космических кораблей
^{226}Ra	Громоотводы
^{75}Se	Исследования белков

Таблица 128.3 (окончание). Применение радиоизотопов

^{85}Sr	Изучение остеогенеза и метаболизма костей
^{99}Tc	Изотопные исследования
^{229}Th	Флюоресцентные краски
^{230}Th	Флюоресцентные краски для стекла и керамики
Примесь ^{232}Th к вольфраму	Электроды для электросварки
^{201}Tl	Сцинтиграфия сердца
^{234}U	Зубные протезы
^{235}U	Топливо для ядерных реакторов и ядерных силовых установок кораблей, флюоресцентные краски, глазурь и керамика
^{133}Xe	Изотопные исследования

Таблица 128.4. Дозы, получаемые при рентгенологических и изотопных исследованиях

Исследование	**Радиоизотоп**	**Доза**
Сцинтиграфия костей	^{99}Tc	25 мКи ($9{,}25 \times 10^8$ Бк)
Изотопная церебральная ангиография	^{99}Tc-ДТПА	15 мКи ($5{,}55 \times 10^8$ Бк)
Равновесная изотопная вентрикулография	$^{99}TcO_4$	20 мКи ($7{,}4 \times 10^8$ Бк)
Холесцинтиграфия	^{99}Tc-диизопропилиминодиацетат	5 мКи ($18{,}5 \times 10^7$ Бк)
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких	^{133}Xe	10 мКи (37×10^7 Бк)
	^{99}Tc	4 мКи ($14{,}8 \times 10^7$ Бк)
Сцинтиграфия щитовидной железы	^{123}I	0,2 мКи ($0{,}74 \times 10^7$ Бк)
Сцинтиграфия миокарда	^{201}Tl	3 мКи ($11{,}1 \times 10^7$ Бк)
	^{99}Tc	20 мКи ($7{,}4 \times 10^8$ Бк)
Лечение радиоактивным стронцием	^{89}Sr	4 мКи ($14{,}8 \times 10^7$ Бк)
Изотопная флебография	^{90}Tc	20 мКи ($7{,}4 \times 10^8$ Бк)
Рентгенография грудной клетки	60 мрад или 0,06 сГр при прицельном снимке[а]	
Обзорная рентгенография живота	100—1500 мрад или 0,1—1,5 сГр при прицельном снимке	
КТ головы	1—2 рад или 0,01—0,02 Гр на срез[б]	
КТ других областей	1 рад или 0,01 Гр на срез[б]	

ДТПА — диэтилентриаминопентауксусная кислота.

[а] Прицельный снимок ограничивает рентгенографию интересующей врача областью. Расчет полученной дозы приблизителен и зависит от используемой аппаратуры и метода измерения.

[б] Полученная при исследовании доза облучения примерно равна дозе, приходящейся на каждый срез и не равна их суммс.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Механизм повреждения тканей определяется энергией излучения. При высокой линейной передаче энергии (например, у α-частиц) растет вероятность столкновения с макромолекулами (например, ДНК) и их прямого повреждения. При этом возникают мутации, которые могут передаться по наследству, привести к развитию опухоли или гибели клетки. Однако в целом риск этих последствий невелик, так как содержание ДНК в клетке невелико, а доля активно функционирующей ДНК еще меньше. Излучение с низкой линейной передачей энергии (рентгеновское излучение, γ-излучение, быстрые электроны) обычно оказывает непрямое воздействие. Среднее расстояние между ионами, создаваемыми излучением с этой энергией, совпадает с диаметром двойной спирали ДНК, что повышает до максимума вероятность двухцепочечных разрывов.

Непрямое действие радиации опосредуется также свободными радикалами, которые нарушают структуру и функцию макромолекул. Ионы, образующиеся под действием радиации, крайне нестабильны и обычно превращаются в свободные радикалы. Особенно велико значение гидроксильных радикалов (OH•), образующихся из молекул воды, которой много почти во всех тканях.

Повреждения макромолекул, так или иначе затрагивающие клетки, весьма разнообразны. Двухцепочечные разрывы ДНК чаще всего приводят к хромосомным аномалиям и гибели клеток. Радиочувствительность клеток пропорциональна их пролиферативной активности и обратно пропорциональна степени дифференцировки. Природная радиация ежедневно вызывает в организме тысячи подобных повреждений. В клетках существует несколько механизмов, защищающих от прямого и непрямого действия радиации. Расчеты показывают, что система репарации ДНК восстанавливает до 90% разрывов хромосом.

ДОЗОЗАВИСИМОЕ И ДОЗОНЕЗАВИСИМОЕ ДЕЙСТВИЕ ОБЛУЧЕНИЯ

Радиационные повреждения приводят к двум основным последствиям: гибели клеток и их злокачественному перерождению. Мутагенез и канцерогенез, зависящие от повреждения ДНК в отдельных клетках, не имеют порога воздействия и называются дозонезависимыми последствиями облучения. Теоретически, риск опухоли существует при любом, даже самом малом радиационном воздействии.

Облучение всего тела в достаточно больших дозах приводит к закономерному повреждению тканей. Поскольку клинически это проявляется лишь при гибели значительного числа клеток, подобные повреждения обладают порогом воздействия и называются дозозависимыми.

ОСТРАЯ ЛУЧЕВАЯ БОЛЕЗНЬ

Острая лучевая болезнь развивается при облучении всего тела в дозах свыше 1 Гр, что примерно в 250 раз больше средней годовой дозы. Тяжесть и быстрота появления симптоматики острой лучевой болезни пропорциональна дозе облучения. Традиционно выделяют четыре периода острой лучевой болезни. Период первичной общей реакции проявляется тошнотой и рвотой. С ростом дозы облучения они появляются раньше, а длятся дольше (если больной не погибает уже на этой стадии). Затем наступает латентный период, сопровождающийся улучшением самочувствия. Его длительность обратно пропорциональна дозе и колеблется от нескольких дней до нескольких недель. На 3—5-й неделе после облучения наступает период разгара болезни, описываемый ниже. Пережившие эту стадию переходят в период выздоровления, который может занять несколько месяцев.

Облучение в высоких дозах (более 15—20 Гр) сопровождается поражением сосудов ЦНС и неврологическими нарушениями. Характерны внезапное повышение температуры, атаксия и другие двигательные расстройства, апатия, сонливость, эпилептические припадки и шок. Желудочно-кишечные нарушения (отсутствие аппетита, тошнота, рвота, понос) развиваются при облучении в дозах, вызывающих повреждение и гибель эпителия ЖКТ (> 6 Гр). Отслаивание некротизированного эпителия сопровождается обильной потерей жидкости через ЖКТ, кровавым поносом и исчезновением перистальтики, вызывающими вздутие живота и обезвоживание. Утрата барьерной функции слизистой ведет к внедрению микроорганизмов в стенку кишки и развитию сепсиса. Нарушения кроветворения развиваются при дозах облучения более 1 Гр. Стволовые кроветворные клетки, в отличие от тромбоцитов и эритроцитов, обладают высокой радиочувствительностью. То же относится и к лимфоцитам, которые после облучения быстро погибают. Их уровень достигает минимума через 8—30 сут после облучения. Потребление тромбоцитов при мелких кровотечениях из десен и ЖКТ усугубляет тромбоцитопению, вызванную угнетением кроветворения. Главной причиной смерти больных с поражением кроветворения служат инфекции и кровотечения на фоне панцитопении.

Биологическая дозиметрия

Определение полученной больным дозы важно для определения прогноза и выбора лечения. Эту задачу усложняет отсутствие у больного дозиметра, смешанный характер облучения (например, нейтронное излучение и γ-излучение) и его неравномерность (связанная с частичным экранированием тела). В созданных еще в 1965 г. номограммах Эндрюса (рис. 128.2) используется зависимость уровня лимфоцитов в первые дни после облучения от его дозы.

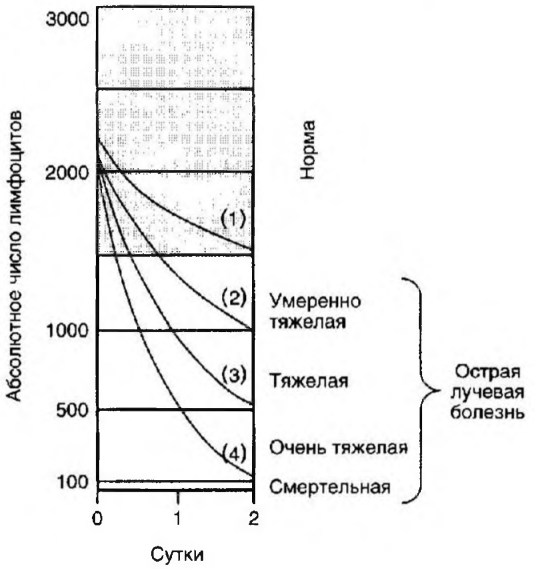


Рисунок 128.2. Кривые снижения уровня лимфоцитов. Кривые 1—4 соответствуют облучению в дозе 3,1, 4,4, 5,6 и 7,1 Гр. Goans RE, Holloway EC, Berger ME, Ricks RC. Early dose assessment following severe radiation accidents. Health Phys 1997; 72:513—518.

Стандартным методом биологической дозиметрии служит цитогенетическое исследование, впервые использованное с этой целью в 1966 г. Оно основывается на подсчете дицентрических хромосом, появляющихся после облучения в результате разрывов молекул ДНК с их последующим соединением конец-в-конец. Во время митоза подобные хромосомы выглядят как одна хромосома с двумя центромерами. Количество дицентрических хромосом достоверно коррелирует с дозой облучения (табл. 128.5).

Прогноз

Прогноз определяется дозой облучения, характером медицинской помощи и масштабом аварии. Выживаемость обратно пропорциональна поглощенной дозе, большие дозы ионизирующего излучения убивают даже сравнительно устойчивые к облучению клетки. При одномоментном облучении доза 20 Гр и более считается абсолютно смертельной. На практике помочь не удается больным, облученным в дозе более 10 Гр; некоторые авторы считают, что таким больным показано лишь симптоматическое лечение.

Облучение в дозах 5—10 Гр также может сопровождаться признаками поражения ЦНС и сердечно-сосудистой системы, но они выражены слабее. Прогностически неблагоприятно тяжелое поражение ЖКТ

Таблица 128.5. Биологическая дозиметрия

Примерная доза, Гр	Начало рвоты, ч	Константа скорости падения уровня лимфоцитов	Количество дицентрических хромосом в лимфоцитах крови (на 1000 клеток)
0	нет	—	1—2
1	> 24	0,126	88
2	4,5	0,252	234
3	2,5	0,378	439
4	1,75	0,5	703
5	1,25	0,63	1024

с высокой лихорадкой и длительно сохраняющейся кровью в стуле. Обычно оно сочетается с тяжелым угнетением кроветворения, восстановление которого растягивается на месяцы. Показана длительная заместительная терапия компонентами крови, интенсивная терапия осложнений (прежде всего инфекционных) и, возможно, трансплантация костного мозга.

При дозах облучения 2—5 Гр прогноз благоприятен. Проявления острой лучевой болезни те же, но появляются позже и не столь выражены. Хотя по статистике облучение в дозе 4,5 Гр смертельно для половины больных, адекватное лечение (коррекция водно-электролитных нарушений, своевременное лечение инфекций и кровоточивости) во многих случаях позволяет обойтись без трансплантации костного мозга. Облучение в дозах менее 2 Гр требует минимального лечения.

Лечение

Догоспитальная помощь

Всем пострадавшим проводят общие мероприятия по обеспечению проходимости дыхательных путей, поддержанию дыхания и кровообращения. При сортировке в полевых условиях пострадавших делят на четыре группы — требующих несрочной помощи, срочной помощи, неотложной помощи и агонирующих — в зависимости от тяжести травм и ожогов. На этом этапе сортировка не зависит от факта облучения. При дезактивации следует принять меры, чтобы не подвергать риску радиоактивного загрязнения персонал и оборудование. Лица, оказывающие помощь пострадавшим, должны иметь защитную одежду и счетчики Гейгера.

Первая помощь в стационаре

При поступлении больных, подвергшихся радиоактивному облучению, в стационар начинают с лечения обычных травм и повреждений.

Научно-исследовательский радиобиологический институт вооруженных сил США рекомендует оперировать таких больных как можно раньше, поскольку после развития лучевой болезни раны у них заживают существенно хуже.

Для определения риска загрязнения, оценки биологического эффекта, проведения обследования и, при необходимости, лечения может потребоваться консультация специалиста по радиационной безопасности, токсиколога и онколога. При значительном облучении или воздействии нескольких видов излучения ценную помощь может оказать Центр чрезвычайной радиационной помощи (Окридж, штат Теннесси).

Дезактивация

Больного раздевают и тщательно моют с мылом. Это позволяет удалить до 95% радиоизотопов. Проводят также очистку открытых ран для сведения к минимуму риска попадания радиоактивных материалов в организм. Для оценки полноты дезактивации удобно пользоваться портативным дозиметром. Если больной подвергся облучению нейтронами (например, от атомного реактора), для более точной оценки поглощенной дозы дополнительно исследуют содержание ^{24}Na в крови с помощью γ-спектрофотометрии. Одежду и воду, использованную для дезактивации, собирают, помечают и хранят как радиоактивные отходы.

Сортировка в зависимости от дозы облучения

Сортировка облученных больных позволяет быстро составить план их ведения. Чаще всего их делят по дозе облучения на три группы: < 2 Гр, 2—4 Гр и > 4 Гр. Те, кто получил < 2 Гр, могут лечиться амбулаторно (иногда в связи с панцитопенией им требуется назначение препаратов колониестимулирующих факторов). При облучении в дозе 2—4 Гр угнетение кроветворения наблюдается почти всегда и бывает порой тяжелым, но тяжелое поражение ЖКТ встречается редко. Этих больных рекомендуется госпитализировать для более точной оценки дозы и проведения лечения (в том числе раннего назначения препаратов колониестимулирующих факторов). Для облучения в дозах > 4 Гр характерно тяжелое угнетение кроветворения и поражение ЖКТ. Эти больные нуждаются в интенсивной терапии.

Медикаментозное лечение

Как и при термических ожогах, рекомендуется установка центрального венозного катетера, так как периферические катетеры легко инфицируются. Потерю жидкости восполняют солевыми растворами, скорость введения которых зависит от баланса жидкости и, при наличии ожогов, от их площади. При большой дозе облучения борьба с болью и со рвотой может быть сложной. Из многих применяемых противорвотных средств наиболее эффективны блокаторы $5\text{-}HT_3$ рецепторов — он-

дансетрон и гранисетрон. Еще одна важная проблема, которая может появиться уже в первые часы после облучения, — боли, связанные с ожогами, поражением слизистых и иными причинами. В легких случаях помогает парацетамол, но назначения других НПВС следует избегать, так как они могут провоцировать тяжелые кровотечения из ЖКТ. При сильных болях назначают морфин. Как и при лечении ожогов, профилактическое назначение антибиотиков не рекомендуется.

Общий анализ крови при острой лучевой болезни необходимо сделать как можно быстрее, так как он нужен для оценки полученной дозы и групповой принадлежности крови. Дозу оценивают по скорости падения уровня лимфоцитов (а также по времени появления первичной общей реакции). В идеале в первые 2—3 сут после облучения общий анализ крови надо делать 2—3 раза в день. Если полученная доза превышает 3 Гр, некоторые авторы рекомендуют сразу же начинать введение препаратов колониестимулирующих факторов. Дети до 12 лет и пожилые люди (старше 60 лет) более чувствительны к облучению, и им эту терапию начинают уже при дозах > 2 Гр. Определение групповой принадлежности крови важно потому, что больным могут потребоваться переливания тромбоцитов и эритроцитов. Во избежание реакции «трансплантат против хозяина» все компоненты крови перед переливанием облучают. Профилактика и лечение инфекций проводятся по тем же принципам, что и у больных с тяжелыми ожогами и иммунодефицитами.

Специальные методы лечения

Филграстим и молграмостим (препараты соответственно гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора) стимулируют бактерицидную активность нейтрофилов и ускоряют восстановление их уровня. С помощью этих препаратов удается вызвать пролиферацию сохранившихся после массивного облучения стволовых кроветворных клеток. Хотя не доказано, что раннее назначение филграстима и молграмостима улучшает прогноз, при дозах облучения свыше 3 Гр их назначают как можно раньше. В качестве заместительной терапии до восстановления собственного кроветворения 13 больным после Чернобыльской аварии проводилась трансплантация костного мозга. От других осложнений острой лучевой болезни она не спасает. Ряд специалистов считают, что при тяжелом поражении других органов и систем трансплантация костного мозга лишена смысла. Средства для нормализации кишечной микрофлоры, которые представляют собой некоторые безвредные штаммы Lactobacillus spp. и Bifidobacterium spp., подавляющие рост ряда патогенных микробов в ЖКТ, показаны всем больным острой лучевой болезнью.

Удаление попавших в организм радиоизотопов, служащих источником внутреннего облучения, представляет большие сложности. В авгу-

сте 2004 г. ФДА разрешило использование кальциево-тринатриевой и цинко-тринатриевой солей диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТПА) для выведения из организма плутония, америция и кюрия; оказалось также, что они успешно связывают и растворимые соединения урана (нитрат и хлорид, но не оксид). Берлинская лазурь многие годы использовалась при отравлениях таллием, но благодаря способности связывать ионы цезия ее применяют и для обезвреживания продуктов распада урана и лечения больных с цезиевым отравлением (гл. А26).

Один из важнейших продуктов деления, образующихся при атомных авариях (например, в Чернобыле), — ^{131}I. Повышение заболеваемости раком щитовидной железы после атомных бомбардировок и Чернобыльской аварии побудило МАГАТЭ установить эквивалентную дозу в 100 мЗв в качестве показания к началу лечения. Для блокирования захвата ^{131}I щитовидной железой используют стабильный изотоп йода. Ранний его прием позволяет уменьшить как дозозависимые, так и дозонезависимые последствия внутреннего облучения щитовидной железы, особенно у детей. Йодид калия разрешен FDA к безрецептурному применению и выпускается в виде таблеток по 130 мг, которые можно делить или растворять для назначения меньших доз (табл. 128.6).

Таблица 128.6. Лечение йодидом калия

Возраст	Доза
18—40 лет	130 мг
3—18 лет	65 мг
1 мес—3 года	32 мг
До 1 мес	16 мг

Детям до 18 лет и кормящим матерям рекомендуется продолжать прием препарата, пока существует риск вдыхания радиоактивного йода.

Взрослым моложе 40 лет вместо повторных приемов препарата достаточно исключить продукты, которые могли быть загрязнены (например, молоко).

У лиц старше 40 лет риск рака щитовидной железы при воздействии радиоактивного йода настолько мал, что профилактика йодидом калия требуется только при дозе облучения порядка 5 Гр, что маловероятно.

ИОНИЗИРУЮЩЕЕ ИЗЛУЧЕНИЕ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Действие ионизирующего излучения на эмбрион человека изучено плохо. Опыты на мышах и крысах показали дозозависимый рост частоты пороков развития и гибели эмбрионов. У человека данные о воздействии радиации на плод получены при наблюдении за жертвами атомных бомбардировок. Были выявлены три основных последствия действия ионизирующего излучения на плод: пороки развития, тяжелая ум-

ственная отсталость и отсроченное развитие опухолей. Особенно высок риск для эмбрионов из-за их быстрого роста. Существуют несколько критических периодов, в которые ионизирующее излучение вызывает специфические дефекты. В первые 2 нед после зачатия поглощение маткой дозы 0,1—0,15 Зв повышает риск гибели плода. На 3—7-й неделе дозы 0,05—0,5 Зв создают угрозу пороков развития, задержки роста, микроцефалии и умственной отсталости. На 8—25-й неделе создается риск тяжелой умственной отсталости, который начиная с 16-й недели постепенно снижается. Принимая решение о рентгенологическом исследовании, следует взвешивать риск для плода, с одной стороны, и пользу для матери — с другой. Подавляющее большинство обычных диагностических процедур создает лучевую нагрузку на плод менее 0,05 Зв, и этот риск считается незначительным.

ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ДЕТЕЙ

В последние 20 лет значительно участилось использование КТ у детей. Проведенное в одной из больниц исследование показало, что за период с 1996 по 1999 г. частота КТ у детей до 15 лет выросла на 92%. Хотя оценить, насколько это повышает частоту опухолей, довольно трудно, есть сообщения о возрастании риска смерти от злокачественных новообразований у детей, которым проводилась КТ. Этот риск усиливается тенденцией не вносить при проведении исследования поправку на детский возраст. В совокупности это приводит к росту смертности, связанной с проведенными лучевыми медицинскими исследованиями.

Организационные аспекты токсикологии

Глава 129

Профилактика отравлений и просветительная работа

Профилактика отравлений и повышение доступности услуг центров отравлений входят в круг проблем национального здравоохранения. В разделе программы «Здоровое население 2010», посвященном предупреждению травматизма и насилия, сформулированы две задачи, связанные с профилактикой отравлений: задача 15-7 — снижение числа несмертельных отравлений и задача 15-8 — снижение смертности от отравлений. В разделе, посвященном обеспечению доступа к качественным медицинским услугам, задача 1-12 предусматривает повышение доступности услуг центров отравлений, в связи с чем рекомендовано создание в США круглосуточной телефонной службы с единым бесплатным номером для обращения в центры отравлений. Эта задача была осуществлена в 2002 г. Решению упомянутых задач здравоохранения призваны способствовать местные программы просвещения населения на базе центров отравлений.

ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО В ОБЛАСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ОТРАВЛЕНИЙ

Национальная неделя профилактики отравлений

В 1961 г. Публичным законом 87-319 была учреждена Национальная неделя профилактики отравлений с целью повысить информированность населения об опасности случайного отравления. В рамках этой недели центры отравлений и другие организации проводят просветительные мероприятия по профилактике отравлений.

Недоступные для детей упаковки

В 1970 г. был принят Закон об упаковках для токсичных веществ. Согласно этому закону, Комиссия по безопасности товаров широкого потребления предписывает выпускать бытовые средства, содержащие токсичные вещества, в упаковках, недоступных для открывания детьми. В 1974 г. это требование было распространено на лекарственные средства, предназначенные для приема внутрь.

Бесплатный доступ к центрам отравлений

В 2000 г. был введен в действие Закон о совершенствовании и популяризации деятельности центров отравлений с целью расширить доступ населения к их услугам. Теперь во все центры отравлений США можно звонить бесплатно по единому номеру (1-800-222-1222).

ПРОСВЕТИТЕЛЬНАЯ РАБОТА ЦЕНТРОВ ОТРАВЛЕНИЙ

За просветительную работу центров отравлений в США отвечают в общей сложности 100 сотрудников, имеющих разную профессиональную подготовку. Среди них есть медицинские сестры, фармацевты, санпросветработники, педагоги. Основные цели просветительных программ на базе центров отравлений — научить людей, как уберечься от отравления (первичная профилактика) и куда обращаться в случае отравления (вторичная профилактика).

ОЦЕНКА ПОТРЕБНОСТЕЙ В ПРОСВЕТИТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММАХ

Для создания эффективной просветительной программы необходимо проанализировать демографические данные, частоту обращений за помощью, а также культурные традиции, языковые барьеры и другие факторы, препятствующие обращению в центр отравлений.

Для организации кампаний социального маркетинга, просветительных программ, работы с населением и создания коалиций рекомендуется использовать географическую информационную систему, которая позволяет визуально отображать демографические данные. Для оценки отношения населения к обращению в центры отравлений полезно проводить обсуждения в фокус-группах.

ПРОСВЕТИТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ОТРАВЛЕНИЙ

В центры отравлений США ежегодно поступает два миллиона звонков, из них более миллиона касается детей младше пяти лет. По этой причине основным направлением просветительной работы стало обучение

первичной и вторичной профилактике лиц, ухаживающих за детьми. Главный акцент обычно делается на рекомендациях по предупреждению отравлений (табл. 129.1) и информировании об услугах центров отравлений. Просвещение пожилых людей ранее не относили к приоритетным направлениям, однако сейчас ситуация меняется.

Мероприятия по формированию безопасного поведения

Случайные отравления часто происходят, когда детей ненадолго (менее 5 минут) оставляют без присмотра, не убрав подальше используемый в быту или только что купленный продукт, содержащий токсичные вещества. Если ребенок отравился или получил бытовую травму, разъяснительная работа с лицами, которые за ним ухаживают, поможет избежать подобных инцидентов в будущем.

Наибольшему риску отравлений со смертельным исходом подвержены пожилые люди. Рекомендуется сообщать им о возможных опасностях, связанных с приемом лекарственных средств, правилах хранения бытовых средств и об услугах центра отравлений.

Мероприятия на местах

Недавний обзор педиатрической литературы, посвященный программам профилактики отравлений на местах, выявил лишь четыре работы, в которых за показатель эффективности была взята частота отравлений. Для оценки работы по профилактике отравлений на местах необходимы дополнительные исследования. Проведена оценка массовых почтовых рассылок как относительного недорогого способа повышения информированности населения и стимулирования обращений в центры отравлений, однако в большинстве случаев этот способ оказался неэффективным.

Языковые барьеры

При планировании программ на местах необходимо учитывать язык и культурные традиции населения. Ряд исследований показал, что люди,

Таблица 129.1. Рекомендации по предупреждению отравлений

- Выявите все ядовитые вещества в доме и за его пределами
- Держите ядовитые вещества под замком
- Храните продукты в их первоначальной упаковке
- Никогда не храните вместе пищевые и непищевые продукты
- В спальных помещениях установите детекторы угарного газа
- Держите растения вне пределов досягаемости детей и домашних животных
- Используйте контейнеры, которые ребенок не сможет открыть
- Прикрепите ко всем телефонам листок с номером центра отравлений

для которых английский язык не является родным, менее склонны обращаться в центр отравлений из-за языкового барьера и опасений, связанных с конфиденциальностью. При расширении просветительных программ важно позаботиться о том, чтобы их исполнители владели двумя языками. Санитарно-просветительные программы, включая кампании в средствах массовой информации, учитывающие культурные особенности целевой группы — язык, верования, ролевые функции, — лучше воспринимаются населением.

Общая и медицинская грамотность

Еще один фактор, который необходимо учитывать при разработке просветительных программ в области профилактики отравлений, — это грамотность. Медицинская грамотность определяется как «способность индивида получать, усваивать и понимать элементарные сведения о здоровье и об услугах здравоохранения, необходимые для принятия правильных решений». Сюда входит способность читать, понимать и обсуждать медицинскую информацию. По оценкам, около 90 млн американцев — а это половина взрослого населения страны — имеют низкий уровень общей грамотности и зачастую не способны понять информацию, касающуюся здоровья, и выполнять медицинские рекомендации.

Применение принципов санитарного просвещения к просветительным программам профилактики отравлений

Санитарное просвещение предполагает планирование, реализацию и оценку программ на основании теорий и моделей. Модель отношения к здоровью и социально-когнитивная теория включают концепцию самоэффективности и применимы к разработке информационных кампаний и мероприятий по профилактике отравлений. Самоэффективностью называют убежденность индивида в своей способности выполнить поставленную перед ним задачу. Многие полагают, что это качество необходимо для изменения отношения к своему здоровью. Согласно социально-когнитивной теории, человек должен быть уверен в том, что может изменить свое поведение в нужную сторону и что польза от этого перевешивает затраты. Согласно модели представлений о здоровье, человек больше склонен к изменению поведения, если осознает угрозу своему здоровью, представляет серьезность заболевания, видит потенциальные препятствия и убежден, что способен с ними справиться. И, опять-таки, нужное решение принимается в том случае, когда польза от усилий индивида превышает в его глазах риск, связанный с преодолением препятствий на этом пути.

Глава 130

Центры отравлений и эпидемиология отравлений

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

В 1950 г. Американская академия педиатрии создала Комитет по предотвращению несчастных случаев для изучения методов, позволяющих снизить частоту подобных инцидентов с детьми. Проведенное этим комитетом исследование показало, что случайные отравления занимают значительное место в структуре детской заболеваемости. Одновременно стало очевидным отсутствие источника надежной информации об активных ингредиентах, содержащихся в широко употребляемых средствах бытовой химии, и недостаточное количество общепризнанных методов лечения отравлений. Чтобы заполнить эту брешь, в 1953 г. в Чикаго был создан первый центр отравлений. Современные центры отравлений во многом выполняют те же функции, что и первые центры: ведут базу данных, предоставляют информацию населению и медицинским работникам, собирают эпидемиологические данные о частоте и тяжести случаев отравления, предотвращают ненужную госпитализацию, обучают медицинских работников диагностике и лечению отравлений. Однако решающим критерием полезности центров отравлений будет снижение смертности от отравлений.

ВЕДЕНИЕ БАЗЫ ДАННЫХ О СОСТАВЕ ПРОДУКТОВ И ЛЕЧЕНИИ ОТРАВЛЕНИЙ

С развитием информационных технологий центры отравлений больше не воспринимаются как единственные источники информации об отравлениях. Хотя эти службы по-прежнему необходимы широкой публике и тем специалистам, у которых нет под рукой компьютера, рост доступности информации сопровождался вполне предсказуемым снижением числа обращений в центры отравлений. Исследование показало, что 82,6% врачей неотложной медицинской помощи, имеющих доступ к базе данных POISINDEX, редко обращаются за консультацией в центр отравлений. На первый взгляд такая тенденция приемлема, поскольку врачи могут оперативнее реагировать на потребности пострадавших, а центры отравлений становятся доступнее для людей, не имеющих в своем распоряжении этой информационной системы. Од-

нако практика «необращения» подрывает возможности центров отравлений по сбору эпидемиологических данных. Кроме того, большинство баз данных содержит информацию об известных веществах, а в сложных и запутанных случаях, когда причина отравления неизвестна, они мало чем могут помочь. Таким образом, центры отравлений, изначально задуманные как поставщики информации, сегодня следует рассматривать как ценные консультационные службы, сотрудники которых не только предоставляют информацию о составе продуктов, но также интерпретируют клинические данные и на основании того и другого предлагают оптимальные способы лечения. Наглядным примером ценности центра отравлений может служить назначение флумазенила при передозировке бензодиазепинов. Имея в своем распоряжении базу данных, любой без труда выяснит, что флумазенил используется как противоядие при передозировке бензодиазепинов, однако в некоторых случаях его применение противопоказано. В одном проспективном исследовании было установлено, что при назначении этого препарата до консультации с информационным центром отравлений противопоказания присутствовали в 10 (71%) из 14 случаев; в одном случае это привело к серьезным последствиям.

СБОР ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ОБ ОТРАВЛЕНИЯХ

По последним данным, отравления занимают третье место среди причин смертности в результате несчастных случаев, уступая только автомобильным авариям и огнестрельным ранениям. Для создания более эффективных программ эпидемиологического наблюдения, профилактики и просвещения, направленных на снижение частоты случайных отравлений, необходимо отслеживать тенденции в этой области. Данные для анализа можно получать из разных источников (свидетельства о смерти, выписки из историй болезни, центры отравлений), однако следует помнить, что все эти сведения содержат систематические ошибки. Поскольку не все отравления приводят к госпитализации или летальному исходу, данные центров отравлений представляются особенно перспективными.

К сожалению, в описании данных, собираемых и распространяемых центрами отравлений, используется термин «контакт». Многие контакты с чужеродными для организма веществами не имеют клинических последствий, что может быть обусловлено особенностями вещества, степенью или продолжительностью контакта; иногда бывает невозможно установить сам факт контакта. В силу этих причин данные, собираемые центрами отравлений, оказываются ненадежными. Ситуация усугубляется многочисленными систематическими ошибками, привносимыми в процессе предоставления сведений, который, прежде всего, носит добровольный и пассивный характер. В большинстве

случаев речь идет о сведениях, которые сообщают сами люди, звонящие из дома, и которые впоследствии не перепроверяются. В связи с этим значительный процент имеющейся информации может касаться лишь предполагаемых случаев отравления, в результате чего возникает возможность больших статистических ошибок в базе данных. Другой пример ограниченности данных центров отравлений — систематические ошибки, обусловленные предоставлением информации.

Смертельные отравления

В четырехлетнем исследовании сравнивалось количество сообщений о смертельных случаях отравления, поступивших судебно-медицинскому эксперту штата Род-Айленд, и аналогичных сообщений, поступивших в местный центр отравлений. Неудивительно, что у судебно-медицинского эксперта таких сообщений оказалось гораздо больше: 369 против 45, полученных центром отравлений. Чаще всего в центр отравлений не сообщали о случаях, когда пострадавший умер дома, когда смерть констатировали сразу после доставки пострадавшего в больницу или когда об отравлении стало известно только после аутопсии; однако в 79 случаях с летальным исходом, о которых не было сообщено в центр, больные поступили в больницу именно с подозрением на отравление. По мнению авторов исследования, в десяти из этих случаев консультация со специалистом центра отравлений могла бы изменить исход дела. Этот вывод подтверждается и другими исследованиями.

Несмертельные отравления

Одногодичный ретроспективный обзор показал, что из одного отделения неотложной помощи в центр отравлений сообщили только о 26% (123 из 470) больных, лечившихся там от отравления. Любопытно, что были направлены сообщения лишь о 3% случаев вдыхания ядовитых веществ, но о 95% случаев приема внутрь циклических антидепрессантов. Похожая картина вырисовывается по результатам другого опроса: врачи ответили, что «почти никогда» не обратились бы в центр отравлений в отсутствие у больного клинических симптомов отравления (62,9%), при хроническом отравлении (50,4%) или просто чтобы помочь в создании надежной базы данных (90,2%).

Профессиональные вредности

Существует целый ряд федеральных органов и органов штатов, в чьи задачи входит профилактика профессиональных заболеваний, просвещение населения и сбор данных о воздействии токсичных веществ на рабочем месте. К числу таких организаций относятся Национальный институт охраны труда, Управление охраны труда и Государственный регистр болезней и токсичных веществ. Между информацией центров отравлений и данными правительственных организаций существуют расхождения. Шестимесячное исследование в Калифорнии показало,

что органами штата было зафиксировано лишь 15,9% случаев профессионального отравления из числа тех, о которых поступили сообщения в центр отравлений.

Побочные явления и ошибки медикаментозного лечения

Благодаря круглосуточной телефонной службе и возможности проконсультироваться у медицинского специалиста центры отравлений являются идеальным источником сведений о побочных явлениях при медикаментозном лечении. Однако более 76% опрошенных врачей заявили, что «почти никогда» не обратились бы в центр отравлений по поводу таких явлений. Более того, в одном исследовании 53,6% центров отравлений сообщили, что не подавали свои данные о побочных явлениях в программу Медуотч ФДА.

Психоактивные вещества

Центры отравлений собирают также данные о передозировке психоактивных веществ. Однако употребление таких веществ в большинстве случаев не приводит к немедленному обращению за медицинской помощью, поэтому тенденции в этой области, возможно, лучше отражены в других базах данных, например в Национальном исследовании употребления психоактивных средств в семье Национального института наркологии США (ныне известном как «Мониторинг будущего»).

Неучтенные отравления

Практически не подлежит сомнению, что наиболее распространенными вредными для организма веществами, которые люди употребляют намеренно, являются алкоголь и табак. Они могут вызывать острую и тяжелую интоксикацию, однако хроническое отравление без клинических проявлений зачастую долгие годы остается незамеченным. Отметим также, что более чем у миллиона американских детей содержание свинца в организме превышает 10 мкг%, а у очень многих взрослых и детей обнаруживается повышенная концентрация полихлордифенилов. Поэтому, когда мы узнаем о том, что наиболее часты случаи отравления растениями, а также чистящими и косметическими средствами, необходимо помнить, что просто об этих случаях чаще становится известно.

Использование имеющихся данных

Учитывая все ограничения данных Системы надзора за острыми отравлениями, ясно, что определить абсолютные показатели распространенности отравлений довольно сложно. Более полезным может быть анализ этих данных на предмет выявления тенденций, поскольку систематические ошибки, связанные с системой учета, вероятно, остаются неизменными на протяжении многих лет. Несмотря на свою ограниченность, упомянутые данные приносят ощутимую пользу. Нередко

люди обращаются за медицинской помощью не столько в связи с реальным отравлением, сколько из-за контакта с опасным веществом. Если клинические последствия такого контакта маловероятны, центр отравлений может предупредить ненужные, а иногда и вредные попытки провести дома дезинфекцию, а также избавить людей от необходимости дорогостоящих визитов к врачу. Кроме того, обращение встревоженных родителей в центр дает повод объяснить им, как избежать более серьезных инцидентов в будущем.

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ НЕНУЖНОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

В исследовании, посвященном анализу обращений в отделения неотложной педиатрической помощи по поводу острого отравления, было показано, что 95% родителей, привезших ребенка в больницу, не звонили перед этим в центр отравлений. При этом в 64% случаев услуги стационара ребенку не требовались. Из тех, кто сначала звонил в центр отравлений, за неотложной помощью обращались менее 1%. При опросе 589 человек, позвонивших в один центр отравлений, 464 (79%) сказали, что они обратились бы в службу неотложной помощи, если бы этого центра не было. Предложение простых рекомендаций или объяснение, что серьезной опасности нет, могут способствовать сокращению числа обращений в больницу. В среднем по стране один звонок по поводу контакта с опасным веществом обходится центру отравлений менее чем в 35 долларов. В другом исследовании было обнаружено, что за один год благодаря деятельности центров отравлений количество лиц, которым провели лечение на дому, сократилось на 350 тысяч и еще на 40 тысяч снизилось число госпитализаций. Таким образом, каждый звонок в центр отравлений сэкономил как минимум 175 долларов на расходах по оказанию врачебной помощи, что убедительно подтверждает экономическую эффективность центров отравлений.

ОБУЧЕНИЕ НАСЕЛЕНИЯ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Персонал центров отравлений тесно сотрудничает с врачами, местными санпросветработниками, общественными группами поддержки и ассоциациями родителей и учителей в организации профилактики отравлений. Рекомендуемые профилактические меры перечислены в табл. 130.1.

РАЗВИТИЕ ИНИЦИАТИВ В СФЕРЕ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

Первоначально усилия центров отравлений в области охраны здоровья населения были направлены на уменьшение концентрации опасных веществ в товарах, совершенствование маркировки и упаковки. В свя-

Таблица 130.1. Рекомендуемые меры по профилактике отравлений

- Все опасные для здоровья вещества следует хранить в первоначальной упаковке. Ни в коем случае нельзя перекладывать их в емкости, которые используются для хранения пищевых продуктов и напитков
- Нельзя хранить опасные для здоровья вещества в незапертом шкафчике под раковиной
- Аптечки, которые находятся в доступном для ребенка месте, должны запираться на замок
- В отсутствие замка наиболее токсичные вещества нужно хранить на верхней полке
- Нельзя оставлять опасные для здоровья вещества в «бардачке» автомобиля
- Лекарственные средства следует покупать или брать только в такой упаковке, которую ребенок не сможет открыть
- Лекарственные средства должны восприниматься именно как таковые, а не как игрушки или тем более как конфеты
- Не следует принимать лекарственные средства в присутствии ребенка, поскольку детям свойственно подражать взрослым
- По завершении курса лечения неиспользованные остатки лекарственных средств следует выбросить в унитаз и хорошо смыть водой
- В доме всегда должен иметься активированный уголь на случай, если консультант центра отравлений или врач посоветует дать его ребенку
- Поскольку около 10% детей, проглотивших ядовитое вещество, в течение года могут повторить свою попытку, за такими детьми нужно следить особенно внимательно

зи с происходящими в мире событиями сегодня расширилась деятельность центров отравлений по подготовке к чрезвычайным ситуациям, которые могут возникать в результате террористических актов с применением радиологического, биологического и химического оружия. Благодаря сотрудничеству с такими официальными организациями, как Центр по контролю заболеваемости и Государственный регистр болезней и токсичных веществ, роль медицинской токсикологии в охране здоровья населения неуклонно возрастает.

Глава 131

Международные аспекты медицинской токсикологии

Отравления представляют собой общемировую проблему. Их структура существенно различается не только по странам, но подчас и в пределах одной страны, особенно при сравнении благополучных городов с сельскими районами — нередко более бедными. Большинство медицинских и научных ресурсов сосредоточено в крупных городах, между тем значительная доля смертности от острых отравлений приходится на сельскую местность. Частота смертельных отравлений пестицидами среди сельских жителей ощутимо сказывается на мировой структуре отравлений. Во многих странах практически отсутствуют просвещение населения в отношении ядовитых веществ и законы, ограничивающие доступ к наиболее токсичным химикатам. Существует также острый дефицит элементарных средств оказания помощи при отравлении, таких как аппараты ИВЛ, противоядия и противоядные сыворотки.

Вопросы лечения острых отравлений сложны и требуют согласованных действий государственных органов, научных центров и врачей-токсикологов. В странах, где хотя бы одна из этих составляющих не функционирует, следует направить усилия на поддержание существующей инфраструктуры, пока не будут созданы другие необходимые ресурсы.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОТРАВЛЕНИЙ В МИРЕ

В 1990-х гг. экстраполяция результатов ряда небольших исследований позволила предположить, что только в Азиатско-Тихоокеанском регионе ежегодно происходит 2 млн попыток самоотравления пестицидами, 10% из них завершается летальным исходом — это 200 тысяч смертей в год. В промышленно развитых странах уровень смертности в результате преднамеренного самоотравления составляет 0,5—1,0%. В этих же странах от острых производственных или случайных отравлений пестицидами, по оценкам, страдает миллион человек, а от подострых — до 25 млн. Однако от случайного отравления пестицидами ежегодно умирают лишь 20 тысяч (0,8—2,0%). По данным ВОЗ, в 2000 г. отравление оказалось в числе 15 основных причин смертности в мире среди лиц в возрасте от 5 до 44 лет. Как ни прискорбно, в большинстве стран эпидемиологический надзор за травмами и отравлениями нахо-

дится пока в зачаточном состоянии. По оценкам, 99% отравлений с летальным исходом приходится на развивающиеся страны. Большая смертность при самоотравлении в этих странах обусловлена в первую очередь доступностью высокотоксичных веществ, которые многие держат дома. Вносят свой вклад и такие факторы, как неправильное хранение пестицидов, их нечеткая маркировка и высокая ядовитость.

Преднамеренное самоотравление фосфорорганическими пестицидами обходится системе здравоохранения в немалую сумму. В исследовании, где изучался опыт Шри-Ланки, из 2559 случаев госпитализации по поводу отравления 943 случая (36%) были связаны с фосфорорганическими пестицидами. Смертность от отравления этими химикатами составляла 21%; в БИТ 41% коек занимали больные, отравившиеся пестицидами. Для сравнения: 40-летнее ретроспективное исследование случаев отравления в Англии и Уэльсе показало, что из 87 385 смертей только 68 (0,0007%) были вызваны фосфорорганическими пестицидами. Столь резкое различие между уровнями смертности в промышленно развитых странах, где отравление пестицидами — явление относительно редкое и, как правило, случайное, и в развивающихся странах, где преднамеренное самоотравление носит массовый характер, наглядно свидетельствует о глубоких различиях в системах эпидемиологического надзора и имеющихся ресурсах.

В развивающихся странах одной из важных причин заболеваемости и смертности являются укусы змей и интоксикация ядами других животных. Ядовитые змеи водятся на всех континентах, кроме Антарктиды, однако большинство видов встречается в экваториальном, тропическом и субтропическом поясах. По оценке ВОЗ, укусам змей ежегодно подвергаются 5 млн человек, примерно в половине случаев развивается интоксикация. Хотя специалисты несколько расходятся в оценке, от укусов ядовитых змей ежегодно умирают не менее 125 тыс. человек. В то же время в Европе, США, Канаде и Австралии, вместе взятых, регистрируется менее 100 смертельных укусов змей. Главное средство эффективной терапии — противоядная сыворотка. Однако многие из имеющихся сегодня сывороток либо крайне дороги, либо неэффективны, либо часто оказывают побочные эффекты. Не менее важно и то, что многие противоядные сыворотки необходимо хранить в холодильнике, что делает их практически бесполезными во многих странах третьего мира.

Во всем мире случаются лекарственные отравления. В целом, лекарственные средства чаще используются в городах, где их легче достать и где больше людей, которые в состоянии их купить. Перечень препаратов, доступных в развивающихся странах, короче, чем в промышленно развитых странах, за исключением средств от тропических болезней, характерных для того или иного региона.

В развивающихся странах широко применяются средства народной медицины. Поскольку ими часто пользуются также иммигранты из

развивающихся стран, логично предположить, что эти группы населения имеют полный доступ к средствам народной медицины, практикуемой у них на родине. Все чаще отмечаются случаи отравления средствами китайской медицины: в одном обзоре было выявлено 2788 сообщений о побочных эффектах, возникавших при использовании 40% таких средств (трав и лекарственных средств). Чаще всего такие эффекты вызывал корень аконита, за ним следуют триптеригиум Вильфорда и вайда красильная. В средствах китайской медицины часто обнаруживаются посторонние примеси, в частности синтетические лекарственные средства и тяжелые металлы. В тайваньском исследовании 23% из 2609 изученных образцов содержали примеси лекарственных средств (в основном кофеина, НПВС и диуретиков).

Существует немало других примеров различий между развитыми и развивающимися странами.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ МЕРЫ ПО СНИЖЕНИЮ СМЕРТНОСТИ ОТ ОТРАВЛЕНИЙ

Ввиду того что в мировом масштабе большинство смертельных отравлений вызвано пестицидами, необходимы меры по снижению смертности от отравления этими веществами. При разработке таких мер следует учитывать вред, наносимый пестицидами не только здоровью, но и окружающей среде, а также подумать о том, какие вещества придут на смену наиболее токсичным химикатам.

Для ограничения воздействия наиболее опасных химических веществ на здоровье предложено четыре основные стратегии (табл. 131.1). К числу добровольных мер относится заключение международных меморандумов и инициативы в области промышленных пестицидов. В 1985 г. Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций издала жестко сформулированный Международный кодекс правил по распределению и использованию пестицидов. Производители пестицидов сотрудничали с этой организацией в ликвидации больших запасов устаревших или запрещенных пестицидов в

Таблица 131.1. Стратегии снижения доступности пестицидов в развивающихся странах

1. Разработка рекомендаций, рассчитанных на добровольное применение, инициативы по безопасному использованию, международные документы
2. Изменение практики ведения сельского хозяйства: комплексная борьба с сельскохозяйственными вредителями и применение биотехнологий в растениеводстве
3. Прямое ограничение использования пестицидов
4. Сведение списка пестицидов к минимуму

Konradsen F, van der Hoek W, Cole DC, et al. Reducing acute poisoning in developing countries—options for restricting the availability of pesticides. Toxicology 2003; 192:249—261.

развивающихся странах. Учрежденная и финансируемая промышленными компаниями международная организация «Кроплайф интернэшнл» декларирует в качестве своей цели снижение вреда, наносимого здоровью пестицидами, путем реализации программ безопасного использования пестицидов и комплексной борьбы с сельскохозяйственными вредителями (www.croplife.org/default/aspx). Однако экономическая эффективность финансируемых производителями программ безопасного использования пестицидов сомнительна, а добровольные инициативы страдают от нехватки ресурсов, дефицита политической воли и отсутствия механизмов принуждения к исполнению.

Для снижения количества самоубийств путем отравления необходимо прежде всего ограничить доступ к пестицидам. Изъятие из употребления особенно опасных пестицидов в государственном масштабе заметно влияет на уровень смертности. В Самоа, например, число самоубийств возросло после появления параквата, а уменьшение доступности этого гербицида из-за финансовых ограничений в сочетании с просветительной кампанией способствовало снижению смертности от отравлений до прежнего уровня. В Иордании, когда выяснилось, что 90% смертей от отравления пестицидами приходится на паратион, он был запрещен, что привело к резкому снижению смертности от отравлений.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕСУРСЫ

В 1980 г. на основе сотрудничества Американского и Европейского токсикологических обществ был учрежден Международный союз токсикологов, призванный содействовать международному сотрудничеству в этой области. Первоначально в состав союза входило восемь национальных токсикологических обществ, а сегодня он насчитывает более 40 организаций-членов из разных стран. Международный союз объединяет токсикологов всего мира и способствует сотрудничеству между токсикологическими обществами.

Международная программа по химической безопасности предоставляет обширную информацию через интернет и многочисленные публикации. Программу поддерживают ВОЗ, Международная организация труда и Программа ООН по окружающей среде, полезную информацию и ресурсы предоставляют многие национальные организации. Издаваемые в рамках Международной программы по химической безопасности монографии о ядах содержат обширную и прошедшую экспертную оценку информацию о химических веществах, лекарственных средствах, ядовитых растениях и животных. Хотя эту информацию нельзя назвать «доказательной» в строгом смысле слова, она отражает согласованное мнение специалистов центров отравлений из разных стран. Материалы программы доступны на французском, английском, испанском и португальском языках.

Таблица 131.2. Некоторые общедоступные сайты, содержащие токсикологические данные

1. Международная программа по химической безопасности (на сайте ВОЗ) http://www.who.int/ipcs/en/
2. Международный союз токсикологов http://www.iutox.org/index.asp
3. Американская академия клинической токсикологии http://www.clintox.org/
4. Сеть TOXNET, Национальная медицинская библиотека США http://toxnet.nlm.nih.gov/
5. Канадская сеть центров отравлений http://www.uoguelph.ca/cntc/
6. VIASALUS, на испанском и каталонском языках (Испания) http://www.viasalus.com/vs/B2P/cn/toxi/index.jsp
7. Центр по контролю заболеваемости (США) http://www.cdc.gov/
8. YellowTox (ВОЗ), справочник центров отравлений http://www.who.int/ipcs/poisons/centre/directory/en/

В табл. 131.2 приведен список общедоступных сайтов, содержащих токсикологические данные.

Глава 132

Эпидемиологические исследования в токсикологии

Достижения клинической медицины обычно строятся на научном подходе. Сначала врачи отмечают какие-то интересные явления. На основании их наблюдений выдвигаются определенные гипотезы. Эти гипотезы проверяются в эпидемиологических исследованиях, затем, после уточнения и совершенствования методик, проводятся подтверждающие исследования. В итоге формулируются модели причинно-следственных связей.

В настоящее время токсикология как раздел медицины стремительно превращается из описательной дисциплины в строгую науку. Каждый год исследуются новые связи между токсичными веществами и заболеваниями. Чтобы интерпретировать результаты опубликованных работ и планировать собственные исследования в области токсикологии, необходимо понимать основные принципы эпидемиологии и методы эпидемиологических исследований.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Различные виды эпидемиологических исследований перечислены в табл. 132.1.

Одним из важнейших инструментов эпидемиологического исследования остается описание отдельных случаев из практики. В зависимо-

Таблица 132.1. Виды эпидемиологических исследований[a]

Обсервационное описательное
Описание случая
Серия случаев
Одномоментное
Анализ тенденций (трендов)
Обсервационное аналитическое
Случай—контроль
Когортное
Экспериментальное
Клиническое испытание

[a] Виды исследований перечислены в возрастающем порядке по степени доказательности причинно-следственной связи.

сти от ситуации это может быть клиническое описание состояния больного или применявшейся методики. *Описания отдельных случаев* очень полезны для выработки гипотез, однако они не поддаются обобщению, поскольку описываемый случай может быть нетипичным. Ряд сходных случаев можно объединить в серию. *Серии случаев* используются для описания болезни или синдрома, но без наличия контрольной группы очень трудно доказать причинно-следственную связь. В *одномоментных исследованиях* определяется одновременное наличие и отсутствие того или иного воздействия или состояния в изучаемой выборке. Такие данные часто позволяют оценить уровень распространенности той или иной характеристики или состояния в выборке в определенный момент времени. Эти исследования особенно полезны при планировании программ здравоохранения, играя важную роль в отслеживании распространенных внешних факторов воздействия, таких как свинцовое отравление у детей или употребление психоактивных веществ (табака, марихуаны и алкоголя) среди населения. *Анализ тенденций* (трендов) предполагает сравнение изменений заболеваемости в течение некоторого периода или в разных регионах с изменениями факторов риска. Такой анализ часто косвенно подтверждает выдвинутую гипотезу, однако не позволяет исследовать роль отдельных факторов риска и исключить альтернативные гипотезы.

В *исследованиях «случай—контроль»* группу лиц, подвергавшихся определенному воздействию, получавших лечение либо страдающих определенным заболеванием (случай), сравнивают с группой лиц, не подвергавшихся такому воздействию (контроль), и выявляют различия в предшествующих факторах риска. Поскольку участников исследования выбирают в зависимости от наличия или отсутствия определенного состояния, исследования «случай—контроль» всегда носят ретроспективный характер. Они особенно полезны для изучения редких состояний и позволяют исследовать любое количество возможных причин одного и того же заболевания. В *когортных исследованиях* группу лиц с определенными факторами риска сравнивают с группой лиц, у которых эти факторы отсутствуют, и затем прослеживают эти группы, чтобы выяснить, у кого из испытуемых разовьется интересующее исследователя состояние. Исследования этого типа позволяют сравнивать заболеваемость (число заболевших за определенный период времени) в группе, подвергавшейся воздействию изучаемого фактора, и в группе, которая такому воздействию не подвергалась. Такой метод хорошо подходит для исследования относительно распространенных состояний.

В *экспериментальном исследовании* исследователь контролирует интересующее его лечение, фактор риска или воздействие с целью выявить различия в исходах между группами. Типичным примером являются рандомизированные слепые контролируемые испытания. Из всех видов эпидемиологических исследований они наиболее убедительно

демонстрируют причинно-следственную связь. К сожалению, экспериментальные исследования наиболее сложны для выполнения, и прежде чем приступать к клиническому испытанию, исследователь должен решить ряд вопросов. Клинические испытания в области токсикологии проводить особенно трудно (табл. 132.2).

Таблица 132.2. Трудности проведения клинических испытаний, связанных с отравлением

- Преднамеренно подвергать испытуемых воздействию ядов неэтично
- Разброс демографических характеристик людей, подвергшихся отравлению, очень велик
- Существует огромное количество разнообразных ядов
- Число случаев контакта с каким-то конкретным ядом обычно ограничено
- В любом учреждении, где проводится исследование, число больных с отравлением ограничено
- Вид яда, его количество и время контакта во многих случаях точно неизвестны
- Заболевание, вызванное отравлением, часто носит относительно кратковременный характер

ОЦЕНКА СИЛЫ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫХ СВЯЗЕЙ

Относительный риск определяется как отношение частоты развития исследуемого события у лиц, подвергавшихся определенному воздействию, к частоте развития этого события у лиц, не подвергавшихся такому воздействию. В когортных и экспериментальных исследованиях этот показатель можно вычислить напрямую. Однако в исследованиях «случай—контроль», где изначально подбирают число участников в опытной и контрольной группах, достоверные данные о частоте развития события получить нельзя. В исследованиях такого типа можно рассчитать отношение шансов, которое позволяет оценивать относительный риск в ситуациях, когда исследуемое событие возникает редко, например менее чем у 10% лиц, подвергающихся воздействию. Относительный риск 1,0 означает, что событие равновероятно независимо от наличия или отсутствия воздействия, и подразумевает, что между воздействием и исходом нет никакой связи. Относительный риск < 1,0 позволяет предположить, что воздействие предохраняет от развития данного события, а относительный риск > 1,0 говорит о том, что воздействие предрасполагает к развитию данного события.

ОЦЕНКА ДОСТОВЕРНОСТИ ВЫЯВЛЕННЫХ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ

Цель статистического анализа — определить, в какой мере можно исключить случайность результатов исследования. При статистическом

анализе принято проверять так называемую нулевую гипотезу, согласно которой между воздействием и событием нет связи. Поскольку анализ проводится лишь на некоторой выборке, а не на всей популяции, возможны ошибки двух типов. Ошибкой первого рода, или α-ошибкой, называют вероятность вывода о наличии связи, в то время как на самом деле она отсутствует. Ошибкой второго рода, или β-ошибкой, называют вероятность вывода об отсутствии связи, в то время как на самом деле она существует.

РАЗГРАНИЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ И СТАТИСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ

Низкое значение доверительной вероятности p указывает на высокую достоверность различия между исследуемыми группами, но ничего не говорит о клинической значимости этого различия. При исследовании на большой выборке небольшие различия между двумя группами могут стать статистически значимыми, и наоборот, при исследовании на маленькой выборке мощная причинно-следственная связь может оказаться недостоверной. Вывод о клинической значимости связи остается на усмотрении того, кто интерпретирует результаты исследования. В идеальном случае перед проведением исследования формулируют рабочее определение клинической значимости.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинические исследования с участием людей особенно подвержены систематическим ошибкам, связанным со сбором и с интерпретацией данных. Поскольку такие ошибки ведут к неправильной оценке связи между воздействием и исследуемым событием, первостепенное значение приобретает их тщательная оценка. Одна из таких ошибок может быть обусловлена методом отбора испытуемых. Другая ошибка — информационная — привносится в результате различий в качестве данных, получаемых для тех, кто подвергался и не подвергался изучаемому воздействию или у кого возникло и не возникло исследуемое событие. Объектом критики ретроспективных исследований «случай—контроль» часто становится возможность ошибки припоминания: люди, подвергавшиеся изучаемому воздействию, могут вспоминать о минувших событиях иначе, чем те, кто такого воздействия не испытывал. Если персоналу, участвующему в исследовании, известно, кто из испытуемых подвергался воздействию или у кого из них развилось исследуемое событие, может возникнуть ошибка, связанная с тем, что сотрудники невольно будут по-разному проводить опрос, записывать или интерпретировать информацию. Случаются и ошибки в классификации, когда исследователь неправильно распределяет испытуемых на группы

по фактору воздействия или исходу. Свести систематические ошибки к минимуму можно лишь при тщательном планировании исследования.

В отличие от ошибок, связанных с отбором испытуемых и качеством данных, которые привносятся в исследование главным образом исследователями или испытуемыми, могут возникать и систематические ошибки особого рода, вызванные вмешательством посторонних факторов. В этом случае наблюдаемая связь не носит причинно-следственного характера, а обусловлена взаимодействием изучаемого фактора с другим сопутствующим фактором. Например, в исследовании побочных эффектов наркотиков на результаты могут влиять такие посторонние факторы, как употребление кофеина, алкоголя, табака, дефицит питательных веществ, психическое заболевание. В экспериментальных исследованиях, для того чтобы равномерно распределить неизвестные посторонние факторы между группой вмешательства и контрольной группой, проводят рандомизацию.

ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ

Связь между фактором воздействия и заболеванием не обязательно носит причинно-следственный характер. При оценке причинной обусловленности необходимо выяснить, не привнесена ли систематическая ошибка в процессе отбора испытуемых или при оценке воздействия либо исследуемого события. В табл. 132.3 приведен список доказательных критериев, часто используемых для подтверждения причин-

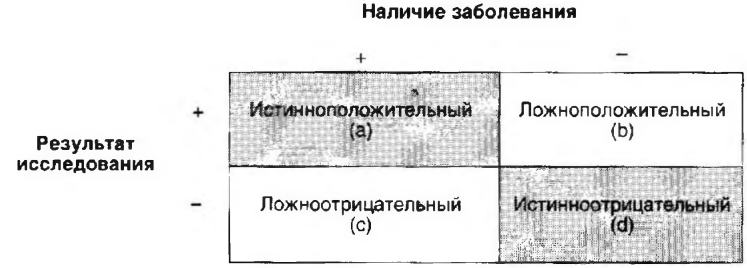
Таблица 132.3. Критерии для подтверждения причинной обусловленности

План исследования	Показано ли наличие связи в адекватно построенном исследовании?
Временная последовательность	Предшествует ли причина следствию?
Сила связи	Какова степень относительного риска, выявленная при анализе?
Влияние дозы	Приводит ли повышенное присутствие фактора риска к усилению или учащению последствий?
Стабильность	Сохраняется ли причинно-следственная связь в разных исследованиях, регионах и группах населения?
Правдоподобие	Согласуется ли наблюдаемая связь с современными научными данными?
Специфичность	Встречается ли наблюдаемое следствие в отсутствие рассматриваемой причины, и наоборот?

по-следственной связи. В токсикологии установить причинные отношения с абсолютной достоверностью практически невозможно, поэтому задача состоит в том, чтобы накапливать эмпирические данные, позволяющие с достаточной уверенностью подтвердить или опровергнуть наличие связи.

ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И КРИТЕРИЕВ

В лечебной практике для постановки диагноза или прогнозирования исхода часто требуется провести лабораторное исследование или клинический осмотр. Ценность диагностического метода определяется такими характеристиками, как чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного результата и предсказательная ценность отрицательного результата. Для оценки диагностических методов часто применяют одномоментное исследование, чтобы определить частоту получения положительных результатов у больных (чувствительность) и частоту получения отрицательных результатов у здоровых (специфичность). Идеальный метод должен отличаться высокой чувствительностью и специфичностью одновременно, однако в токси-



$$\text{Чувствительность} = \frac{a}{a + c}$$

$$\text{Специфичность} = \frac{d}{b + d}$$

$$\text{Предсказательная ценность положительного результата} = \frac{a}{a + b}$$

$$\text{Предсказательная ценность отрицательного результата} = \frac{d}{c + d}$$

Рисунок 132.1. Возможные результаты диагностического исследования и статистические характеристики, используемые для описания полезности диагностических исследований. Буквами a, b, c и d обозначено количество обследованных, у которых присутствует или отсутствует интересующее заболевание.

кологии такое редко возможно. Высокочувствительные методы часто применяют при скрининговых обследованиях, поскольку они редко дают ложноотрицательные результаты. Высокоспецифичные методы обычно используют для подтверждения диагноза, так как они редко дают ложноположительные результаты. Чувствительность и специфичность присущи любому диагностическому методу, применяемому для обследования той или иной группы населения, однако вероятность наличия заболевания, определяемая на основании результатов исследования, в сильной степени зависит от распространенности этого заболевания в обследуемой группе. Предсказательной ценностью положительного результата называют вероятность наличия заболевания при положительном результате диагностического исследования; предсказательной ценностью отрицательного результата называют вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате диагностического исследования. На рис. 132.1 показано, как вычисляются чувствительность, специфичность и прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов. Важно помнить, что эти вычисления тоже подвержены систематическим ошибкам, поэтому необходимо указывать доверительный интервал.

Глава 133

Побочные явления при медикаментозном лечении и постмаркетинговое наблюдение

Побочным явлением при медикаментозном лечении называют любое неблагоприятное событие, сопутствующее применению препарата. Под препаратом в данной главе понимаются любые фармацевтические средства, включая рецептурные и безрецептурные лекарственные средства, а также пищевые добавки. В США все рецептурные и безрецептурные средства до поступления в продажу должны быть одобрены ФДА. На пищевые добавки это законодательное требование по ряду причин не распространяется (гл. 43).

ИСТОРИЯ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА США В ОБЛАСТИ РАЗРЕШЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Сегодня на рынок США выводится беспрецедентное количество новых лекарственных средств. До 1900 г. отсутствовало законодательное положение, обязывающее компанию проверять выпускаемый продукт на безопасность и эффективность и даже сообщать достоверную информацию на этикетке. Например, в качестве сиропа от кашля продавали смесь героина с аспирином. Не было и законодательного положения о систематической проверке продуктов на содержание и на отсутствие в их составе посторонних примесей. Принятый в 1906 г. Закон о доброкачественности пищевых продуктов и лекарственных средств обязал фармацевтические компании соблюдать стандарты, касающиеся состава выпускаемых ими препаратов. В 1938 г., после того как из-за отравления наполнителем, применявшимся для изготовления суспензии сульфаниламида, умерло более 100 человек (в основном дети), был принят Закон о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах, который:

— обязал компании указывать на этикетке ингредиенты продукта;
— обязал компании сообщать врачам и фармацевтам о заведомо известных факторах риска, связанных с употреблением данного продукта;
— признал неверную маркировку пищевых продуктов и медикаментов нарушением закона;

— обязал компании проверять свою продукцию на безопасность, прежде чем пускать ее в продажу.

Действие закона не распространялось на лекарственные средства, появившиеся на рынке до 1938 г. Кроме того, после известной трагедии с талидомидом были проведены слушания в Конгрессе, в результате которых в 1968 г. была принята Поправка Кифовера—Харриса, обязавшая фармацевтические компании и спонсоров клинических исследований лекарственных средств:

— подавать заявку на исследование нового экспериментального препарата до начала клинического испытания этого препарата на людях;
— доказывать, что препарат эффективен при той болезни, для лечения которой он предназначен;
— предоставлять адекватные инструкции по безопасному применению препарата.

Эта поправка к закону распространялась и на препараты, уже имеющиеся на рынке. Позже в США был принят еще ряд законов, касающихся проверки и одобрения продуктов со стороны ФДА, в том числе:

- Закон о разработке лекарственных средств для редких болезней от 1983 г., предусматривающий финансовые стимулы для фармацевтических компаний, разрабатывающих средства для лечения редких заболеваний.
- Закон о взимании сборов при подаче заявок на рассмотрение в ФДА от 1992 г., предусматривающий оплату услуг ФДА по экспертизе заявок на исследование новых препаратов и пищевых добавок.
- Закон о пищевых добавках от 1994 г., который вывел из-под контроля ФДА проверку безопасности и эффективности продуктов, относимых к пищевым добавкам (включая препараты, основанные на травах). Теперь разрешение ФДА на выпуск такого продукта в продажу требуется лишь в том случае, если производитель конкретизирует его назначение. Кроме того, чтобы запретить распространение и продажу того или иного продукта, ФДА обязано доказать, что он вреден.
- Раздел 112 Закона о модернизации ФДА от 1997 г., позволяющий ускорить процедуру одобрения препаратов, предназначенных для лечения смертельно опасных заболеваний.
- Закон о клинических испытаниях с участием детей от 2003 г., требующий от производителя проведения клинических испытаний с участием детей в том случае, если существует вероятность применения заявленного препарата в лечении детей.

ПОСТМАРКЕТИНГОВОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Процесс разработки нового лекарственного препарата и место постмаркетингового наблюдения в нем схематически представлены на рис. 133.1.

Разрешение к выпуску в продажу любого лекарственного препарата

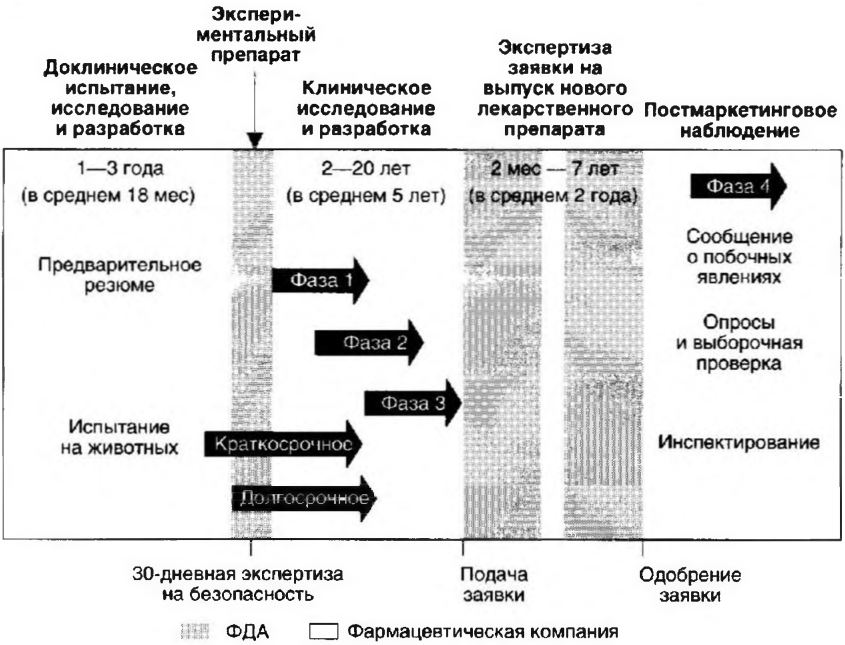


Рисунок 133.1. Процесс разработки нового лекарственного препарата. Сайт www.fda.gov.

или медицинского устройства несет в себе определенный риск. Поэтому ФДА и фармацевтические компании ведут постмаркетинговое наблюдение, собирая дополнительные данные о возможной токсичности выпущенного препарата. Производители фармацевтических средств обязаны контролировать безопасность своей продукции и регулярно передавать в ФДА полученные сведения о любых побочных явлениях. Параллельно действует система постмаркетингового наблюдения ФДА (программа Медуотч), которая следит за безопасностью всех медицинских средств. Эта информация включается в базу данных AERS (Adverse Event Reporting System — Система сообщения о побочных явлениях).

Побочные явления интересуют ФДА в первую очередь в тех случаях, когда они достаточно серьезны или ранее не были описаны в связи с приемом данного препарата, независимо от того, установлена причинная связь или нет. К серьезным побочным явлениям, о которых необходимо сообщать, относятся следующие случаи:

- смерть больного, если есть подозрение, что она явилась прямым результатом данного побочного явления;
- угрожающее жизни состояние, если во время развития побочного явления имелся значительный риск летального исхода или если применение, в том числе длительное, данного препарата могло повлечь

за собой смерть больного (например, желудочно-кишечное кровотечение, угнетение кроветворения, отказ кардиостимулятора);
- госпитализация или ее продление, если они обусловлены побочным явлением (например, анафилактическим шоком, псевдомембранозным колитом или кровотечением);
- инвалидность, если побочное явление повлекло за собой значительное, стойкое или необратимое изменение, ухудшение, повреждение или нарушение функций или строения организма, физической активности или качества жизни (например, нарушение мозгового кровообращения, вызванное лекарственной коагулопатией);
- врожденный порок, если есть подозрение, что он вызван приемом препарата перед зачатием или в период беременности;
- требуется вмешательство для предотвращения необратимого ухудшения или повреждения и есть основания считать, что к состоянию, приведшему к необходимости такого вмешательства, привело применение данного метода лечения (например, ожоги от облучения, требующие медикаментозного лечения, поломка ортопедического винта, требующая замены во избежание неправильного срастания длинной кости).

Иногда обнаружение в базе данных AERS сведений о серьезных побочных явлениях приводило к изъятию продуктов из продажи без дополнительных исследований. Согласно требованиям Объединенной комиссии по аккредитации организаций здравоохранения, обязательным условием аккредитации больницы является сбор, анализ и предоставление ею в ФДА сведений о серьезных и неожиданных побочных явлениях.

Главный недостаток системы Медуотч состоит в том, что она опирается исключительно на добровольно предоставляемые сведения о побочных явлениях. Известно, что в подобных системах данные бывают существенно занижены. По оценкам, поступающие туда сообщения охватывают менее 10% случаев побочных явлений.

Таблица 133.1. Вопросы, на которые следует ответить при диагностике побочных явлений

1. Связано ли побочное явление по времени с воздействием лекарственного препарата?
2. Отмечался ли эффект, относимый к предполагаемому побочному явлению, ранее?
3. Имеются ли данные, свидетельствующие о чрезмерном применении препарата?
4. Имеются ли другие, более вероятные причины предполагаемого побочного явления?
5. Какова реакция больного на отмену препарата?
6. Какова реакция больного на повторное назначение препарата?

ДИАГНОСТИКА ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Очень важно, чтобы медицинские работники, включая врачей-токсикологов и клинических фармацевтов, умели распознавать и диагностировать побочные явления при медикаментозном лечении. Диагноз обычно ставят на основании комплексного медицинского обследования. В табл. 133.1 приведены шесть основных вопросов, на которые надо ответить для диагностики побочного явления.

ПРИМЕРЫ РЕГУЛИРУЮЩЕЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФДА ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВ НА РЫНКЕ США

В последние годы несколько препаратов были изъяты с американского рынка в результате постмаркетингового обнаружения побочных явлений трех типов: 1) удлинение интервала QTc; 2) выраженные лекарственные взаимодействия и 3) гепатотоксичность.

Удлинение интервала QTc

В середине — конце 1990-х гг. были изъяты три препарата (терфенадин, астемизол и цизаприд), приводящие к удлинению интервала QTc, в том числе в результате повышения их сывороточной концентрации вследствие ингибирования метаболизма другими лекарственными средствами.

Выраженные лекарственные взаимодействия

Типичный пример препарата, изъятого с рынка США после постмаркетингового выявления множества лекарственных взаимодействий, — мибефрадил. Этот уникальный с фармакологической точки зрения антагонист кальция был одобрен ФДА для лечения артериальной гипертонии и стабильной стенокардии в 1997 г. В то время было известно, что мибефрадил ингибирует цитохром P450, и эта информация печаталась на этикетке. Первоначально указывались три препарата, с которыми мибефрадил вступает во взаимодействие: астемизол, цизаприд и терфенадин. В течение года после выпуска мибефрадила в продажу накопились сведения о его взаимодействии со многими другими лекарствами. Тогда ФДА пошло на беспрецедентный шаг, потребовав изъятия этого препарата, так как, по мнению ФДА, при таком многообразии лекарственных взаимодействий невозможно обеспечить безопасность с помощью стандартных инструкций на этикетке и дополнительных предостережений населения.

Гепатотоксичность

В 1994 г. в ФДА была подана заявка на разрешение НПВС бромфенака натрия (Дюракта). Спустя 28 мес разрешение было получено. В связи с

высказанным ФДА опасением, что длительное применение этого препарата может привести к токсическому поражению печени, на этикетке указывалось, что его рекомендуется принимать не более 10 сут. Однако такое ограничение дозы вступало в противоречие с первоначальным предназначением препарата для лечения хронических заболеваний (например, остеоартрита). В феврале 1998 г., примерно через 6 мес после выдачи разрешения, ФДА потребовало изменить инструкции на этикетке, дополнив их строгим предупреждением (в черной рамке) о том, что препарат нельзя принимать дольше 10 сут во избежание развития тяжелого гепатита и печеночной недостаточности. Однако сообщения о тяжелых поражениях печени и летальных исходах в результате длительного применения бромфенака натрия продолжали поступать, и в июне 1998 г. спонсор добровольно согласился изъять этот препарат с рынка.

Другие примеры

История изъятия из обращения фенфлурамина и дексфенфлурамина служит любопытным примером того, как сведения о необычном побочном эффекте стали появляться спустя многие годы после разрешения применения препарата в связи с резким повышением его употребления. В 1973 г. после 75-месячной экспертизы ФДА был одобрен фенфлурамин. В 1991 г. в США начали проводить клиническое исследование сходного препарата — дексфенфлурамина. В 1993 г. была подана заявка на разрешение его выпуска, и в 1996 г., после 35-месячной экспертизы, разрешение было выдано: дексфенфлурамин был одобрен в качестве самостоятельного анорексанта, рекомендованного для применения в течение не более одного года. В 1990-х гг. клинические данные показали эффективность комбинированного препарата фенфлурамина с фентермином как средства для снижения веса, и применение этого препарата резко возросло; он не прошел процедуру одобрения ФДА, но врачи могли назначать его по своему усмотрению. В июле 1997 г. у 24 больных, принимавших этот комбинированный препарат, был выявлен необычный порок сердца, сопровождавшийся аортальной и митральной регургитацией. В результате производитель добровольно отказался от выпуска фенфлурамина и дексфенфлурамина.

РОЛЬ ТОКСИКОЛОГОВ В ВЫЯВЛЕНИИ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Значительную роль в диагностике и профилактике побочных явлений может сыграть участие токсикологов в клинической, учебной и административной работе. Врач-токсиколог часто оказывается первым медицинским специалистом, к которому обращаются за консультацией при подозрении на развитие побочного явления. Активно участвуя в клинической работе, особенно в учреждениях, где проводится перво-

начальная диагностика, токсиколог прежде всего берет на себя обучение персонала, помогая выявлять и предупреждать побочные явления. В клинической практике США токсикологи выполняют многообразные функции. Очевидна обучающая роль токсиколога в университетской клинике, на медицинском или фармацевтическом факультете. Существенно повысить выявляемость и улучшить профилактику побочных явлений может выполнение токсикологами административных функций, к главным из которых относятся сообщение о побочных явлениях и участие в работе действующих при лечебных учреждениях комитетов, осуществляющих надзор за лечением (например, фармацевтических и терапевтических).

Известно, что в США данные о побочных явлениях существенно занижены. Сообщение о таких случаях как на уровне отдельного лечебного учреждения, так и на общенациональном уровне (программа Медуотч) должно стать приоритетом для каждого врача, независимо от его специальности. Хорошо документированный, полный отчет, представленный в Медуотч медицинским работником, становится объектом первоочередного внимания со стороны ФДА.

Глава 134

Основные причины побочных явлений при медикаментозном лечении

Важнейшая причина побочных явлений при медикаментозном лечении — человеческие ошибки. Существует множество факторов, отрицательно влияющих на качество работы человека и в итоге порождающих ошибки. Наиболее типичные из этих факторов перечислены в табл. 134.1. Такие ошибки часто проявляются в невыполнении или неправильном выполнении необходимых действий из-за отвлечения внимания на что-то другое.

Таблица 134.1. Распространенные факторы, влияющие на качество работы врача

- Усталость
- Недосыпание
- Передача больного другому врачу
- Помехи
- Отвлечение внимания
- Переключение внимания
- Особенности мотиваций и моральных ценностей
- Напряженность работы, в том числе умственной
- Эргономика рабочего места
- Несоответствие возможностей отделения возрастающим требованиям к качеству медицинской помощи
- Неопытность

Подробнее о факторах, способствующих ошибкам медикаментозного лечения, см. Santell JP, Hicks RW, McMeckin J, Cousins DD. Medication errors: Experience of the United States Pharmacopeia (USP) MEDMARX reporting system. J Clin Pharm 2003; 43: 760—767.

ВЫПУСК БЕЗОПАСНЫХ ЛЕКАРСТВ

Принято считать, что лекарственные средства, одобренные ФДА, в целом безопасны и что ФДА постоянно и очень бдительно следит за применением одобренных препаратов. Первое мнение чересчур оптимистично, а второе попросту нереально. До 1900 г. в США отсутствовал

закон, требующий от производителей проверять свою продукцию на безопасность, и не существовало никаких ограничений для заявлений о терапевтической пользе препарата. Нынешнее законодательство предусматривает серьезные меры защиты, однако больные нередко страдают от ошибок при назначении и применении лекарственных средств.

ПРОЦЕСС МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ

В организационном отношении процесс медикаментозного лечения включает пять этапов: назначение, запись назначения, выдача препарата, его введение и контроль состояния больного. В одном из исследований было установлено, что 39% серьезных медикаментозных ошибок возникают на этапе назначения, 12% — на этапе записи назначения, 11% — на этапе выдачи препарата и 38% — на этапе его введения (приема).

Чем больше этапов включает процесс, тем выше вероятность ошибки. Если действия на каждом этапе выполняются правильно в 99,5% случаев, то в процессе, состоящем из 10 этапов, вероятность ошибки составит 5%. Вероятность ошибки возрастает пропорционально количеству этапов: при наличии 25 этапов она достигнет 12% — и это если исключить утомление и другие факторы, снижающие качество работы. Хотя процесс медикаментозного лечения состоит всего из пяти основных этапов, каждый из них содержит промежуточные звенья, поэтому возможность ошибки велика. На рис. 134.1 приведены типичные ошибки, возникающие на каждом этапе, и способы их предотвращения.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ

По имеющимся оценкам, частота побочных явлений у госпитализированных больных колеблется от 2 до 20% и более. В США от ошибок медикаментозного лечения ежегодно умирают около 7000 человек. До сих пор меры по повышению безопасности применения лекарств были направлены в основном на предупреждение тех побочных явлений, которые возникают из-за подобных ошибок (в отличие от побочных эффектов, см. ниже). Национальный координационный комитет по учету и предупреждению ошибок медикаментозного лечения определяет такую ошибку как «...любое предотвратимое событие, которое может вызвать или повлечь за собой ненадлежащее применение лекарственного средства или причинение вреда больному, если данное средство находится в ведении медицинского работника, больного или потребителя».

Побочные эффекты не обусловлены ошибками медикаментозного лечения. Например, если у больного, у которого нет заведомой аллер-

Этап	Причины ошибки	Способы устранения ошибок
Назначение	Недостаточное знание препарата	Использовать справочники по лекарственным средствам
	Недостаточное знание больного	Прибегать к консультации фармацевта
		Проводить тщательный сбор лекарственного, медицинского и аллергологического анамнеза
		Использовать компьютеризованные системы ввода врачебных назначений
		Использовать компьютеризованные системы поддержки принятия врачебных решений
		Дети:
		Точно определять рост и вес в килограммах
		Тщательно проверять правильность расчетов и положение десятичной запятой
		Остерегаться назначать препарат для лечения болезни, не указанной в инструкции по его применению
		Пожилые:
		Учитывать сопутствующие болезни и особенно лекарственные взаимодействия
		Учитывать, что назначение нового препарата может повысить риск падений
		Учитывать состояние функции почек, печени и щитовидной железы
		Принимать во внимание список Бирса[a]
		Женщины детородного возраста:
		Проверять на предмет беременности
		Тщательно оценивать соотношение риска и пользы
Запись назначения	Устные распоряжения	Избегать устных распоряжений, за исключением экстренных случаев
	Неразборчивый почерк	Писать разборчиво, если нужно — печатными буквами
	Сокращения и символы	Не пользоваться сокращениями и запрещенными аббревиатурами
		Применять электронную запись назначений
		Обеспечить четкое взаимодействие медицинского персонала
		Четко ставить десятичную запятую
		В конце целых чисел не ставить десятичную запятую и ноль после нее
		Не пользоваться аптекарскими мерами веса
		Указывать номер телефона (пейджера) врача



Выдача медицинскими сестрами	Исключить выдачу препаратов медицинской сестрой другой медицинской сестре, а не напрямую больному
Выдача врачами	Исключить выдачу препаратов врачами
Идентификатор больного	Автоматизированная выдача
	Проверять с врачом в случае каких-либо неясностей в его назначении
	Проверять правильность расположения десятичных запятых
	Проверять правильность веса ребенка в килограммах
	Всегда проверять отсутствие аллергии к данному классу препаратов
	Дважды перепроверять идентификатор больного; штрих-кодирование
	Дважды перепроверять арифметические расчеты
Многообразие лекарственных средств	Быть готовым возражать против назначений
	Устранять любые неясности или сомнения, связанные с назначением лекарственного средства
Сильнодействующие лекарственные средства	Постоянно сверяться со справочниками
	Консультироваться с больничным фармацевтом или со специалистом фармацевтической лаборатории
Большое количество больных	Запрашивать подтверждение устных распоряжений
	Осуществлять систематическую проверку безопасности
Парентеральное введение	По мере возможности избегать введения лекарственного средства врачом
Несовместимость лекарственных средств	
Введение врачом	
Сильнодействующие лекарственные средства	Обеспечить адекватные способы наблюдения
	Обеспечить достаточную квалификацию персонала
Парентеральное введение	Применять четкие схемы премедикации с быстрой интубацией трахеи
	Обеспечить достаточно продолжительный контроль после введения лекарственного средства
Неотложные процедуры	
Сложные процедуры	
Прекращение контроля со стороны клиники после выписки, особенно если больные продолжают принимать лекарственные средства	Согласовывать все применяемые лекарственные средства
	При выписке больного, получающего препараты, вызывающие нарушение памяти, давать ему инструкции не в устной, а в письменной форме
	По возможности предоставлять больному информацию о любом новом препарате в письменном виде
	Сообщать больному о необходимости дальнейшего медицинского наблюдения
	Учитывать воздействие лекарственного средства, если больной собирается водить машину

Рисунок 134.1. Этапы медикаментозного лечения и типичные ошибки, связанные с каждым этапом.

[a] Список Бирса включает препараты, которые не рекомендуется назначать пожилым из-за неприемлемых побочных эффектов. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: Results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med 2003; 163:2716—2724.

гии, возникает побочная реакция на назначенный ему препарат, то это рассматривается как побочный эффект, который нельзя было предвидеть или предотвратить на основании имеющейся информации. ВОЗ определяет побочные эффекты как любые вредные, непреднамеренные и побочные эффекты лекарственного средства, возникающие при дозах, применяемых у людей в профилактических, диагностических или терапевтических целях, исключая намеренное и случайное отравление, злоупотребление лекарственными препаратами, ошибками при назначении препарата или несоблюдение режима его приема.

Наиболее частые ошибки (43%) — это ошибки исполнения, встречающиеся в два раза чаще, чем занимающее второе место несоблюдение протокола или процедуры (20%). В таких случаях лицо, допустившее ошибку, обладало необходимыми знаниями, чтобы ее избежать, но не сумело этого сделать. Ошибки исполнения бывают обусловлены множеством факторов, в том числе связанных с организацией труда, таких как рабочая нагрузка, отвлечение внимания, ограниченность ресурсов и нехватка персонала (табл. 134.1). Третье и четвертое место занимают неаккуратное ведение документации (12%) и дефицит знаний (10%).

Побочные явления сопряжены со значительными расходами. В 1997 г. ущерб от одного побочного явления составлял 2000—2500 долларов, а от предотвратимого побочного явления — почти в два раза больше. Ежегодный ущерб, наносимый осложнениями и смертностью в результате применения лекарственных средств, составляет: для амбулаторного лечения — более 77 млрд долларов, для больничного лечения — 2 млрд долларов, для лечения в различных интернатах — 4 млрд долларов.

ДЕТИ И ПОЖИЛЫЕ

Безопасность применения лекарственных средств у детей и пожилых заслуживает отдельного внимания. Обе эти возрастные группы, как правило, недостаточно представлены в клинических испытаниях либо вовсе из них исключены. Так, по оценке, лишь треть препаратов, используемых в лечении детей, прошла адекватную проверку на этой группе населения.

Дети

По данным одного опроса, число случаев неправильного применения жаропонижающих средств у детей в домашних условиях составило почти 50%. Исследование в приемном отделении выявило ошибки в 10% листов врачебных назначений. Для детей, находящихся в БИТ, риск ошибок обычно выше, что предположительно обусловлено тяжестью заболевания и многообразием применяемых лекарственных средств.

Дети уязвимы для медикаментозных ошибок по целому ряду причин. Во-первых, ребенок не играет активной роли в своем лечении и всецело зависит от взрослых (это касается и приема лекарственных

средств беременными и кормящими). Во-вторых, ошибки могут быть связаны с неправильным подбором дозы. Для ребенка, в отличие от взрослого, необходимо рассчитывать дозы с учетом его веса, а это дополнительный и весьма уязвимый этап в процессе лечения. Кроме того, при подготовке нужной дозы препарат часто требуется разбавлять. Неправильный расчет дозы и интервала между введениями препарата — одна из наиболее частых ошибок. В-третьих, детям, находящимся в критическом состоянии, препарат легче может причинить вред, особенно при незрелых почках и печени. У детей риск осложнений и смерти из-за ошибок медикаментозного лечения в три раза выше, чем у взрослых.

Пожилые

В США более 1,5 млн человек проживают в домах престарелых. Каждый из них в среднем принимает шесть разных препаратов, а 20% — десять и более. По расчетам, в этой группе ежегодно возникает 350 000 случаев побочных явлений, более половины из которых можно предотвратить. Двадцать тысяч таких случаев смертельны или опасны для жизни, из них 80% можно предотвратить.

При лечении пожилых следует учитывать три важных обстоятельства: 1) с возрастом люди начинают чаще болеть, следовательно, возрастает вероятность приема лекарственных средств; 2) физическая немощность и ослабление умственной деятельности в старческом возрасте может приводить к ошибкам при самостоятельном приеме лекарственных средств, и чтобы этого избежать, требуется помощь членов семьи или других лиц, обеспечивающих уход; 3) большинство лекарственных средств разрабатывается и испытывается на молодых здоровых людях. Поскольку в клинических исследованиях пожилые люди представлены недостаточно, такие факторы, как замедление обменных процессов, нарушение функции почек и ряд других изменений, влияющих на фармакокинетику, должным образом не учитываются.

СПОСОБЫ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Реакция на ошибку медикаментозного лечения

Главная причина ошибок медикаментозного лечения — человеческий фактор. Возникновению побочного явления всегда предшествует какое-то действие человека, и близость этих событий во времени неизбежно порождает стремление найти виновного; обычно вину возлагают на последнего, кто общался с больным. Однако в последние годы складывается общее мнение, что винить людей за ошибки — контрпродуктивно.

Для устранения ошибок используют методику анализа основных причин, изначально разработанную для расследования крупных про-

мышленных аварий. При тщательном проведении такой анализ позволяет выявить системные причины побочных явлений и определить наиболее слабые звенья, где особенно важны коррективы. Можно также применять анализ характера и последствий отказов (Failure mode and effect analysis, FMEA), направленный на заблаговременное выявление и предупреждение возможных ошибок.

Учет человеческого фактора

Желательно, чтобы разрабатываемые медицинские устройства и методики подстраивались под человека, а не наоборот. Особенно важно снизить когнитивную нагрузку. Уменьшить частоту ошибок помогут некоторые простейшие меры, основанные на принципах проектирования с учетом человеческого фактора, в частности сокращение количества этапов, уменьшение нагрузки на память и применение способов, упрощающих когнитивную деятельность. Одним из таких способов является система Броселоу—Лютена с цветовым кодированием, которую можно с успехом применять при дозировании лекарств в педиатрии.

Внедрение информационных технологий

По сравнению с другими организациями, в лечебные учреждения информационные технологии проникают очень медленно, однако сегодня этот процесс набирает темп, открывая новые возможности для повышения безопасности больных. Компьютеризация ведения медицинской документации позволяет существенно уменьшить число ошибок при записи и выполнении назначений врача. Дополнительные преимущества дает улучшение взаимодействия между лабораторией и аптекой и возможность быстро сообщать критически важные показатели лечащему врачу.

Роль клинических фармацевтов

Снизить количество медикаментозных ошибок и предотвратить побочные явления помогает участие фармацевтов в клинической работе. Так, после привлечения клинического фармацевта к участию во врачебных обходах в БИТ для взрослых количество случаев побочных явлений сократилось на 66%, а количество серьезных ошибок медикаментозного лечения в детском БИТ снизилось в пять раз.

Организация труда

Многочасовая работа, эпизодическое и постоянное недосыпание ослабляют когнитивные и психомоторные функции и, несомненно, вносят свою лепту в совершение ошибок.

Обучение и информирование

В обучении врачей главный акцент делается на приобретении знаний. Развитию навыков критического мышления и умения рассуждать уде-

ляется меньше времени, поскольку предполагается, что они вырабатываются сами собой в процессе обучения. Многим аспектам медикаментозного лечения формально не обучают. Очень важно уделять больше внимания теории коммуникации. Хорошие навыки коммуникации с коллегами по профессии, другими специалистами и особенно с больными позволят снизить количество ошибок.

При госпитализации, переводе больного из одного отделения в другое и выписке из больницы необходимо точно указывать, какие именно препараты, в какой концентрации и дозе он получает, и обеспечить тщательную запись любых изменений. В 2005 г. Объединенная комиссия по аккредитации организаций здравоохранения включила такое согласование лекарственных назначений в число национальных задач по обеспечению безопасности больных.

Повышение ответственности производителей лекарственных средств

Фармацевтические компании обладают массой возможностей для повышения безопасности медикаментозного лечения. В настоящее время уже принимаются меры по обеспечению надлежащего обозначения и подготовки препаратов с целью свести к минимуму путаницу.

Глава 135
Правовые аспекты

При тяжелом отравлении больному требуется безотлагательная медицинская помощь, однако зачастую он не может дать информированное согласие из-за нарушения сознания, мешающего принятию адекватного решения. Лечение больных со спутанностью сознания, с неспособностью к здравым суждениям или опасным поведением крайне затруднено. Врач должен отдавать себе отчет в медико-правовых проблемах, возникающих, когда такой больной, вопреки рекомендациям врача, отказывается от лечения или госпитализации и настаивает на том, чтобы его отпустили домой. Четкие нормы, которыми мог бы руководствоваться врач в такой ситуации, отсутствуют. Нет общенационального закона, регулирующего эти вопросы: в каждом штате свои законы, которые отличаются друг от друга. Здесь рассмотрены правовые нормы, касающиеся информированного согласия, врачебного долга, врачебных ошибок, оскорбления действием, и рекомендации, основанные на принципах общего права. Кроме того, освещаются законы и прецедентное право штата Нью-Йорк в качестве основы для разработки надлежащих планов лечения и ведомственных правил.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Решение о лечении человека против его воли представляет собой сложную проблему. Принудительное лечение, даже если оно оправданно, нарушает свободу больного и его право на неприкосновенность частной жизни.

Впервые право больного выбирать лечение было признано в начале XIX века в судебном процессе Шлендорф против Общества Нью-Йоркской больницы. Это дело, рассматривавшееся Верховным судом США, стало вехой в судебной практике. Суд постановил, что:

Каждый взрослый человек, находящийся в здравом уме, имеет право распоряжаться собственным телом, и хирург, который делает операцию без согласия больного, совершает оскорбление действием и несет ответственность за причинение ущерба, за исключением экстренных случаев, когда необходима срочная операция, а больной находится без сознания и его согласие не может быть получено.

Это включает право на отказ от лечения, а также на прекращение уже начатого лечения. В ситуации, не требующей экстренного вмешательства, врач, прежде чем приступить к лечению, обязан получить разрешение больного или его полномочного представителя.

Процедура получения информированного согласия включает сле-

дующие общепринятые пункты: 1) разъяснение предлагаемого лечения или процедуры; 2) изложение альтернатив предлагаемому вмешательству и 3) сообщение о рисках, преимуществах и факторах неопределенности, сопряженных с каждой альтернативой. Врач обязан также убедиться, насколько хорошо больной понимает предоставленную ему информацию.

Суды признают, что требование о получении информированного согласия не является безоговорочным и что есть ряд исключений, когда врачу не обязательно получать разрешение до начала лечения, особенно в экстренных ситуациях. Обычно экстренными считают ситуации, когда отсрочка лечения отрицательно скажется на качестве медицинской помощи больному. В штате Нью-Йорк к экстренным относят ситуации, создающие непосредственную угрозу жизни или здоровью либо требующие немедленного облегчения боли. Зачастую благонамеренные попытки врача сообщить информацию о лечении больному с нарушенным сознанием оказываются безрезультатными, и перед врачом встает дилемма медико-правового характера. С одной стороны, он не может довести до сознания больного информацию о последствиях предлагаемого лечения, а с другой — обязан лечить больного, который находится в состоянии, представляющем угрозу для жизни или способном привести к инвалидности. В подобных ситуациях считается, что согласие больного подразумевается, и лечение следует провести безотлагательно.

ВЕДЕНИЕ ДОКУМЕНТАЦИИ

Множество проблем связано с неправильными записями в медицинской карте в приемном отделении, однако эти проблемы можно свести к минимуму, если врач знаком с правилами ведения документации. Медицинская карта должна полностью подтверждать обоснованность медицинских назначений. Ненадлежащие записи или пометки в медицинской карте ослабляют позиции защиты в случае возбуждения дела. Если врачу необходимо исправить какую-либо предыдущую запись, предпочтительно делать это таким образом: зачеркнуть неправильное число или слово одной чертой, вписать над ним правильную информацию и поставить рядом свои инициалы. Датировка внесенного исправления также позволяет предупредить вопросы в суде по поводу времени и ответственности, на которые не всегда легко ответить.

Любая документация, обосновывающая фиксацию больного с нарушением сознания против его воли, должна включать клиническое описание, подтверждающее необходимость такой меры, ограничивающей право больного на свободу, включая свободу передвижения. В частности, следует описать любые проявления возбуждения и конфликтного поведения. Необходимо документально отразить конкретные конфликтные действия больного и, что важнее, отметить возникающие из-за этого трудности в оказании ему медицинской помощи. Врач,

прибегающий к фиксации больного, должен соблюдать крайнюю осторожность в выборе формулировок. Общее правило для всех медицинских работников — проявление такта и профессионального подхода, который требует описывать поведение и образ жизни больных, пользуясь объективными клиническими терминами.

УДЕРЖАНИЕ БОЛЬНОГО С НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ

Право больницы удерживать больного с нарушенным сознанием и применять к нему фиксацию с целью обследования и проведения неотложных медицинских мероприятий довольно широко отражено в законах штатов и прецедентном праве. Решая вопрос о выписке больного, прошедшего полный или частичный курс лечения от передозировки и желающего вернуться домой, нужно учитывать ряд факторов и в первую очередь способность к пониманию. Прежде чем отпустить больного, необходимо удостовериться, что он способен понять сообщаемую ему информацию и у него отсутствуют соматические и психические нарушения, препятствующие осознанной выписке. Необходимо также убедиться, что состояние больного стабильно. Отражение этих моментов в документации — обязательное условие добросовестной медицинской практики.

ПРОВЕРКА НА АЛКОГОЛЬНОЕ ОПЬЯНЕНИЕ

Судебная система традиционно является одним из наиболее действенных инструментов борьбы с вождением автотранспортных средств в состоянии опьянения, и ее эффективность зависит от способности выявлять и наказывать нарушителей закона. Важно, однако, чтобы при сборе доказательств не нарушались конституционные права. Во всех штатах и в федеральном округе Колумбия есть закон о «подразумеваемом согласии» водителя. Получая водительские права, человек тем самым уже дает согласие проходить тест на алкоголь в случае подозрения, что он находился за рулем в нетрезвом состоянии. По закону о подразумеваемом согласии, если человек, подозреваемый в том, что он вел машину в состоянии опьянения, отказывается пройти тест на алкоголь, ему грозит наказание, которое может быть разным в зависимости от штата, но, как минимум, предполагает приостановку действия или лишение водительских прав. В некоторых штатах, например в Техасе и Иллинойсе, разрешено брать кровь на анализ по требованию представителя закона на том основании, что вождение в состоянии опьянения повлекло за собой тяжелые травмы. В других штатах, например в Нью-Йорке и Калифорнии, допускается принудительное взятие крови на анализ по приказу судьи. Важно, чтобы персонал приемного отделения знал конкретные требования закона в данном штате.

Законы и нормы, регулирующие вопрос о взятии крови для анализа

на содержание алкоголя, обычно требуют, чтобы эта процедура проводилась: 1) с соблюдением медицинских правил; 2) при условии законности задержания и 3) при наличии оснований полагать, что задержанный находится в состоянии опьянения. Эти законы и нормы различаются от штата к штату, к тому же в них часто вносятся изменения и поправки. Медицинскому персоналу рекомендуется консультироваться по этим вопросам с больничным юристом.

КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ

Закон о преемственности страхования и отчетности в области здравоохранения был издан с целью обеспечить преемственность медицинского страхования при смене места работы. В 1990-е гг. получили огласку многочисленные вопиющие случаи нарушения конфиденциальности, и это заставило обратить внимание на недостатки существующей системы ведения медицинской документации. В связи с этим Закон о преемственности страхования и отчетности в здравоохранении был дополнен Положением о конфиденциальности, регулирующим использование и раскрытие информации о состоянии здоровья больного, находящейся в распоряжении лечебных учреждений, программ медицинского страхования и медицинских информационных центров. Положение о конфиденциальности не имеет целью затруднить оказание медицинской помощи. Для проведения надлежащего лечения врачи вправе консультироваться с коллегами как в своем учреждении, так и за его пределами. Кроме того, в документе предусмотрен ряд исключений, когда информация о состоянии здоровья индивида может — и часто должна — быть раскрыта без его согласия. К ним относится, например, деятельность по охране здоровья населения, в частности сообщение о случаях инфекционных заболеваний, установленных или предполагаемых случаях жестокого обращения с ребенком, насилия в семье, изъятия донорских органов у трупов. Относительно консультирования в центрах отравлений в Положении о конфиденциальности сказано: «Консультации, предоставляемые центром отравлений врачу по поводу больного, рассматриваются как часть лечения. В связи с этим центры отравлений и другие медицинские организации могут обмениваться конфиденциальной информацией о состоянии здоровья и лечении больного без заключения письменного соглашения о конфиденциальности».

ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ, КОТОРЫЕ ДОЛЖНЫ УЧИТЫВАТЬ ЦЕНТРЫ ОТРАВЛЕНИЙ И ИХ КОНСУЛЬТАНТЫ

Консультация в центре отравлений по телефону

Берясь за лечение, врач вступает с больным во взаимоотношения, налагающие на него вполне определенные правовые обязанности. Со-

гласно судебным решениям, для наступления правовых последствий личное взаимодействие врача с больным не обязательно. Так, отсутствие физического контакта между врачом и больным при рентгенологическом или патоморфологическом исследовании не отнимает у больного права говорить об обязанностях врача. В качестве примера, актуального для деятельности центров отравлений, сошлемся на решение одного из судов штата Нью-Йорк о том, что обращение больного к врачу за консультацией по телефону может служить достаточным основанием, чтобы привлечь врача к ответственности за ненадлежащие рекомендации или ошибочное заключение.

Меры региональных центров отравлений по ограждению от возможных судебных исков

Чтобы свести к минимуму риск возбуждения судебных исков против центра отравлений, нужны программы обеспечения качества и управления рисками. Врачи должны ежедневно проверять рекомендации консультантов-токсикологов. Такое взаимодействие повышает качество лечения, обеспечивает безопасность каждого больного и более высокий уровень медицинской помощи в целом.

Врачи-токсикологи и клинические фармацевты, осуществляющие надзор за деятельностью консультантов, должны быть в состоянии адекватно оценивать их компетентность и возможности, вносить рекомендации, коррективы и предложения по улучшению качества услуг. Этому способствуют такие меры, как запись поступающих в центр отравлений телефонных звонков и последующих рекомендаций консультанта на аудиопленке и изучение записей, сделанных консультантом в каждом конкретном случае. Ведение документации крайне важно, так как в случае возбуждения судебного иска наиболее вероятным предметом спора будут фактические рекомендации, данные больному или врачу, обратившемуся за консультацией.

Международные и торговые названия лекарственных средств

Данное приложение подготовлено издательством «Практика» и включено в книгу с разрешения авторов. В него вошли все лекарственные средства, упомянутые в книге. Препараты расположены по алфавиту, жирным выделены международные названия, за ними следуют международные названия по-английски, группы и торговые названия.

Абакавир, abacavir; антиретровирусное средство, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Зиаген

Абергин — см. Бромокриптин

Абилифай — см. Арипипразол

Абитаксел — см. Паклитаксел

Абциксимаб, abciximab; антиагрегант

Аводарт — см. Дутастерид

Агалатес — см. Каберголин

Адалат — см. Нифедипин

Адваграф — см. Такролимус

Адвантан — см. Метилпреднизолон

Аддитива витамин С — см. Аскорбиновая кислота

Аденозин, adenosine; антиаритмическое средство

Адепресс — см. Пароксетин

Адефовир, adefovir dipivoxil; противовирусное средство

Адреналин, epinephrine; α- и β-адреностимулятор. Адреналина гидрохлорид

Адреналина гидрохлорид — см. Адреналин

Адрибластин быстрорастворимый — см. Доксорубицин

Аерран — см. Изофлуран

Азалептин — см. Клозапин

Азатадин, azatadine; H_1-блокатор

Азатиоприн, azathioprine; иммунодепрессант

Азацитидин, azacytidine; противоопухолевое средство

Азивок — см. Азитромицин

Азитрал — см. Азитромицин

Азитрокс — см. Азитромицин

Азитромицин, azithromycin; антибиотик, азалид. Азивок; Азитрал; Азитрокс; Азитромицин-АКОС; АзитРус; Азицид; Веро-Азитромицин; Зетамакс ретард; Зитролид; Зитролид форте; Зитроцин; ЗИ-Фактор; Сумазид; Сумамед; Сумамед форте; Сумамецин; Сумамокс; Хемомицин

Азитромицин-АКОС — см. Азитромицин

АзитРус — см. Азитромицин

Азицид — см. Азитромицин

Азтреонам, aztreonam; антибиотик, монобактам

Акадезин, acadesine; стимулятор аденозиновых рецепторов

Акампрозат, acamprosate; средство для лечения алкоголизма

Акарбоза, acarbose; пероральное сахароснижающее средство, ингибитор α-глюкозидаз. Глюкобай

Акатинол Мемантин — см. Мемантин

Аквадетрим — см. Холекальциферол

Аквазан — см. Повидон-йод

Аккупро — см. Хинаприл

Акривастин, acrivastine; H_1-блокатор

Акридилол — см. Карведилол

Акрипамид — см. Индапамид

Акрипамид ретард — см. Индапамид

Актапароксетин — см. Пароксетин

Актастав — см. Ставудин

Активированный уголь — см. Уголь активированный

Актилизе — см. Алтеплаза

Актиферрин — см. Железа (II) сульфат

Актос — см. Пиоглитазон

Актрапид НМ — см. Инсулин короткого действия человеческий

Актрапид НМ пенфил — см. Инсулин короткого действия человеческий

Алакрамин, alacramyn; сыворотка против ядов скорпионов Centruroides

Алексан — см. Цитарабин

Алемоксан — см. Клозапин

Алерприв — см. Лоратадин

Алимемазин, alimemazine; H_1-блокатор, седативное средство

Алкаин — см. Проксиметакаин
Алкеран — см. Мелфалан
Аллертек — см. Цетиризин
Аллетрин, allethrin; инсектицид, пиретроид I поколения. Байгон — пластины против комаров; Раптор-спираль; Фумитокс-спираль стандарт; Хамелеон-спирали для защиты от комаров
Аллопуринол, allopurinol; гипоурикемическое средство, ингибитор ксантиноксидазы. Аллопуринол Никомед; Аллопуринол-Тева; Аллопуринол-Эгис
Аллопуринол Никомед — см. Аллопуринол
Аллопуринол-Тева — см. Аллопуринол
Аллопуринол-Эгис — см. Аллопуринол
Алмотриптан, almotriptan; средство для лечения мигрени
Алосетрон, alosetron; блокатор серотониновых рецепторов
Алостин — см. Кальцитонин
Алпразолам, alprazolam; бензодиазепиновый транквилизатор. Неурол
Алпренолол, alprenolol; β-адреноблокатор
Алпростадил, alprostadil; простагландин E_1, вазодилататор. Алпростан; Вазапростан; Каверджект
Алпростан — см. Алпростадил
Алтеплаза, alteplase; тромболитик. Актилизе
Алтиазем РР — см. Дилтиазем
Альварел — см. Рилменидин
Альбендазол, albendazole; антигельминтное средство
Альбумин, albumin; препарат крови. Альбумин плацентарный; Альбумин «Постаб»; Альбумин человеческий; Альбумин человеческий Дессау; Альбумин человеческий Иммуно; Зенальб-20; Плазбумин 20
Альбумин плацентарный — см. Альбумин
Альбумин «Постаб» — см. Альбумин
Альбумин человеческий — см. Альбумин
Альбумин человеческий Дессау — см. Альбумин
Альбумин человеческий Иммуно — см. Альбумин
Альтевир — см. Интерферон α
Альфарона — см. Интерферон α
Альфа-токоферол, alpha tocopherol; витамин Е. Альфа-Токоферол-УБФ; Витамин Е; Витамин Е Зентива; Витамин Е натуральный; Витамин Е Словакофарма; Эвитол
Альфа-Токоферол-УБФ — см. Альфа-токоферол
Альфатокс-фуми — см. Аллетрин
Альфинал — см. Финастерид
Алюминия ацетат, aluminum acetate; препарат алюминия; вяжущее, противовоспалительное средство. Бурова жидкость
Амарил — см. Глимепирид
Амигренин — см. Суматриптан
Амилнитрит, amyl nitrite; нитрит, антидот цианидов
Амилорид, amiloride; калийсберегающий диуретик
Аминазин — см. Хлорпромазин
Аминазин-Н.С. — см. Хлорпромазин
Аминоглутетимид, aminoglutethimide; противоопухолевое средство, ингибитор синтеза кортикостероидов
Аминоптерин, aminopterin; противоопухолевое средство, антиметаболит
Аминосалициловая кислота, aminosalicylic acid, sodium salt; противотуберкулезное средство. Натрия пара-аминосалицилат; ПАСК; ПАСК-Акри; ПАС натрия; ПАС-Фатол Н
Аминофеназон, aminophenazone; НПВС
Аминофиллин, aminophylline; производное метилксантина, ингибитор фосфодиэстеразы, бронходилататор. Эуфиллин; Эуфиллин-УБФ
Амиодарон, amiodarone; антиаритмическое средство класса III. Амиодарон-Акри; Амиодарон Гексал; Амиодарон-Ривофарм; Амиодарон-ФПО; Амиокордин; Кордарон; Седакорон
Амиодарон-Акри — см. Амиодарон
Амиодарон Гексал — см. Амиодарон
Амиодарон-Ривофарм — см. Амиодарон
Амиодарон-ФПО — см. Амиодарон
Амиокордин — см. Амиодарон
Амисульприд, amisulpride; нейролептик. Лимипранил; Солиан
Амитриптилин, amitriptyline; трициклический антидепрессант. Амитриптилин-АКОС; Амитриптилин-Гриндекс; Амитриптилин Лечива; Амитриптилин-ЛЭНС; Амитриптилин Никомед; Амитриптилин-Словакофарма; Амитриптилин-Ферейн; Апо-Амитриптилин; Веро-Амитриптилин; Саротен ретард
Амитриптилин-АКОС — см. Амитриптилин
Амитриптилин-Гриндекс — см. Амитриптилин

Амитриптилин Лечива — см. Амитриптилин
Амитриптилин-ЛЭНС — см. Амитриптилин
Амитриптилин Никомед — см. Амитриптилин
Амитриптилин-Словакофарма — см. Амитриптилин
Амитриптилин-Ферейн — см. Амитриптилин
Амифостин, amifostine; антидот цисплатина
Амловас — см. Амлодипин
Амлодипин, amlodipine; антагонист кальция. Амловас; Амлодипин-Биоком; Амлонг; Амлорус; Амлотоп; Веро-Амлодипин; Калчек; Кардилопин; Корвадил; Корди Кор; Норваск; Нормодипин; Омелар кардио; Стамло; Стамло М; Тенокс
Амлодипин-Биоком — см. Амлодипин
Амлонг — см. Амлодипин
Амлорус — см. Амлодипин
Амлотоп — см. Амлодипин
Аммония хлорид, ammonium chloride; закисляющее средство
Амобарбитал, amobarbital; снотворное средство, барбитурат
Амодиахин, amodiaquine; противомалярийное средство
Амоксапин, amoxapine; трициклический антидепрессант
Амоксиклав — см. Амоксициллин/клавуланат
Амоксиклав Квиктаб — см. Амоксициллин/клавуланат
Амоксициллин, amoxicillin; антибиотик, пенициллин. Амоксициллин ДС; Амоксициллин-Тева; Амосин; Оспамокс; Флемоксин Солютаб; Хиконцил
Амоксициллин ДС — см. Амоксициллин
Амоксициллин-Тева — см. Амоксициллин
Амоксициллин/клавуланат, amoxicillin/clavulanic acid, potassium salt; комбинированный препарат: пенициллин + ингибитор β-лактамаз. Амоксиклав; Амоксиклав Квиктаб; Арлет; Аугментин; Кламосар; Медоклав; Панклав; Ранклав
Амосин — см. Амоксициллин
Ампициллин, ampicillin; антибиотик, пенициллин. Ампициллин-АКОС; Ампициллин-Тева; Ампициллина натриевая соль; Ампициллина тригидрат
Ампициллин-АКОС — см. Ампициллин
Ампициллин-Тева — см. Ампициллин
Ампициллина натриевая соль — см. Ампициллин
Ампициллина тригидрат — см. Ампициллин
Ампренавир, amprenavir; антиретровирусное средство, ингибитор протеазы ВИЧ
Амприлан — см. Рамиприл
Амринон, amrinone; инотропное средство, вазодилататор
Амфебутамон, amfebutamone; антидепрессант
Амфепрамон, amfepramone; анорексант
Амфетамин, amfetamine; амфетамин
Амфотерицин В, amphotericin B; противогрибковое средство. Фунгизон
Амфотерицин В, коллоидная взвесь, amphotericin B colloidal dispersion; противогрибковое средство
Амфотерицин В, липидный комплекс, amphotericin B lipid complex; противогрибковое средство
Амфотерицин В липосомный, amphotericin B liposomal; противогрибковое средство
Анальгин — см. Метамизол
Анальгин-АКОС — см. Метамизол
Анальгин-Русфар — см. Метамизол
Анальгин-УБФ — см. Метамизол
Анальгин-Ультра — см. Метамизол
Анаприлин — см. Пропранолол
Анастрозол, anastrozole; противоопухолевое средство, ингибитор ароматазы. Аримидекс
Анафранил — см. Кломипрамин
Анафранил СР — см. Кломипрамин
Анданте — см. Залеплон
Андриол — см. Тестостерон
Андриол ТК — см. Тестостерон
Андрогель — см. Тестостерон
Анексат — см. Флумазенил
Анестезин — см. Бензокаин
Анестезин-УВИ — см. Бензокаин
Анестезол — см. Бензокаин
Анизиндион, anisindione; непрямой антикоагулянт
Анистреплаза, anistreplase; тромболитик
Анкрод, ancrod; препарат змеиного яда, антикоагулянт дефибринирующего действия
Анопирин — см. Аспирин
Антаксон — см. Налтрексон
Анти-бит — см. Феноксиметилпенициллин

Антидигоксин, digoxin immune fab; антидот дигоксина, фрагменты антител к дигоксину

Антикроталин, сыворотка против яда змей подсемейства ямкоголовых, antivenin refined, crotaline; иммунная противоядная сыворотка

Антимонила-калия тартрат, antimony potassium tartrate; антипаразитарное средство, рвотное средство, препарат сурьмы

Апилепсин — см. Вальпроевая кислота

Апо-Амитриптилин — см. Амитриптилин

Апо-Атенол — см. Атенолол

Апо-Галоперидол — см. Галоперидол

Апо-Дикло — см. Диклофенак

Апо-Дипиридамол — см. Дипиридамол

Апо-Индометацин — см. Индометацин

Апо-Карбамазепин — см. Карбамазепин

Апо-Флуоксетин — см. Флуоксетин

Апоморфин, apomorphine; стимулятор дофаминовых рецепторов, диагностическое средство, рвотное средство

Апробарбитал, aprobarbital; снотворное средство, барбитурат

Апровель — см. Ирбесартан

Апротинин, aprotinin; фермент, ингибитор протеолиза, гемостатическое средство. Гордокс; Контрикал; Трасилол

Арбекацин, arbekacin; антибиотик, аминогликозид

Арвирон — см. Рибавирин

Ардепарин, ardeparin sodium; прямой антикоагулянт, низкомолекулярный гепарин

Аредиа — см. Памидронат натрия

Ареколин, arecoline; М-холиностимулятор

Аримидекс — см. Анастрозол

Ариндап — см. Индапамид

Арипипразол, aripiprazole; нейролептик. Абилифай

Арифон — см. Индапамид

Арифон ретард — см. Индапамид

Арлет — см. Амоксициллин/клавуланат

Артезин — см. Доксазозин

Артеметер, artemether; противомалярийное средство

Артеметер/люмефантрин, artemether/lumefantrine; комбинированное противомалярийное средство

Артемизинин, artemisinin; противомалярийное средство

Артесунат, artesunate; противомалярийное средство

Артитер, arteether; противомалярийное средство

Арутимол — см. Тимолол

Асвитол — см. Аскорбиновая кислота

Асентра — см. Сертралин

АСК-кардио — см. Аспирин

Аскопирин — см. Аспирин

Аскорбиновая кислота, ascorbic acid; витамин С. Аддитива витамин С; Асвитол; Аскорбиновой кислоты раствор для инъекций; Биовиталь витамин С 500; Витамин С; Витамин С-Инъектопас; Витрум Плюс Витамин С; Упсавит витамин С; Целаскон Витамин С; Цитравит

Аскорбиновой кислоты раствор для инъекций — см. Аскорбиновая кислота

Аспарагиназа, asparaginase; противоопухолевое средство. L-аспарагиназа; Аспарагиназа Медак

Аспарагиназа Медак — см. Аспарагиназа

Аспарт-инсулин, insulin aspart; инсулин человеческий сверхкороткого действия. НовоРапид Пенфилл; НовоРапид ФлексПен

Аспикор — см. Аспирин

Аспинат — см. Аспирин

Аспинат 300 — см. Аспирин

Аспинат Кардио — см. Аспирин

Аспирин, acetylsalicylic acid; НПВС, антиагрегант. Анопирин; АСК-кардио; Аскопирин; Аспикор; Аспинат; Аспинат 300; Аспинат Кардио; Аспирин 1000; Аспирин Кардио; Аспровит; Ацекардол; Ацетилсалициловая кислота; Ацетилсалициловая кислота «Йорк»; Ацетилсалициловая кислота МС; Ацетилсалициловая кислота-Рос; Ацетилсалициловая кислота-УБФ; Ацсбирин; КардиАСК; Кардиопирин; Некстрим Фаст; Таспир; Терапин; Тромбо АСС; Упсарин УПСА; Флуспирин

Аспирин 1000 — см. Аспирин

Аспирин Кардио — см. Аспирин

Аспровит — см. Аспирин

Асталин — см. Сальбутамол

Астемизол, astemizole; H_1-блокатор

Атаканд — см. Кандесартан

Атаракс — см. Гидроксизин

Атенова — см. Атенолол

Атенол — см. Атенолол

Атенолан — см. Атенолол

Атенолол, atenolol; β-адреноблокатор. Апо-Атенол; Атенова; Атенол; Атенолан; Атенолол-АКОС; Атенолол-Акри; Атенолол Никомед; Атенолол-Ратиофарм; Атенолол-Тева; Аткардил; Бета-

дур; Бетакард; Вазкотен; Веро-Атенолол; Катенол; Ормидол; Принорм; Тенолол; Тенормин; Хайпотен
Атенолол-АКОС — см. Атенолол
Атенолол-Акри — см. Атенолол
Атенолол Никомед — см. Атенолол
Атенолол-Ратиофарм — см. Атенолол
Атенолол-Тева — см. Атенолол
Аткардил — см. Атенолол
Атоваквон, atovaquone; антипротозойное средство
Атоваквон/прогуанил, atovaquone/proguanil; комбинированное антипротозойное средство
Атомоксетин, atomoxetine; антидепрессант, ингибитор обратного захвата норадреналина
Атракурий, atracurium besilate; недеполяризующий блокатор нервно-мышечного проведения, миорелаксант. Тракриум
Атровент — см. Ипратропия бромид
Атровент Н — см. Ипратропия бромид
Атропин, atropine; М-холиноблокатор. Атропина сульфат
Атропина сульфат — см. Атропин
Аугментин — см. Амоксициллин/клавуланат
Аурорикс — см. Моклобемид
Ацебутолол, acebutolol; β-адреноблокатор
Ацекардол — см. Аспирин
Ацетазоламид, acetazolamide; диуретик, ингибитор карбоангидразы, противосудорожное средство. Диакарб
Ацетилсалициловая кислота — см. Аспирин
Ацетилсалициловая кислота «Йорк» — см. Аспирин
Ацетилсалициловая кислота МС — см. Аспирин
Ацетилсалициловая кислота-Рос — см. Аспирин
Ацетилсалициловая кислота-УБФ — см. Аспирин
Ацетилхолин, acetylcholine chloride; М-, N-холиностимулятор
Ацетилцистеин, acetylcysteine; муколитическое средство, антидот парацетамола. Ацетилцистеин Седико шипучий быстрорастворимый; Ацетилцистеин Стада международный; Ацетилцистеин-Хемофарм; АЦЦ; АЦЦ инъект; АЦЦ лонг; Ринофлуимуцил; Туссиком; Флуимуцил; N-АЦ-Ратиофарм
Ацетилцистеин Седико шипучий быстрорастворимый — см. Ацетилцистеин
Ацетилцистеин Стада международный — см. Ацетилцистеин
Ацетилцистеин-Хемофарм — см. Ацетилцистеин
Ацетогексамид, acetohexamide; пероральное сахароснижающее средство, производное сульфанилмочевины
Ацигерпин — см. Ацикловир
Ацикловир, aciclovir; противовирусное средство. Ацигерпин; Ацикловир-АКОС; Ацикловир-Акри; Ацикловир Белупо; Ацикловир Гексал; Ацикловир-КМП; Ацикловир-Н.С.; Ацикловир Стада международный; Веро-Ацикловир; Виворакс; Виролекс; Герпевир; Герперакс; Герпесин; Зовиракс; Ксоровир; Ловир; Медовир; Провирсан; Цикловир; Цикловирал Седико; Цитивир
Ацикловир-АКОС — см. Ацикловир
Ацикловир-Акри — см. Ацикловир
Ацикловир Белупо — см. Ацикловир
Ацикловир Гексал — см. Ацикловир
Ацикловир-КМП — см. Ацикловир
Ацикловир-Н.С. — см. Ацикловир
Ацикловир Стада международный — см. Ацикловир
Ацилок — см. Ранитидин
Ацэбирин — см. Аспирин
АЦЦ — см. Ацетилцистеин
АЦЦ инъект — см. Ацетилцистеин
АЦЦ лонг — см. Ацетилцистеин
Багомет — см. Метформин
Баготирокс — см. Левотироксин
Баета — см. Эксенатид
Байгон — пластины против комаров — см. Аллетрин
Баклофен, baclofen; агонист ГАМК, миорелаксант
Бактрим — см. Триметоприм/сульфаметоксазол
Бактрим форте — см. Триметоприм/сульфаметоксазол
Баралгин М — см. Метамизол
Барбитал, barbital; снотворное средство, барбитурат
Бацитрацин, bacitracin; антибиотик, полипептид
Белладонна, belladonna; М-холиноблокатор
Беназеприл, benazepril; ингибитор АПФ. Лотензин
Бенатекс — см. Бензалкония хлорид

Бендрофлуметиазид, bendroflumethiazide; тиазидный диуретик
Бензалкония хлорид, benzalkonium chloride; антисептик, контрацептив для местного применения. Бенатекс; Гинекотекс; Фарматекс
Бензатропин, benzatropine; М-холиноблокатор, антипаркинсоническое средство
Бензилбензоат, benzyl benzoate; антипаразитарное средство
Бензилпенициллин, benzylpenicillin; антибиотик, пенициллин. Бензилпенициллина калиевая соль; Бензилпенициллина натриевая соль
Бензилпенициллина калиевая соль — см. Бензилпенициллин
Бензилпенициллина натриевая соль — см. Бензилпенициллин
Бензокаин, benzocaine; местный анестетик. Анестезин; Анестезин-УВИ; Анестезол
Бензфетамин, benzfetamine; анорексант
Беноксапрофен, benoxaprofen; НПВС
Берлинская лазурь, prussian blue; антидот таллия и цезия
Берлиприл — см. Эналаприл
Бетадин — см. Повидон-йод
Бетадине — см. Повидон-йод
Бетадур — см. Атенолол
Бетакард — см. Атенолол
Бета-каротин — см. Бетакаротин
Бетакаротин, betacarotene; предшественник витамина А. Бета-каротин
Бетаксолол, betaxolol; β-адреноблокатор. Бетоптик; Локрен
Беталок — см. Метопролол
Беталок ЗОК — см. Метопролол
Бетамакс — см. Сульпирид
Бетанехол, bethanechol chloride; М-холиностимулятор
Бетоптик — см. Бетаксолол
Бикарбонат натрия, sodium bicarbonate; ощелачивающее средство. Натрия бикарбонат; Натрия гидрокарбонат
БиКНУ — см. Кармустин
Бикотрим — см. Триметоприм/сульфаметоксазол
Биовиталь витамин С 500 — см. Аскорбиновая кислота
Биоресметрин, bioresmethrin; инсектицид, пиретроид II поколения
Биосулин Н — см. Инсулин NPH человеческий
Биосулин Р — см. Инсулин короткого действия человеческий
Биотин, biotin; витамин Н
Би-Септин — см. Триметоприм/сульфаметоксазол
Бисептол — см. Триметоприм/сульфаметоксазол
Бисептол 480 — см. Триметоприм/сульфаметоксазол
Бицитропептид, bicitropeptide; антацидное средство
Бленамакс — см. Блеомицин
Блеомицетина гидрохлорид — см. Блеомицин
Блеомицин, bleomycin; противоопухолевый антибиотик. Бленамакс; Блеомицетина гидрохлорид; Блеоцин
Блеоцин — см. Блеомицин
Блоктран — см. Лосартан
Болинет — см. Ибупрофен
Болинет Лингвал — см. Ибупрофен
Бонефос — см. Клодронат натрия
Бонифен — см. Ибупрофен
Борная кислота, boric acid; антисептик. Борной кислоты спиртовой раствор
Борной кислоты спиртовой раствор — см. Борная кислота
Брамитоб — см. Тобрамицин
Бревиблок — см. Эсмолол
Бретилия тозилат, bretylium tosilate; антиаритмическое средство класса III
Бриетал — см. Метогекситал
Бримонидин, brimonidine; α_2-адреностимулятор, средство для лечения глаукомы
Бромокриптин, bromocriptine; стимулятор дофаминовых рецепторов, ингибитор секреции гипофизарных гормонов. Абергин; Бромокриптин Поли; Бромокриптин Рихтер; Бромэргон
Бромокриптин Поли — см. Бромокриптин
Бромокриптин Рихтер — см. Бромокриптин
Бромфенирамин, brompheniramine; H_1-блокатор
Бромэргон — см. Бромокриптин
Бруламицин — см. Тобрамицин
Бруфен — см. Ибупрофен
Бруфен ретард — см. Ибупрофен
Букарбан — см. Карбутамид
Буклизин, buclizine; H_1-блокатор
Буметанид, bumetanide; петлевой диуретик
Бупивакаин, bupivacaine; местный анестетик. Маркаин; Маркаин Спинал; Маркаин Спинал Хэви

Бупренорфин, buprenorphine; наркотический анальгетик
Бурана — см. Ибупрофен
Бурова жидкость — см. Алюминия ацетат
Бускопан — см. Гиосцина бутилбромид
Буспирон, buspirone; транквилизатор
Бусульфан, busulfan; противоопухолевое алкилирующее средство. Милеран
Бутадион — см. Фенилбутазон
Буталбитал, butalbital; барбитурат
Буталбитал/аспирин/кофеин, butalbital/aspirin/ caffeine citrate; комбинированный противомигренозный препарат. Фиоринал
Буторфанол, butorphanol; наркотический анальгетик. Буторфанола тартрат
Буторфанола тартрат — см. Буторфанол
Буциндолол, bucindolol; β-адреноблокатор
Вазапростан — см. Алпростадил
Вазелин, petroleum jelly; смягчающее средство
Вазелиновое масло, petrolatum liquid; смягчающее средство, размягчающее слабительное
Вазкотен — см. Атенолол
Вазокардин — см. Метопролол
Вазокардин ретард — см. Метопролол
Вазотенз — см. Лосартан
Вакцина полиомиелитная живая, poliovirus attenuated live oral trivalent vaccine; вакцина живая. Вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2 и 3 типов
Вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2 и 3 типов — см. Вакцина полиомиелитная живая
Валганцикловир, valganciclovir; противовирусное средство. Вальцит
Валсартан, valsartan; блокатор рецепторов ангиотензина II. Диован
Вальдекоксиб, valdecoxib; НПВС, ингибитор циклооксигеназы-2
Вальпарин ХР — см. Вальпроевая кислота
Вальпроевая кислота, valproic acid; противосудорожное средство. Апилепсин; Вальпарин ХР; Депакин; Депакин хроно; Депакин Хроносфера; Депакин энтерик 300; Конвулекс; Конвульсофин; Энкорат; Энкорат хроно
Вальцит — см. Валганцикловир
Ванколед — см. Ванкомицин
Ванкомицин, vancomycin; антибиотик, гликопептид. Ванколед; Ванкомицин Квалимед; Ванкомицин-Тева; Ванкорус; Ванкоцин; Веро-Ванкомицин; Эдицин
Ванкомицин Квалимед — см. Ванкомицин
Ванкомицин-Тева — см. Ванкомицин
Ванкорус — см. Ванкомицин
Ванкоцин — см. Ванкомицин
Варденафил, vardenafil; ингибитор фосфодиэстеразы типа 5, средство для лечения импотенции. Левитра
Варфарин, warfarin; непрямой антикоагулянт. Варфарин Никомед
Варфарин Никомед — см. Варфарин
Веда-2 — см. Перметрин
Ведикардол — см. Карведилол
Векуроний, vecuronium bromide; недеполяризующий блокатор нервно-мышечного проведения, миорелаксант. Норкурон
Велаксин — см. Венлафаксин
Велафакс — см. Венлафаксин
Велафакс МВ — см. Венлафаксин
Венлаксор — см. Венлафаксин
Венлафаксин, venlafaxine; антидепрессант, фенетиламин. Велаксин; Велафакс; Велафакс МВ; Венлаксор; Эфевелон; Эфевелон ретард
Вентер — см. Сукральфат
Вентолин — см. Сальбутамол
Вентолин Легкое Дыхание — см. Сальбутамол
Вентолин Небулы — см. Сальбутамол
Вепезид — см. Этопозид
Вералиприд, veralipride; нейролептик, бензамид
Верапамил, verapamil; антагонист кальция, антиаритмическое средство класса IV. Верапамил-МИК; Верапамил-ратиофарм; Веро-Верапамил; Верогалид ЕР; Изоптин; Изоптин СР; Лекоптин; Финоптин
Верапамил-МИК — см. Верапамил
Верапамил-ратиофарм — см. Верапамил
Веро-Азитромицин — см. Азитромицин
Веро-Амитриптилин — см. Амитриптилин
Веро-Амлодипин — см. Амлодипин
Веро-Анаприлин — см. Пропранолол
Веро-Атенолол — см. Атенолол
Веро-Ацикловир — см. Ацикловир
Веро-Ванкомицин — см. Ванкомицин
Веро-Верапамил — см. Верапамил
Веро-Винбластин — см. Винбластин
Веро-Винкристин — см. Винкристин
Верогалид ЕР — см. Верапамил
Веро-Гликлазид — см. Гликлазид
Веро-Индапамид — см. Индапамид
Веро-Индометацин — см. Индометацин

Веро-Ифосфамид — см. Ифосфамид
Веро-Каптоприл — см. Каптоприл
Веро-Кларитромицин — см. Кларитромицин
Веро-Лоратадин — см. Лоратадин
Веро-Метотрексат — см. Метотрексат
Веро-Митомицин — см. Митомицин
Веро-Нифедипин — см. Нифедипин
Веро-Омепразол — см. Омепразол
Веро-Ондансетрон — см. Ондансетрон
Веро-Офлоксацин — см. Офлоксацин
Веро-Рибавирин — см. Рибавирин
Веро-Спиронолактон — см. Спиронолактон
Веро-Тамоксифен — см. Тамоксифен
Веро-Финастерид — см. Финастерид
Веро-Флударабин — см. Флударабин
Веро-Флуконазол — см. Флуконазол
Веро-Ципрофлоксацин — см. Ципрофлоксацин
Верошпилактон — см. Спиронолактон
Верошпирон — см. Спиронолактон
Веро-Эналаприл — см. Эналаприл
Веро-Эпирубицин — см. Эпирубицин
Версатис — см. Лидокаин
Весаноид — см. Третиноин
Веснаринон, vesnarinone; инотропное средство
Вибрамицин — см. Доксициклин
Вивитрол — см. Налтрексон
Виворакс — см. Ацикловир
Вигабатрин, vigabatrin; противосудорожное средство
Вигантол — см. Холекальциферол
Видекс — см. Диданозин
Видестим — см. Ретинол
Визин — см. Тетризолин
ВизОптик — см. Тетризолин
Винбластин, vinblastine; противоопухолевое средство, растительный алкалоид. Веро-Винбластин; Винбластин-ЛЭНС; Винбластин Рихтер; Винбластин-Тева; Винбластина сульфат
Винбластин Рихтер — см. Винбластин
Винбластин-ЛЭНС — см. Винбластин
Винбластин-Тева — см. Винбластин
Винбластина сульфат — см. Винбластин
Виндезин, vindesine; противоопухолевое средство, растительный алкалоид
Винкристин, vincristine; противоопухолевое средство, растительный алкалоид. Веро-Винкристин; Винкристин-ЛЭНС; Винкристин-Рихтер; Винкристин-Тева
Винкристин-ЛЭНС — см. Винкристин
Винкристин-Рихтер — см. Винкристин
Винкристин-Тева — см. Винкристин
Виразол — см. Рибавирин
Вирамун — см. Невирапин
Вирасепт — см. Нелфинавир
Виролекс — см. Ацикловир
Вискен — см. Пиндолол
Висмута субгаллат, bismuth subgallate; антидиарейное средство, антисептик
Висмута субкарбонат, bismuth subcarbonate; антидиарейное, антацидное и вяжущее средство
Висмута субнитрат, bismuth subnitrate; антацидное и вяжущее средство, антисептик
Висмута субсалицилат, bismuth subsalicylate; антидиарейное, антацидное и вяжущее средство, антисептик
Висмута субцитрат, bismuth subcitrate; антацидное средство, антисептик. Де-Нол
Витамин А — см. Ретинол
Витамин B_1 — см. Тиамин
Витамин B_{12} — см. Гидроксикобаламин
Витамин B_{12} — см. Цианокобаламин
Витамин С — см. Аскорбиновая кислота
Витамин С-Инъектопас — см. Аскорбиновая кислота
Витамин D_2 — см. Эргокальциферол
Витамин D_3 — см. Холекальциферол
Витамин Е — см. Альфа-токоферол
Витамин Е Зентива — см. Альфа-токоферол
Витамин Е натуральный — см. Альфа-токоферол
Витамин Е Словакофарма — см. Альфа-токоферол
Витрум Плюс Витамин С — см. Аскорбиновая кислота
Вифенд — см. Вориконазол
Вокадин — см. Повидон-йод
Вольтарен — см. Диклофенак
Вольтарен Акти — см. Диклофенак
Вольтарен рапид — см. Диклофенак
Вольтарен Эмульгель — см. Диклофенак
Вориконазол, voriconazole; противогрибковое средство, азол. Вифенд
4-Вэй — см. Оксиметазолин
Габапентин, gabapentin; противосудорожное средство. Конвалис; Нейронтин; Тебантин
Габриглобин — см. Иммуноглобулин для в/в введения
Габриглобин-IgG — см. Иммуноглобулин для в/в введения

Галазолин — см. Ксилометазолин
Галантамин, galantamine; ингибитор АХЭ. Нивалин; Реминил
Галламин, gallamine triethiodide; недеполяризующий блокатор нервно-мышечного проведения, миорелаксант
Галоперидол, haloperidol; нейролептик, производное бутирофенона. Апо-Галоперидол; Галоперидол-Акри; Галоперидол деканоат; Галоперидол-ратиофарм; Галоперидол форте; Сенорм
Галоперидол-Акри — см. Галоперидол
Галоперидол деканоат — см. Галоперидол
Галоперидол-ратиофарм — см. Галоперидол
Галоперидол форте — см. Галоперидол
Галотан, halothane; ингаляционный анестетик
Галофантрин, halofantrine; противомалярийное средство
Гал-Рэт-Л — см. Диэтилтолуамид
Гамимун Н — см. Иммуноглобулин для в/в введения
Гамунекс — см. Иммуноглобулин для в/в введения
Гансулин Н — см. Инсулин NPH человеческий
Гансулин Р — см. Инсулин короткого действия человеческий
Ганцикловир, ganciclovir; противовирусное средство. Цимевен
Гардекс аэрозоль — см. Диэтилтолуамид
Гардекс аэрозоль экстрим — см. Диэтилтолуамид
Гардекс детский крем-гель — см. Диэтилтолуамид
Гардекс крем-гель — см. Диэтилтолуамид
Гастрозол — см. Омепразол
Гексаметоний, hexamethonium; ганглиоблокатор
Гексамидин — см. Примидон
Гексикон — см. Хлоргексидин
Гексикон Д — см. Хлоргексидин
Гексобарбитал, hexobarbital; снотворное средство, барбитурат
Гемапаксан — см. Эноксапарин
Гемофер — см. Железа (II) хлорид
Гемофер пролонгатум — см. Железа (II) сульфат
Гемфиброзил, gemfibrozil; гиполипидемическое средство, производное фиброевой кислоты
Генсулин М30 — см. Инсулин ленте
Генсулин Р — см. Инсулин короткого действия человеческий
Гентамицин, gentamicin; антибиотик, аминогликозид. Гентамицин-АКОС; Гентамицин-К; Гентамицин-Ферейн; Гентамицина сульфат
Гентамицин-АКОС — см. Гентамицин
Гентамицин-К — см. Гентамицин
Гентамицин-Ферейн — см. Гентамицин
Гентамицина сульфат — см. Гентамицин
Гепарин, heparin sodium; прямой антикоагулянт. Гепарин Лечива; Гепарин-натрий Браун; Гепарин-Рихтер; Гепарин-Ферейн; Гепариновая мазь; Лиотон 1000; Тромблесс
Гепарин Лечива — см. Гепарин
Гепарин-натрий Браун — см. Гепарин
Гепарин-Рихтер — см. Гепарин
Гепарин-Ферейн — см. Гепарин
Гепариновая мазь — см. Гепарин
Гепирон, gepirone; транквилизатор, стимулятор серотониновых рецепторов
Герпевир — см. Ацикловир
Герперакс — см. Ацикловир
Герпесин — см. Ацикловир
Гиалуронидаза, hyaluronidase; ферментный препарат. Лидаза
Гидралазин, hydralazine; вазодилататор
Гидрокодон, hydrocodone; наркотический анальгетик, средство от кашля
Гидрокортизон, hydrocortisone; глюкокортикоид. Гидрокортизон-АКОС; Гидрокортизон ацетат; Гидрокортизон Никомед; Гидрокортизон-ПОС; Гидрокортизон-Рихтер; Латикорт; Локоид
Гидрокортизон-АКОС — см. Гидрокортизон
Гидрокортизон ацетат — см. Гидрокортизон
Гидрокортизон Никомед — см. Гидрокортизон
Гидрокортизон-ПОС — см. Гидрокортизон
Гидрокортизон-Рихтер — см. Гидрокортизон
Гидроксизин, hydroxyzine; транквилизатор, H_1-блокатор. Атаракс
Гидроксикобаламин, hydroxocobalamin; витамин B_{12}. Витамин B_{12}
Гидроксихлорохин, hydroxychloroquine sulfate; противомалярийное, противовоспалительное средство, иммунодепрессант. Плаквенил
Гидроморфон, hydromorphone; наркотический анальгетик, средство от кашля
Гидроперит — см. Перекись водорода

Гидрофлуметиазид, hydroflumethiazide; тиазидный диуретик

Гидрохинон, hydroquinone; средство для отбеливания кожи

Гидрохлортиазид, hydrochlorothiazide; тиазидный диуретик. Гидрохлортиазид-САР; Гипотиазид

Гидрохлортиазид-САР — см. Гидрохлортиазид

Гинезол 7 — см. Миконазол

Гинекотекс — см. Бензалкония хлорид

Гинепристон — см. Мифепристон

Гиосциамин, hyoscyamine; М-холиноблокатор

Гиосцина бутилбромид, hyoscine butylbromide; М-холиноблокатор. Бускопан

Гипотиазид — см. Гидрохлортиазид

Гирудин, hirudin; прямой антикоагулянт

Гистак — см. Ранитидин

Гистодил — см. Циметидин

Гифаст — см. Фексофенадин

Гларгин-инсулин, insulin glargine; инсулин человеческий длительного действия. Лантус

Глево — см. Левофлоксацин

Глемаз — см. Глимепирид

Глибенез — см. Глипизид

Глибенез ретард — см. Глипизид

Глибенкламид, glibenclamide; пероральное сахаропонижающее средство, производное сульфанилмочевины. Глиданил; Манинил

Глиданил — см. Глибенкламид

Глидиаб — см. Гликлазид

Глидиаб МВ — см. Гликлазид

Глизид — см. Гликлазид

Гликлазид, gliclazide; пероральное сахаропонижающее средство, производное сульфанилмочевины. Веро-Гликлазид; Глидиаб; Глидиаб МВ; Глизид; Гликлазид-АКОС; Диабетон; Диабетон МВ; Диабефарм

Гликлазид-АКОС — см. Гликлазид

Гликопирролат, glycopyrrolate; М-холиноблокатор

Гликопиррония бромид, glycopyrronium bromide; М-холиноблокатор

Глимепирид, glimepiride; пероральное сахаропонижающее средство, производное сульфанилмочевины. Амарил; Глемаз

Глипизид, glipizide; пероральное сахаропонижающее средство, производное сульфанилмочевины. Глибенез; Глибенез ретард

Глиформин — см. Метформин

Глицерин, glycerol; осмотическое средство, слабительное. Свечи с глицерином

Глицин, glycine; аминокислота

Глорус-Ликвид — см. Праллетрин

Глутетимид, glutethimide; снотворное средство

ГлюкаГен 1 мг ГипоКит — см. Глюкагон

Глюкагон, glucagon; гормон, антагонист инсулина, средство для лечения гипогликемии. ГлюкаГен 1 мг ГипоКит

Глюкобай — см. Акарбоза

Глюкоза, dextrose; сахар, средство для парентерального питания

Глюкоманнан, glucomannan; препарат клетчатки, средство для похудания

Глюкофаж — см. Метформин

Голдлайн — см. Сибутрамин

Гоптен — см. Трандолаприл

Гордокс — см. Апротинин

Гранисетрон, granisetron; блокатор серотониновых рецепторов, противорвотное средство. Китрил

Грасальва — см. Филграстим

Гризеофульвин, griseofulvin; противогрибковое средство, антибиотик

Гриндэт-эмульсия — см. Диэтилтолуамид

Гриппостад Рино — см. Ксилометазолин

Гуанабенз, guanabenz; гипотензивное средство, центральный α_2-адреностимулятор

Гуанадрел, guanadrel; симпатолитик

Гуанетидин, guanethidine; симпатолитик

Гуанидин, guanidine hydrochloride; холиномиметик

Гуанфацин, guanfacine; гипотензивное средство, центральный α_2-адреностимулятор. Эстулик

Дакарбазин, dacarbazine; противоопухолевое алкилирующее средство. Дакарбазин Лахема; Дакарбазин-ЛЭНС; Дакарбазин Медак

Дакарбазин Лахема — см. Дакарбазин

Дакарбазин-ЛЭНС — см. Дакарбазин

Дакарбазин Медак — см. Дакарбазин

Дактиномицин, dactinomycin; противоопухолевый антибиотик

Далацин — см. Клиндамицин

Далацин Т — см. Клиндамицин

Далацин Ц — см. Клиндамицин

Далацин Ц фосфат — см. Клиндамицин

Даназол, danazol; андроген, антигонадотропное средство. Данол

Данол — см. Даназол

Дантролен, dantrolene; миорелаксант

Даприл — см. Лизиноприл
Дапсон, dapsone; противолепрозное средство, сульфон
Даунорубицин, daunorubicin hydrochloride; противоопухолевый антибиотик. Даунорубицин-ЛЭНС
Даунорубицин-ЛЭНС — см. Даунорубицин
Двасептол — см. Триметоприм/сульфаметоксазол
Дебризохин, debrisoquine; симпатолитик, гипотензивное средство
Дезипрамин, desipramine; трициклический антидепрессант
Дезлоратадин, desloratadine; H_1-блокатор. Эриус
Декарис — см. Левамизол
Дексамед — см. Дексаметазон
Дексаметазон Никомед — см. Дексаметазон
Дексаметазон, dexamethasone; глюкокортикоид. Дексамед; Дексаметазон Никомед; Дексаметазон-Ферейн; Дексапос; Дексона; Максидекс; Офтан Дексаметазон
Дексаметазон-Ферейн — см. Дексаметазон
Дексамфетамин, dexamfetamine; амфетамин
Дексапос — см. Дексаметазон
Дексбромфенирамин, dexbrompheniramine; H_1-блокатор
Дексмелетомидин, dexmedetomidine; α_2-адреностимулятор
Дексона — см. Дексаметазон
Дексразоксан, dexrazoxane; антидот доксорубицина, комплексобразующее средство. Кардиоксан
Декстран—железо комплекс, dextran iron complex; препарат железа
Декстрометорфан, dextromethorphan; средство от кашля
Декстропропоксифен, dextropropoxyphene; наркотический анальгетик
Дексфенфлурамин, dexfenfluramine; анорексант
Дексхлорфенирамин, dexchlorpheniramine; H_1-блокатор
Делавирдин, delavirdine; антиретровирусное средство, ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
Делагил — см. Хлорохин
Дельтаметрин, deltamethrin; инсектицид, пиретроид IV поколения. Рейд Макс пена против тараканов и муравьев
Демеклоциклин, demeclocycline; антибиотик, тетрациклин
Де-Нол — см. Висмута субцитрат
Депакин — см. Вальпроевая кислота
Депакин хроно — см. Вальпроевая кислота
Депакин Хроносфера — см. Вальпроевая кислота
Депакин энтерик 300 — см. Вальпроевая кислота
Депо-Медрол — см. Метилпреднизолон
Депонит — см. Нитроглицерин
Депрефолт — см. Сертралин
Дермазин — см. Сульфадиазин серебра
Деситин — см. Цинка оксид
Десмопрессин, desmopressin; синтетический аналог АДГ. Минирин; Пресайнекс
Десферал — см. Дефероксамин
Десфлуран, desflurane; ингаляционный анестетик
Детемир-инсулин, insulin detemir; инсулин человеческий длительного действия. Инсулин детемир; Левемир Пенфилл; Левемир ФлексПен
Детский Панадол — см. Парацетамол
Деферипрон, deferiprone; комплексобразующее средство, антидот железа
Дефероксамин, deferoxamine; антидот железа и алюминия, комплексобразующее средство. Десферал
Диабетон — см. Гликлазид
Диабетон МВ — см. Гликлазид
Диабефарм — см. Гликлазид
Диадерм — см. Цинка оксид
Диазепам, diazepam; бензодиазепиновый транквилизатор. Реланиум; Релиум; Седуксен; Сибазон
Диазоксид, diazoxide; вазодилататор, средство для лечения гипогликемии
Диакарб — см. Ацетазоламид
Дивигель — см. Эстрадиол
Дигидроартемизинин, dihydroartemisinin; противомалярийное средство
Дигидроэрготамин, dihydroergotamine; α-адреноблокатор, алкалоид спорыньи
Дигитоксин, digitoxin; сердечный гликозид
Дигоксин, digoxin; сердечный гликозид. Дигоксин Никомед; Дигоксин-Тева
Дигоксин Никомед — см. Дигоксин
Дигоксин-Тева — см. Дигоксин
Диданозин, didanosine; антиретровирусное средство, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Видекс
Дизопирамид, disopyramide; антиаритмическое средство класса Ia

Дизоцилпин, dizocilpine; блокатор глутаматных NMDA-рецепторов
Диклобене — см. Диклофенак
Дикловит — см. Диклофенак
Диклоген — см. Диклофенак
Диклоген ретард — см. Диклофенак
Диклонат П — см. Диклофенак
Диклоран — см. Диклофенак
Диклоран СР — см. Диклофенак
Диклофен — см. Диклофенак
Диклофенак, diclofenac; НПВС. Апо-Диклo; Вольтарен; Вольтарен Акти; Вольтарен рапид; Вольтарен Эмульгель; Диклобене; Дикловит; Диклоген; Диклоген ретард; Диклонат П; Диклоран; Диклоран СР; Диклофен; Диклофенак-АКОС; Диклофенак-Акри; Диклофенак-МФФ; Диклофенак-ратиофарм; Диклофенак ретард; Диклофенак-Тева; Диклофенак-УБФ; Диклофенак-ФПО; Диклофенак Штада; Наклофен; Наклофен ретард; Ортофен; Раптен рапид
Диклофенак-АКОС — см. Диклофенак
Диклофенак-Акри — см. Диклофенак
Диклофенак-МФФ — см. Диклофенак
Диклофенак-ратиофарм — см. Диклофенак
Диклофенак ретард — см. Диклофенак
Диклофенак-Тева — см. Диклофенак
Диклофенак-УБФ — см. Диклофенак
Диклофенак-ФПО — см. Диклофенак
Диклофенак Штада — см. Диклофенак
Дикумарол, dicoumarol; непрямой антикоагулянт
ДИК-Эффект-2 — см. Праллетрин
Дилатренд — см. Карведилол
Дилтиазем, diltiazem; антагонист кальция, антиаритмическое средство класса IV. Алтиазем РР; Дилтиазем гидрохлорид; Дилтиазем Ланнахер; Дилтиазем-ратиофарм; Дилтиазем ретард; Дилтиазем-Тева; Кардил
Дилтиазем гидрохлорид — см. Дилтиазем
Дилтиазем Ланнахер — см. Дилтиазем
Дилтиазем-ратиофарм — см. Дилтиазем
Дилтиазем ретард — см. Дилтиазем
Дилтиазем-Тева — см. Дилтиазем
Димедрол — см. Дифенгидрамин
Димедрол-УБФ — см. Дифенгидрамин
Димедрол-УВИ — см. Дифенгидрамин
Димексид — см. Диметилсульфоксид
Дименгидринат, dimenhydrinate; H_1-блокатор, противорвотное, вестибулолитическое средство. Драмина; Сиэль
Димеркапрол, dimercaprol; антидот мышьяка, золота, олова, ртути. Унитиол; Унитиол-Ферейн
Диметилсульфоксид, dimethyl sulfoxide; противовоспалительное средство для наружного применения. Димексид
Диметинден, dimetindene; H_1-блокатор. Фенистил
Диован — см. Валсартан
Дипивефрин, dipivefrine; α- и β-адреностимулятор, средство для лечения глаукомы. Офтан Дипивефрин
Дипиридамол, dipyridamole; антиагрегант, вазодилататор. Апо-Дипиридамол; Курантил; Персантин
Дипривan — см. Пропофол
Диритромицин, dirithromycin; антибиотик, макролид
Диротон — см. Лизиноприл
Дисульфирам, disulfiram; средство для лечения алкоголизма, ингибитор алкогольдегидрогеназы. Лидевин; Тетурам; Эспераль
Дитилин — см. Суксаметония хлорид
Диувер — см. Торасемид
Дифенгидрамин, diphenhydramine; H_1-блокатор. Димедрол; Димедрол-УБФ; Димедрол-УВИ
Дифенин — см. Фенитоин
Дифеноксилат/атропин, diphenoxylate/atropine; комбинированный препарат: антидиарейное средство + М-холиноблокатор
Дифлазон — см. Флуконазол
Дифлунизал, diflunisal; НПВС
Дифлюкан — см. Флуконазол
Диэтилентриаминпентауксусная кислота, diethylenetriaminepentaacetic acid; комплексообразующее средство, антидот тяжелых металлов
Диэтилстильбэстрол, diethylstilbestrol; противоопухолевое средство, эстроген
Диэтилтолуамид, diethyltoluamide; репеллент. Гал-Рэт-Л; Гардекс аэрозоль; Гардекс аэрозоль экстрим; Гардекс детский крем-гель; Гардекс крем-гель; ДЭТА-карандаш; ДЭТА-лосьон; Дэтафтал; Дэфи-тайга; Комарекс; Кра-Рен; Лесовик; Москитол-детский карандаш; Офф! Крем; Офф! Экстрим; Флайер-карандаш репеллентный; Флайер-карандаш репеллентный детский; Флайер-крем репеллентный; Флайер-крем репеллентный детский
Длянос — см. Ксилометазолин

Добутамин, dobutamine; инотропное средство, β-адреностимулятор. Добутамин Гексал; Добутамин Гиулини; Добутамин Лахема; Добутамин Никомед; Добутамин Солвей

Добутамин Гексал — см. Добутамин

Добутамин Гиулини — см. Добутамин

Добутамин Лахема — см. Добутамин

Добутамин Никомед — см. Добутамин

Добутамин Солвей — см. Добутамин

Доксазозин, doxazosin; α-адреноблокатор. Артезин; Доксазозин-Веро; Зоксон; Камирен; Камирен ХЛ; Кардура; Кардура ХЛ; Тонокардин

Доксазозин-Веро — см. Доксазозин

Доксакурий, doxacurium chloride; недеполяризующий блокатор нервно-мышечного проведения, миорелаксант

Доксепин, doxepin; трициклический антидепрессант, противозудное средство

Доксиламин, doxylamine; H_1-блокатор, снотворное средство. Донормил

Доксилан — см. Доксициклин

Доксициклин, doxycycline; антибиотик, тетрациклин. Вибрамицин; Доксилан; Доксициклин-АКОС; Доксициклин Никомед; Доксициклин-Ферейн; Доксициклин Штада; Доксициклина гидрохлорид; Юнидокс солютаб

Доксициклин-АКОС — см. Доксициклин

Доксициклин Никомед — см. Доксициклин

Доксициклин-Ферейн — см. Доксициклин

Доксициклин Штада — см. Доксициклин

Доксициклина гидрохлорид — см. Доксициклин

Доксорубицин, doxorubicin; противоопухолевый антибиотик. Адрибластин быстрорастворимый; Доксорубицин-ЛЭНС; Доксорубицин-Тева; Доксорубицин-Эбеве; Доксорубицина гидрохлорид; Келикс; Растоцин

Доксорубицин-ЛЭНС — см. Доксорубицин

Доксорубицин-Тева — см. Доксорубицин

Доксорубицин-Эбеве — см. Доксорубицин

Доксорубицина гидрохлорид — см. Доксорубицин

Доктор Тайсс Назолин — см. Ксилометазолин

Доктор Тайсс Ринотайсс — см. Ксилометазолин

Доласетрон, dolasetron; блокатор серотониновых рецепторов, противорвотное средство

Долгит — см. Ибупрофен

Донепезил, donepezil; ингибитор АХЭ, средство для лечения деменции

Донормил — см. Доксиламин

Допамин — см. Дофамин

Допамин АВД — см. Дофамин

Допамин Солвей — см. Дофамин

Допамина гидрохлорид — см. Дофамин

Допанол — см. Метилдофа

Допегит — см. Метилдофа

Допмин — см. Дофамин

Дормикум — см. Мидазолам

Достинекс — см. Каберголин

Дофамин, dopamine; инотропное средство, почечный вазодилататор, α- и β-адреностимулятор, стимулятор дофаминовых рецепторов. Допамин; Допамин АВД; Допамин Солвей; Допамина гидрохлорид; Допмин

Дофетилид, dofetilide; антиаритмическое средство класса III

Доцетаксел, docetaxel; противоопухолевое средство. Доцетаксел-Филаксис; Доцетера; Таксотер; Таутакс

Доцетаксел-Филаксис — см. Доцетаксел

Доцетера — см. Доцетаксел

Драмина — см. Дименгидринат

Дронабинол, dronabinol; противорвотное средство, галлюциноген

Дроперидол, droperidol; нейролептик, противорвотное средство, производное бутирофенона

Дулоксетин, duloxetine; антидепрессант, ингибитор транспорта норадреналина и серотонина. Симбалта

Дутастерид, dutasteride; гормон, антиандроген. Аводарт

ДЭТА — см. Диэтилтолуамид

ДЭТА-карандаш — см. Диэтилтолуамид

ДЭТА-лосьон — см. Диэтилтолуамид

Дэтафтал — см. Диэтилтолуамид

Дэфи-тайга — см. Диэтилтолуамид

Дюфалак — см. Лактулоза

ЕМБ-Фатол 400 — см. Этамбутол

Железа (II) глюконат, ferrous gluconate; препарат железа. Железа глюконат 300

Железа глюконат 300 — см. Железа (II) глюконат

Железа (II) сукцинат, ferrous succinate; препарат железа

Железа (II) сульфат, ferrous sulfate; препарат железа. Актиферрин; Гемофер про-

лонгатум; Тардиферон; Ферро-градумет

Железа (II) фумарат, ferrous fumarate; препарат железа

Железа (II) хлорид, ferrous chloride; препарат железа. Гемофер

Железо карбонильное, carbonyl iron; препарат железа

Заведос — см. Идарубицин

Закись азота, dinitrogen oxide; ингаляционный анестетик

Залеплон, zaleplon; снотворное средство. Анданте

Зальцитабин, zalcitabine; антиретровирусное средство, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Хивид

Заноцин — см. Офлоксацин

Заноцин ОД — см. Офлоксацин

Зантак — см. Ранитидин

Зенальб-20 — см. Альбумин

Зептол — см. Карбамазепин

Зерит — см. Ставудин

Зетамакс ретард — см. Азитромицин

Зетринал — см. Цетиризин

Зеффикс — см. Ламивудин

Зиаген — см. Абакавир

Зивокс — см. Линезолид

Зилт — см. Клопидогрель

Зинцет — см. Цетиризин

Зипрекса — см. Оланзапин

Зипрекса Зидис — см. Оланзапин

Зиртек — см. Цетиризин

Зитролид — см. Азитромицин

Зитролид форте — см. Азитромицин

Зитроцин — см. Азитромицин

ЗИ-Фактор — см. Азитромицин

Зовиракс — см. Ацикловир

Зодак — см. Цетиризин

Зоксон — см. Доксазозин

Золмитриптан, zolmitriptan; средство для лечения мигрени. Зомиг

Золофт — см. Сертралин

Золпидем, zolpidem; снотворное средство. Ивадал; Санвал

Зомиг — см. Золмитриптан

Зонисамид, zonisamide; противосудорожное средство

Зопиклон, zopiclone; снотворное средство. Имован; Релаксон; Сомнол

Зотепин, zotepine; нейролептик

Зофлокс — см. Офлоксацин

Зофран — см. Ондансетрон

Ибупрофен, ibuprofen; НПВС. Болинет; Болинет Лингвал; Бонифен; Бруфен; Бруфен ретард; Бурана; Долгит; Ибупрофен-АКОС; Ибупрофен Ланнахер; Ибупрофен Никомед; Ибупрофен-Тева; Ибупрофен-Хемофарм; Ибутоп гель; Ибуфен; МИГ 400; Нурофен; Нурофен для детей; Нурофен УльтраКап; Нурофен форте; Солпафлекс; Фаспик

Ибупрофен-АКОС — см. Ибупрофен

Ибупрофен Ланнахер — см. Ибупрофен

Ибупрофен Никомед — см. Ибупрофен

Ибупрофен-Тева — см. Ибупрофен

Ибупрофен-Хемофарм — см. Ибупрофен

Ибутилид, ibutilide; антиаритмическое средство класса III. Корверт

Ибутоп гель — см. Ибупрофен

Ибуфен — см. Ибупрофен

Ивадал — см. Золпидем

Ивермектин, ivermectin; антигельминтное средство

Идазоксан, idazoxan; α-адреноблокатор

Идарубицин, idarubicin; противоопухолевый антибиотик. Заведос; Рубида

Изадрин — см. Изопреналин

Изокарбоксазид, isocarboxazid; антидепрессант, ингибитор МАО

Изометептен/дихлоралфеназон/парацетамол, isometheptene/dichloralphenazone/paracetamol; комбинированное средство для лечения мигрени: симпатомиметик + седативное средство + ненаркотический анальгетик. Мидрин

Изониазид, isoniazid; противотуберкулезное средство, производное изоникотиновой кислоты. Изониазид-АКОС; Изониазид-Ферейн

Изониазид-АКОС — см. Изониазид

Изониазид-Ферейн — см. Изониазид

Изопреналин, isoprenaline; β-адреностимулятор. Изадрин; Изопротеренол

Изопротеренол — см. Изопреналин

Изоптин — см. Верапамил

Изоптин СР — см. Верапамил

Изотретиноин, isotretinoin; кератопластическое средство, ретиноид. Ретиноевая мазь; Роаккутан; 13-цис-Ретиноевая кислота

Изофлуран, isoflurane; средство для ингаляционной анестезии. Аерран; Форан

Иксел — см. Милнаципран

Имигран — см. Суматриптан

Имипенем/циластатин, imipenem/cilastatin; антибиотик, карбапенем + ингибитор дипептидазы. Тиенам

Имипрамин, imipramine; трициклический антидепрессант. Мелипрамин

Имипротрин, imiprothrin; инсектицид, пиретроид IV поколения

Иммуновенин — см. Иммуноглобулин для в/в введения

Иммуноглобулин для в/в введения, immune globulin, intravenous; иммуноглобулин нормальный. Габриглобин; Габриглобин-IgG; Гамимун Н; Гамунекс; Иммуновенин; Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения; Интраглобин; Интратект; Октагам; Пентаглобин

Иммуноглобулин противоботулинический, botulism immune globulin; иммуноглобулин специфический. Иммуноглобулин противоботулинический человека; Иммуноглобулин противоботулинический человека для внутривенного введения

Иммуноглобулин противоботулинический человека — см. Иммуноглобулин противоботулинический

Иммуноглобулин противоботулинический человека для внутривенного введения — см. Иммуноглобулин противоботулинический

Иммуноглобулин противостолбнячный, tetanus immune globulin; иммуноглобулин специфический. Иммуноглобулин противостолбнячный человека

Иммуноглобулин противостолбнячный человека — см. Иммуноглобулин противостолбнячный

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения — см. Иммуноглобулин для в/в введения

Имован — см. Зопиклон

Инвираза — см. Саквинавир

Инворил — см. Эналаприл

Индап — см. Индапамид

Индапамид, indapamide; тиазидный диуретик. Акрипамид; Акрипамид ретард; Ариндап; Арифон; Арифон ретард; Веро-Индапамид; Индап; Индапамид-Верте; Индапамид МВ; Индапамид Никомед; Индапамид Польфарма; Индапамид ретард; Ионик; Ионик ретард; Равел СР; Ретапрес; Тензар

Индапамид-Верте — см. Индапамид

Индапамид МВ — см. Индапамид

Индапамид Никомед — см. Индапамид

Индапамид Польфарма — см. Индапамид

Индапамид ретард — см. Индапамид

Индинавир, indinavir; антиретровирусное средство, ингибитор протеаз. Крикситван

Индобене — см. Индометацин

Индовис ЕС — см. Индометацин

Индометацин, indometacin; НПВС. Апо-Индометацин; Веро-Индометацин; Индобене; Индовис ЕС; Индометацин-Акри; Индометацин Берлин-Хеми; Индометацин-Биосинтез; Индометацин Никомед; Индометацин-ратиофарм; Индометацин Софарма; Индомин; Индотард; Мстиндол

Индометацин-Акри — см. Индометацин

Индометацин Берлин-Хеми — см. Индометацин

Индометацин-Биосинтез — см. Индометацин

Индометацин Никомед — см. Индометацин

Индометацин-ратиофарм — см. Индометацин

Индометацин Софарма — см. Индометацин

Индомин — см. Индометацин

Индотард — см. Индометацин

Инсулин NPH человеческий, suspension of human isophane insulin; инсулин человеческий средней длительности действия. Биосулин Н; Гансулин Н; Инсуман Базал ГТ; Протафан НМ; Протафан НМ пенфилл; Росинсулин С; Хумулин НПХ

Инсулин аспарт — см. Аспарт-инсулин

Инсулин гларгин — см. Гларгин-инсулин

Инсулин детемир — см. Детемир-инсулин

Инсулин короткого действия человеческий, human soluble insulin; инсулин человеческий короткого действия. Актрапид НМ; Актрапид НМ пенфил; Биосулин Р; Гансулин Р; Генсулин Р; Инсуман Рапид ГТ; Росинсулин Р; Хумулин Регулар

Инсулин ленте, human insulin zinc suspension; инсулин человеческий средней длительности действия. Генсулин М30; Инсуман Комб 25 ГТ; Хумулин М3

Инсулин лизпро — см. Лизпро-инсулин

Инсулин ультраленте, human insulin zinc suspension (crystalline); инсулин человеческий длительного действия. Ультратард НМ

Инсуман Базал ГТ — см. Инсулин NPH человеческий

Инсуман Комб 25 ГТ — см. Инсулин ленте

Инсуман Рапид ГТ — см. Инсулин короткого действия человеческий

Интаксел — см. Паклитаксел
Интераль — см. Интерферон α
Интерферон α, interferon alfa; противоопухолевое, противовирусное средство, иммуномодулятор. Альтевир; Альфарона; Интераль; Интрон А; Реальдирон; Реаферон-ЕС; Роферон-А; Эберон альфа Р
Интраглобин — см. Иммуноглобулин для в/в введения
Интратект — см. Иммуноглобулин для в/в введения
Интрон А — см. Интерферон α
Ионик — см. Индапамид
Ионик ретард — см. Индапамид
Иохимбин-Шпигель — см. Йохимбин
Ипекакуана, ipecac syrup; рвотное средство
Ипратропия бромид, ipratropium bromide; М-холиноблокатор, бронходилататор. Атровент; Атровент Н
Ипроплатин, iproplatin; противоопухолевое средство, препарат платины
Ипсапирон, ipsapirone; транквилизатор, стимулятор серотониновых рецепторов
Ирбесартан, irbesartan; блокатор рецепторов ангиотензина II. Апровель
Ирифрин — см. Фенилэфрин
Ирумед — см. Лизиноприл
Итакс — см. Фенотрин
Ифиципро — см. Ципрофлоксацин
Ифиципро ОД — см. Ципрофлоксацин
Ифосфамид, ifosfamide; противоопухолевое алкилирующее средство. Веро-Ифосфамид; Холоксан
Йод, iodine; антисептик. Йода раствор спиртовой; Йода спиртовой раствор; Йодинол
Йода раствор спиртовой — см. Йод
Йода спиртовой раствор — см. Йод
Йодид 100 — см. Йодид калия
Йодид 200 — см. Йодид калия
Йодид калия, potassium iodide; препарат йода, антитиреоидное средство, отхаркивающее средство. Йодид 100; Йодид 200; Йодомарин 100; Йодомарин 200; Калия йодид
Йодид натрия, sodium iodide; препарат йода, антитиреоидное средство, отхаркивающее средство. Натрия йодид
Йодинол — см. Йод
Йодоксид — см. Повидон-йод
Йодомарин 100 — см. Йодид калия
Йодомарин 200 — см. Йодид калия
Йохимбин, yohimbine; α_2-адреноблокатор. Иохимбин-Шпигель; Йохимбина гидрохлорид
Йохимбина гидрохлорид — см. Йохимбин
Каберголин, cabergoline; стимулятор дофаминовых рецепторов, ингибитор секреции гипофизарных гормонов. Агалатес; Достинекс
Кабикиназа — см. Стрептокиназа
Каверджект — см. Алпростадил
Калимин 60 Н — см. Пиридостигмин
Калипсол — см. Кетамин
Калия йодид — см. Йодид калия
Калия перманганат, potassium permanganate; антисептик
Калпол — см. Парацетамол
Калчек — см. Амлодипин
Кальцигард — см. Нифедипин
Кальцигард ретард — см. Нифедипин
Кальцитонин, calcitonin; тиреоидный гормон, средство для лечения гиперкальциемии. Алостин; Миакальцик
Кальцитриол, calcitriol; витамин D. Остеотриол; Рокальтрол
Кальциумфолинат-Эбеве — см. Фолинат кальция
Кальция глюконат, calcium gluconate; препарат кальция
Кальция карбонат, calcium carbonate; препарат кальция, антацидное средство, средство для лечения гиперфосфатемии
Кальция пантотенат — см. Пантотенат кальция
Кальция фолинат — см. Фолинат кальция
Кальция хлорид, calcium chloride; препарат кальция
Камирен — см. Доксазозин
Камирен ХЛ — см. Доксазозин
Камфора, camphor; местнораздражающее, противозудное средство
Кандесартан, candesartan; блокатор рецепторов ангиотензина II. Атаканд
Канон Плюс — см. Перметрин
Кансидас — см. Каспофунгин
Капастат — см. Капреомицин
Капокард — см. Каптоприл
Капотен — см. Каптоприл
Капофарм — см. Каптоприл
Капоцин — см. Капреомицин
Капреомицин, capreomycin; антибиотик, полипептид. Капастат; Капоцин; Капреостат
Капреостат — см. Капреомицин

Капсаицин, capsaicin; обезболивающее, противозудное средство
Каптоприл, captopril; ингибитор АПФ. Веро-Каптоприл; Капокард; Капотен; Капофарм; Каптоприл-АКОС; Каптоприл-Акри; Каптоприл-Биосинтез; Каптоприл Гексал; Каптоприл-МИК; Каптоприл-Н.С.; Каптоприл-Сар; Каптоприл-СТИ; Капторил-Ферейн; Каптоприл-ФПО; Каптоприл-Эгис
Каптоприл-АКОС — см. Каптоприл
Каптоприл-Акри — см. Каптоприл
Каптоприл-Биосинтез — см. Каптоприл
Каптоприл Гексал — см. Каптоприл
Каптоприл-МИК — см. Каптоприл
Каптоприл-Н.С. — см. Каптоприл
Каптоприл-Сар — см. Каптоприл
Каптоприл-СТИ — см. Каптоприл
Капторил-Ферейн — см. Каптоприл
Каптоприл-ФПО — см. Каптоприл
Каптоприл-Эгис — см. Каптоприл
Карбалепсин ретард — см. Карбамазепин
Карбамазепин, carbamazepine; противосудорожное средство. Апо-Карбамазепин; Зептол; Карбалепсин ретард; Карбамазепин-Акри; Карбамазепин Никомед; Карбамазепин Риво; Карбамазепин-Тева; Карбамазепин-Фармация-АД; Тегретол; Тегретол ЦР; Финлепсин; Финлепсин ретард
Карбамазепин-Акри — см. Карбамазепин
Карбамазепин Никомед — см. Карбамазепин
Карбамазепин Риво — см. Карбамазепин
Карбамазепин-Тева — см. Карбамазепин
Карбамазепин-Фармация-АД — см. Карбамазепин
Карбахол, carbachol; М-холиностимулятор, средство для лечения глаукомы
Карбенициллин, carbenicillin; антибиотик, пенициллин. Карбенициллина динатриевая соль
Карбенициллина динатриевая соль — см. Карбенициллин
Карбимазол, carbimazole; антитиреоидное средство
Карбиноксамин, carbinoxamine maleate; H_1-блокатор
Карбоплатин, carboplatin; противоопухолевое средство. Карбоплатин-ЛЭНС; Карбоплатин-Тева; Карбоплатин-Эбеве; Параплатин; Циклоплатин
Карбоплатин-ЛЭНС — см. Карбоплатин
Карбоплатин-Тева — см. Карбоплатин
Карбоплатин-Эбеве — см. Карбоплатин
Карбутамид, carbutamide; пероральное сахароснижающее средство, производное сульфанилмочевины. Букарбан
Карведилол, carvedilol; α- и β-адреноблокатор. Акридилол; Ведикардол; Дилатренд; Карведилол Оболенское; Карведилол Сандоз; Карветренд; Карвидил; Кориол; Таллитон
Карведилол Оболенское — см. Карведилол
Карведилол Сандоз — см. Карведилол
Карветренд — см. Карведилол
Карвидил — см. Карведилол
КардиАСК — см. Аспирин
Кардил — см. Дилтиазем
Кардилопин — см. Амлодипин
Кардиоксан — см. Декразоксан
Кардиопирин — см. Аспирин
Кардура ХЛ — см. Доксазозин
Кардура — см. Доксазозин
Каризопродол, carisoprodol; центральный миорелаксант
Кармустин, carmustine; противоопухолевое алкилирующее средство. БиКНУ
Карнитен — см. Левокарнитин
Карсил — см. Силибинин
Картеолол, carteolol; β-адреноблокатор
Карфентанил, carfentanil; наркотический анальгетик
Каспофунгин, caspofungin acetate; противогрибковое средство, эхинокандин. Кансидас
Катенол — см. Атенолол
Кветиапин, quetiapine fumarate; нейролептик. Кетилепт; Сероквель
Квинтор — см. Ципрофлоксацин
Келикс — см. Доксорубицин
Кемоплат — см. Цисплатин
Кеппра — см. Леветирацетам
Кеталар — см. Кетамин
Кетамин, ketamine; средство для в/в анестезии. Калипсол; Кеталар; Кетамина гидрохлорид; Кетанест
Кетамина гидрохлорид — см. Кетамин
Кетанест — см. Кетамин
Кетансерин, ketanserin; блокатор серотониновых рецепторов, вазодилататор
Кетилепт — см. Кветиапин
Кетоконазол, ketoconazole; противогрибковое средство. Кетоконазол-ФПО; Ливарол; Микозорал; Низорал; Ороназол; Перхотал; Себозол
Кетоконазол-ФПО — см. Кетоконазол
Китрил — см. Гранисетрон
Клабакс — см. Кларитромицин
Клаллергин — см. Лоратадин

Кламосар — см. Амоксициллин/клавуланат
Кларбакт — см. Кларитромицин
Кларготил — см. Лоратадин
Кларидол — см. Лоратадин
Кларисенс — см. Лоратадин
Кларитин — см. Лоратадин
Кларитромицин, clarithromycin; антибиотик, макролид. Веро-Кларитромицин; Клабакс; Кларбакт; Кларитромицин-Верте; Кларитромицин-Протекх; Кларитросин; Клацид; Клацид СР; Клеримед; Фромилид; Фромилид Уно
Кларитромицин-Верте — см. Кларитромицин
Кларитромицин-Протекх — см. Кларитромицин
Кларитросин — см. Кларитромицин
Кларифер — см. Лоратадин
Кларотадин — см. Лоратадин
Клацид — см. Кларитромицин
Клацид СР — см. Кларитромицин
Клебоприд, clebopride; противорвотное средство
Клексан — см. Эноксапарин
Клемастин, clemastine; H_1-блокатор. Тавегил
Кленбутерол, clenbuterol; β_2-адреностимулятор, бронходилататор
Клеримед — см. Кларитромицин
Климара — см. Эстрадиол
Климицин — см. Клиндамицин
Клиндамицин, clindamycin; антибиотик. Далацин; Далацин Т; Далацин Ц; Далацин Ц фосфат; Климицин; Клиндафер; Клиндацин
Клиндафер — см. Клиндамицин
Клиндацин — см. Клиндамицин
Клион — см. Метронидазол
Клодронат натрия, clodronate sodium; средство для лечения гиперкальциемии, дифосфонат. Бонефос
Клозапин, clozapine; нейролептик. Азалептин; Алемоксан; Лепонекс
Клометиазол, clomethiazole; снотворное, противосудорожное средство
Кломипрамин, clomipramine; трициклический антидепрессант. Анафранил; Анафранил СР
Кломифен, clomifene; антиэстроген, средство, стимулирующее овуляцию. Клостилбегит
Клоназепам, clonazepam; бензодиазепиновый транквилизатор, противосудорожное средство
Клонидин, clonidine; гипотензивное средство, центральный α_2-адреностимулятор. Клофелин
Клопидогрель, clopidogrel; антиагрегант. Зилт; Листаб 75; Лопирел; Плавикс; Эгитромб
Клоразепат, clorazepate, dipotassium; бензодиазепиновый транквилизатор, противосудорожное средство. Транксен
Клоргилин, clorgyline; антидепрессант, ингибитор МАО
Клостилбегит — см. Кломифен
Клофазимин, clofazimine; противолепрозное средство
Клофелин — см. Клонидин
Клофибрат, clofibrate; гиполипидемическое средство, производное фиброевой кислоты
Коагил-VII — см. Эптаког альфа
Коаксил — см. Тианептин
Кодеин, codeine; наркотический анальгетик, средство от кашля
Козаар — см. Лосартан
Кокаин, cocaine; местный анестетик
Коксерин — см. Циклосерин
Колекальциферол — см. Холекальциферол
Колестипол, colestipol; гиполипидемическое средство, анионообменная смола
Колхикум-дисперт — см. Колхицин
Колхицин, colchicine; противовоспалительное средство, растительный алкалоид. Колхикум-дисперт
Комарекс — см. Диэтилтолуамид
Комбутол — см. Этамбутол
Конвалис — см. Габапентин
Конвулекс — см. Вальпроевая кислота
Конвульсан — см. Ламотригин
Конвульсофин — см. Вальпроевая кислота
Кондилин — см. Подофиллотоксин
Контрикал — см. Апротинин
Кора крушины, cascara sagrada; слабительное
Корвадил — см. Амлодипин
Корверт — см. Ибутилид
Корвитол — см. Метопролол
Коргард — см. Надолол
Кордарон — см. Амиодарон
Кордафен — см. Нифедипин
Кордафлекс — см. Нифедипин
Кордафлекс РД — см. Нифедипин
Корди Кор — см. Амлодипин
Кордипин — см. Нифедипин
Кордипин ретард — см. Нифедипин

Кордипин XL — см. Нифедипин
Коринфар — см. Нифедипин
Коринфар ретард — см. Нифедипин
Коринфар УНО — см. Нифедипин
Кориол — см. Карведилол
Кормагнезин — см. Магния сульфат
Кортизон, cortisone acetate; глюкокортикоид. Кортизона ацетат
Кортизона ацетат — см. Кортизон
Кортикотропин, corticotropin; препарат АКТГ
Косилон — см. Миноксидил
Ко-тримоксазол — см. Триметоприм/сульфаметоксазол
Ко-тримоксазол-Акри — см. Триметоприм/сульфаметоксазол
Ко-тримоксазол-Биосинтез — см. Триметоприм/сульфаметоксазол
Ко-тримоксазол-Ривофарм — см. Триметоприм/сульфаметоксазол
Ко-тримоксазол-СТИ — см. Триметоприм/сульфаметоксазол
Ко-тримоксазол-ICN — см. Триметоприм/сульфаметоксазол
Кофеин, caffeine citrate; производное метилксантина, ингибитор фосфодиэстеразы, дыхательный аналептик. Кофеин-бензоат натрия
Кофеин-бензоат натрия — см. Кофеин
Кофермент Q_{10} — см. Убидекаренон
Крайнон — см. Прогестерон
Кра-Реп — см. Диэтилтолуамид
Криксиван — см. Индинавир
Криопреципитат, cryoprecipitate; препарат крови, гемостатическое средство
Ксеникал — см. Орлистат
Ксизал — см. Левоцетиризин
Ксилен — см. Ксилометазолин
Ксилометазолин, xylometazoline hydrochloride; α-адреностимулятор, сосудосуживающее средство для местного применения. Галазолин; Гриппостад Рино; Длянос; Доктор Тайсс Назолин; Доктор Тайсс Ринотайсс; Ксилен; Ксимелин; Ксимелин Эко; Назальный аэрозоль доктора Тайсса; Отривин; Ринонорм; Ринорус; Риностоп; Снуп; Суприма-НОЗ; Тизин Ксило
Ксимелин Эко — см. Ксилометазолин
Ксимелин — см. Ксилометазолин
Ксоровир — см. Ацикловир
Кудесан — см. Убидекаренон
Кумарин, coumarin; непрямой антикоагулянт
Купренил — см. Пеницилламин
Курантил — см. Дипиридамол
Лабеталол, labetalol; α- и β-адреноблокатор
Лаетрил, laetrile; противоопухолевое средство, производное амигдалина
Лазикс — см. Фуросемид
Лактулоза, lactulose; слабительное, средство для выведения аммиака. Дюфалак; Нормазе; Порталак; Ромфалак
Ламивудин, lamivudine; антиретровирусное средство, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Зеффикс; Эпивир; Эпивир ТриТиСи
Ламиктал — см. Ламотригин
Ламитор — см. Ламотригин
Ламолеп — см. Ламотригин
Ламотригин, lamotrigine; противосудорожное средство. Конвульсан; Ламиктал; Ламитор; Ламолеп; Ламотриджин
Ламотриджин — см. Ламотригин
Ланолин, lanolin; смягчающее средство
Ланотеплаза, lanoteplase; тромболитик
Лантус — см. Гларгин-инсулин
Лариам — см. Мефлохин
Ластет — см. Этопозид
Латамоксеф, latamoxef; антибиотик, цефалоспорин III поколения
Латикорт — см. Гидрокортизон
Латран — см. Ондансетрон
Леваллорфан, levallorphan; блокатор опиатных рецепторов, антидот наркотических анальгетиков
Левамизол, levamisole; иммуномодулятор, антигельминтное средство. Декарис
Левемир Пенфилл — см. Детемир-инсулин
Левемир ФлексПен — см. Детемир-инсулин
Леветирацетам, levetiracetam; противосудорожное средство. Кеппра
Левитра — см. Варденафил
Левобунолол, levobunolol; β-адреноблокатор, средство для лечения глаукомы
Леводофа, levodopa; антипаркинсоническое средство
Левокарнитин, levocarnitine; нестероидное анаболическое средство. Карнитен; Элькар
Леволет Р — см. Левофлоксацин
Левомицетин — см. Хлорамфеникол
Левомицетин-АКОС — см. Хлорамфеникол
Левомицетин-Русфар — см. Хлорамфеникол
Левомицетин-УБФ — см. Хлорамфеникол

Левомицетина натрия сукцинат — см. Хлорамфеникол
Левомицетина сукцинат растворимый — см. Хлорамфеникол
Левотироксин, levothyroxine; тиреоидный гормон. Баготирокс; Л-Тироксин; Л-Тироксин-Акри; Л-тироксин Берлин-Хеми; Эутирокс; L-тироксин-Фармак
Левофлоксацин, levofloxacin; антимикробное средство, фторхинолон. Глево; Леволет Р; Лефокцин; Офтаквикс; Таваник; Флексид; Флорацид; Элефлокс
Левоцетиризин, levocetirizine; H_1-блокатор. Ксизал
Легалон 70 — см. Силибинин
Легалон 140 — см. Силибинин
Лейкеран — см. Хлорамбуцил
Лейковорин кальция — см. Фолинат кальция
Лейковорин-ЛЭНС — см. Фолинат кальция
Лейковорин-Тева — см. Фолинат кальция
Лейковорин Са Лахема — см. Фолинат кальция
Лейкомакс — см. Молграмостим
Лейкостим — см. Филграстим
Лекоптин — см. Верапамил
Лепонекс — см. Клозапин
Леривон — см. Миансерин
Лесовик — см. Диэтилтолуамид
Летизен — см. Цетиризин
Лефокцин — см. Левофлоксацин
Ливарол — см. Кетоконазол
Лидаза — см. Гиалуронидаза
Лидевин — см. Дисульфирам
Лидокаин, lidocaine; антиаритмическое средство класса Ib, местный анестетик. Версатис; Лидокаин-АКОС; Лидокаина гидрохлорид; Луан
Лидокаин-АКОС — см. Лидокаин
Лидокаина гидрохлорид — см. Лидокаин
Лизигамма — см. Лизиноприл
Лизиноприл, lisinopril; ингибитор АПФ. Даприл; Диротон; Ирумед; Лизигамма; Лизинотон; Лизорил; Листрил; Литэн; Синоприл
Лизинотон — см. Лизиноприл
Лизорил — см. Лизиноприл
Лизпро-инсулин, insulin lispro; инсулин человеческий сверхкороткого действия. Хумалог
Лизурид, lisuride; стимулятор дофаминовых рецепторов, ингибитор секреции гипофизарных гормонов
Лимипранил — см. Амисульприд
Линдакса — см. Сибутрамин
Линдан, lindane; антипаразитарное средство
Линезолид, linezolide; антибиотик, оксазолидинон. Зивокс
Лиотон 1000 — см. Гепарин
Листаб 75 — см. Клопидогрель
Листенон — см. Суксаметония хлорид
Листрил — см. Лизиноприл
Лития карбонат, lithium carbonate; нормотимическое средство. Седалит
Литэн — см. Лизиноприл
Лобелин, lobeline; аналептик
Лобензарит, lobenzarit disodium; иммуномодулятор
Ловир — см. Ацикловир
Лозап — см. Лосартан
Лозартан — см. Лосартан
Локоид — см. Гидрокортизон
Локрен — см. Бетаксолол
Локсапин, loxapine; нейролептик, производное дибензоксазепина
Локсон-400 — см. Норфлоксацин
Ломилан — см. Лоратадин
Лопинавир, lopinavir; антиретровирусное средство, ингибитор протеазы ВИЧ
Лопирел — см. Клопидогрель
Лорагексал — см. Лоратадин
Лоразепам, lorazepam; бензодиазепиновый транквилизатор, снотворное средство. Лорафен
Лоратадин, loratadine; H_1-блокатор. Алерприв; Веро-Лоратадин; Кларготил; Кларидол; Кларисенс; Кларитин; Кларифер; Кларотадин; Ломилан; Лорагексал; Лоратадин-Веро; Лоратадин-Верте; Лоратадин-Хемофарм; Эролин
Лоратадин-Веро — см. Лоратадин
Лоратадин-Верте — см. Лоратадин
Лоратадин-Хемофарм — см. Лоратадин
Лорафен — см. Лоразепам
Лориста — см. Лосартан
Лосартан, losartan; блокатор рецепторов ангиотензина II. Блоктран; Вазотенз; Козаар; Лозап; Лозартан; Лориста; Презартан
Лосек — см. Омепразол
Лосек МАПС — см. Омепразол
Лотензин — см. Беназеприл
Л-Тироксин — см. Левотироксин
Л-Тироксин-Акри — см. Левотироксин
Л-тироксин Берлин-Хеми — см. Левотироксин

Луан — см. Лидокаин
Люголя раствор, Lugol solution; препарат йода, антитиреоидное средство, антисептик. Люголя раствор с глицерином
Люголя раствор с глицерином — см. Люголя раствор
Людиомил — см. Мапротилин
Люмефантрин, lumefantrine; противомалярийное средство
Ляписный карандаш — см. Серебра нитрат
Магния-Диаспорал форте — см. Магния сульфат
Магния лактат, magnesium lactate; препарат магния
Магния оксид, magnesium hydroxide; препарат магния, слабительное, антацидное средство
Магния сульфат, magnesium sulfate; препарат магния, противосудорожное, гипотензивное, седативное, токолитическое средство, слабительное, желчегонное средство. Кормагнезин; Магния-Диаспорал форте; Магния сульфат-Дарница; Магния сульфат-Н.С.
Магния сульфат-Дарница — см. Магния сульфат
Магния сульфат-Н.С. — см. Магния сульфат
Магния хлорид, magnesium chloride; препарат магния
Магния цитрат, magnesium citrate; слабительное
Мазиндол, mazindol; анорексант
Максидекс — см. Дексаметазон
Макситопир — см. Топирамат
Мамифол — см. Фолиевая кислота
Манинил — см. Глибенкламид
Маннит — см. Маннитол
Маннитол, mannitol; осмотическое средство. Маннит
Мапротилин, maprotiline; тетрациклический антидепрессант. Людиомил
Маркаин — см. Бупивакаин
Маркаин Спинал — см. Бупивакаин
Маркаин Спинал Хэви — см. Бупивакаин
Мафенид, mafenide; антимикробное средство, сульфаниламид
Медифокс — см. Перметрин
Медовир — см. Ацикловир
Медоклав — см. Амоксициллин/клавуланат
Медопред — см. Преднизолон
Медофлюкон — см. Флуконазол
Медоцеф — см. Цефоперазон
Медрол — см. Метилпреднизолон
Мезатон — см. Фенилэфрин
Мезоридазин, mesoridazine; нейролептик, производное фенотиазина
Мекамиламин, mecamylamine; ганглиоблокатор
Меклозин, meclozine; H_1-блокатор, противорвотное, вестибулолитическое средство
Меклофенамовая кислота, meclofenamic acid; НПВС
Мексилетин, mexiletine; антиаритмическое средство класса Ib
Меларсопрол, melarsoprol; антипротозойное средство
Мелипрамин — см. Имипрамин
Мелфалан, melphalan; противоопухолевое алкилирующее средство. Алкеран
Мемантин, memantine; блокатор глутаматных NMDA-рецепторов, средство для лечения деменции. Акатинол Мемантин
Мепакрин, mepacrine; антипротозойное средство
Мепивакаин, mepivacaine; местный анестетик
Мепирамин, meprygamine; H_1-блокатор
Мепробамат, meprobamate; транквилизатор
Мербромин, merbromin; антисептик
Меридиа — см. Сибутрамин
Мерказолил — см. Тиамазол
Меркаптопурин, mercaptopurine; противоопухолевое средство, антиметаболит. Пури-нетол
Меронем — см. Меропенем
Меропенабол — см. Меропенем
Меропенем, meropenem; антибиотик, карбапенем. Меронем; Меропенабол; Меропенем Спенсер
Меропенем Спенсер — см. Меропенем
Месакол — см. Месалазин
Месалазин, mesalazine; производное 5-аминосалициловой кислоты, противовоспалительное средство. Месакол; Пентаса; Салофальк
Месна, mesna; антидот циклофосфамида, муколитическое средство. Месна-ЛЭНС; Уромитексан
Месна-ЛЭНС — см. Месна
Метадон, methadone; наркотический анальгетик
Метаквалон, methaqualone; снотворное средство

Метализе — см. Тенектеплаза

Метамизол, metamizole sodium; ненаркотический анальгетик. Анальгин; Анальгин-АКОС; Анальгин-Русфар; Анальгин-УБФ; Анальгин-Ультра; Баралгин М

Метамфетамин, metamfetamine; амфетамин

Метараминол, metaraminol; α-адреностимулятор

Метахлорфенилпиперазин, m-chlorophenylpiperazine; стимулятор серотониновых рецепторов

Метахолин, methacholine chloride; диагностическое средство, М-холиностимулятор

Метиклотиазид, methyclothiazide; тиазидный диуретик

Метилдофа, methyldopa; гипотензивное средство, центральный α_2-адреностимулятор. Допанол; Допегит

Метиленовый синий, methylthioninium chloride; антисептик, краситель, диагностическое средство, антидот цианидов

Метилпиразол, 4-methylpyrazole; ингибитор алкогольдегидрогеназы, антидот метанола

Метилпреднизолон, methylprednisolone; глюкокортикоид. Адвантан; Депо-Медрол; Медрол; Метипред; Солу-Медрол

Метилсалицилат, methylsalicylate; НПВС для наружного применения

Метилтестостерон, methyltestosterone; андроген

Метилтиоурацил, methylthiouracil; антитиреоидное средство

Метилфенилат, methylphenidate; психостимулятор неамфетаминового ряда

Метилфенобарбитал, methylphenobarbital; противосудорожное средство, барбитурат

Метилэргобревин — см. Метилэргометрин

Метилэргометрин, methylergonovine; алкалоид спорыньи. Метилэргобревин

Метиндол — см. Индометацин

Метипранолол, metipranolol; β-адреноблокатор, средство для лечения глаукомы

Метипред — см. Метилпреднизолон

Метиприлон, methyprylon; снотворное средство

Метирозин, metirosine; ингибитор тирозингидроксилазы, ингибитор синтеза катехоламинов

Метисергид, methysergide; α-адреноблокатор, блокатор серотониновых рецепторов, алкалоид спорыньи

Метициллин, meticillin; антибиотик, пенициллин

Метогекситал, methohexital; барбитурат, средство для в/в анестезии. Бриетал

Меторджект — см. Метотрексат

Метокард — см. Метопролол

Метоклопрамид, metoclopramide; противорвотное средство. Метоклопрамид-Акри; Метоклопрамид-ФПО; Церукал

Метоклопрамид-Акри — см. Метоклопрамид

Метоклопрамид-ФПО — см. Метоклопрамид

Метоксамин, methoxamine; α-адреностимулятор

Метоксифлуран, methoxyflurane; ингаляционный анестетик

Метокурин, metocurine; недеполяризующий блокатор нервно-мышечного проведения, миорелаксант

Метолазон, metolazone; тиазидный диуретик

Метолол — см. Метопролол

Метопролол, metoprolol; β-адреноблокатор. Беталок; Беталок ЗОК; Вазокардин; Вазокардин ретард; Корвитол; Метокард; Метолол; Метопролол-Акри; Метопролол-ратиофарм; Эгилок; Эгилок ретард

Метопролол-Акри — см. Метопролол

Метопролол-ратиофарм — см. Метопролол

Метотрексат, methotrexate; противоопухолевое средство, антиметаболит. Веро-Метотрексат; Меторджект; Метотрексат Лахема; Метотрексат-ЛЭНС; Метотрексат-Тева; Метотрексат-Эбеве; Триксилем

Метотрексат Лахема — см. Метотрексат

Метотрексат-ЛЭНС — см. Метотрексат

Метотрексат-Тева — см. Метотрексат

Метотрексат-Эбеве — см. Метотрексат

Метрифонат, metrifonate; ингибитор АХЭ, антигельминтное средство, экспериментальное средство для лечения болезни Альцгеймера

Метрогил — см. Метронидазол

Метронидазол, metronidazole; антипротозойное, антибактериальное средство. Клион; Метрогил; Метронидазол-АКОС; Метронидазол-Альтфарм; Метронидазол Никомед; Метронида-

зол-Рос; Метронидазол-Русфар; Метронидазол-Тева; Метросептол; Розамет; Розекс; Трихопол; Флагил; Эфлоран

Метронидазол-АКОС — см. Метронидазол

Метронидазол-Альтфарм — см. Метронидазол

Метронидазол Никомед — см. Метронидазол

Метронидазол-Рос — см. Метронидазол

Метронидазол-Русфар — см. Метронидазол

Метронидазол-Тева — см. Метронидазол

Метросептол — см. Метронидазол

Метфогамма — см. Метформин

Метформин, metformin; пероральное сахароснижающее средство, бигуанид. Багомет; Глиформин; Глюкофаж; Метфогамма; Метформин-Рихтер; Сиофор; Форметин; Формин Плива

Метформин-Рихтер — см. Метформин

Мефенаминовая кислота — см. Мефенамовая кислота

Мефенамовая кислота, mefenamic acid; НПВС. Мефенаминовая кислота

Мефентермин, mephentermine; симпатомиметик

Мефлохин, mefloquine; противомалярийное средство. Лариам

Миакальцик — см. Кальцитонин

Миансерин, mianserin; антидепрессант. Леривон

Мибефрадил, mibefradil; антагонист кальция

Мивакурий, mivacurium; недеполяризующий блокатор нервно-мышечного проведения, миорелаксант

МИГ 400 — см. Ибупрофен

Миглитол, miglitol; пероральное сахароснижающее средство, ингибитор α-глюкозидаз

Мидазолам, midazolam; бензодиазепиновый транквилизатор. Дормикум; Флормидал

Мидрин — см. Изометептен/дихлоралфеназон/парацетамол

Мизопростол, misoprostol; синтетический аналог простагландина E_1. Миролют

Микардис — см. Телмисартан

Микобутин — см. Рифабутин

Микобутин-Росс — см. Рифабутин

Микозон — см. Миконазол

Микозорал — см. Кетоконазол

Микомакс — см. Флуконазол

Миконазол, miconazole; противогрибковое средство. Гинезол 7; Микозон

Микосист — см. Флуконазол

Микофлюкан — см. Флуконазол

Микроцин — см. Циперметрин

Милеран — см. Бусульфан

Милнаципран, milnacipran; антидепрессант, ингибитор транспорта норадреналина и серотонина. Иксел

Милринон, milrinone; инотропное средство, вазодилататор

Минирин — см. Десмопрессин

Миноксидил, minoxidil; вазодилататор, средство для лечения алопеции. Косилон; Регейн

Миноциклин, minocycline; антибиотик, тетрациклин

Миралекс — см. Прамипексол

Мирзатен — см. Миртазапин

Миролют — см. Мизопростол

Миртазапин, mirtazapine; тетрациклический антидепрессант. Мирзатен; Миртазонал

Миртазонал — см. Миртазапин

Митоксантрон, mitoxantrone; противоопухолевый антибиотик. Митоксантрон АВД; Митоксантрон-ЛЭНС; Онкотрон

Митоксантрон АВД — см. Митоксантрон

Митоксантрон-ЛЭНС — см. Митоксантрон

Митомицин, mitomycin; противоопухолевый антибиотик. Веро-Митомицин; Митомицин-С Киова; Мутамицин

Митомицин-С Киова — см. Митомицин

Митотакс — см. Паклитаксел

Мифегин — см. Мифепристон

Мифепристон, mifepristone; блокатор рецепторов прогестерона, блокатор рецепторов глюкокортикоидов, средство для прерывания беременности, пероральный контрацептив. Гинепристон; Мифегин

Модитен депо — см. Фторфеназин

Моклобемид, moclobemide; антидепрессант, ингибитор МАО А. Аурорикс

Моксогамма — см. Моксонидин

Моксонидин, moxonidine; гипотензивное средство, стимулятор центральных имидазолиновых рецепторов. Моксогамма; Физиотенз

Молграмостим, molgramostim; гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Лейкомакс

Молиндон, molindone; транквилизатор
Моноприл — см. Фозиноприл
Монтевизин — см. Тетризолин
Монтеплаза, monteplase; тромболитик
Морацизин, moracizine; антиаритмическое средство класса Ic. Этмозин
Морфин, morphine; наркотический анальгетик. Морфина гидрохлорид
Морфина гидрохлорид — см. Морфин
Москитол-детский карандаш — см. Диэтилтолуамид
Москитол-нежная защита — см. Праллетрин
Мочевина, urea; осмотическое средство, кератолитическое средство
Моэкс — см. Моэксиприл
Моэксиприл, moexipril; ингибитор АПФ. Моэкс
Мутамицин — см. Митомицин
Набилон, nabilone; противорвотное средство, алкалоид конопли посевной
Навобан — см. Трописетрон
Надолол, nadolol; β-адреноблокатор. Коргард
Назальный аэрозоль доктора Тайсса — см. Ксилометазолин
Називин — см. Оксиметазолин
Назол Адванс — см. Оксиметазолин
Назол — см. Оксиметазолин
Наклофен — см. Диклофенак
Наклофен ретард — см. Диклофенак
Налгезин форте — см. Напроксен
Налгезин — см. Напроксен
Налмефен, nalmefene; блокатор опиатных рецепторов, антидот наркотических анальгетиков
Налоксон, naloxone; блокатор опиатных рецепторов, антидот наркотических анальгетиков
Налорфин, nalorphine; блокатор опиатных рецепторов, антидот наркотических анальгетиков
Налтрексон ФВ — см. Налтрексон
Налтрексон, naltrexone; блокатор опиатных рецепторов, антидот наркотических анальгетиков. Антаксон; Вивитрол; Налтрексон ФВ
Напроксен, naproxen; НПВС. Налгезин; Налгезин форте; Напроксен-Акри; Напроксен-ICN; Санапрокс
Напроксен-Акри — см. Напроксен
Напроксен-ICN — см. Напроксен
Нарамиг — см. Наратриптан
Наратриптан, naratriptan; средство для лечения мигрени. Нарамиг
Наропин — см. Ропивакаин
Нателинид, nateglinide; пероральное сахароснижающее средство, меглитинид
Натрия бикарбонат — см. Бикарбонат натрия
Натрия гидрокарбонат — см. Бикарбонат натрия
Натрия гипохлорит, sodium hypochlorite; антисептик, дезинфицирующее средство
Натрия йодид — см. Йодид натрия
Натрия нитрит, sodium nitrite; нитрит, антидот цианидов
Натрия оксибутират — см. Оксибат натрия
Натрия пара-аминосалицилат — см. Аминосалициловая кислота
Натрия тиосульфат — см. Тиосульфат натрия
Натулан — см. Прокарбазин
Натурин-таблетка от комаров — см. Праллетрин
Нафазолин, naphazoline; α-адреностимулятор, местное сосудосуживающее средство. Нафтизин; Санорин
Нафтизин — см. Нафазолин
Нафциллин, nafcillin; антибиотик, пенициллин
Нацеф — см. Цефазолин
Небидо — см. Тестостерон
Невирапин, nevirapine; антиретровирусное средство, ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Вирамун
Нейпоген — см. Филграстим
Нейпомакс — см. Филграстим
Нейронтин — см. Габапентин
Некстрим Фаст — см. Аспирин
Нелфинавир, nelfinavir; антиретровирусное средство, ингибитор протеаз. Вирасепт
Немотан — см. Нимодипин
Неомицин, neomycin; антибиотик, аминогликозид
Нео-Пинамин — см. Тетраметрин
Неостигмин, neostigmine; ингибитор АХЭ, антидот блокаторов нервно-мышечного проведения. Прозерин; Прозерин-Дарница
Несопин — см. Оксиметазолин
Неурол — см. Алпразолам
Нефазолон, nefazodone; антидепрессант
Нивалин — см. Галантамин
Низорал — см. Кетоконазол
Никоретте — см. Никотин

Никотин, nicotine; N-холиностимулятор, средство для облегчения явлений никотиновой зависимости. Никоретте

Никотинамид, nicotinamide; витамин B_3 (PP)

Никотиновая кислота, nicotinic acid; витамин B_3 (PP). гиполипидемическое средство

Никс — см. Перметрин

Нимбекс — см. Цисатракурий

Нимодипин, nimodipine; антагонист кальция. Немотан; Нимотоп

Нимотоп — см. Нимодипин

Нитазоксанид, nitazoxanide; антипротозойное средство

Нитро — см. Нитроглицерин

Нитро Поль Инфуз — см. Нитроглицерин

Нитроглицерин, nitroglycerin; нитрат, вазодилататор. Депонит; Нитро; Нитро Поль Инфуз; Нитроглицерин Никомед; Нитрокор; Нитроминт; Нитронг форте; Нитроспрей; Перлинганит; Тринитролонг

Нитроглицерин Никомед — см. Нитроглицерин

Нитрокор — см. Нитроглицерин

Нитроминт — см. Нитроглицерин

Нитронг форте — см. Нитроглицерин

Нитропруссид натрия, sodium nitroprusside; вазодилататор

Нитроспрей — см. Нитроглицерин

Нитрофурантоин, nitrofurantoin; антимикробное средство, производное нитрофурана. Фурадонин

Ниттифор — см. Перметрин

Нифедипин, nifedipine; антагонист кальция. Адалат; Веро-Нифедипин; Кальцигард; Кальцигард ретард; Кордафен; Кордафлекс; Кордафлекс РД; Кордипин; Кордипин ретард; Кордипин XL; Коринфар; Коринфар ретард; Коринфар УНО; Нифелипин-МИК; Нифелипин-Н.С.; Нифедипин-ФПО; Нифедипин-Х-ратиофарм; Нифекард; Нифекард ХЛ; Нифелат; Осмо-Адалат; Фенигидин

Нифедипин-МИК — см. Нифедипин

Нифедипин-Н.С. — см. Нифедипин

Нифедипин-ФПО — см. Нифедипин

Нифедипин-Х-ратиофарм — см. Нифедипин

Нифекард — см. Нифедипин

Нифекард ХЛ — см. Нифедипин

Нифелат — см. Нифедипин

Новокаин — см. Прокаин

Новокаин-АКОС — см. Прокаин

Новокаинамид — см. Прокаинамид

Новокаинамид-Ферейн — см. Прокаинамид

НовоНорм — см. Репаглинид

НовоРапид Пенфилл — см. Аспарт-инсулин

НовоРапид ФлексПен — см. Аспарт-инсулин

НовоСэвен — см. Эптаког альфа

Нокспрей — см. Оксиметазолин

Нолицин — см. Норфлоксацин

Норадреналин, norepinephrine; α-адреностимулятор

Норбактин — см. Норфлоксацин

Норваск — см. Амлодипин

Норколут — см. Норэтистерон

Норкурон — см. Векуроний

Нормазе — см. Лактулоза

Нормазидол — см. Пирлиндол

Нормакс — см. Норфлоксацин

Нормодипин — см. Амлодипин

Норсульфазол — см. Сульфатиазол

Нортриптилин, nortriptyline; трициклический антидепрессант

Норфацин — см. Норфлоксацин

Норфлоксацин, norfloxacin; антимикробное средство, фторхинолон. Локсон-400; Нолицин; Норбактин; Нормакс; Норфацин

Норэтистерон, norethisterone; гормональное средство, прогестаген. Норколут

Носкапин, noscapine; противокашлевое средство, алкалоид опия

Нурофен — см. Ибупрофен

Нурофен для детей — см. Ибупрофен

Нурофен УльтраКап — см. Ибупрофен

Нурофен форте — см. Ибупрофен

Обзидан — см. Пропранолол

Оксалиплатин, oxaliplatin; противоопухолевое алкилирующее средство. Оксалиплатин Лахема; Оксалиплатин медак; Оксалиплатин-Эбеве; Оксатера; Экзорум; Элоксатин

Оксалиплатин Лахема — см. Оксалиплатин

Оксалиплатин медак — см. Оксалиплатин

Оксалиплатин-Эбеве — см. Оксалиплатин

Оксатера — см. Оксалиплатин

Оксибат натрия, sodium oxybate; средство для в/в анестезии. Натрия оксибутират

Оксикодон, oxycodone; наркотический анальгетик

Оксиметазолин, oxymetazoline; α-адреностимулятор, местное сосудосуживающее средство. 4-Вэй; Називин; Назол; Назол Адванс; Несопин; Ноксирей

Окситоцин, oxytocin; гормон, средство для родовозбуждения. Окситоцин-МЭЗ; Окистоцин синтетический

Окситоцин-МЭЗ — см. Окситоцин

Окистоцин синтетический — см. Окситоцин

Окскарбазепин, oxcarbazepine; противосудорожное средство. Трилептал

Оксодолин — см. Хлорталидон

Оксипренолол, oxprenolol; β-адреноблокатор

Октагам — см. Иммуноглобулин для в/в введения

Октилия — см. Тетризолин

Октреотид, octreotide acetate; аналог соматостатина. Октреотид-депо; Сандостатин; Сандостатин Лар

Октреотид-депо — см. Октреотид

Окумед — см. Тимолол

Окумол — см. Тимолол

Окупрес-Е — см. Тимолол

Окурил — см. Тимолол

Оланзапин, olanzapine; нейролептик, блокатор серотониновых рецепторов. Зипрекса; Зипрекса Зидис

Омез — см. Омепразол

Омелар кардио — см. Амлодипин

Омепразол, omeprazole; ингибитор H^+,K^+-АТФазы, блокатор секреции соляной кислоты в желудке, антацидное средство. Веро-Омепразол; Гастрозол; Лосек; Лосек МАПС; Омез; Омепразол-АКОС; Омепразол-Акри; Омепразол-Веро; Омепразол-Н.С.; Омепразол-Олайне; Омепразол-Рихтер; Омепразол Сандоз; Омепразол-ФПО; Омизак; Омитокс; Оцид; Промез; Ромесек; Улкозол; Ультоп; Хелицид

Омепразол-АКОС — см. Омепразол

Омепразол-Акри — см. Омепразол

Омепразол-Веро — см. Омепразол

Омепразол-Н.С. — см. Омепразол

Омепразол-Олайне — см. Омепразол

Омепразол-Рихтер — см. Омепразол

Омепразол Сандоз — см. Омепразол

Омепразол-ФПО — см. Омепразол

Омизак — см. Омепразол

Омитокс — см. Омепразол

Омнадрен 250 — см. Тестостерон

Ондансетрон, ondansetron; блокатор серотониновых рецепторов, противорвотное средство. Веро-Ондансетрон; Зофран; Латран; Ондансетрон-Альтфарм; Ондансетрон-ЛЭНС; Ондансетрон-Ферейн; Ондансетрона гидрохлорид дигидрат-Веро; Сетронон; Эмесет; Эметрон

Ондансетрон-Альтфарм — см. Ондансетрон

Ондансетрон-ЛЭНС — см. Ондансетрон

Ондансетрон-Ферейн — см. Ондансетрон

Ондансетрона гидрохлорид дигидрат-Веро — см. Ондансетрон

Онкотрон — см. Митоксантрон

Операзон — см. Цефоперазон

Опий, opium; наркотический анальгетик, антидиарейное средство

Органоспорин — см. Циклоспорин

Орлистат, orlistat; ингибитор кишечной липазы. Ксеникал; Орсотен

Ормидол — см. Атенолол

Ороназол — см. Кетоконазол

Орсотен — см. Орлистат

Ортофен — см. Диклофенак

Орфенадрин, orphenadrine; центральный миорелаксант, М-холиноблокатор, антипаркинсоническое средство

Орципреналин, orciprenaline; β_2-адреностимулятор, бронходилататор

Осмо-Адалат — см. Нифедипин

Оспамокс — см. Амоксициллин

Оспексин — см. Цефалексин

Остеокеа — см. Холекальциферол

Остеотриол — см. Кальцитриол

Отривин — см. Ксилометазолин

Офло — см. Офлоксацин

Офлоксацин, ofloxacin; антимикробное средство, фторхинолон. Веро-Офлоксацин; Заноцин; Заноцин ОД; Зофлокс; Офло; Офлоксацин-АКОС; Офлоксацин-Промед; Офлоксацин-ФПО; Офлоксин; Офлоцид; Офлоцид форте; Таривид; Тарифериd; Тарицин; Унифлокс; Флоксал

Офлоксацин-АКОС — см. Офлоксацин

Офлоксацин-Промед — см. Офлоксацин

Офлоксацин-ФПО — см. Офлоксацин

Офлоксин — см. Офлоксацин

Офлоцид — см. Офлоксацин

Офлоцид форте — см. Офлоксацин

Офтаквикс — см. Левофлоксацин

Офтан Дексаметазон — см. Дексаметазон

Офтан Дипивефрин — см. Дипивефрин

Офтан Тимолол — см. Тимолол

Офф! Крем — см. Диэтилтолуамид

Офф! Экстрим — см. Диэтилтолуамид

Ошид — см. Омепразол
Павулон — см. Панкуроний
Паклитаксел, paclitaxel; противоопухолевое средство, растительный алкалоид. Абитаксел; Интаксел; Митотакс; Паклитаксел-ЛЭНС; Паклитаксел-Тева; Паклитаксел-Филаксис; Паклитаксел-Эбеве; Паксен; Таксакад; Таксол
Паклитаксел-ЛЭНС — см. Паклитаксел
Паклитаксел-Тева — см. Паклитаксел
Паклитаксел-Филаксис — см. Паклитаксел
Паклитаксел-Эбеве — см. Паклитаксел
Паксен — см. Паклитаксел
Паксил — см. Пароксетин
Памидронат медак — см. Памидронат натрия
Памидронат натрия, pamidronic acid, disodium salt; средство для лечения гиперкальциемии, дифосфонат. Аредиа; Памидронат медак; Помегара
Панадол — см. Парацетамол
Панимун Биорал — см. Циклоспорин
Панклав — см. Амоксициллин/клавуланат
Панкуроний, pancuronium bromide; недеполяризующий блокатор нервно-мышечного проведения, миорелаксант. Павулон
Пантотенат кальция, calcium pantothenate; витамин B_5. Кальция пантотенат
Папаверин, papaverine; спазмолитик, вазодилататор. Папаверина гидрохлорид
Папаверина гидрохлорид — см. Папаверин
Папаин, papain; ферментный препарат
Паразидоз — см. Фенотрин
Паральдегид, paraldehyde; снотворное, противосудорожное средство
Параплатин — см. Карбоплатин
Парацетамол, paracetamol; ненаркотический анальгетик. Детский Панадол; Калпол; Панадол; Парацетамол-АКОС; Парацетамол-Альтфарм; Парацетамол МС; Парацетамол-ратиофарм; Парацетамол-УБФ; Парацетамол-Хемофарм; Стримол; Флютабс; Цефекон Д; Эффералган
Парацетамол-АКОС — см. Парацетамол
Парацетамол-Альтфарм — см. Парацетамол
Парацетамол МС — см. Парацетамол
Парацетамол-ратиофарм — см. Парацетамол
Парацетамол-УБФ — см. Парацетамол
Парацетамол-Хемофарм — см. Парацетамол
Паргилин, pargyline; антидепрессант, ингибитор МАО
Парлазин — см. Цетиризин
Пароксетин, paroxetine; антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина. Адепресс; Актапароксетин; Паксил; Плизил; Рексетин; Сиректилл
Паромомицин, paromomycin; антибиотик, аминогликозид, антипротозойное средство
ПАСК — см. Аминосалициловая кислота
ПАСК-Акри — см. Аминосалициловая кислота
ПАС натрия — см. Аминосалициловая кислота
ПАС-Фатол Н — см. Аминосалициловая кислота
Пемолин, pemoline; психостимулятор неамфетаминового ряда
Пенбутолол, penbutolol; β-адреноблокатор
Пенестер — см. Финастерид
Пеницилламин, penicillamine; антидот меди и свинца, комплексобразующее средство. Купренил
Пентаглобин — см. Иммуноглобулин для в/в введения
Пентагон 25% к.э. — см. Циперметрин
Пентагон-Фумигатор — см. Праллетрин
Пентазоцин, pentazocine; наркотический анальгетик. Фортрал
Пентамидин, pentamidine; антипротозойное средство
Пентаса — см. Месалазин
Пентетразол, pentylenetetrazol; аналептик
Пентобарбитал, pentobarbital; снотворное средство, барбитурат
Пентостатин, pentostatin; противоопухолевое средство, антиметаболит
Перборат натрия, sodium perborate; антисептик
Пергексилин, perhexiline; вазодилататор
Перголид, pergolide; алкалоид спорыньи, стимулятор дофаминовых рецепторов, антипаркинсоническое средство
Перекиси водорода раствор — см. Перекись водорода
Перекись водорода, hydrogen peroxide; антисептик, окислитель, средство для отбеливания кожи. Гидроперит; Перекиси водорода раствор
Перитол — см. Ципрогептадин
Перлинганит — см. Нитроглицерин

Перметрин, permethrin; инсектицид, пиретроид III поколения. Веда-2; Канон Плюс; Медифокс; Никс; Нитгифор

Персантин — см. Дипиридамол

Перфеназин, perphenazine; нейролептик, производное фенотиазина. Этаперазин

Перхотал — см. Кетоконазол

Пизотифен, pizotifen; средство для лечения мигрени

Пиколинат хрома, chromium picolinate; средство для похудания

Пилогель — см. Пилокарпин

Пилокарпин, pilocarpine; М-холиностимулятор. Пилогель; Пилокарпин-лонг; Пилокарпин с метилцеллюлозой; Пилокарпина гидрохлорид

Пилокарпин-лонг — см. Пилокарпин

Пилокарпин с метилцеллюлозой — см. Пилокарпин

Пилокарпина гидрохлорид — см. Пилокарпин

Пимозид, pimozide; нейролептик, блокатор дофаминовых рецепторов

Пиндолол, pindolol; β-адреноблокатор. Вискен

Пиоглар — см. Пиоглитазон

Пиоглитазон, pioglitazone; пероральное сахароснижающее средство, производное тиазолидиндиона. Актос; Пиоглар

Пиперазин, piperazine; антигельминтное средство. Пиперазина адипинат

Пиперазина адипинат — см. Пиперазин

Пиперонила бутоксид, piperonyl butoxide; антипаразитарное средство для наружного применения

Пипольфен — см. Прометазин

Пиразидол — см. Пирлиндол

Пиразинамид, pyrazinamide; противотуберкулезное средство. Пиразинамид-Акри; Пирафат

Пиразинамид-Акри — см. Пиразинамид

Пирамил — см. Рамиприл

Пирафат — см. Пиразинамид

Пиридоксин, pyridoxine; витамин B_6, антидот изониазида. Пиридоксина гидрохлорид

Пиридоксина гидрохлорид — см. Пиридоксин

Пиридостигмин, pyridostigmine; ингибитор АХЭ. Калимин 60 Н

Пириметамин, pyrimethamine; антипротозойное средство

Пирлиндол, pirlindole; антидепрессант, ингибитор МАО. Нормазидол; Пиразидол

Пирокс — см. Пироксикам

Пироксикам, piroxicam; НПВС. Пирокс; Пироксикам 20 Стада международный; Пироксикам-Акри; Пироксикам-Альтфарм; Пироксикам-Верте; Пироксикам-Йенафарм; Пироксикам-ратиофарм; Пироксикам-Тева; Финалгель; Эразон

Пироксикам 20 Стада международный — см. Пироксикам

Пироксикам-Акри — см. Пироксикам

Пироксикам-Альтфарм — см. Пироксикам

Пироксикам-Верте — см. Пироксикам

Пироксикам-Йенафарм — см. Пироксикам

Пироксикам-ратиофарм — см. Пироксикам

Пироксикам-Тева — см. Пироксикам

Плавикс — см. Клопидогрель

Плазбумин 20 — см. Альбумин

Плаквенил — см. Гидроксихлорохин

Платамин — см. Цисплатин

Платидиам — см. Цисплатин

Платинол — см. Цисплатин

Плизил — см. Пароксетин

Пликамицин, plicamycin; противоопухолевый антибиотик, средство для лечения гиперкальциемии

Повидон-йод, povidone-iodine; антисептик. Аквазан; Бетадин; Бетадине; Вокадин; Йодоксид

Подофиллин, podophyllum; кератолитическое средство

Подофиллотоксин, podophyllotoxin; прижигающее средство, противоопухолевое средство для наружного применения. Кондилин

Полимиксин В, polymyxin B; антибиотик, полипептид

Полистиролсульфонат натрия, polystyrene sulfonate; катионообменная смола, средство для лечения гиперкалиемии

Политиазид, polythiazide; тиазидный диуретик

Полиферoза, polyferose; препарат железа

Полиэтиленгликоль/электролиты, polyethylene glycol/electrolyte solution; комбинированное слабительное. Фортранс

Помегара — см. Памидронат натрия

Портал — см. Флуоксетин

Порталак — см. Лактулоза

Пофол — см. Пропофол

Празозин, prazosin; α-адреноблокатор

Практолол, practolol; β-адреноблокатор
Пралидоксим, pralidoxime iodide; реактиватор АХЭ, антидот фосфорорганических веществ
Праллетрин, prallethrin; инсектицид, пиретроид IV поколения. Глорус-Ликвид; ДИК-Эффект-2; Москитол-нежная защита; Натурин-таблетка от комаров; Пентагон-Фумигатор; Раптор ликвид
Прам — см. Циталопрам
Прамипексол, pramipexole; стимулятор дофаминовых рецепторов, антипаркинсоническое средство. Мирапекс
Преднизол — см. Преднизолон
Преднизолон, prednisolone; глюкокортикоид. Медопред; Преднизол; Преднизолон-АКОС; Преднизолон Никомед; Преднизолоновая мазь
Преднизолон-АКОС — см. Преднизолон
Преднизолон Никомед — см. Преднизолон
Преднизолоновая мазь — см. Преднизолон
Преднизон, prednisone; глюкокортикоид
Презартан — см. Лосартан
Пресайнекс — см. Десмопрессин
Прилокаин, prilocaine; местный анестетик
Примахин, primaquine phosphate; противомалярийное средство
Примидон, primidone; противосудорожное средство, барбитурат. Гексамидин
Принорм — см. Атенолол
Пробенецид, probenecid; средство, замедляющее выведение пенициллинов, гипоурикемическое средство
Провирсан — см. Ацикловир
Прогабид, progabide; агонист ГАМК, средство для лечения гиперкинезов
Прогестерон, progesterone; гормональное средство, прогестин. Крайнон; Прожестожель; Утрожестан
Прогинова — см. Эстрадиол
Програф — см. Такролимус
Прогуанил, proguanil; противомалярийное средство
Прогуанил/хлорохин, proguanil/chloroquine; комбинированное противомалярийное средство
Продеп — см. Флуоксетин
Прожестожель — см. Прогестерон
Прозак — см. Флуоксетин
Прозерин — см. Неостигмин
Прозерин-Дарница — см. Неостигмин
Прокаин, procaine; местный анестетик. Новокаин; Новокаин-АКОС
Прокаинамид, procainamide; антиаритмическое средство класса Ia. Новокаинамид; Новокаинамид-Ферейн
Прокаинбензилпенициллин, penicillin G procaine; антибиотик, пенициллин
Проканазол — см. Флуконазол
Прокарбазин, procarbazine; противоопухолевое средство. Натулан
Проксиметакаин, proxymetacaine hydrochloride; местный анестетик. Алкаин
Промазин, promazine; нейролептик, производное фенотиазина, противорвотное средство. Пропазин
Промез — см. Омепразол
Прометазин, promethazine; H_1-блокатор, противорвотное средство, производное фенотиазина. Пипольфен
Пропазин — см. Промазин
Пропанорм — см. Пропафенон
Пропараканн, proparacaine; местный анестетик, офтальмологическое средство
Пропафенон, propafenone; антиаритмическое средство класса Ic. Пропанорм; Ритмонорм
Пропентофиллин, propentofylline; вазодилататор, ингибитор обратного захвата аденозина
Пропилгекседрин, propylhexedrine; симпатомиметик
Пропиленгликоль, propylene glycol; кератолитическое средство
Пропилтиоурацил, propylthiouracil; антитиреоидное средство, тионамид. Пропицил
Пропицил — см. Пропилтиоурацил
Пропофол, propofol; средство для в/в анестезии. Диприван; Пофол; Пропофол 1% Фрезениус; Пропофол-Липуро; Рекофол
Пропофол 1% Фрезениус — см. Пропофол
Пропофол-Липуро — см. Пропофол
Пропранолол, propranolol; β-адреноблокатор. Анаприлин; Веро-Анаприлин; Обзидан
Проскар — см. Финастерид
Простерид — см. Финастерид
Просульпин — см. Сульпирид
Протамина сульфат, protamine sulfate; антидот гепарина
Протафан НМ — см. Инсулин NPH человеческий
Протафан НМ пенфилл — см. Инсулин NPH человеческий

Противоботулиническая сыворотка типов A, B, botulinic antitoxin bivalent AB; иммунная антитоксическая сыворотка, лошадиная

Противоботулиническая сыворотка типов A, B, E, botulinic antitoxin trivalent ABE; иммунная антитоксическая сыворотка, лошадиная

Противостолбнячная сыворотка, tetanus antitoxin; иммунная антитоксическая сыворотка. Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная жидкая

Протриптилин, protriptyline; трициклический антидепрессант

Профлузак — см. Флуоксетин

Прохлорперазин, prochlorperazine; нейролептик, производное фенотиазина, противорвотное средство

Проципро — см. Ципрофлоксацин

Псевдоэфедрин, pseudoephedrine; симпатомиметик

Псорален, psoralen; фотосенсибилизирующее средство

Пури-нетол — см. Меркаптопурин

Равел СР — см. Индапамид

Раклоприд, raclopride; нейролептик, бензамид

Ралоксифен, raloxifene; антиэстроген

Рамиприл, ramipril; ингибитор АПФ. Амприлан; Пирамил; Тритаце; Хартил

Ранисан — см. Ранитидин

Ранитидин, ranitidine; H_2-блокатор. Ацилок; Гистак; Зантак; Ранисан; Ранитидин-АКОС; Ранитидин-Акри; Ранитидин-Олайне; Ранитидин-Ферейн; Ранитидин филм; Ранитин; Ульран

Ранитидин-АКОС — см. Ранитидин

Ранитидин-Акри — см. Ранитидин

Ранитидин-Олайне — см. Ранитидин

Ранитидин-Ферейн — см. Ранитидин

Ранитидин филм — см. Ранитидин

Ранитин — см. Ранитидин

Ранклав — см. Амоксициллин/клавуланат

Раптен рапид — см. Диклофенак

Раптор ликвид — см. Праллетрин

Раптор-спираль — см. Аллетрин

Растоцин — см. Доксорубицин

Реальдирон — см. Интерферон α

Реаферон-ЕС — см. Интерферон α

Ребетол — см. Рибавирин

Ребоксетин, reboxetine; антидепрессант

Регейн — см. Миноксидил

Резерпин, reserpine; симпатолитик, алкалоид раувольфии

Рейд Макс пена против тараканов и муравьев — см. Дельтаметрин

Рекофол — см. Пропофол

Рексетин — см. Пароксетин

Релаксон — см. Зопиклон

Реланиум — см. Диазепам

Релиум — см. Диазепам

Релпакс — см. Элетриптан

Реминил — см. Галантамин

Ремифентанил, remifentanil; наркотический аналгетик

Ремоксиприд, remoxipride; нейролептик

Рензаприд, renzapride; стимулятор серотониновых рецепторов, прокинетическое средство

Ренирил — см. Эналаприл

Ренитек — см. Эналаприл

Репаглинид, repaglinide; пероральное сахароснижающее средство, производное бензойной кислоты. НовоНорм

Ретапрес — см. Индапамид

Ретеплаза, reteplase; тромболитик

Ретиноевая мазь — см. Изотретиноин

Ретинол, retinyl palmitate; витамин А. Видестим; Витамин А; Ретинола ацетат; Ретинола пальмитат

Ретинола ацетат — см. Ретинол

Ретинола пальмитат — см. Ретинол

Рибавин — см. Рибавирин

Рибавирин, ribavirin; противовирусное средство. Арвирон; Веро-Рибавирин; Виразол; Ребетол; Рибавин; Рибавирин-Био; Рибавирин-Верте; Рибавирин Медуна; Рибавирин-ФПО; Рибамидил; Рибапег; Триворин

Рибавирин-Био — см. Рибавирин

Рибавирин-Верте — см. Рибавирин

Рибавирин Медуна — см. Рибавирин

Рибавирин-ФПО — см. Рибавирин

Рибамидил — см. Рибавирин

Рибапег — см. Рибавирин

Рибофлавин, riboflavin; витамин B_2. Рибофлавина мононуклеотид

Рибофлавина мононуклеотид — см. Рибофлавин

Ривастигмин, rivastigmine; ингибитор АХЭ, средство для лечения болезни Альцгеймера. Экселон

Ризатриптан, rizatriptan; средство для лечения мигрени

Рилептид — см. Рисперидон

Рилменидин, rilmenidine; гипотензивное средство, стимулятор центральных имидазолиновых рецепторов. Альбарел

Гилузол, riluzole; средство для лечения бокового амиотрофического склероза
Рингера с лактатом раствор, Ringer lactated solution; инфузионный раствор
Ринонорм — см. Ксилометазолин
Ринорус — см. Ксилометазолин
Риностоп — см. Ксилометазолин
Ринофлуимуцил — см. Ацетилцистеин
Рисдонал — см. Рисперидон
Риспаксол — см. Рисперидон
Рисперидон, risperidone; нейролептик, производное бензизоксазола, блокатор дофаминовых и серотониновых рецепторов. Рилептид; Рисдонал; Риспаксол; Рисполепт; Рисполепт Квиклет; Рисполепт Конста; Риссет; Сперидан; Торендо; Торендо Ку-таб
Рисполепт — см. Рисперидон
Рисполепт Квиклет — см. Рисперидон
Рисполепт Конста — см. Рисперидон
Риссет — см. Рисперидон
Ритансерин, ritanserin; антидепрессант, блокатор серотониновых рецепторов
Ритмонорм — см. Пропафенон
Ритодрин, ritodrine; β_2-адреностимулятор, токолитическое средство
Ритонавир, ritonavir; антиретровирусное средство, ингибитор протеаз
Рифабутин, rifabutin; антибиотик, рифамицин, противотуберкулезное средство. Микобутин; Микобутин-Росс; Рифабутин-Ферейн
Рифабутин-Ферейн — см. Рифабутин
Рифампицин, rifampicin; антибиотик, рифамицин, противотуберкулезное средство. Рифампицин-М.Дж.; Рифампицин-Ферейн; Р-цин; Эремфат
Рифампицин-М.Дж. — см. Рифампицин
Рифампицин-Ферейн — см. Рифампицин
Рифапентин, rifapentine; антибиотик, рифамицин
Роаккутан — см. Изотретиноин
Рогипнол — см. Флунитразепам
Розамет — см. Метронидазол
Розекс — см. Метронидазол
Розиглитазон, rosiglitazone; пероральное сахароснижающее средство, производное тиазолидиндиона
Рокальтрол — см. Кальцитриол
Рокуроний, rocuronium bromide, недеполяризующий блокатор нервно-мышечного проведения, миорелаксант. Эсмерон
Ромесек — см. Омепразол
Ромфалак — см. Лактулоза
Ропивакаин, ropivicaine; местный анестетик. Наропин
Ропинирол, ropinirole; антипаркинсоническое средство
Росинсулин Р — см. Инсулин короткого действия человеческий
Росинсулин С — см. Инсулин NPH человеческий
Рофекоксиб, rofecoxib; НПВС, ингибитор циклооксигеназы-2
Роферон-А — см. Интерферон α
Рубида — см. Идарубицин
Р-цин — см. Рифампицин
Саквинавир, saquinavir; антиретровирусное средство, ингибитор протеаз. Инвираза; Фортоваза
Саламол — см. Сальбутамол
Саламол Легкое Дыхание — см. Сальбутамол
Саламол Эко — см. Сальбутамол
Саламол Эко Легкое Дыхание — см. Сальбутамол
Салицилат магния, salicylic acid, magnesium salt; НПВС
Салицилат натрия, salicylic acid, sodium salt; НПВС
Салициловая кислота, salicylic acid; антисептик, раздражающее, кератолитическое средство. Салициловая мазь
Салициловая мазь — см. Салициловая кислота
Салофальк — см. Месалазин
Сальбутамол, salbutamol; β_2-адреностимулятор, бронходилататор. Асталин; Вентолин; Вентолин Легкое Дыхание; Вентолин Небулы; Саламол; Саламол Легкое Дыхание; Саламол Эко; Саламол Эко Легкое Дыхание; Сальгим; Сальтос
Сальгим — см. Сальбутамол
Сальтос — см. Сальбутамол
Санапрокс — см. Напроксен
Санвал — см. Золпидем
Сандиммун — см. Циклоспорин
Сандиммун-Неорал — см. Циклоспорин
Сандостатин — см. Октреотид
Сандостатин Лар — см. Октреотид
Санорин — см. Нафазолин
Саротен ретард — см. Амитриптилин
Сафоцид — см. Флуконазол
Свечи с глицерином — см. Глицерин
Себозол — см. Кетоконазол
Севоран — см. Севофлуран
Севофлуран, sevoflurane; ингаляционный анестетик. Севоран

Седакорон — см. Амиодарон
Седалит — см. Лития карбонат
Седуксен — см. Диазепам
Секбутабарбитал, secbutabarbital; снотворное средство, барбитурат
Секобарбитал, secobarbital; снотворное средство, барбитурат
Селегилин, selegiline; ингибитор МАО В, антипаркинсоническое средство. Юмекс
Селена сульфид, selenium sulfide; антисеборейное средство, антисептик. Сульсена
Семустин, semustine; противоопухолевое алкилирующее средство, производное нитрозомочевины
Сенна, senna; слабительное
Сенорм — см. Галоперидол
Сердолект — см. Сертиндол
Серебра нитрат, silver nitrate; антисептик, прижигающее средство. Ляписный карандаш
Серената — см. Сертралин
Серлифт — см. Сертралин
Сероквель — см. Кветиапин
Сертиндол, sertindole; нейролептик. Сердолект
Сертралин, sertraline; антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина. Асентра; Депрефолт; Золофт; Серената; Серлифт; Стимулотон; Торин
Сетронон — см. Ондансетрон
Сиалис — см. Тадалафил
Сибазон — см. Диазепам
Сибутрамин, sibutramine; ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина. Голдлайн; Линдакса; Меридиа
Силибинин, silibinin; гепатопротектор. Карсил; Легалон 140; Легалон 70; Силимар
Силимар — см. Силибинин
Симбалта — см. Дулоксетин
Синоприл — см. Лизиноприл
Синтомицин — см. Хлорамфеникол
Синтомицина линимент — см. Хлорамфеникол
Сиозам — см. Циталопрам
Сиофор — см. Метформин
Сирдалуд — см. Тизанидин
Сирдалуд МР — см. Тизанидин
Сиректил — см. Пароксетин
Ситаглиптин, sitagliptin; сахаропонижающее средство, ингибитор дипептидилпептидазы-4. Янувия
Сифлокс — см. Ципрофлоксацин
Сиэль — см. Дименгидринат
Скополамин, scopolamine; М-холиноблокатор
Снуп — см. Ксилометазолин
Солиан — см. Амисульприд
Солпафлекс — см. Ибупрофен
Солу-Медрол — см. Метилпреднизолон
Сомнол — см. Зопиклон
Сонапакс — см. Тиоридазин
Сорбитол, sorbitol; осмотическое средство, слабительное, заменитель сахара
Сотагексал — см. Соталол
Соталекс — см. Соталол
Соталол, sotalol; антиаритмическое средство класса III, β-адреноблокатор. Сотагексал; Соталекс
Сперидан — см. Рисперидон
Спиронолактон, spironolactone; калийсберегающий диуретик. Веро-Спиронолактон; Верошпилактон; Верошпирон
Ставудин, stavudine; антиретровирусное средство, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Актастав; Зерит; Стаг
Стаг — см. Ставудин
Стамло — см. Амлодипин
Стамло М — см. Амлодипин
Стибоглюконат натрия, sodium stibogluconate; антипротозойное средство
Стимулотон — см. Сертралин
Стокрин — см. Эфавиренз
Стрептаза — см. Стрептокиназа
Стрептозоцин, streptozocin; противоопухолевое алкилирующее средство
Стрептокиназа, streptokinase; тромболитик. Кабикиназа; Стрептаза
Стрептомицин, streptomycin; антибиотик, аминогликозид. Стрептомицин-КМП; Стрептомицина сульфат
Стрептомицин-КМП — см. Стрептомицин
Стрептомицина сульфат — см. Стрептомицин
Стрептоцид — см. Сульфаниламид
Стрептоцид белый — см. Сульфаниламид
Стрептоцид растворимый — см. Сульфаниламид
Стримол — см. Парацетамол
Строфантин-Г — см. Уабаин
Строфантин-К — см. Уабаин
Стугезин — см. Циннаризин
Стугерон — см. Циннаризин
Сукральфат, sucralfate; антацидное средство. Вентер; Сукрат

Сукрат — см. Сукральфат
Суксаметония хлорид, suxamethonium chloride; деполяризующий блокатор нервно-мышечного проведения, миорелаксант. Дитилин; Листенон
Сукцимер, succimer; антидот свинца, комплексообразующее средство
Сулиндак, sulindac; НПВС
Сульпирид, sulpiride; нейролептик. Бетамакс; Просульпин; Эглонил
Сульсена — см. Селена сульфид
Сульфадиазин, sulfadiazine; антимикробное средство, сульфаниламид
Сульфадиазин серебра, sulfadiazine, silver salt; антимикробное средство для наружного применения. Дермазин; Сульфаргин
Сульфадоксин/пириметамин, sulfadoxine/pyrimethamine; комбинированное противомалярийное средство. Фансидар
Сульфаметоксазол, sulfamethoxazole; антимикробное средство, сульфаниламид
Сульфаниламид, sulfanilamide; противогрибковое средство, сульфаниламид. Стрептоцид; Стрептоцид белый; Стрептоцид растворимый
Сульфапиридин, sulfapyridine; антимикробное средство, сульфаниламид
Сульфаргин — см. Сульфадиазин серебра
Сульфасалазин, sulfasalazine; антимикробное, противовоспалительное средство, производное 5-аминосалициловой кислоты. Сульфасалазин-ЕН
Сульфасалазин-ЕН — см. Сульфасалазин
Сульфатиазол, sulfathiazole; антимикробное средство, сульфаниламид. Норсульфазол
Сульфафуразол, sulfafurazole; антимикробное средство, сульфаниламид
Сульфацетамид, sulfacetamide, sodium salt; антимикробное средство, сульфаниламид, офтальмологическое средство. Сульфацил натрия; Сульфацил-натрия; Сульфацил натрия буфус; Сульфацил натрия-ДИА
Сульфацил натрия — см. Сульфацетамид
Сульфацил-натрия — см. Сульфацетамид
Сульфацил натрия буфус — см. Сульфацетамид
Сульфацил натрия-ДИА — см. Сульфацетамид
Сумазид — см. Азитромицин
Сумамед — см. Азитромицин
Сумамед форте — см. Азитромицин
Сумамецин — см. Азитромицин
Сумамигрен — см. Суматриптан
Сумамокс — см. Азитромицин
Суматриптан, sumatriptan; средство для лечения мигрени. Амигренин; Имигран; Сумамигрен; Тримигрен
Суметролим — см. Триметоприм/сульфаметоксазол
Суприма-НОЗ — см. Ксилометазолин
Сустанон-250 — см. Тестостерон
Сыворотка поливалентная против яда змей подсемейства ямкоголовых, antivenin polyvalent, crotalidae; иммунная противоядная сыворотка
Сыворотка против яда аспидовых змей, antivenin, coral snake antivenom; иммунная противоядная сыворотка
Сыворотка против яда бородавчаток, antivenin, stonefish; иммунная противоядная сыворотка
Сыворотка против яда воронкового паука, antivenin, atrax robustus spider; иммунная противоядная сыворотка
Сыворотка против яда гусеницы Lonomia olbiqua, antilonomic serum; иммунная противоядная сыворотка
Сыворотка против яда морской змеи, antivenin monovalent sea snake; иммунная противоядная сыворотка
Сыворотка против яда морской осы, antivenin, Box jellyfish; иммунная противоядная сыворотка
Сыворотка против яда паука черная вдова, antivenin, black widow spider; иммунная противоядная сыворотка
Сыворотка против яда скорпиона Centruroides exilicauda, antivenin, Centruroides exilicauda; иммунная противоядная сыворотка
Сыворотка против яда скорпионов рода Centruroides, antivenin, Centruroides spp.; иммунная противоядная сыворотка
Сыворотка против яда тигровой змеи, antivenin, tiger snake; иммунная противоядная сыворотка
Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная жидкая — см. Противостолбнячная сыворотка
Табекс — см. Цитизин
Таваник — см. Левофлоксацин
Тавегил — см. Клемастин
Тадалафил, tadalafil; ингибитор фосфодиэстеразы типа 5, средство для лечения импотенции. Сиалис

Такрин, tacrine; ингибитор АХЭ
Такролимус, tacrolimus; иммунодепрессант. Адваграф; Програф
Таксакал — см. Паклитаксел
Таксол — см. Паклитаксел
Таксотер — см. Доцетаксел
Талидомид, thalidomide; иммунодепрессант
Таллитон — см. Карведилол
Тамифен — см. Тамоксифен
Тамоксен — см. Тамоксифен
Тамоксифен, tamoxifen; противоопухолевое средство, антиэстроген. Веро-Тамоксифен; Тамифен; Тамоксен; Тамоксифен-ЛЭНС; Тамоксифен-ратиофарм; Тамоксифен-Ферейн; Тамоксифен-Эбеве; Тамоксифена цитрат
Тамоксифена цитрат — см. Тамоксифен
Тамоксифен-ЛЭНС — см. Тамоксифен
Тамоксифен-ратиофарм — см. Тамоксифен
Тамоксифен-Ферейн — см. Тамоксифен
Тамоксифен-Эбеве — см. Тамоксифен
Тандоспирон, tandospirone; транквилизатор
Тардиферон — см. Железа (II) сульфат
Таривид — см. Офлоксацин
Тариферид — см. Офлоксацин
Тарицин — см. Офлоксацин
Таспир — см. Аспирин
Таутакс — см. Доцетаксел
Тебантин — см. Габапентин
Теветен — см. Эпросартан
Тегасерод, tegaserod; прокинетическое средство, частичный агонист серотониновых рецепторов
Тегретол — см. Карбамазепин
Тегретол ЦР — см. Карбамазепин
Текаденозон, tecadenoson; стимулятор аденозиновых рецепторов
Телитромицин, telithromycin; антибиотик, кетолид
Телмисартан, telmisartan; гипотензивное средство, блокатор ангиотензиновых рецепторов. Микардис
Телфаст — см. Фексофенадин
Темазепам, temazepam; бензодиазепиновый транквилизатор, снотворное средство
Темибутол — см. Этамбутол
Тенектеплаза, tenecteplase; тромболитик. Метализе
Тензар — см. Индапамид
Тенипозид, teniposide; противоопухолевое средство, растительный алкалоид
Тенокс — см. Амлодипин
Тенолол — см. Атенолол
Тенормин — см. Атенолол
Теопэк — см. Теофиллин
Теотард — см. Теофиллин
Теофиллин, theophylline; производное метилксантина, ингибитор фосфодиэстеразы, бронходилататор. Теопэк; Теотард
Терапин — см. Аспирин
Тербуталин, terbutaline; β_2-адреностимулятор, бронходилататор, токолитическое средство
Терфенадин, terfenadine; H_1-блокатор
Тестостерон, testosterone; андроген. Андриол; Андриол ТК; Андрогель; Небидо; Омнадрен 250; Сустанон-250; Тестостерона пропионат
Тестостерона пропионат — см. Тестостерон
Тетрабеназин, tetrabenazine; нейролептик
Тетрагидрозолин, tetrahydrozoline; сосудосуживающее офтальмологическое средство
Тетракаин, tetracaine; местный анестетик
Тетраметрин, tetramethrin; инсектицид, пиретроид II поколения. Нео-Пинамин
Тетрациклин, tetracycline; антибиотик, тетрациклин. Тетрациклина гидрохлорид; Тетрациклиновая мазь
Тетрациклина гидрохлорид — см. Тетрациклин
Тетрациклиновая мазь — см. Тетрациклин
Тетризолин, tetryzoline; α-адреностимулятор, местное сосудосуживающее средство. Визин; ВизОптик; Монтевизин; Октилия; Тизин
Тетурам — см. Дисульфирам
Тиабендазол, tiabendazole; антигельминтное средство
Тиагабин, tiagabine; противосудорожное средство
Тиамазол, thiamazole; антитиреоидное средство, тионамид. Мерказолил; Тирозол
Тиамин, thiamine; витамин B_1. Витамин B_1; Тиамина хлорид
Тиамина хлорид — см. Тиамин
Тианептин, tianeptine; антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина. Коаксил
Тиенам — см. Имипенем/циластатин
Тизанидин, tizanidine; α_2-адреностимулятор, центральный миорелаксант. Сирдалуд; Сирдалуд МР; Тизанил

Тизанил — см. Тизанидин
Тизин — см. Тетризолин
Тизин Ксило — см. Ксилометазолин
Тиклид — см. Тиклопидин
Тикло — см. Тиклопидин
Тиклопидин, ticlopidine; антиагрегант. Тиклид; Тикло
Тимолол, timolol; β-адреноблокатор. Арутимол; Окумед; Окумол; Окупрес-Е; Окурил; Офтан Тимолол; Тимолол-АКОС; Тимолол-ДИА; Тимолол-ЛЭНС; Тимолол-ПОС
Тимолол-АКОС — см. Тимолол
Тимолол-ДИА — см. Тимолол
Тимолол-ЛЭНС — см. Тимолол
Тимолол-ПОС — см. Тимолол
Тиниба — см. Тинидазол
Тинидазол, tinidazole; антипротозойное, антибактериальное средство. Тиниба; Тинидазол-Акри
Тинидазол-Акри — см. Тинидазол
Тиогуанин, tioguanine; противоопухолевое средство, антиметаболит
Тиодазин — см. Тиоридазин
Тиомерсал, thiomersal; антисептик, дезинфицирующее средство, консервант
Тиопентал — см. Тиопентал натрия
Тиопентал натрия, thiopental sodium; средство для в/в анестезии, барбитурат. Тиопентал
Тиоридазин, thioridazine; нейролептик, производное фенотиазина. Сонапакс; Тиодазин; Тиорил
Тиорил — см. Тиоридазин
Тиосалицилат натрия, sodium thiosalicylate; НПВС, салицилат
Тиосульфат натрия, sodium thiosulfate; антидот цианидов, противогрибковое средство. Натрия тиосульфат
Тиотиксен, tiotixene; нейролептик, производное тиоксантена
Тирозол — см. Тиамазол
Тирофибан, tirofiban; антиагрегант
Тоби — см. Тобрамицин
Тобрамицин, tobramycin; антибиотик, аминогликозид. Брамитоб; Бруламицин; Тоби; Тобрекс; Тобрекс 2Х; Тобропт
Тобрекс — см. Тобрамицин
Тобрекс 2Х — см. Тобрамицин
Тобропт — см. Тобрамицин
Токаинид, tocainide; антиаритмическое средство класса Ib
Толазамид, tolazamide; пероральное сахаропонижающее средство, производное сульфанилмочевины
Толазолин, tolazoline; α-адреноблокатор
Толбутамид, tolbutamide; пероральное сахаропонижающее средство, производное сульфанилмочевины
Толкапон, tolcapone; антипаркинсоническое средство
Тонокардин — см. Доксазозин
Топамакс — см. Топирамат
Топирамат, topiramate; противосудорожное средство. Макситопир; Топамакс; Топсавер; Тореал
Топсавер — см. Топирамат
Торасемид, torasemide; петлевой диуретик. Диувер; Тригрим
Тореал — см. Топирамат
Торендо — см. Рисперидон
Торендо Ку-таб — см. Рисперидон
Торин — см. Сертралин
Тразодон, trazodone; антидепрессант. Триттико
Тракриум — см. Атракурий
Трамадол, tramadol; наркотический анальгетик. Трамал; Трамал ретард
Трамал — см. Трамадол
Трамал ретард — см. Трамадол
Трандолаприл, trandolapril; ингибитор АПФ. Гоптен
Транилципромин, tranylcypromine; антидепрессант, ингибитор МАО
Транксен — см. Клоразепат
Трасилол — см. Апротинин
Третиноин, tretinoin; противоопухолевое средство, кератопластическое средство, ретиноид. Весаноид
Триазолам, triazolam; бензодиазепиновый транквилизатор, снотворное средство
Триамтерен, triamterene; калийсберегающий диуретик
Триворин — см. Рибавирин
Тригексифенидил, trihexyphenidyl; М-холиноблокатор, антипаркинсоническое средство. Циклодол
Тригрим — см. Торасемид
Трикрезол, tricresol; дезинфицирующее средство
Триксилем — см. Метотрексат
Трилептал — см. Окскарбазепин
Триметадион, trimethadione; противосудорожное средство
Триметафана камсилат, trimetaphan camsilate; ганглиоблокатор
Триметоприм, trimethoprim; антимикробное средство, диаминопиримидин
Триметоприм/сульфаметоксазол, trimethoprim/sulfamethoxazole; комбинирован-

ный препарат: диаминопиримидин + сульфаниламид. Бактрим; Бактрим форте; Би-Септин; Бикотрим; Бисептол; Бисептол 480; Двасептол; Ко-тримоксазол; Ко-тримоксазол-Акри; Ко-тримоксазол-Биосинтез; Ко-тримоксазол-Ривофарм; Ко-тримоксазол-СТИ; Ко-тримоксазол-ICN; Сумстролим

Триметрексат, trimetrexate glucuronate; антипротозойное средство, антиметаболит

Тримигрен — см. Суматриптан

Тримипрамин, trimipramine; трициклический антидепрессант

Тринитролонг — см. Нитроглицерин

Трипеленамин, tripelennamine; H_1-блокатор

Трипролидин, triprolidine; H_1-блокатор

Тритаце — см. Рамиприл

Триттико — см. Тразодон

Трифтазин — см. Трифторперазин

Трифторперазин, trifluoperazine; нейролептик, производное фенотиазина. Трифтазин

Трихлорметиазид, trichlormethiazide; тиазидный диуретик

Трихопол — см. Метронидазол

Тровафлоксацин, trovafloxacin; антимикробное средство, фторхинолон

Троглитазон, troglitazone; пероральное сахароснижающее средство, производное тиазолидиндиона

Тролеандомицин, troleandomycin; антибиотик, макролид

Тромблесс — см. Гепарин

Тромбо АСС — см. Аспирин

Тропиндол — см. Трописетрон

Трописетрон, tropisetron; блокатор серотониновых рецепторов, противорвотное средство. Навобан; Тропиндол

Труксал — см. Хлорпротиксен

Тубокурарин, tubocurarine chloride; недеполяризующий блокатор нервно-мышечного проведения, миорелаксант

Туссиком — см. Ацетилцистеин

Уабаин, ouabain; сердечный гликозид. Строфантин-Г; Строфантин-К

Убидекаренон, ubidecarenone; антиоксидант. Кофермент Q_{10}; Кудесан

Уголь активированный, charcoal; адсорбент. Активированный уголь; Ультра-адсорб

Улкозол — см. Омепразол

Ульран — см. Ранитидин

Ультоп — см. Омепразол

Ультра-адсорб — см. Уголь активированный

Ультратард НМ — см. Инсулин ультраленте

Унитиол — см. Димеркапрол

Унитиол-Ферейн — см. Димеркапрол

Унифлокс — см. Офлоксацин

Упсавит витамин С — см. Аскорбиновая кислота

Упсарин УПСА — см. Аспирин

Урапидил, urapidil; α-адреноблокатор, гипотензивное средство

Урокиназа, urokinase; тромболитик

Уромитексан — см. Месна

Утрожестан — см. Прогестерон

Фансидар — см. Сульфадоксин/пириметамин

Фарматекс — см. Бензалкония хлорид

Фарморубицин быстрорастворимый — см. Эпирубицин

Фаспик — см. Ибупрофен

Феварин — см. Флувоксамин

Фексадин — см. Фексофенадин

Фексофаст — см. Фексофенадин

Фексофенадин, fexofenadine; H_1-блокатор. Гифаст; Телфаст; Фексадин; Фексофаст

Фелбамат, felbamate; противосудорожное средство

Феназон, phenazone; НПВС

Феназопиридин, phenazopyridine; ненаркотический анальгетик

Фенацетин, phenacetin; ненаркотический анальгетик

Фенвалерат, fenvalerate; инсектицид, пиретроид III поколения

Фендиметразин, phendimetrazine; анорексант

Фенелзин, phenelzine; антидепрессант, ингибитор МАО

Фенигидин — см. Нифедипин

Фенилбутазон, phenylbutazone; НПВС для наружного применения. Бутадион

Фенилин — см. Фениндион

Фенилпропаноламин, phenylpropanolamine; симпатомиметик

Фенилсалицилат, phenyl salicylate; НПВС, антисептик

Фенилтолоксамин, phenyltoloxamine; H_1-блокатор

Фенилэфрин, phenylephrine; α-адреностимулятор. Ирифрин; Мезатон

Фениндион, phenindione; непрямой антикоагулянт. Фенилин

Фенирамин, pheniramine; H_1-блокатор

Фенистил — см. Диметинден
Фенитоин, phenytoin; противосудорожное средство, антиаритмическое средство класса Ib. Дифенин
Фенметразин, phenmetrazine; анорексант
Фенобарбитал, phenobarbital; противосудорожное, снотворное средство, барбитурат
Феноксибензамин, phenoxybenzamine; α-адреноблокатор
Фенол, phenol; антисептик
Фенолдопам, fenoldopam; стимулятор дофаминовых рецепторов, вазодилататор
Фенолфталеин, phenolphthalein; слабительное
Фенотрин, phenothrin; инсектицид, пиретроид II поколения. Анти-бит; Итакс; Паразидоз
Фентанил, fentanyl; наркотический анальгетик
Фентермин, phentermine; анорексант
Фентоламин, phentolamine; α-адреноблокатор, диагностическое средство
Фенфлурамин, fenfluramine; анорексант
Фенформин, phenformin; пероральное сахароснижающее средство, бигуанид
Фенциклидин, phencyclidine; психостимулятор, галлюциноген
Ферро-градумет — см. Железа (II) сульфат
Физиотенз — см. Моксонидин
Физостигмин, physostigmine; ингибитор АХЭ
Филграстим, filgrastim; гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Грасальва; Лейкостим; Нейпоген; Нейпомакс
Финалгель — см. Пироксикам
Финаст — см. Финастерид
Финастерид, finasteride; гормон, антиандроген. Альфинал; Веро-Финастерид; Пенестер; Проскар; Простерид; Финаст
Финлепсин — см. Карбамазепин
Финлепсин ретард — см. Карбамазепин
Финоптин — см. Верапамил
Фиоринал — см. Буталбитал/аспирин/кофеин
Фитоменадион, phytomenadione; витамин К
Флагил — см. Метронидазол
Флайер-карандаш репеллентный — см. Диэтилтолуамид
Флайер-карандаш репеллентный детский — см. Диэтилтолуамид
Флайер-крем репеллентный — см. Диэтилтолуамид
Флайер-крем репеллентный детский — см. Диэтилтолуамид
Флезиноксан, flesinoxan; транквилизатор, частичный агонист серотониновых рецепторов
Флекаинид, flecainide; антиаритмическое средство класса Ic
Флексид — см. Левофлоксацин
Флемоксин Солютаб — см. Амоксициллин
Флоксал — см. Офлоксацин
Флорацид — см. Левофлоксацин
Флормидал — см. Мидазолам
Флувал — см. Флуоксетин
Флувоксамин, fluvoxamine; антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина. Феварин
Флудара — см. Флударабин
Флударабин, fludarabine; противоопухолевое средство, антиметаболит. Веро-Флударабин; Флудара; Флударабин-Тева
Флударабин-Тева — см. Флударабин
Флуимуцил — см. Ацетилцистеин
Флуконазол, fluconazole; противогрибковое средство. Веро-Флуконазол; Дифлазон; Дифлюкан; Медофлюкон; Микомакс; Микосист; Микофлюкан; Проканазол; Сафоцид; Флуконазол-Верте; Флуконорм; Флукорал; Флюкостат; Форкан; Цискан
Флуконазол-Верте — см. Флуконазол
Флуконорм — см. Флуконазол
Флукорал — см. Флуконазол
Флумазенил, flumazenil; антидот бензодиазепиновых транквилизаторов. Анексат
Флунаризин, flunarizine; антагонист кальция
Флунизолид, flunisolide; глюкокортикоид для ингаляционного и наружного применения
Флунитразепам, flunitrazepam; бензодиазепиновый транквилизатор. Рогипнол
Флуоксетин, fluoxetine; антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина. Апо-Флуоксетин; Портал; Прозак; Профлузак; Флувал; Флуоксетин-Акри; Флуоксетин-Канон; Флуоксетин Ланнахер; Флуоксетин Никомед
Флуоксетин-Акри — см. Флуоксетин
Флуоксетин-Канон — см. Флуоксетин
Флуоксетин Ланнахер — см. Флуоксетин

Флуоксетин Никомед — см. Флуоксетин
Флуоресцеин Новартис — см. Флюоресцеин
Флупентиксол, flupentixol; нейролептик, тиоксантен. Флюанксол
Флуразепам, flurazepam; бензодиазепиновый транквилизатор, снотворное средство
Флуспирин — см. Аспирин
Флуфеназин — см. Фторфеназин
Флуцитозин — см. Фторцитозин
Флюанксол — см. Флупентиксол
Флюкостат — см. Флуконазол
Флюоресцеин, fluorescein sodium; диагностическое средство. Флуоресцеин Новартис
Флютабс — см. Парацетамол
Фозикард — см. Фозиноприл
Фозиноприл, fosinopril; ингибитор АПФ. Моноприл; Фозикард
Фолацин — см. Фолиевая кислота
Фолиевая кислота, folic acid; витамин B_9. Мамифол; Фолацин
Фолинат кальция, calcium folinate; производное фолиевой кислоты, антидот пириметамина и метотрексата. Кальциумфолинат-Эбеве; Кальция фолинат; Лейковорин кальция; Лейковорин-ЛЭНС; Лейковорин-Тева; Лейковорин Са Лахема
Форан — см. Изофлуран
Форкан — см. Флуконазол
Формагель — см. Формальдегид
Формалин — см. Формальдегид
Формальдегид, formaldehyde; дезинфицирующее средство, антимикробное средство, для наружного применения. Формагель; Формалин; Формидрон
Форметин — см. Метформин
Формидрон — см. Формальдегид
Формин Плива — см. Метформин
Фортоваза — см. Саквинавир
Фортрал — см. Пентазоцин
Фортранс — см. Полиэтиленгликоль/электролиты
Фоскарнет, foscarnet sodium; противовирусное средство
Фосфенитоин, fosphenytoin; противосудорожное средство
Фроватриптан, frovatriptan; средство для лечения мигрени
Фромилид — см. Кларитромицин
Фромилид Уно — см. Кларитромицин
Фторурацил, fluorouracil; противоопухолевое средство, антиметаболит. Фторурацил-Дарница; Фторурацил-ЛЭНС; Фторурацил-Тева; 5-Фторурацил-Эбеве
Фторурацил-Дарница — см. Фторурацил
Фторурацил-ЛЭНС — см. Фторурацил
Фторурацил-Тева — см. Фторурацил
5-Фторурацил-Эбеве — см. Фторурацил
Фторфеназин, fluphenazine; нейролептик, производное фенотиазина. Модитен депо; Флуфеназин
Фторцитозин, flucytosine; противогрибковое средство. Флуцитозин
Фумагиллин, fumagillin; антибиотик, антипротозойное средство
Фумитокс-спираль стандарт — см. Аллетрин
Фунгизон — см. Амфотерицин В
Фурадонин — см. Нитрофурантоин
Фуразолидон, furazolidone; антимикробное, антипротозойное средство, производное нитрофурана
Фуросемид, furosemide; петлевой диуретик. Лазикс; Фуросемид-Дарница; Фуросемид-Милве; Фуросемид Никомед; Фуросемид-ратиофарм; Фуросемид-Тева
Фуросемид-Дарница — см. Фуросемид
Фуросемид-Милве — см. Фуросемид
Фуросемид Никомед — см. Фуросемид
Фуросемид-ратиофарм — см. Фуросемид
Фуросемид-Тева — см. Фуросемид
Хайпотен — см. Атенолол
Хамелеон-спирали для защиты от комаров — см. Аллетрин
Хартил — см. Рамиприл
Хелицид — см. Омепразол
Хемомицин — см. Азитромицин
Хивид — см. Зальцитабин
Хиконцил — см. Амоксициллин
Химопапаин, chymopapaine; протеолитический фермент
Хинаприл, quinapril; ингибитор АПФ. Аккупро
Хинидин, quinidine; антиаритмическое средство класса Ia, противомалярийное средство
Хинин, quinine; противомалярийное средство, миорелаксант
Хлозепид — см. Хлордиазепоксид
Хлоралгидрат, chloral hydrate; снотворное средство
Хлорамбуцил, chlorambucil; противоопухолевое алкилирующее средство. Лейкеран
Хлорамфеникол, chloramphenicol; антибиотик. Левомицетин; Левомицетин-

АКОС; Левомицетин-Русфар; Левомицетин-УБФ; Левомицетина натрия сукцинат; Левомицетина сукцинат растворимый; Синтомицин; Синтомицина линимент

Хлоргексидин, chlorhexidine; антисептик. Гексикон; Гексикон Д; Хлоргексидин Жифрер; Хлоргексидина биглюконат; Цитеал

Хлоргексидин Жифрер — см. Хлоргексидин

Хлоргексидина биглюконат — см. Хлоргексидин

Хлордиазепоксид, chlordiazepoxide; бензодиазепиновый транквилизатор. Хлозепид; Элениум

Хлорзоксазон, chlorzoxazone; центральный миорелаксант

Хлороксиленол, chloroxylenol; антисеборейное средство, антисептик

Хлоропрокаин, chloroprocaine; местный анестетик

Хлороформ, chloroform; ингаляционный анестетик, местнораздражающее средство

Хлорохин, chloroquine phosphate; противомалярийное средство, иммунодепрессант. Делагил

Хлорпромазин, chlorpromazine; нейролептик, производное фенотиазина, противорвотное средство. Аминазин; Аминазин-Н.С.

Хлорпропамид, chlorpropamide; пероральное сахароснижающее средство, производное сульфанилмочевины

Хлорпротиксен, chlorprothixene; нейролептик, производное тиоксантена. Труксал; Хлорпротиксен Лечива

Хлорпротиксен Лечива — см. Хлорпротиксен

Хлорталидон, chlortalidone; диуретик. Оксодолин

Хлортиазид, chlorothiazide; тиазидный диуретик

Хлорфенамин, chlorphenamine; H_1-блокатор

Холекальциферол, colecalciferol; витамин D. Аквадетрим; Вигантол; Витамин D_3; Колекальциферол; Остеокеа

Холестирамин, colestyramine; гиполипидемическое средство, анионообменная смола

Холоксан — см. Ифосфамид

Хумалог — см. Лизпро-инсулин

Хумулин М3 — см. Инсулин ленте

Хумулин НПХ — см. Инсулин NPH человеческий

Хумулин Регулар — см. Инсулин короткого действия человеческий

Целаскон Витамин С — см. Аскорбиновая кислота

Целебрекс — см. Целекоксиб

Целекоксиб, celecoxib; НПВС. Целебрекс

Целипролол, celiprolol; β-адреноблокатор

Ципрова — см. Ципрофлоксацин

Церукал — см. Метоклопрамид

Цетиризин, cetirizine; H_1-блокатор. Аллертек; Зетринал; Зинцет; Зиртек; Зодак; Летизен; Парлазин; Цетиризин Гексал; Цетиринакс; Цетрин

Цетиризин Гексал — см. Цетиризин

Цетиринакс — см. Цетиризин

Цетрин — см. Цетиризин

Цефазолин, cefazolin; антибиотик, цефалоспорин I поколения. Нацеф; Цефазолин-АКОС; Цефазолин «Биохеми»; Цефазолин Ватхэм; Цефазолин натриевый; Цефазолин Сандоз; Цефазолин-Тева; Цефазолина натриевая соль; Цефамезин

Цефазолин-АКОС — см. Цефазолин

Цефазолин «Биохеми» — см. Цефазолин

Цефазолин Ватхэм — см. Цефазолин

Цефазолин натриевый — см. Цефазолин

Цефазолин Сандоз — см. Цефазолин

Цефазолин-Тева — см. Цефазолин

Цефазолина натриевая соль — см. Цефазолин

Цефалексин, cefalexin; антибиотик, цефалоспорин I поколения. Оспексин; Цефалексин-АКОС; Цефалексин-Ферейн

Цефалексин-АКОС — см. Цефалексин

Цефалексин-Ферейн — см. Цефалексин

Цефамандол, cefamandole; антибиотик, цефалоспорин II поколения. Цефат

Цефамезин — см. Цефазолин

Цефат — см. Цефамандол

Цефекон Д — см. Парацетамол

Цефметазол, cefmetazole; антибиотик, цефалоспорин II поколения

Цефобид — см. Цефоперазон

Цефокситин, cefoxitin; антибиотик, цефалоспорин II поколения

Цефоперабол — см. Цефоперазон

Цефоперазон, cefoperazone; антибиотик, цефалоспорин III поколения. Медоцеф; Операз; Цефобид; Цефоперабол

Цефотетан, cefotetan; антибиотик, цефалоспорин II поколения

Цианокобаламин, cyanocobalamin; витамин B_{12}. Витамин B_{12}; Цианокобаламин-Виал

Цианокобаламин-Виал — см. Цианокобаламин

Цидофовир, cidofovir; противовирусное средство

Цизаприд, cisapride; парасимпатомиметик, средство, стимулирующее перистальтику кишечника

Циклизин, cyclizine; H_1-блокатор, противорвотное, вестибулолитическое средство

Циклобензаприн, cyclobenzaprine; центральный миорелаксант

Цикловир — см. Ацикловир

Циклонирал Седико — см. Ацикловир

Циклодол — см. Тригексифенидил

Цикломед — см. Циклопентолат

Циклопентолат, cyclopentolate; М-холиноблокатор, офтальмологическое средство. Цикломед

Циклоплатин — см. Карбоплатин

Циклосерин, cycloserine; противотуберкулезный антибиотик. Коксерин

Циклоспорин, ciclosporin; иммунодепрессант. Орга спорин; Панимун Биорал; Сандиммун; Сандиммун-Неорал; Циклоспорин Гексал

Циклоспорин Гексал — см. Циклоспорин

Циклофосфамид, cyclophosphamide; противоопухолевое алкилирующее средство. Циклофосфан; Циклофосфан-ЛЭНС; Циклофосфан-ЛЭНС быстрорастворимый; Эндоксан

Циклофосфан — см. Циклофосфамид

Циклофосфан-ЛЭНС — см. Циклофосфамид

Циклофосфан-ЛЭНС быстрорастворимый — см. Циклофосфамид

Цимевен — см. Ганцикловир

Циметидин, cimetidine; H_2-блокатор. Гистодил

Циндол — см. Цинка оксид

Цинка ацетат, zincum acetate; препарат цинка, средство для лечения болезни Вильсона

Цинка глюконат, zinc gluconate; препарат цинка

Цинка оксид, zinc oxide; вяжущее, подсушивающее средство, антисептик. Деситин; Диадерм; Циндол; Цинковая мазь; Цинковая паста

Цинка сульфат, zinc sulfate; препарат цинка. Цинктерал

Цинковая мазь — см. Цинка оксид

Цинковая паста — см. Цинка оксид

Цинктерал — см. Цинка сульфат

Циннаризин, cinnarizine; антагонист кальция. Стугезин; Стугерон; Циннаризин Инбиотех; Циннаризин-МИК; Циннаризин-Милве; Циннаризин-Рос

Циннаризин Инбиотех — см. Циннаризин

Циннаризин-МИК — см. Циннаризин

Циннаризин-Милве — см. Циннаризин

Циннаризин-Рос — см. Циннаризин

Циперметрин, cypermethrin; инсектицид, пиретроид IV поколения. Микроцин; Пентагон 25% к.э.

Ципло кс — см. Ципрофлоксацин

Ципразидон, ziprasidone; нейролептик

Ципралекс — см. Эсциталопрам

Ципрамил — см. Циталопрам

Ципринол — см. Ципрофлоксацин

Ципробай — см. Ципрофлоксацин

Ципробид — см. Ципрофлоксацин

Ципрогептадин, cyproheptadine; H_1-блокатор, антисеротонинергическое средство. Перитол

Ципродокс — см. Ципрофлоксацин

Ципролет — см. Ципрофлоксацин

Ципролон — см. Ципрофлоксацин

Ципромед — см. Ципрофлоксацин

Ципрофлоксацин, ciprofloxacin; антимикробное средство, фторхинолон. Веро-Ципрофлоксацин; Ифиципро; Ифиципро ОД; Квинтор; Проципро; Сифлокс; Цепрова; Циплокс; Ципринол; Ципробай; Ципробид; Ципродокс; Ципролет; Ципролон; Ципромед; Ципрофлоксацин-АКОС; Ципрофлоксацин-Промед; Ципрофлоксацин-ФПО; Ципрофлоксацина гидрохлорид; Цифлоксинал; Цифран; Цифран ОД

Ципрофлоксацин-АКОС — см. Ципрофлоксацин

Ципрофлоксацин-Промед — см. Ципрофлоксацин

Ципрофлоксацин-ФПО — см. Ципрофлоксацин

Ципрофлоксацина гидрохлорид — см. Ципрофлоксацин

13-цис-Ретиноевая кислота — см. Изотретиноин

Цисатракурий, cisatracurium besilate; недеполяризующий блокатор нервно-мышечного проведения, миорелаксант. Нимбекс

Цискан — см. Флуконазол
Цисплатил — см. Цисплатин
Цисплатин, cisplatin; противоопухолевое средство. Кемоплат; Платамин; Платидиам; Платинол; Цисплатил; Цисплатин-ЛЭНС; Цисплатин-Тева; Цисплатин-Эбеве; Цитоплатин
Цисплатин-ЛЭНС — см. Цисплатин
Цисплатин-Тева — см. Цисплатин
Цисплатин-Эбеве — см. Цисплатин
Циталопрам, citalopram; антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина. Прам; Сиозам; Ципрамил; Цитол
Цитарабин, cytarabine; противоопухолевое средство, антиметаболит. Алексан; Цитарабин-ЛЭНС; Цитозар
Цитарабин-ЛЭНС — см. Цитарабин
Цитеал — см. Хлоргексидин
Цитивир — см. Ацикловир
Цитизин, cytisine; N-холиностимулятор, средство для облегчения явлений никотиновой зависимости. Табекс
Цитозар — см. Цитарабин
Цитол — см. Циталопрам
Цитоплатин — см. Цисплатин
Цитравит — см. Аскорбиновая кислота
Цифлоксинал — см. Ципрофлоксацин
Цифлутрин, cyfluthrin; инсектицид, пиретроид IV поколения
Цифран — см. Ципрофлоксацин
Цифран ОД — см. Ципрофлоксацин
Эберон альфа Р — см. Интерферон α
Эвитол — см. Альфа-токоферол
Эвкалиптол, eucalyptol; отхаркивающее средство
Эгилок — см. Метопролол
Эгилок ретард — см. Метопролол
Эгитромб — см. Клопидогрель
Эглонил — см. Сульпирид
Эдицин — см. Ванкомицин
Эднит — см. Эналаприл
Эдрофоний, edrophonium chloride; ингибитор АХЭ
ЭДТА, динатриевая соль, edetic acid, disodium salt; комплексообразующее средство
ЭДТА, кальциево-динатриевая соль, edetic acid, calcium disodium salt; антидот мышьяка, меди, свинца, золота и ртути, комплексообразующее средство
Экзорум — см. Оксалиплатин
Экселон — см. Ривастигмин
Эксенатид, exenatide; сахароснижающее средство, инкретиномиметик. Баета
Элениум — см. Хлордиазепоксид
Элетриптан, eletriptan; средство для лечения мигрени. Релпакс
Элефлокс — см. Левофлоксацин
Элипродил, eliprodil; блокатор полиаминового участка NDMA-рецепторов
Элоксатин — см. Оксалиплатин
Элькар — см. Левокарнитин
Эмсет — см. Ондансетрон
Эметина гидрохлорид, emetine hydrochloride; антипротозойное, антигельминтное средство
Эметрон — см. Ондансетрон
Эналаприл, enalapril; ингибитор АПФ. Берлиприл; Веро-Эналаприл; Инворил; Рениприл; Ренитек; Эднит; Эналаприл-Аджио; Эналаприл-АКОС; Эналаприл-Акри; Эналаприл Гексал; Эналаприл-Н.С.; Эналаприл-ФПО; Эналаприл-ICN; Эналаприла малеат; Энам; Энап; Энаприл; Энаренал; Энафарм
Эналаприл-Аджио — см. Эналаприл
Эналаприл-АКОС — см. Эналаприл
Эналаприл-Акри — см. Эналаприл
Эналаприл Гексал — см. Эналаприл
Эналаприл-Н.С. — см. Эналаприл
Эналаприл-ФПО — см. Эналаприл
Эналаприл-ICN — см. Эналаприл
Эналаприла малеат — см. Эналаприл
Энам — см. Эналаприл
Энап — см. Эналаприл
Энаприл — см. Эналаприл
Энаренал — см. Эналаприл
Энафарм — см. Эналаприл
Эндоксан — см. Циклофосфамид
Энкаинид, encainide; антиаритмическое средство класса Ic
Энкорат хроно — см. Вальпроевая кислота
Энкорат — см. Вальпроевая кислота
Эноксапарин, enoxaparin; прямой антикоагулянт, низкомолекулярный гепарин. Гемапаксан; Клексан
Эноксацин, enoxacin; антимикробное средство, фторхинолон
Эноксимон, enoximone; инотропное средство, вазодилататор
Энтакапон, entacapone; антипаркинсоническое средство
Энфлуран, enflurane; ингаляционный анестетик. Этран
Эпивир ТриТиСи — см. Ламивудин
Эпивир — см. Ламивудин
Эпирубицин, epirubicin; противоопухолевый антибиотик. Веро-Эпирубицин;

Фарморубицин быстрорастворимый; Эпирубицин-Эбеве
Эпирубицин-Эбеве — см. Эпирубицин
Эплеренон, eplerenone; калийсберегающий диуретик, антагонист альдостерона
Эпросартан, eprosartan; блокатор ангиотензиновых рецепторов. Теветен
Эптаког альфа, eptacog alfa; рекомбинантный фактор VIIa. Коагил-VII; Ново-Сэвен
Эптифибатид, eptifibatide; антиагрегант
Эразон — см. Пироксикам
Эргокальциферол, ergocalciferol; витамин D. Витамин D_2
Эргометрин, ergometrine; алкалоид спорыньи, диагностическое средство
Эрготамин, ergotamine tartrate; α-адреноблокатор, алкалоид спорыньи
Эремфат — см. Рифампицин
Эритромицин, erythromycin; антибиотик, макролид. Эритромицин-АКОС; Эритромицин-Тева; Эритромициновая мазь
Эритромицин-АКОС — см. Эритромицин
Эритромициновая мазь — см. Эритромицин
Эритромицин-Тева — см. Эритромицин
Эриус — см. Дезлоратадин
Эролин — см. Лоратадин
Эсзопиклон, eszopiclone; снотворное средство
Эсмерон — см. Рокуроний
Эсмолол, esmolol; β-адреноблокатор. Бревиблок
Эспераль — см. Дисульфирам
Эстазолам, estazolam; бензодиазепиновый транквилизатор, снотворное средство
Эстрадиол, estradiol; эстроген. Дивигель; Климара; Прогинова; Эстрофем
Эстрофем — см. Эстрадиол
Эстулик — см. Гуанфацин
Эсциталопрам, escitalopram; селективный ингибитор обратного захвата серотонина. Ципралекс
Этамбусин — см. Этамбутол
Этамбутол, ethambutol; противотуберкулезное средство. ЕМБ-Фатол 400; Комбутол; Темибутол; Этамбусин; Этамбутол-Акри
Этамбутол-Акри — см. Этамбутол
Этанол, alcochol, ethyl; антисептик, антидот метанола и этиленгликоля. Этиловый спирт
Этаперазин — см. Перфеназин
Этидокаин, etidocaine; местный анестетик
Этиленоксид, ethylene oxide; дезинфицирующее средство
Этиловый спирт — см. Этанол
Этинилэстрадиол, ethinylestradiol; эстроген
Этионамид, ethionamide; противотуберкулезное средство
Этистерон, ethisterone; прогестаген
Этмозин — см. Морацизин
Этомидат, etomidate; средство для в/в анестезии
Этопозид, etoposide; противоопухолевое средство, растительный алкалоид. Вепезид; Ластет; Этопозид-ЛЭНС; Этопозид-Тева; Этопозид-Эбеве
Этопозид-ЛЭНС — см. Этопозид
Этопозид-Тева — см. Этопозид
Этопозид-Эбеве — см. Этопозид
Этран — см. Энфлуран
Этретинат, etretinate; кератопластическое средство, ретиноид
Этхлорвинол, ethchlorvynol; снотворное средство
Эутирокс — см. Левотироксин
Эуфиллин — см. Аминофиллин
Эуфиллин-УБФ — см. Аминофиллин
Эфавиренз, efavirenz; антиретровирусное средство, ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Стокрин
Эфевелон — см. Венлафаксин
Эфевелон ретард — см. Венлафаксин
Эфедрин, ephedrine; симпатомиметик
Эфлоран — см. Метронидазол
Эффералган — см. Парацетамол
Эхотиофат, ecothiopate iodide; ингибитор АХЭ, средство для лечения глаукомы
Юмекс — см. Селегилин
Юнидокс солютаб — см. Доксициклин
Янувия — см. Ситаглиптин
L-аспарагиназа — см. Аспарагиназа
L-тироксин-Фармак — см. Левотироксин
N-АЦ-Ратиофарм — см. Ацетилцистеин

Предметный указатель

Абакавир 621
Аборт самопроизвольный 334
Абрикосы, косточки 482, 1135, 1144
Абрин 1124, 1144
Абрус опасный 1122, 1124, 1145
Абсент 476, 495
Абсентизм 495
Абстинентный синдром 192—201
  алкогольный 43, 56, 58, 59, 60, 194—197, 835—839
  барбитуратный 56, 58, 59, 60, 194—197
  бензодиазепиновый 56, 58, 59, 60, 194—197
  кофеиновый 722
  опиоидный 56, 198—199, 434—442
Абциксимаб 298
Авермектины 186
Аверсия половая — см. Половая функция, расстройства
Агава 1124
Агевзия 260, 262
Агранулоцитоз 297
  алиментарный токсический 1298
Агранулоциты — см. Лейкоциты
Агрессивное поведение 240—241
Адатода сосудистая 339
Адатода юстиция — см. Адатода сосудистая
Аденозин 191, 703, 707
  пуринергическая передача 189—191, 200
Адефовир 621
Аджоен 493
Адреналин 60, 174—178. См. также Адренергическая передача
  действие на поджелудочную железу 309
Адренергическая передача 174—178, 281, 282. См. также Адренорецепторы
Адренергические средства 56, 58, 59, 60. См. также отдельные препараты и группы препаратов
Адренорецепторы 173, 176, 177, 281, 282, 674—675. См. также Адренергическая передача
Адреностимуляторы 178. См. также Альфа-адреностимуляторы; Бета-адреностимуляторы
Азалия 1136
Азарин 1124
Азаркон 497
Азаталин 571
Азатиоприн 296, 309, 328, 331, 351
Азацитидин 296
Азитромицин 617, 619
Азооспермия — см. Бесплодие
Азот 1203
Азот мочевины крови 330
Азота двуокись 1204
Азота закись 1204
Азота окись 1209, 1245
Азота триокись 1209
Азотистого иприта производные 586, 593—594. См. также отдельные препараты
Азотный наркоз 1203
Азтреонам 186, 615
Аир обыкновенный 1124
Айяуаска 781, 862
Акадезин 191
Акарбоза 544, 546, 550
Акатизия 759
Аква тофана 37
Аквапорины 323
Аки — см. Блигия вкусная
Аконит 33, 37, 80, 481—495, 1122, 1124, 1327. См. также Аконитин
Аконит клобучковый — см. Аконит
Аконитаза 1056, 1057
Аконитин 80, 277, 481—495, 1124, 1146
Акривастин 571
Акриламид 57, 248
Акриловая кислота 261
Акрилонитрил 1227
Акринатрин 1085
Акродиния 253, 943, 947
Акролеин 1256
Активированный уголь 106—109, 115—118
  многократное введение 107—109
  при беременности 360
  у детей 367
Актинии 1165
Акулий хрящ 482
Алакрамин 1162
АлАТ — см. Аминотрансферазы
Алдрин 1080
Алимемазин 571
Алкалемия 217
Алкалоз 217—223
Алкалоиды 480
Алкилирующие средства 57, 586. См. также отдельные препараты
  действие на эмбрион и плод 356

Алкилнитриты 341, 854—856, 858
Алкоголизм 824, 830—831. См. также Абстинентный синдром, алкогольный; Этанол
Алкогольдегидрогеназа 302, 825—826
Алкогольное опьянение, проверка 1354—1355
Алкогольный галлюциноз 836
Алкогольный делирий 836—837, 839
Аллетрин 1085
Аллилхлорид 248
Аллоксан 309
Аллопуринол 261, 262, 651
  гепатотоксичность 316
  дерматотоксичность 350
  нефротоксичность 325, 328
Алмотриптан 583, 584
Алоинозиды 1124
Алопеция 57, 350, 969
Алосетрон 184
Алоэ 446, 1124
Алпразолам 796
Алпростадил 335—336
Алтеплаза 659
Альбендазол 619, 620
Альбумин 319, 320
Альфа-адреноблокаторы. См. также отдельные препараты
  α_1-адреноблокаторы 59, 694
  α_2-адреноблокаторы 175, 178
  нарушения половой функции 335
Альфа-адреностимуляторы 73, 178. См. также отдельные препараты
  α_2-адреностимуляторы 59, 60, 179
  нарушения мочеиспускания 343
Альфа-бунгаротоксин 175
Альфа-метилтриптамин 57, 862
Альфа-нафтилтиомочевина 1048
Альфа-пинен 476
Алюминий 136
Алюминоксамин 460
Амабилин 484
Аманитины 1114
Амантадин 72, 175, 181, 189, 246, 278
  аритмии 280
  бикарбонат натрия при отравлении 415
Аматоксины 1109—1114
Амблиопия табачная 1229
Аменорея — см. Бесплодие
Амигдалин 123, 248, 482, 1135, 1144
Амилнитрит 341, 853, 1234—1236
Амилорид 262, 689
Аминогексадиеновая кислота 1113, 1119—1120
Аминогликозиды 58, 611—615, 746. См. также отдельные препараты
  лекарственные взаимодействия 421
  нефротоксичность 325, 327
  ототоксичность 263—264, 265
  у пожилых 375
Аминоглутетимид 298, 500
Аминопиридины 175
Аминоптерин, действие на эмбрион и плод 356
Аминосалициловая кислота 294, 298, 630
  при грудном вскармливании 362
Аминотрансферазы 319, 320
Аминофеназон 297, 343
Аминофиллин 718
Амиодарон 277, 279, 702, 706—707
  гематологические нарушения 298
  гепатотоксичность 316, 317
  действие на щитовидную железу 566
  действие на эмбрион и плод 356
  дерматотоксичность 350
  изменения цвета кожи 58
  нейротоксичность 248
  поражения глаз 250, 253
  поражения легких 84
  при грудном вскармливании 362
Амисульприд 185, 756
Амитриптилин 786
  у пожилых 375
  цвет мочи 344
Амифостин 592
Амлодипин 247
Аммиак 319, 321, 1204, 1206
Аммониевые основания четвертичные 982, 987
Амобарбитал 796
Амодиахин 635, 639—640
Амоксапин 181, 184, 350, 789
  ототоксичность 265
Амоксициллин 342
Амоксициллин/клавуланат 316
Амотивационный синдром 869
Ампициллин 328, 342
Ампренавир 622
Амринон 262, 673
  аритмии 280
Амфебутамон 58, 178, 181, 284, 777, 778, 779, 784
Амфепрамон 444
Амфетамин 863
  снижение веса 445, 446
Амфетамины 42, 58, 178, 181, 184, 243, 781, 807—813, 862—863
  допинг 504
  нефротоксичность 325

поражения глаз 259
Амфотерицин В 298, 613, 614, 618, 619
коллоидная взвесь 605
липидный комплекс 605
липосомный 605
метиловый эфир 248
нарушения вкуса 262
нефротоксичность 325, 327
ототоксичность 265
Анаболические стероиды 333, 335, 651
Анагирин 1133
Аналептики 42
Анастрозол 500
Ангельская пыль 876
Андрогены 309, 333, 337, 499—501
гепатотоксичность 316
действие на эмбрион и плод 356
Андромедотоксины — см. Грайанотоксины
Анемия 270—271
апластическая 289
гемолитическая 294. См. также Гемолиз
иммунная 293—294
мегалобластная 296
Анестетики ингаляционные 175, 186, 280, 734—739. См. также отдельные препараты
нефротоксичность 325, 327, 330
Анестетики местные 175, 727—733. См. также отдельные препараты
Анжелика китайская — см. Дудник разнообразный
Анизатин 1132
Анизиндион 344
Анилин 167, 294
Анилиновые красители 343, 1245
Анионный интервал 218—219, 319
Анкрод 659
Анксиолитики — см. Транквилизаторы
Анорексанты 443
Аносмия 261
Антабусная реакция 245, 840—844
Антагонисты кальция 71, 191, 247, 667—673, 703, 746. См. также отдельные препараты
глюкагон при отравлении 687
кальций при отравлении 1007
нарушения мочеиспускания 343
нарушения обоняния 261
нарушения половой функции 335
поражения глаз 259
при мигрени 579
у детей 368
у пожилых 372, 377
Антациды 651
магнийсодержащие
у пожилых 372
Антиандрогены 500
Антиаритмические средства 59, 72, 279, 698—707. См. также отдельные препараты
бикарбонат натрия при отравлении 415
классификация по Вогану Уильямсу 698
Антибиотики 611—617. См. также отдельные препараты
β-лактамные 612, 614, 615. См. также отдельные препараты
гематологические нарушения 297
нефротоксичность 328
противоопухолевые 587
Антигены CD 289
Антидепрессанты 770—793, 827
атипичные 776, 778, 779, 782—784
ототоксичность 265
трициклические 58, 72—81, 786—793. См. также отдельные препараты
бикарбонат натрия при отравлении 413—415
гиперкинезы 246
механизмы действия 175, 178, 179, 181, 184, 186, 191
нарушения половой функции 335
ортостатическая гипотония 285
при мигрени 579
у детей 368
у курильщиков 873
у пожилых 377
у пожилых 372
Антидигоксин 712—713, 715—717
Антидоты
универсальный 44
устаревшие 42—44
Антикоагулянты 57, 647—666
дерматотоксичность 350
лекарственные взаимодействия 421
непрямые 648—655. См. также Варфарин; другие отдельные препараты
длительного действия 652, 654, 663
приапизм 337
у пожилых 372
Антикроталин 1186—1190
Антиметаболиты 587. См. также отдельные препараты
Антимонила-калия тартрат 43, 883
Антиретровирусные препараты 618—622. См. также отдельные препараты
Антисептики 979—989. См. также отдельные препараты

Антитиреоидные средства 261, 565—568
Антиэстрогены 335, 500
Антонов огонь 580
Антрахиноны 343, 488
Антрацианины 1137
Антрациклины 587, 591—593, 597.
См. также отдельные препараты
Антроны 1136
Апельсин горький — см. Померанец
Апельсин кислый — см. Померанец
Аплазия эритроидного ростка 296
Апоморфин 43, 181, 337
Апробарбитал 796
Аралия 1122
Аргемона мексиканская 1125
Аргироз 964—965
Арека катеху 1125
Арековая пальма 496
Ареколин 175, 483, 496, 1125
Арипипразол 756, 757
Аристолохиевая кислота 487, 497, 1125
Арсенобетаин 892
Арсин 294
Артеметер 635, 644
Артеметер/люмефантрин 635, 644
Артемизинин 635, 644—645
Артериальная гипертония 59, 282—285
Артериальная гипотония 59, 282—285
ортостатическая 285
Артесунат 635, 644
Артитер 644
АсАТ — см. Аминотрансферазы
Асбест 52, 84—85, 1212
Асклепин 1125
Аскорбиновая кислота — см. Витамин С
Аспарагиназа 309, 351, 587
Аспарт-инсулин 548
Аспид арлекиновый — см. Змеи, аспидовые
Аспид коралловый — см. Змеи, аспидовые
Аспирин 407—412, 827
гематологические нарушения 290
при грудном вскармливании 362
при мигрени 579
Асплениум гнездовой 1122
Астемизол 166, 1341
Астенозооспермия — см. Бесплодие
Астрагал 482, 1125
Атаксия 57
Ателопы 1185
Атенолол 279, 677, 678, 680, 684
при грудном вскармливании 362
Атоваквон 619, 620, 635, 642—643
Атомоксетин 178, 184
Атразин 1089, 1100—1101
Атраксин 1153
Атрактилат калия 482
Атрактилис 482, 1125
Атрактилозид 1125
Атракурий 742, 745, 749
Атриовентрикулярная блокада 71, 278, 284
Атропин 175
при отравлении антагонистами кальция 671
при отравлении нервно-паралитическими боевыми отравляющими веществами 1284—1285
при отравлении фосфорорганическими и карбаматными инсектицидами 1072—1073, 1077—1079
Афселандра растопыренная 1122
Афлатоксины 316, 958
Ацебутолол 676, 678, 680, 684
при грудном вскармливании 362
Ацетазоламид 44, 132, 297
гематологические нарушения 290
ототоксичность 263
поражения глаз 253
Ацетальдегид 262
Ацетилхолин
везикулярный переносчик 173
холинергическая передача 171—174, 872—873, 1068, 1077
Ацетилцистеин 158, 340, 360, 399—406, 478, 496, 909, 915—916
Ацетогексамид 545
Ацетон 855
Ацетонитрил 168, 1227
Ацетохлор 1089
Ацидемия 217
Ацидоз 57, 217—223
почечный канальцевый 324
Ацикловир 296, 325
Бальян анисовый 1132
Базофилы — см. Лейкоциты
Базы данных 1319—1320
растений PLANTOX 1122
Системы надзора за острыми отравлениями 1052
AERS (система сообщения о побочных явлениях) 1339—1340
POISINDEX 1319
Баклофен 59, 186, 267
абстинентный синдром 197—198
Бала 1137
Бальзамирование 380
Бамбук 1144
Банистериопсис каапи 781, 862
Баралим 738

Барбалоин 482, 1124
Барбарис 1125
Барбитал 796
Барбитураты 57, 794—799, 827. См. также отдельные препараты
гематологические нарушения 297
дерматотоксичность 350, 351
скандинавский метод 42
Барвинок розовый 245, 483, 1127
алкалоиды 426, 587, 597, 969. См. также отдельные препараты
Барий 1047, 1052—1055
Барит 1052
Батрахотоксин 1185
Бацитрацин 350
Бегония 1122
Безвременник осенний 423, 483, 1128
Белая акация — см. Робиния лжеакация
Белая горячка — см. Алкогольный делирий
Белена 33, 495, 1131, 1142
Белладонна обыкновенная 1125, 1142
Белладонны алкалоиды 495, 1125, 1141
Белокопытник 579
Беназеприл 689
Бендрофлуметиазид 689
Бензалкония хлорид 602, 603, 982
Бензамиды 246
Бензатропин 175, 178, 181
Бензиловый спирт 50, 602, 603—604, 1030
Бензилпенициллин 219
Бензин 197, 262, 1011, 1012, 1018
Бензодиазепины 191, 794—806, 827, 873. См. также Транквилизаторы; отдельные препараты
атаксия 57
действие на эмбрион и плод 356
нарушения половой функции 335
приапизм 337
Бензоилэкгонин 818
Бензоилэтилэкгонин 815
Бензокаин 294, 350, 727, 730, 1242
у детей 368
Бензол 52, 290, 1012, 1015, 1018, 1020, 1021
ототоксичность 265
Бензпирен 165
Бензфетамин 446
Беноксапрофен 350
Берберин 1125, 1129, 1131, 1133
Бергамотин 1128
Береза вишневая 1144
Беременность 355—360
особенности лечения отравлений 359—360
особенности фармакокинетики 355—357
прерывание 339
распространенность контактов с ксенобиотиками 357
Бересклет европейский 1143
Бери-бери 833
Бериллий 318, 325
Берлинская лазурь 972—973
Бернетта синдром 75, 223, 231
Бесплодие 333, 334, 338
Бета-адреноблокаторы 59, 71, 674—688, 701, 873. См. также отдельные препараты
внутренняя симпатомиметическая активность 676, 680
глазные капли 256
глюкагон при отравлении 687
действие на щитовидную железу 566
кальций при отравлении 1009
лекарственные взаимодействия 421
мембраностабилизирующее действие — см. Бета-адреноблокаторы, хинидиноподобное действие
нарушения мочеиспускания 343
нарушения обоняния 261
нарушения половой функции 335
ототоксичность 265
при мигрени 579
у детей 368
у пожилых 372, 377
хинидиноподобное действие 676, 680
Бета-адреностимуляторы 178, 724—726. См. также отдельные препараты
Бета-аминопропионитрил 1133
Бета-каротин 57
Бетаксолол 676, 677, 678, 680
Бета-нафтиламин 52
Бета-нейротоксины 175
Бетанехол 175
Бета-N-метиламино-L-аланин 189
Бета-N-оксалиламино-L-аланин 189, 1133
Бетель 483, 496
Биалафос 1098—1100
Бигарадия — см. Померанец
Бигуаниды 542—543, 546, 549
Бикарбонат натрия 132, 413—418
допинг 505
Бикуккуллин 186
Билирубин 319, 320
цвет мочи 343
Бинапакрил 1100
Биоаллетрин 1085
Биогенные амины 174—183. См. также Адреналин; Дофамин; Норадреналин; Серотонин

Биодоступность 121—123, 124
Биологическое оружие 1278, 1279, 1280—1284
Биоресметрин 1085
Биотерроризм 517—518
Бирса список 1347
Бисопролол 678
Биссиноз 1212
Бифентрин 1085
Блеомицин 84, 587, 591
  ототоксичность 263
Блигия вкусная 245, 1126
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов 59, 697. См. также отдельные препараты
  при мигрени 579
Блокаторы кальциевых каналов — см. Антагонисты кальция
Бобовник анагиролистный 1132
Боевые отравляющие вещества 1284—1289
  временно выводящие из строя 1289
  кожно-нарывного действия 1285—1287
  нервно-паралитического действия 1284—1285
  общеядовитого действия 1287
  раздражающего действия 1287—1288
Болиголов 33, 35, 267, 508, 872, 1122, 1128, 1141. См. также Кониин
Бордосская жидкость 919, 1089
Борец — см. Аконит
Борная кислота 57, 980, 988—989
Бородавчатки — см. Скорпеновые рыбы
Бородавчатый вампир — см. Скорпеновые рыбы
Ботулизм 57, 262, 510, 519—527
Ботулотоксин 60, 175, 247, 510, 519—527, 746
  при мигрени 579
Брадиаритмии 80—81, 277—278
Брадикардия 59, 277, 284
Брадипноэ 60
Брассайя 1126
Бреветоксин 509, 513
Бретилия тозилат 179, 208, 262, 279, 702
Бримонидин 179, 256
Бродифакум 652, 662, 1050
Бром 219, 351
Броматы 264, 265
Брометалин 1049
Бромиды 122, 303, 801
Бромокриптин 181, 246, 285, 582
  нарушения обоняния 261
  нефротоксичность 325
  при грудном вскармливании 362
Бромфенак натрия 1341
Бромфенирамин 571
Бруцеллез 1295
Бруцин 1138
Бузина 483, 1137, 1144
Буклизин 571
Буметанид 689
  ототоксичность 263, 265
Бупивакаин 727—733
  ототоксичность 265
Бупренорфин 436, 439, 441
Бура 980
Бурачник лекарственный 484, 1126
Бури в пустыне синдром 46, 47
Бурозубка короткохвостая 1185
Буспирон 181, 184, 781
Бусульфан 84, 586
  бесплодие 334
  поражения глаз 253
Буталбитал 579
Бутан 855, 1202
Бутилнитрит 341, 1245
Бутилфенол 350
Бутирилхолинэстераза — см. Псевдохолинэстераза
Бутоксиэтанол 1031
Буторфанол 441
Буфадиенолиды 341, 493
Буфалин 341
Буфотенин 493, 495, 862
Буциндолол 677, 678
Бэллена шкала 258
Вагинизм — см. Половая функция, расстройства
Вазелин 1011
Вазодилататоры прямые 694—695. См. также отдельные препараты
Вакор 247, 309, 1047
Валганцикловир 619, 620
Валериана 484
Валон 1051
Валсартан 689
Вальдекоксиб 419
Вальпроевая кислота 186, 247, 533—535, 540—541
  гепатотоксичность 316
  действие на поджелудочную железу 309
  действие на эмбрион и плод 356
  при мигрени 579
Ванкомицин 57, 298, 612, 614, 617
  гематологические нарушения 297
  нефротоксичность 325, 328
  ототоксичность 265
Варденафил 336
Варфарин 57, 167, 648—666
  действие на эмбрион и плод 356

родентицид 1049
цвет мочи 344
Васкулит 325, 326, 350
Ваточник 1125, 1143
Векуроний 743
Венлафаксин 178, 184, 777, 778, 779, 781, 783
абстинентный синдром 201
Вентиляционно-перфузионное отношение 269, 273—274
Верапирид 246
Верапамил 279, 667—670
у пожилых 377
Вератридин 277, 284, 1140, 1146. См. также Чемерица
Вербейник монетчатый 1122
Вернике—Корсакова синдром 833
Веррукотоксин 1174
Веснаринон, гематологические нарушения 297
Вех ядовитый 1122, 1128
Вигабатрин 186, 534, 537
поражения глаз 253
Ви-газ 1280
Виллардиин 189
Вильсона болезнь — см. Гепатолентикулярная дегенерация
Винбластин 587, 590—591
дерматотоксичность 350
ототоксичность 263, 265
Виндезин 587
Винилхлорид 52, 83, 1020
Винкристин 248, 587, 590—591, 1127
интратекальное введение 595—596
поражения глаз 253
Винтера уравнение 218
Вирус
гепатита А 507
Норуолк 507
Вискумин 1140
Висмут 57, 303, 898—900
нефротоксичность 325, 327
Вистерия 1140, 1145
Витамин А 57, 462—465
гепатотоксичность 316
гипервитаминоз 464—465
действие на эмбрион и плод 356
фармакокинетика 462—464
Витамин B_1 — см. Тиамин
Витамин B_6 469—470. См. также Пиридоксин
Витамин С 468—469
Витамин D 465—467
действие на эмбрион и плод 356
нарушения обоняния 261
поражения глаз 253
Витамин Е 467—468, 651
Витамин К 648, 650. См. также Фитоменадион
Витерит 1052
Вишни косточки 1135
Вкус, нарушения 260
Внутричерепная гипертензия идиопатическая 465
Возбуждение — см. Психомоторное возбуждение
Волчаночный лекарственный синдром 85
Волчеягодник 245
Вориконазол 619
Вяз ржавый 484
Габапентин 186, 534, 535, 579
Газовые баллончики 258
Газойль 245
Газы
артериальной крови — см. Дыхание, содержание газов в воздухе и крови
благородные — см. Газы, инертные
болотный — см. Метан
инертные 151, 1201
раздражающие 269, 1203—1212
удушающие 268, 1201—1203
Галантамин 175
Галега лекарственная 484
Галегин 484
Галихондрины 426
Галламин 175
Галлюцинации 57. См. также Алкогольный галлюциноз; Галлюциногены
обонятельные 261
Галлюциногены 861—865
Галогены 150—151. См. также отдельные вещества
Галоперидол 181, 185, 755—758
действие на сердце 278
ототоксичность 265
при грудном вскармливании 362
Галотан 734—739, 748, 749
гепатотоксичность 316
нефротоксичность 331
Галофантрин 635, 636, 641—642
ГАМК, ГАМКергическая передача 183—185, 186, 194—198
ГАМК-аминотрансфераза 185
ингибиторы 186
Гамма-бутиролактон 845—849
Гамма-валеролактон 849
Гамма-гидроксимасляная кислота — см. Оксибат натрия
Гамма-метил-γ-гидроксимасляная кислота 848—849

Ганглиоблокаторы — см. Триметафана камсилат
Ганцикловир 619, 620
гематологические нарушения 297
Гардения укореняющаяся 1122
Гармалин 781
Гармин 781, 862
Гарциния камбоджийская 443, 445
Гаспинг-синдром 363, 1030
Гаультерия 472—473
Гашиш 866, 869
Гвоздика 473, 484
Гвоздичное масло 473
Гедеома блошиная — см. Гедеома пулегоидная
Гедеома пулегоидная 340, 494, 496, 1131
Гедерагенин 1131
Гелеракозид 1131
Гедерин 1131
Гейнца тельца 1243
Гексаметоний 175
Гексан 247, 248, 855, 858, 1015, 1018, 1020—1021
Гексахлорбензол 48
Гексахлорофен 248, 982, 986
Гелиотроп 1131, 1142
Геллебрин 1131
Гельминтозы 517
Гематопорфирин 350
Гемералопия 462
Гемоглобин 291
патология 270—271, 274. См. также Анемия; Карбоксигемоглобин; Метгемоглобин; Сульфгемоглобин
фетальный 274
Гемоглобинопатии 1245
Гемодиализ 130—137
отравление алюминием 460
отравление никелем 954
у детей 367
Гемолиз 270—271, 293—296. См. также Анемия, гемолитическая
Гемолитико-уремический синдром 514—515
Геморрагическая сыпь 57
Гемосидероз 451
Гемосорбция 130—137
у детей 367
Гемостаз 298—299
Гемофильтрация 130—137
Гемохроматоз 451
Гемфиброзил 261
Генистеин 486
Гентамицин 261, 263
Гепарин 57, 298, 655—658, 664—666
нейтрализация протамином 664—666
Гепатит 314, 319
Гепатолентикулярная дегенерация 919
Гепирон 184
Гептахлор 1080, 1081
Гербициды 1089—1101
нитрофенольные 1100
хлорфенольные 60, 1096—1098
бикарбонат натрия при отравлении 417
Германий 325
Героин 86, 247, 431, 436
нефротоксичность 326
Гетеромелес древолистный — см. Тойон
Гидразиды 631—633
Гидразины 186, 631—633
Гидралазин 85, 248, 285, 694
гематологические нарушения 297
гепатотоксичность 316
дерматотоксичность 350
приапизм 337
Гидрастин 1131
Гидрастис канадский 484
Гидрокодон 436
Гидроксизин 571
Гидроксибензол — см. Фенол
Гидроксикобаламин 1240—1241
Гидроксиламин 294
Гидроксихлорохин 248, 265, 635, 639—640
поражения глаз 250
Гидроморфон 436
Гидрофлуметиазид 689
Гидрохлортиазид 75, 689
гематологические нарушения 297
дерматотоксичность 350
нарушения вкуса 262
Гимноторатоксин 247
Гингивит 303
Гинкго 484
Гинкго двулопастный 1130
Гинкголиды 484, 1130
Гиосциамин 495
Гипербарическая оксигенация 1219—1226
Гипервентиляция 267
Гипервитаминозы — см. отдельные витамины
Гиперволемия 216—233, 285—287
Гиперкалиемия 75—76, 228—230
применение кальция 1009
Гиперкальциемия 75, 230—232, 466—467
Гиперкинезы 244
поздние нейролептические 759
Гипермагниемия 232—233
Гипернатриемия 223—228

Гиперсекреции АДГ синдром 226—228, 324
Гипертермия 60, 209—215
злокачественная 60, 748—749, 752—753
Гиперфорин 486, 1132
Гиповентиляция 267, 273—274
Гиповитаминозы — см. отдельные витамины
Гиповолемия 216—233, 285—287
Гипогевзия 260, 262
Гипогликемия 542—557
алкогольная 829—830
глюкагон 687—688
Гипоглицин 540, 543, 1126
Гипоглицин А 316
Гипокалиемия 76, 228—230
Гипокальциемия 230—232
Гипоксемия 267
Гипомагниемия 232—233
Гипонатриемия 223—228
Гипопион 251
Гипосмия 261
Гипотермия 60, 204—209
Гипофосфатемия 294
Гипохлорит натрия 985
Гипоэстес листоколосниковый 1122
Гиппус 864
Гиромитрин 1110, 1115
Гирудин 660
Гистамин, рецепторы 569. См. также H_1-блокаторы; H_2-блокаторы
Гистаминовое отравление 57, 507, 512
Гифема 251
Глаза
движения 254—255
обследование 250—255
ожоги 257—258
попадание токсина 68
промывание 256—257
токсические поражения 250—259
Гларгин-инсулин 548
Глаукома, средства для лечения 255—256
Глибенкламид 545, 550, 551
Гликозиды 480. См. также Сердечные гликозиды
цианогенные 480, 1144
Гликоли 325, 1024—1038
Глимепирид 545
Глипизид 545, 551
Глифосат 1089, 1095—1096
Глицерина моноацетат 1057
Глицин 187, 227
Глициния — см. Вистерия
Глициризин 1131, 1143—1144
Глициризиновая кислота 491
Глицитеин 486
Гломерулосклероз 326
Глориоза роскошная 1131
Глубинное опьянение 1203
Глутамат 187—189
Глутамат натрия 508, 517
Глутаматдекарбоксилаза 183
ингибиторы 186
стимуляторы 186
Глутаматкарбоксипептидаза 589—590
Глутаровый альдегид 981, 987—988
Глутатион 154, 390—392, 399—400
Глутетимид 175, 351, 797, 798, 827
Глухота 58
Глюкагон 672, 686—688
действие на поджелудочную железу 309
Глюкоза 555—557
Глюкозамин 485
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа 291, 294—296, 1252
Глюкокортикоиды 57, 83, 175, 186, 246, 746. См. также отдельные препараты
действие на поджелудочную железу 309
действие на щитовидную железу 566
действие на эмбрион и плод 356
дерматотоксичность 351
поражения глаз 250, 253
при мигрени 579
Глюкоманнан 445, 450
Глюфосинат 1098—1100
Головная боль 57
Голотурин 1170
Голубая бутылочка — см. Медузы
Гомогентизиновая кислота 344
Гомоликорин 1134
Гонадотоксичность — см. Бесплодие
Горения продукты 1254—1260
Горох голубиный — см. Каянус
Гортензия 1144
Горчица черная 1126
Госсипол 1131
Грайанотоксины 277, 284, 1136, 1146
Гранулоциты — см. Лейкоциты
Гранисетрон 185
Гранулематоз 318
Гребешки 509
Грейпфрут 1128
Гремучник — см. Змеи, гремучие
Грета 497
Грибы 1109—1120. См. также отдельные виды грибов
бледная поганка 57, 1109—1115
боровики 1118
волоконницы 1111, 1116
галерины 1109, 1110

говорушки 841, 1111, 1116
гриб-зонтик 1109, 1110
дубовик оливково-бурый 841
зонтик Моргана — см. Грибы, хлорофиллум свинцовый
коносиб 862, 1117
лепиоты 1109
мицелиальные 1297
млечник 1112, 1118
мухоморы 327, 1110, 1117
Смита 1119—1120
навозники 245, 262, 841, 1111, 1116—1117
сенный — см. Грибы, панеолус
омфалотус масличный 1111, 1118
панеолус 862, 1117
паутинники 327, 1113, 1118—1119
плесневые — см. Грибы, мицелиальные
псатирелла пахучая 1112, 1118
псилоцибе 862, 1112, 1117
рядовки 58, 841, 1113, 1118, 1120
массивная 1119
свинушка тонкая 1112
содержащие мускарин 1116
содержащие псилоцибин 1117—1118
содержащие циклические пептиды 317, 1109—1115
строчки 58, 267, 1110, 1115—1116
трутовик серно-желтый 841
хлорофиллум обыкновенный 1112, 1118
хлорофиллум свинцовый 1112, 1118
чешуйчатка видная 1112, 1118
чешуйчатка обыкновенная 841
шапочка сморчковая 841
энтолома 1118
Гризеофульвин 262, 350, 651, 841
Грудное вскармливание 360—361
Груши косточки 1135, 1144
Гуанабенз 179, 277, 285, 690—693
Гуанадрел 689
Гуанетидин 337, 689
Гуанидин 175
Гуанидины 350
Гуанфацин 179, 277, 285, 690—693
Гуар 449
Гуарана 444, 1134
Гуаровая камедь 446, 449
Губки 1170—1171
Гувацин 186
Гудрон 1015
Гуммиферин 482, 1125
Гусеницы 1158—1159
Даидзеин 486
Дакарбазин 350, 586
Дактиномицин 587, 591
Далматская ромашка 1084
Даназол 298, 351
действие на эмбрион и плод 356
Дантролен 351, 746, 749, 752—753, 761
Дапсон 248, 265, 294, 297, 619, 636, 642—643, 1242, 1250
Даунорубицин 587, 591
интратекальное введение 595
Двуокись азота 46, 1209
Двуокись серы — см. Сернистый газ
ДДТ 232, 1080—1083
Дебризохин 166
Дезинфицирующие средства 979—989. См. также отдельные препараты и группы препаратов
Дезлоратадин 571
Дейкина жидкость 981, 985
Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот 176, 182, 282
Деконгестанты — см. Сосудосуживающие средства от насморка
Дексамфетамин 807
Дексбромфенирамин 571
Дексмедетомидин 179
Декспразоксан 592
Декстрометорфан 184, 432, 436, 781
Декстропропоксифен 278, 284, 433, 434, 436, 651
аритмии 280
бикарбонат натрия при отравлении 415
Декстрофан 189
Дексфенфлурамин 184, 446, 449, 1342
Дексхлорфенирамин 571
Декураризация 749
Делавирдин 622
Дельта^9-тетрагидроканнабинол 866—869
Дельтаметрин 1085
Дельфиниум 1129
Дереза обыкновенная 1142
Дерматит контактный 350, 354
вызванный никелем 953
вызванный растениями 1146—1147
морской 1165, 1167
Десмопрессин, проба 225
Десны, изменение цвета 57
Десфлуран 734—739
Детемир-инсулин 548
Дети
грудные — см. Грудное вскармливание
намеренное отравление 369—371
особенности отравлений 364—371
Деферроксамин 456—461
поражения глаз 250, 253
Диазепам 796
действие на эмбрион и плод 356
у пожилых 375

Диазоксид 261, 309, 694
действие на поджелудочную железу 309
Диазолидинмочевина 350
Дибромхлорпропан 333
Дигибинд 715—717
Дигидроартемизинин 644
Дигидроморфантридин 309
Дигидроэрготамин 581, 582
Дигитоксин 712, 1129, 1143
Дигифаб 715—717
Дигоксин 123, 708—717, 1129
гематологические нарушения 298
лекарственные взаимодействия 421
у пожилых 372, 375, 377
Дигоксиноподобный иммунореактивный фактор 712
Диданозин 308, 309, 621
Диенохлор 1080, 1081
Дизестезия 57
Дизопирамид 175, 279, 699, 704
у пожилых 377
Дизосмия 261
Дизоцилпин 189
Дикват 304, 1093—1094
Диклофенак 290, 298
Диклофоп 1096
Дикофол 1081
Дикумарол 647
Дилтиазем 279, 667—670
гепатотоксичность 316
у пожилых 377
Дименгидринат 571
Димеркапрол 933
Диметиларсенит 892
Диметиларсинистая кислота 889
Диметиларсиновая кислота 888
Диметилдитиокарбаматы 841
Диметилртуть 942, 947
Диметилсульфоксид 261, 262
Диметилтриптамин 862
Диметилформамид 317, 318, 841
Диметинден 571
Диметрин 1085
Динитробензол 253
Динитроортокрезол 1100
Динитротолуол 253
Динитрофенол 60, 267, 445, 446, 450, 1100
поражения глаз 253
Динитрохлорбензол 253
Диносеб 1100
Динотерб 1100
Динотербон 1100
Динофенат 1100
Динофлагелляты 511, 512
Диоксин 37, 46
Дипивефрин 256
Дипиридамол 191
дерматотоксичность 350
нарушения вкуса 262
Диплопия 254—255
Дифтерикс 485
Диритромицин 617
Дисгевзия 260, 262
Дискинезия поздняя — см. Гиперкинезы, поздние нейролептические
Диспареуния — см. Половая функция, расстройства
Диссоциации оксигемоглобина кривая 271
Дистония острая 759
Дисульфирам 57, 59, 179, 248, 840—844
нарушения вкуса 262
поражения глаз 253
при отравлении никелем 955—956
Дисфагия 303
Диурез форсированный 130
Диуретики 58, 75, 695—696. См. также отдельные препараты
допинг 505
лекарственные взаимодействия 421
нарушения половой функции 335
тиазидные
дерматотоксичность 351
нефротоксичность 328
поражения глаз 253
у пожилых 377
Дифасинон 1051
Дифенакум 652, 1050
Дифенгидрамин 72, 178, 181, 571, 572, 573
бикарбонат натрия при отравлении 415
Дифенилметандиизоцианат 1209
Дифеноксилат/атропин 368
Дифлунизал 420
Дифосфонаты, поражения глаз 250, 253
Дифосфора пентаоксид 1058
Дифтерийный токсин 247
Диффенбахия 1121, 1129
Диффузионная способность легких 269—270, 273—274
Дихапеталум цимозный 1056
Дихлорамин 1207
Дихлорметан — см. Метиленхлорид
Дихлорпропен 1104, 1105—1106
Диэлдрин 1080, 1081
Диэтилдитиокарбаматы 179, 841
натрия при отравлении никелем 955—956
Диэтиленгликоль 50, 248, 1030
нефротоксичность 327

Диэтилстильбэстрол 50, 333, 356
Добутамин 178
Доксазозин 179, 689
Доксакурий 742
Доксиламин 58, 571, 572
Доксициклин 635
Доксорубицин 262, 587, 591
  гемолиз 295
  интратекальное введение 595
  нефротоксичность 325
  при грудном вскармливании 362
  цвет мочи 343
Доласетрон 185
Домоиковая кислота 186, 189, 510, 513
Донепезил 746
Донник 1133
Донорство посмертное 384—386
Допинг 498—506
Дотиепин 786
ДОФА-декарбоксилаза — см. Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот
Дофамин 178
  дофаминергическая передача 180, 181
Дофамин-β-монооксигеназа 176, 282
  ингибиторы 179
Дофаминергические средства 57. См. также отдельные препараты
Дофетилид 279, 702, 706—707
Драцена душистая 1122
Дримия индийская 1143
Дронабинол 866, 867
Дроперидол 179, 181, 756
  действие на сердце 278
Дуб 1136
Дубровник 485
Дудник китайский 485
Дудник разнообразный 339
Дулоксетин 178, 184, 777, 778, 779, 783
Дурман 245, 485, 495, 1122, 1129, 1141, 1142
Душистый колосок обыкновенный 1124
Дым 1254—1260
Дыня горькая — см. Момордика харантская
Дыхание 266—274
  исследование 271—274
  нарушения регуляции 266
  сброс крови справа налево 273—274
  содержание газов в воздухе и крови 267—268, 273—274
Дыхательные пути, нарушения проходимости 268
Дьявольский коготь — см. Мартиния душистая
ДЭТА 1087—1088
Дягиля масло 485
Жабы 341
  аги 708
  дальневосточная 495
  малайская 495
Железо 57, 59, 83, 267, 451—461
  аритмии 280
  гепатотоксичность 316
  гидроксид 44
  глюконат 451, 452
  карбонильное 451—452
  лактат 452
  нарушения вкуса 262
  поражения глаз 253
  сульфат 451, 452
  фумарат 451, 452
  хлорид 452
  цвет мочи 344
Желтокорень канадский 1131
Желтофиоль 1143
Желтуха 347
Желтушник 1143
Желудок, токсические поражения 304
Желудочно-кишечный тракт
  анатомия и физиология 300—302
  инородные тела 308
  поражения 302—308
Желчнокаменная болезнь 319
Женьшень 485
Жи ши — см. Померанец
Жилатье 1184
Жировая дистрофия 318
Жировоск 380
Жостер 446. См. также Крушина
Закись азота 57, 248, 735—737, 854—856, 859, 1209
Закон
  о наркотиках Харрисона 39
  о безопасности питьевой воды 40, 1039
  о безопасности товаров широкого потребления 40
  о борьбе с фальсификацией продуктов федеральный 40
  о взимании сборов при подаче заявок на рассмотрение в ФДА 1338
  о всесторонней защите окружающей среды, компенсациях и ответственности при ее загрязнении 40, 1039
  о доброкачественности пищевых продуктов и лекарственных средств 1337
  о едких веществах федеральный 39
  о защите детей 39

о защите общественного здоровья и противодействии биотерроризму 41
о клинических испытаниях с участием детей 1338
о контроле за токсичными веществами 40, 1039
о контроле содержания пестицидов в окружающей среде 1039
о маркировке опасных веществ 995
о модернизации ФДА 1338
о налоге на марихуану 39
о перевозке опасных веществ 40
о пищевых добавках 443, 1338
о пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах 39, 1337—1338
о правоприменении в отношении аналогов контролируемых веществ 40
о предотвращении отравлений свинцовыми красками 40
о преемственности страхования и отчетности в области здравоохранения 1355
о разработке лекарственных средств для редких болезней 1338
о совершенствовании и популяризации деятельности центров отравлений 1316
о сохранении и восстановлении ресурсов 40, 1039
о статусе и маркировке пищевых добавок 41
о Суперфонде — см. Закон, о всесторонней защите окружающей среды, компенсациях и ответственности при ее загрязнении
о технике безопасности и охране труда на производстве 39, 1195
о чистой воде 40, 1039
о чистом воздухе 39
о чистоте пищевых продуктов и лекарственных средств 39
об инсектицидах фунгицидах и родентицидах 39, 1039—1040
об упаковках для токсичных веществ 40, 366, 995, 1316
Закоприд 184
Залеплон 186, 796, 801
Заложенность носа — см. Сосудосуживающие средства от насморка
Зальцитабин 248, 309, 621
Запор 57
Зарин 47
Зверобой 486, 1132
Зебрина 1122
Зетекитоксин 1185
Зитокактус 1122, 1137
Зидовудин 290, 296, 309, 621
Злокачественный нейролептический синдром 60, 752, 759, 760—761, 783
Змееховстки — см. Иглокожие
Змеи 649, 659, 1176—1184. См. также отдельные виды змей
аспидовые 175, 247, 1176—1184
гадюковые — см. Змеи, ямкоголовые
гремучие 1177. См. также Змеи, ямкоголовые
королевские 1176
морские 1171—1172
ямкоголовые 57, 175, 245, 247, 1176—1184
Золмитриптан 184, 583, 584
Золото 248, 290, 297, 298
дерматотоксичность 350
нарушения обоняния 261
нефротоксичность 325, 326
поражения глаз 253
Золпидем 186, 195, 796, 801
Зоман 1280
Зонисамид 534, 538
Зопиклон 186
Зотепин 185
Зрачки 254
расширяющие и суживающие средства 255—256. См. также Мидриаз; Миоз; отдельные препараты
Зуд 348
Иботеновая кислота 189, 1111, 1117
Ибупрофен 297, 419
номограмма сывороточной концентрации 421
цвет мочи 343
Ибутилид 279, 702, 706—707
Ива 1137
Ивермектин 186
Ивы кора 487
Иглобрюхообразные 509, 514
Иглокожие 1170—1171
Игнатьевы бобы 1063
Идазоксан 178
Идарубицин 587
Идиопатический медный токсикоз 919
Иерсиниоз — см. Yersinia spp.
Известь негашеная 347
Изобарбалоин 482, 1124
Изобутилнитрит 294, 295, 341, 1245
Изокарбоксазид 178, 181, 184, 770—774, 781
Изометептен 585
Изониазид 57, 58, 85, 167, 186, 248, 267, 297, 623—626, 631—633
гематологические нарушения 296

гепатотоксичность 316
дерматотоксичность 351
поражения глаз 253
Изопреналин 50, 178, 724
Изопропанол 159
Изопропиловый спирт 267, 980, 1024—1038
Изотопы 145—146
Изотретиноин 253, 262, 356, 358, 464—465
Изофлавоны 486
Изофлуран 734—739, 746
Изоцианаты 1256
Имбирь 486
Имидазолидинилмочевина 350
Имидазолиновые рецепторы
блокаторы 178
стимуляторы 179, 574—575
Имипенем 186, 615
Имипрамин 788
Имипротрин 1085
Иммунохимические тесты 95
Импила 486
Импотенция 335—337. См. также Эрекция
Ингибиторы α-глюкозидаз 546
Ингибиторы АПФ 59, 696—697. См. также отдельные препараты
действие на поджелудочную железу 309
действие на эмбрион и плод 356
лекарственные взаимодействия 421
нарушения вкуса 262
нарушения обоняния 261
отек Квинке 696—697
у пожилых 375
Ингибиторы АХЭ 58, 175, 746. См. также отдельные препараты
боевые 1284—1285
глазные капли 255
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы 58, 261. См. также отдельные препараты
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 547
Ингибиторы карбоангидразы 132
Ингибиторы МАО 57, 59, 60, 285, 770—774. См. также отдельные препараты
механизмы действия 178, 179, 181, 184, 186
нарушения половой функции 335
при мигрени 579
у детей 368
Ингибиторы обратного захвата норадреналина 178
Ингибиторы обратной транскриптазы. См. также отдельные препараты
ненуклеозидные 622. См. также отдельные препараты
нуклеозидные 248, 309, 316, 618—621
Ингибиторы протеазы ВИЧ 57, 622. См. также отдельные препараты
Ингибиторы фосфодиэстеразы 673
Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 59, 336. См. также отдельные препараты
приапизм 337
Индапамид 689
Индигокармин 344
Индийский детский цирроз 919
Индикан 344
Индинавир 298, 330, 342, 622
Индолалкиламины — см. Триптамины
Индометацин 191, 290, 297
действие на эмбрион и плод 356
фармакокинетика 420
Инжир 350
Инотропные средства, при отравлении антагонистами кальция 671—672
Инсектициды 1067—1088. См. также отдельные инсектициды и виды инсектицидов
карбаматные 175, 1067—1079
фосфорорганические 60, 175, 1067—1079
хлорорганические 186, 1080—1084
циклодиены 1080—1084
Инсулин 543—544, 551, 552—553
NPH 548
допинг 503
ленте 548, 549—550
препараты 548
с глюкозой
при отравлении антагонистами кальция 672
ультраленте 548, 549
Интерлейкины 289
Интерфероны 248, 289
Инфликсимаб 316
Ионизирующее излучение 53, 57, 290, 303, 306, 333, 356, 1299—1313
беременные 1312—1313
дети 1313
единицы измерения 1302
патофизиология 1306—1307
физические основы 1299—1303
эпидемиология 1303—1304
Ионной ловушки эффект 132
Ионные ингибиторы 567
Ионные каналы — см. Мембранные потенциалы
Ипекакуана 1127. См. также Ипекакуаны сироп
Ипекакуаны сироп 105—106, 112—114
при беременности 360
снижение веса 450

Ипомея 1132
Иприт 47, 1280, 1285—1287
Ипроплатин 586
Ипсапирон 184
Ирбесартан 689
Ируканджи синдром 1167
Итаи-итаи 901
Итраконазол 618, 619
Иттрий 347
Ифенпродил 189
Ифосфамид 331, 586, 593—594
  нефротоксичность 327
ИФР-1 502—503
Йод 219, 304, 567, 981, 983—984
  действие на эмбрион и плод 356
  дерматотоксичность 351
  нарушения вкуса 262
Йодиды 566—568
Йодофоры 983—984
Йопамидол 418
Йохимбе 336, 486, 1134
Йохимбин 59, 178, 284, 336—337, 486, 1134
Каберголин 181
Каваин 1135
Кава-лактоны 489, 1135
Кадмий 48, 261, 290, 325, 496, 901—905
  нарушения вкуса 262
  окись 901—904, 1204, 1210, 1213
Каинатные рецепторы — см. Глутамат
Кайсака 1177
Какао 1139
Какогевзия 260
Какосмия 261
Калабарские бобы — см. Физостигмин
Каладиум 1126
Калатея 1122
Калифорнийский бычок — см. Скорпеновые рыбы
Каломель 942. См. также Ртуть
Калотропис 1126, 1143
Кальций 1007—1010
  глюконат 1010
  карбимид 841
  при гиперкалиемии 1009
  при гипермагниемии 1008—1009
  при отравлении антагонистами кальция 671
  при отравлении плавиковой кислотой, фторидами и гидрофторидами 1008
  при отравлении фосфатами 1008
  при отравлении этиленгликолем 1007—1008
  при передозировке β-адреноблокаторов 1009
  при передозировке антагонистов кальция 1007
  при укусах паука черная вдова 1009
  хлорид 1010
Кальцитриол 465—466. См. также Витамин D
Камень любви — см. Половое влечение, средства для повышения
Кампилобактериоз — см. Campylobacter spp.
Камфора 42, 267, 368, 473—474, 990—994
Камфорный лавр 473—474
Канальцевый некроз острый 327—328
Кандесартан 689
Канифоль 350
Каннабидиол 866
Каннабиноиды 866—870
Каннабинол 866
Кантарелла 37
Кантаридин 341, 1159
  приапизм 337
Капреомицин 630
Капсаицин 258, 1126
Каптоприл 689
  дерматотоксичность 350
  нефротоксичность 326, 328, 331
Капуста огородная 1126
Карбамазепин 532—533
  двигательные нарушения 57
  аритмии 280
  бикарбонат натрия при отравлении 415
  взаимодействие с миорелаксантами 746
  гематологические нарушения 290, 297, 298
  гепатотоксичность 316
  двигательные нарушения 246
  действие на медиаторную передачу 175, 178, 191
  действие на сердце 72, 278
  действие на эмбрион и плод 356
  дерматотоксичность 351
  нарушения вкуса 262
  нарушения обоняния 261
  нефротоксичность 328
  ототоксичность 265
  фармакокинетика 534
Карбаматы 267, 350. См. также Инсектициды, карбаматные
Карбапенемы 615. См. также отдельные препараты
Карбахол 175
Карбенициллин 219, 651
Карбимазол 565
Карбиноксамин 571

Карбоангидраза 292
Карбоксигемоглобин 272, 274, 1218. См. также Окись углерода
Карболовая кислота — см. Фенол
Карбоплатин 586, 594
Карбутамид 551
Карведилол 676, 678
Карвинския Гумбольдта 1132
Каризопродол 800—801
Кармустин 586
  поражения глаз 253
Карнитин 539
Каротинемия 347
Картеолол 676, 677, 678
Картофель зеленый 1138, 1141
Карфентанил 1289
Каскара — см. Крушина
Каскароиды 1127
Каспофунгин 619, 620
Кассия 1127
Кат 813, 1127
Катаракта 251
Катехол-О-метилтрансфераза 176
  ингибиторы 181
Катинон 813, 1127
Каштан 496
Каштан конский 487, 1124
Каянус 339
Кватерний-15 350
Кверцетин 487
Кветиапин 181, 185, 756, 757
Кендырь коноплевый 708
Кепон 52, 318, 333, 1080—1084
Керосин 1011, 1012
Кетамин 58, 175, 189, 876—881
Кетансерин 185
Кетоацидоз 220—222
  алкогольный 830
Кетоконазол 166, 351, 618, 651
Кетолиды 612, 614, 617. См. также отдельные препараты
Кешью 1124, 1147
Киндлинг — см. Раскачка
Киноварь 942. См. также Ртуть
Кинуреновая кислота 189
Кирказон 487, 491, 497, 1125
Кислород
  гемолиз 294
  искусственные переносчики 503—504
  отравление 1208—1209
  синглетный 153
Кислорода активные формы — см. Радикалы свободные
Кислотно-щелочное равновесие — см. Алкалоз; Ацидоз
Кислоты 44, 154—155, 995—1001
  всасывание в ЖКТ 302
  действие на кожу 345—346
  жесткие 894
  карбоновые 158
  мягкие 894
  плавиковая 1002—1008
  попадание в глаза 257—258
  хлорноватистая 153
Китайская медицина 497
Китайского ресторана синдром 517
Кифовера—Харриса поправка 39, 1338
Кишечная непроходимость 85
Кишечник, токсические поражения 306
Кларитромицин 617, 619, 651
Кластеры дифференцировки — см. Антигены CD
Клебоприд 246
Клевер луговой 1139
Клемастин 362, 571
Кленбутерол 446, 501
Клетчатка, препараты 449—450
Клещевина обыкновенная 1136
Клещевой паралич 247
Клеши 1155—1156
Клиндамицин 265, 619
Клиренс — см. Фармакокинетика
Клозапин 58, 175, 179, 181, 185, 186, 187, 189, 756, 757
  агранулоцитоз 289
  гематологические нарушения 290, 297
  поражения рта и глотки 303
Клойбера чаши 85
Клометиазол 186
Кломипрамин 781
Кломифен 500
Клоназепам 796, 799
Клонидин 57, 179, 199—200, 277, 690—693
  у детей 368
Клопидогрель 57, 294
Клоразепат 796
Клоргилин 178, 181, 184, 770—774, 781
Клофазимин 362
Клофибрат 261, 651
Коагуляционный некроз 995
Кобальт 48, 309, 350, 911—916
Кодеин 184, 351, 428, 432, 436
  у детей 368
Кожа
  анатомия и физиология 345
  всасывание 346
  желтая окраска 57
  покраснение 57
  попадание токсина 67—68
  синяя окраска 58

токсические поражения 345—354. См. также отдельные поражения
удаление токсичных веществ 346—347
Козлятник 245
Кока 814
Кокаин 57, 72, 73, 74, 84, 178, 181, 184, 728, 781, 814—823, 1130
аритмии 280
бикарбонат натрия при отравлении 415
действие на сердце 278
действие на эмбрион и плод 356
нарушения вкуса 262
нарушения обоняния 261
нефротоксичность 326
поражения глаз 252, 259
постинтоксикационный синдром 194
приапизм 337
Кокаиновая ломка — см. Кокаин, постинтоксикационный синдром
Кокаиновая ломка 816
Кокаиновый куст 1130
Кокаэтилен — см. Бензоилэтилэкгонин
Кокрофта—Голта уравнение 329
Кола 489, 1128
Колестипол 651
Колеус 1122
Колликвационный некроз 995
Колониестимулирующие факторы 289
Колхицин 57, 58, 248, 261, 267, 423—426, 483, 1128, 1131
Колючесемянник щетинистоволосый 339
Конваллотоксин 1128
Конвергенция нарушения 252
Кониин 175, 267, 872, 1128, 1141. См. также Болиголов
Конопля посевная 866, 1126
Конотоксины 1169
Конские бобы 344
Константа скорости элиминации — см. Фармакокинетика
Контрацептивы пероральные 123
Копеечник альпийский 1131
Коприн 1111, 1116
Коптис 1129
Коралл огненный 1165
Кордилина кустарниковая 1122
Корифеновые рыбы — см. Гистаминовое отравление
Кормящие — см. Грудное вскармливание
Королевская лилия 423
Корсаковский психоз 833
Кортикотропин 351
Кости, изменения плотности 83
Котовник кошачий 480, 487
Кофеин 200, 718—724
в растениях 1126
допинг 504
механизмы действия 42, 191
ототоксичность 265
при мигрени 579
у курильщиков 873
у пожилых 375
Кофеинизм 721
Кофейное дерево 1128
Коэффициент очищения — см. Фармакокинетика, клиренс
Крапивница 348
Красавка обыкновенная — см. Белладонна обыкновенная
Красавки алкалоиды — см. Белладонны алкалоиды
Краситель дисперсный синий 35 350
Краситель синий для пищевых продуктов, лекарственных и косметических средств № 1 58
Красные приливы 509
Креатин 331, 501—502
Креатинин
клиренс 329
сывороточная концентрация 329, 330—332
Крезол 294
Крестовник 487, 1123, 1137, 1142
Кризисное вмешательство 239
Криптофицины 426
Кристаллурия 330
Кроветворение 288—289
Кровь
обменное переливание 136, 367
свертывание 647—648
Кроталярия 1129, 1142
Кротон 1129
Кротоновое масло 1129
Крушина 248, 344, 446, 450, 488, 1127, 1130
Крылатки — см. Скорпеновые рыбы
Крэк 814, 817
Ксенон 734
Ксилол 318, 1012, 1015
ототоксичность 263
Ксилометазолин 179
у детей 368
Кубомедузы — см. Медузы
Ку-лихорадка 1295—1296
Кумарин 485, 494, 1124, 1130, 1133, 1139
Кумафурил 1050
Кураре 740, 1127
Курение — см. Никотин
Курцин 1132, 1136

Лабеталол 179, 676, 678
приапизм 337
Лавровишня 1144
Лагенария коротколистная 340
Лаетрил 482
Лазиокарпин 489
Лайелла синдром 349—352, 353
Лайм 350
Лаконос американский 1121, 1135
Лактат натрия 413
Лактацидоз 221—222
Лактоны сесквитерпеновые 350
Ламивудин 621
Ламотригин 184, 189, 362, 534, 535—536, 579
Ландыш майский 708, 1128, 1143
Ланолин 350
Ланотеплаза 659
Лантадин 1132
Лантана шиповатая 1132
Лантозиды 1129
Лапахол 490
Ларрея трехзубчатая 488
Латамоксеф 615, 841
Латротоксин 1148
Латук ядовитый 488
Лауданозин 749
Лебера синдром 1229
Леваллорфан 42
Левамизол 248, 262, 297, 298
дерматотоксичность 350
Леветирацетам 534, 537
при мигрени 579
Левобунолол 678
Леводофа 181, 184, 246
нарушения вкуса 262
нарушения обоняния 261
цвет мочи 343
Левокарнитин 539—541
Левотироксин 560—564
Левофлоксацин 350
Левоцетиризин 571
Легкие
кардиогенный отек 270, 280—281
некардиогенный отек — см. Острого повреждения легких синдром; Респираторный дистресс-синдром взрослых
поражения при отравлениях 83—84
Лейкозы 298
Лейкоциты 296—298
Лекарственная болезнь 352
Лектины 1137, 1144
Летучие соединения 853—860
Лигатоксин 1135
Лигнан — см. Подофиллин
Лигроин 245, 1011, 1012
Лидокаин 279, 700, 704—705, 729, 730—733
взаимодействие с миорелаксантами 746
гематологические нарушения 297
метгемоглобинемия 1245
ототоксичность 265
при мигрени 579
Лизергамиды 861—862, 1125
Лизиноприл 689
Лизпро-инсулин 548
Лизурид 181
Ликопенемия 347
Ликорин 1134
Лимфоциты — см. Лейкоциты
Линамарин 1133, 1144
Линдан 186, 1080, 1081, 1082, 1083—1084
Линезолид 178, 181, 184, 248, 612
Липидные комплексы 604
Липидные эмульсии 604
Липокинетикс 447
Липосомы 604
Листериоз — см. Listeria monocytogenes
Листолазы 1185
Литейная лихорадка 885, 902, 974, 976, 1213
Литий 765—769
взаимодействие с миорелаксантами 746
двигательные нарушения 57, 246
действие на щитовидную железу 566
действие на эмбрион и плод 356
дерматотоксичность 351
лекарственные взаимодействия 421
нарушения вкуса 262
нарушения обоняния 261
нарушения половой функции 335
нефротоксичность 325
ототоксичность 265
при грудном вскармливании 362
серотониновый синдром 781
у пожилых 375, 376
ЭКГ 76
Лития карбонат — см. Литий
Лития соли — см. Литий
Лихорадка
геморрагическая вирусная 1297
денге 1297
желтая 1297
конго-крымская геморрагическая 1297
Ласса 1297
Марбурга 1297
Эбола 1297
Лобелин 175, 488, 871, 1133, 1141
Лобелия 245, 488, 496, 871, 1133
Лобензарит натрия 224
Лоза духов — см. Банистериопсис каапи

Локсапин 181, 756, 757
Ломустин 586
Лопинавир 622
Лопуха корень 487
Лоразепам 796
Лоратадин 571
Лосартан 689
Лофофора Вильямса 863, 1133
ЛСД 57, 184, 781, 861—862, 863—865
Лучевая болезнь 1307—1312
Львиная грива — см. Медузы
Люголя раствор 981
Люизит 895, 937, 1287
Люмефантрин 644
Люпин 1133
Лютики 1136
Магний 58
  при мигрени 579
  салицилат 344
  сульфат 284, 747
  удаление с кожи 347
Магония 1133
Мазиндол 444
Мазут 1012
Мак опийный 1134
Мак снотворный 33
Макролиды 278, 612, 614, 617. См. также отдельные препараты
Малая гавайская роза 1125
Малярия — см. Противомалярийные средства
Манго 1147
Мандрагора 33, 245, 495, 1133
Маниок съедобный 1133, 1144
Маннитол, ототоксичность 263
Манноза, цвет мочи 343
Мапротилин 186
Маранта 1123
Марганец 86, 246, 247
Марихуана 866—870
  приапизм 337
Мартиния душистая 340
Марша реакция 36
Массасауга — см. Змеи, гремучие
Масс-спектрометрия 97
Матсутаке — см. Грибы, рядовки, массивная
Мать-и-мачеха обыкновенная 1140
Матэ 488
Махорка 871
Ма-хуан 813. См. также Эфедра
МАО 770
Мапротилин 789
Меглитиниды 542, 547, 553
Медеи комплекс 369
Медиастинит 304
Медиаторы 170. См. также отдельные медиаторы
Меднолитейная лихорадка — см. Литейная лихорадка
Медный купорос — см. Медь, сульфат
Медузы 280, 1164—1169
Медь 247, 917—922
  гематологические нарушения 290, 294
  гепатотоксичность 318
  нарушения вкуса 262
  окись 1204
  поражения глаз 253
  сульфат 43, 917—922
Мезоридазин 755, 756, 757
  бикарбонат натрия при отравлении 415
Мейера—Овертона теория 735, 1014
Мейс 1210, 1288
Мекамиламин 175
Меклозин 571
Меклофенамовая кислота 298
Мекопроп 1096
Мексилетин 279, 700, 704—705
Меларсопрол 888
Мелфалан 586, 593
Мемантин 189
Мембранные потенциалы 170
  кардиомиоцитов 275—277, 674—675
Менахиноны 661
Ментофуран 475, 494, 496
Мепакрин 841
  цвет мочи 344
Мепивакаин 728
  ототоксичность 265
Мепробамат 122, 186, 189, 797, 799, 800—801
Мербромин 981, 985
Меркаптопурин 296, 587
  действие на поджелудочную железу 309
Меропенем 615
Мескалин 184, 863, 864, 1133
Месовские полоски 891, 967, 969
Метадон 167, 278, 433, 436, 441
  у детей 368
Метаквалон 186, 351, 797, 798, 800
Металлы 146—150
  переходные 150, 153
  тяжелые 150, 496—497. См. также отдельные вещества
  шелочноземельные 146
  шелочные 146
Метамизол 290
Метамфетамин 807, 810—811, 863
Метан 1202, 1204

Метанол 86, 599, 601, 858, 1024—1038
ацидоз 57
бикарбонат натрия при отравлении 417
действие на поджелудочную железу 309
массовые отравления 51
метаболизм 159
нейропатии 248
поражения глаз 252
у детей 368
Метахлорфенилпиперазин 184
Метахолин 175
Метгемоглобин 58, 267, 1242—1250
определение 272, 274
поражения глаз 252
Метгемоглобинемия 270
Метгемоглобинобразователи 60, 1242—1245
Метиклотиазид 689
Метиларсонистая кислота 889
Метиларсоновая кислота 888
Метилбромид 58, 248, 261, 1102—1104, 1204
Метилбутилкетон 1018, 1020
Метилдитиокарбамат натрия 1104, 1108
Метилдофа 690—693
волчаночный синдром 85
гематологические нарушения 298
гемодинамические эффекты 277, 285
гепатотоксичность 316, 317
действие на поджелудочную железу 309
механизмы действия 179
нефротоксичность 331
поражения глаз 252
цвет мочи 343
Метилендианилин 48
Метилендиоксиамфетамин 812
Метилендиоксиметамфетамин 184, 781, 811—813, 863
Метилендиоксиэтамфетамин 812
Метиленовый синий 294, 295, 303, 344, 356, 1247—1253
Метиленхлорид 855, 858, 1013, 1016, 1021, 1223
Метилизотиазолинон 350
Метилизоцианат 46, 1209
Метилксантины 58, 59, 60, 200, 280, 718—724. См. также отдельные препараты
Метилликаконитин 1129
Метилпарабен 605
Метилпиразол 842—843, 1028—1029, 1032—1034, 1038
Метилртуть 48, 356, 942—950
поражения глаз 253
сукцимер при отравлении 937
Метилсалицилат 407, 408, 472—473
у детей 368
Метилтестостерон, действие на эмбрион и плод 356
Метилтиоурацил 261, 262
при грудном вскармливании 362
Метилфенидат 42, 178, 181, 807
ототоксичность 265
Метилфенобарбитал 796
Метилхлоризотиазолинон 350
Метилхлорфеноксиуксусная кислота 1096
Метилхрофеноксимасляная кислота 1096
Метилцитозин 340
Метилэкгонин 815, 816
Метилэргометрин 580, 581, 582
Метипранолол 678
Метиприлон 797
Метирозин 246, 689
Метисергид 185, 330, 331, 581, 582
Метистицин 1135
Метициллин 328
Меткатинон 812, 813
Метогекситал 796
Метоклопрамид
двигательные нарушения 246
механизмы действия 181, 184, 308
нарушения вкуса 262
у пожилых 377
Метоксамин 178, 283
Метоксифлуран 734, 737—738
нефротоксичность 331
Метоксихлор 1081
Метолазон 290, 689
Метолахлор 1089
Метопролол 279, 678
Метотрексат 587, 588—590, 599, 600—601
бесплодие 333
бикарбонат натрия при отравлении 417—418
гематологические нарушения 290
гепатотоксичность 316, 317
действие на эмбрион и плод 356
интратекальное введение 595—596
нарушения вкуса 262
нейропатии 248
нефротоксичность 325, 327, 330, 331, 342
ототоксичность 265
пневмотоксичность 84
прерывание беременности 339
при грудном вскармливании 362
Метрифонат 175
Метронидазол 261, 262, 841
ототоксичность 265
при грудном вскармливании 362
Метформин 57, 267, 542—543, 544, 546, 550, 554

Мефентермин 178
Мефлохин 290, 635, 636, 641
Мечехвост 509
Миансерин 185
Мибефрадил 1341
Мивакурий 742, 745
Миглитол 544, 546
Мидазолам 796
Мидии 509
Мидриаз 57, 252, 254
Мидрин 579
Миелопероксидаза 153
Мизопростол 339, 356
Миконазол 618
Микотоксины трихотеценовые 1297—1298
Микроангиопатии 294
Микроцистины 137, 1134
Милацемид 189
Милнаципран 184
Милринон 673
Мимоза стыдливая 1123
Миндаль 1135
Минеральное масло 1011
Минеральный воск 1011
Минимальная альвеолярная концентрация 735
Минимальных изменений болезнь 326
Миноксидил 694
Миноциклин 224, 351
Миоз 57, 252, 254
Миорелаксанты 60, 175, 740—753. См. также отдельные препараты
Миотоксины 1113, 1120
Мирекс 1080, 1081
Миристицин 474, 488, 1134
Миртазапин 184, 185, 777, 778, 779, 781, 784
Митоксантрон 587, 592
Митомицин 331, 587, 591, 597
Митотические яды 587. См. также отдельные препараты
Митридатум 35
Мифепристон 339
Михаэлиса—Ментен уравнение 126
Моклобемид 178, 181, 184, 770—774, 781
Моксонидин 179
Молельные бобы — см. Абрус опасный
Молиндон 181, 265
Моллюски
  конусы 1169—1170
  отравление 58, 304, 508, 509, 512—514
Молодило кровельное 1123
Молоко грудное — см. Грудное вскармливание
Молочай красивейший 1121, 1130
Момордика харантская 340
Моморхарин — см. Момордика харантская
Моноацетин — см. Глицерола моноацетат
Монобактамы 615. См. также отдельные препараты
Моногидроксиэтилрутозид 592
Монокины 289
Монохлорамин 1207
Моноциты — см. Лейкоциты
Монтеплаза 659
Морацизин 279, 700, 704—705
Моринга масличная 340
Морозник черный 1131, 1143
Морская вошь — см. Медузы
Морская крапива — см. Медузы
Морская оса — см. Медузы
Морские ежи — см. Иглокожие
Морские ерши — см. Скорпеновые рыбы
Морские звезды — см. Иглокожие
Морские огурцы — см. Иглокожие
Морской лук 488, 708, 1048, 1140, 1143
Морфин 43, 428, 436, 1134
Моча
  анализ 332, 342
  задержка — см. Мочеиспускание, нарушения
  закисление 131—132
  недержание — см. Мочеиспускание, нарушения
  ощелачивание 131—132
  цвет 343
Мочевые пути, обструкция 325, 330
Мочеиспускание 342
  нарушения 343
Моэксиприл 689
Мумификация 380
Муравьи
  огненные 1156—1158
  Рихтера 1156
Мурена 245, 247
Мускарин 175, 1111, 1116
Мускатник душистый 474, 488
Мускатный орех 474—475, 488, 1134
Мусцимол 186, 1111, 1117
Мышьяк 888—893
  в фитопрепаратах 496
  гематологические нарушения 290
  гепатотоксичность 318
  действие на сердце 78, 278
  димеркапрол при отравлении 895
  массовые отравления 48
  нарушения вкуса 262
  нейропатии 247

нефротоксичность 327
ототоксичность 263
рентгеноконтрастность 57
сукцимер при отравлении 937
Мышьяковистая кислота 48
Мышьяковистый ангидрид 303, 888—890, 1046
Мюнхгаузена синдром 369—370
делегированный 369—370
Мята болотная 340, 475, 494, 496, 1134
североамериканская — см. Гедеома пулегоидная
Набилон 866
Набуметон 420
НАДН-метгемоглобинредуктазы недостаточность 1245
Надолол 678
при грудном вскармливании 362
Налидиксовая кислота 186, 295, 298, 350
Налмефен 436, 439—442
Налоксон 43, 63—67, 199, 434—442
Налорфин 42
Налтрексон 199, 437, 439—442
Наперстянка 708, 1129, 1143
Напроксен 350, 420
Наратриптан 184, 583, 584
Нарингенин 1128
Наринса и Эммета правило 218
Наркоз — см. Анестетики ингаляционные
Наркокурьеры-глотатели 110, 111, 822—823
Наркотики, скрининг 101
Наркотические анальгетики 827. См. также Опиоиды; отдельные препараты
бесплодие 333
действие на поджелудочную железу 309
нарушения мочеиспускания 343
нарушения обоняния 261
нарушения половой функции 335
при мигрени 579
Нарцисс 1134
Нарывники 341, 1159—1160
Насморк — см. Сосудосуживающие средства от насморка
Натеглинид 544, 547, 550
Натуральная оспа 1296
Нафазолин 179, 574
у детей 368
Нафталин 294, 295, 992—994, 1245
Нафтохинон 490
Неадекватной секреции АДГ синдром — см. Гиперсекреции АДГ синдром
Небиволол 676, 678
Невирапин 622
Неврастения 946—947
Нейролептики 58, 181, 246, 285, 755—764. См. также Фенотиазины; отдельные препараты
действие на сердце 278
приапизм 337
у пожилых 372, 377
Нейромедиаторы — см. Медиаторы
Нейропатии 247—249
тропическая атаксическая 1229
Нейротоксичность 242—249
Нейротрансмиттеры — см. Медиаторы
Нейтропения 297
Нейтрофилы — см. Лейкоциты
Нелфинавир 622
Неомицин 350
Неостигмин 175, 277
Непеталактоны 487
Несахарный диабет 225, 324, 767
Нестероидные противовоспалительные средства 419—422
дерматотоксичность 350
нарушения вкуса 262
нефротоксичность 325, 326, 328
ототоксичность 263, 265
при мигрени 579
у пожилых 372, 377
Нефазодон 184, 185, 776, 778
Нефрит интерстициальный 325, 326—328, 330
Нефролепис 1123
Нефропатия
китайских трав 330
мембранозная 326
осмотическая 331
свинцовая 926, 928
Нефротический синдром 325, 326
Нефротоксичность 325
Ниацин — см. Никотиновая кислота
Никель 350, 951—956
карбонил 951, 952—954, 1204, 1210
Никетамид 42
Никольского симптом 349
Никотин 200, 871—875, 1141
в растениях 487, 1134
гемодинамические эффекты 59
действие на дыхание 60
массовые оравления 49
механизмы действия 175
нарушения вкуса 262
нарушения обоняния 261
нейропатии 247
Никотиновая кислота 470—471
Нимодипин 189
Нистагм 57, 254—255
Нитазоксанид 619, 620

Нитраты 59, 219, 1245. См. также отдельные препараты
Нитрефазол 841
Нитрит натрия 1234—1236
Нитриты 59, 1245. См. также отдельные препараты
гемолиз 294
Нитроглицерин 1245
нарушения вкуса 262
Нитрозомочевины производные 586. См. также отдельные препараты
нефротоксичность 331
Нитроний-катион 153
Нитропруссид натрия 59, 694—695, 1238, 1239
Нитрофенол 1245
Нитрофурантоин 248, 351, 841
бесплодие 333
гемолиз 294, 295
гепатотоксичность 316
цвет мочи 344
Нифедипин 667—669
нарушения вкуса 262
Новорожденные 361—363
Норадреналин 174—178. См. также Адренергическая передача
нейролеммальный переносчик 176
Норбормид 1049
Нордигидрогваяретовая кислота 488
Норфлоксацин 186
Норэтистерон 356
Носкапин 428
Нуклеофилы 156—157
Обоняние, нарушения 260
Объем распределения — см. Фармакокинетика
Объем циркулирующей крови — см. Гиперволемия; Гиповолемия
Огурец змеиный — см. Трихозант Кирилова
Одуванчик лекарственный 1127
Ожоги химические 995—1010
классификация 996
Озон 153, 1204, 1209
Окислительно-восстановительные реакции 152—154, 162—167
Окись углерода 86, 1215—1226
гипотермия 60
двигательные нарушения 57, 246, 247
действие на эмбрион и плод 356
дерматотоксичность 350
история 34
массовые отравления 46
нарушения вкуса 262
ототоксичность 263
поражения глаз 250, 252
Окись этилена 248, 333
Окопник 489, 1138
Оксазепам 796
Оксалаты 303, 1126, 1134, 1136
Оксалиплатин 594
Оксибат натрия 60, 186, 267, 845—852
абстинентный синдром 197
Оксикодон 437
у детей 368
Оксиметазолин 179, 574
у детей 368
Оксимы 1074—1075, 1285
Окскарбазепин 532—533
Окспренолол 676, 679, 680
гематологические нарушения 298
Октреотид 558—559
Оланзапин 179, 181, 185, 756, 757
Олеандр 1122, 1134, 1139, 1143
Олеандр желтый 708
Олеандр обыкновенный 708
Олеандрин 1134
Олигозооспермия — см. Бесплодие
Омела 1140, 1145
Омепразол 651
Ондансетрон 185
Оогенез 338, 355
Опасные вещества 1268—1277
номенклатура и маркировка 1269—1271
средства защиты 1272—1274
Опиатные рецепторы 428—430
блокаторы 439—442. См. также отдельные препараты
Опиаты 198, 428, 1134. См. также Наркотические анальгетики; Опиоиды; отдельные препараты
Опий 43
Опийный мак 428
Опиоидный синдром 432
Опиоиды 42—43, 56, 57, 198—199, 428—442. См. также Наркотические анальгетики; отдельные препараты
гемодинамические эффекты 59
гипотермия 60
действие на дыхание 60
действие на медиаторную передачу 191
у детей 368
у курильщиков 873
у пожилых 372, 377
Опорожнение желудка 103—106
Опрыскивающих виноградники болезнь 919
Оранж 47
Оргазм, расстройства — см. Половая функция, расстройства

Орготеин 492
Орелланин 1113, 1118—1119
Ореллин 1113
Орлистат 444, 449
Ортопрамиды 246
Ортохлорбензальмалононитрил 1210, 1288
Орфенадрин 175, 178, 181, 189
Орципреналин 178
  ототоксичность 265
Осмотический интервал 221
Основания 154—155. См. также Щелочи
  всасывание в ЖКТ 302
Острая почечная недостаточность — см. Почки, недостаточность
Острого повреждения легких синдром 83, 269—270, 1206
  вызываемый опиоидами 432—433
Остролодочник 1134
Острота зрения 251
острый некроз 318
Осьминоги голубокольчатые 509, 1169—1170
Отек Квинке 303
Отравления
  законодательство 39
  история 33—44
  лабораторная диагностика 91—102
  лучевая диагностика 82—90
  массовые 45—52. См. также Биологическое оружие; Химическое оружие
    выявление 1261—1267
    информирование населения 1261—1267
    мероприятия по ликвидации 1271—1277
  неотложная помощь 63—68
  пищевые 507—527
  правовые аспекты 1352—1356
  принципы лечения 63—0
  производственные 51, 1191—1200, 1321—1322
  просветительная работа 1316—1318
  профилактика 1315—1318, 1324, 1327—1329
  токсические синдромы 54—55
  эпидемиология 1325—1327
    исследования 1319—1324, 1330—1336
Офлоксацин 186
Офтальмологическое обследование — см. Глаза, обследование
Ошибки врачебные — см. Побочные явления при медикаментозной терапии
Падуб 1121, 1132
Паклитаксел 248, 587
Пальма серенoа 489
Панкреатит 307—308
Панкреонекроз 307
Панкуроний 742, 745
Папаверин 191, 335
  приапизм 337
Папоротник орляк 1136
Парабены 605
Парадихлорбензол 993—994
Паракват 303, 304, 1089—1093
Паральдегид 43, 57, 267, 797
Параметадион
  действие на эмбрион и плод 356
  нефротоксичность 331
Параметоксиамфетамин 812
Паранитрофенол 167
Параоксибензойная кислота — см. Парабены
Паратион 308
Парафенилендиамин 350
Парафин 1015
Парацетамол 156—157, 314, 389—406
  гематологические нарушения 290, 298
  действие на поджелудочную железу 309
  действие на эмбрион и плод 358
  нефротоксичность 327
  при мигрени 579
  при употреблении алкголоя 827
  у пожилых 375
Паргилин 178, 181, 184, 770—774
Парестезия 57
Парижская зелень 1089
Паркинсонизм 244—247, 759
Пароксетин 775, 776, 778, 779, 781
Паромомицин 619
Паслен
  американский 1137
  сладко-горький 1138
  черный 1138
Пасленовые 1141
Пассифлора 245
Пастернак 350
Пауки 1148—1153
  бурый отшельник 1149—1151
  воронковые 1153
  домовой 1151—1152
  птицееды 1152
  черная вдова 175, 247, 1009, 1148—1149
  Latrodectus spp. 1148
  Loxosceles spp. 1149
П-Гидроксифенилпируват 344
Пейлоа 496
Пейот — см. Лофофора Вильямса
Пелагия ночесветка — см. Медузы
Пеламида — см. Змеи, морские

Пемолин 178, 181, 807
Пенбутолол 676, 679
Пеницилламин 261, 290, 297
  действие на эмбрион и плод 356
  дерматотоксичность 350
  нарушения вкуса 262
  нефротоксичность 325, 326
Пенициллины 612, 614, 615. См. также отдельные препараты
  гематологические нарушения 290
  действие на медиаторную передачу 186
  действие на эмбрион и плод 358
  дерматотоксичность 350
  нефротоксичность 325, 328
Пентазоцин 437, 441, 781
Пентамидин 189, 261, 619, 620
  аритмии 280
  действие на поджелудочную железу 309
  действие на сердце 278
  нарушения вкуса 262
  нефротоксичность 327
Пентахлорфенол 50, 267
Пентетразол 42, 186
Пентобарбитал 796
  бикарбонат натрия при отравлении 416
Пентостатин 191, 587
Пеперомия сморщенная 1123
Перборат натрия 980
Пергексилин 166
Перголид 181, 246, 285
Перекисное окисление липидов — см. Радикалы свободные
Перекись водорода 153, 294, 979—983
Перец
  аэрозоль 1288
  кайенский 1126
  кустарниковый 1126
  овощной 1121, 1126
  опьяняющий 489, 1135
  чили 1126
Периндоприл 689
Перитонеальный диализ 130—137
Перманганат калия 982, 984
Перметрин 1085
Пероксинитрит 153
Пероральные контрацептивы 246
  гепатотоксичность 316
  дерматотоксичность 351
  нарушения половой функции 335
  ототоксичность 265
Персики, косточки 1135, 1144
Пертехнетат 567
Перуанский бальзам 350
Перфеназин 756, 757
Перфторуглероды 503—504
Перхлорат 567
Пестициды 1039—1041. См. также Гербициды; Инсектициды; Родентициды; Фумиганты; отдельные препараты
  эпидемиология 1325—1326
Петидин 184, 433, 434, 437, 439, 781
Печень
  анатомия и физиология 311—312
  баллонная дистрофия 314
  вено-окклюзивная болезнь 316, 487, 489, 496, 1126, 1142
  гемангиосаркома 318
  гранулематоз 316
  жировая дистрофия 314, 315, 319
  мостовидный некроз 315
  острый некроз 315, 319
  очаговый некроз 315
  пелиоз 317, 500
  перипортальный некроз 312
  токсические поражения 312—322
  фиброз 316
  центролобулярный некроз 312
  цирроз 317—318, 319
Пивная кардиомиопатия 913, 914
Пижма обыкновенная 1139
Пизотифен 579
Пикриновая кислота 343
Пикротоксин 42, 186, 187
Пилея
  Кадье 1123
  монетолистная 1123
Пилокарпин 58, 175, 1135
  глазные капли 255
Пилокарпус перистолистный 1135
Пимозид 181, 756, 757
Пиндолол 185, 676, 679, 680
Пиндон 1051
Пиоглитазон 546, 550
Пиперонила бутоксид 1086
Пиразинамид 628—629
Пиретрины 1084—1087
  нарушения вкуса 262
Пиретроиды 1084—1087
Пиретрум 1084
Пиретрум девичий 489, 579
Пиридоксаль — см. Витамин B_6
Пиридоксамин — см. Витамин B_6
Пиридоксин 247, 624, 625—626, 631—633. См. также Витамин B_6
Пиридостигмин 175
Пириметамин 619, 620, 635, 636, 642—643
Пирогаллол 294
Пирокатехин 350
Пироксикам 351, 420

Пирролизидиновые алкалоиды 57, 316, 484, 487, 489, 496, 1126, 1129, 1131, 1142
Пищевод
обструкция 304
перфорация 304
спазм — см. Эзофагоспазм
токсические поражения 304
химические ожоги 995—1001
Пиявки 660
Плазмаферез 136
Платина 248, 294
препараты 586, 594—595. См. также отдельные препараты
Плевра, поражения при отравлениях 84—85
Плектрантус южный 1123
Пликамицин 327, 331, 351, 587, 591
Плод, действие ксенобиотиков 356, 357—360
Плющ обыкновенный 1131
Пневмоперитонеум 85
По д'Арко 490
Побочные явления при медикаментозной терапии 369, 1322, 1337—1351
у пожилых 373—374
Повидон-йод 982, 983
Поджелудочная железа 307—308, 309
Подмаренник трехцветковый 1130
Подорожник 1135
Подофилл 490, 1135
Подофиллин 248, 304, 426—427, 490, 1135
Подофиллотоксин 426
Пожилые
особенности отравлений 372—378
особенности фармакодинамики 376
особенности фармакокинетики 374—376
самоотравления 372—373
Полибромдифенилы 48
Поливинилхлорид, гепатотоксичность 316, 318
Полимерная лихорадка 1213
Полимиксин В 746
Полимиксины 327
Полистиролсульфонат натрия 768
Политиазид 689
Полифероза 451—452
Полихеты 1170—1171
Полихлордифенилы 48, 248, 356
Полицейские отравляющие вещества 1288
Полиэтиленгликоль 602, 605—606
Полиэтиленгликоль/электролиты 109, 119, 120
Половая функция, расстройства 334—339
Половое влечение
расстройства — см. Половая функция, расстройства
средства для повышения 340—341
Половой член, фиброз 336
Полухинонимин 168
Полынь 245, 476, 490, 495, 1125
Померанец 443, 444, 448, 813, 1128
Понос 58, 306
Попперсы 853
Поражения глаз — см. Глаза, токсические поражения
Порошок наследства 37
Португальский кораблик — см. Медузы
Порфирин 343
Потенциал действия — см. Мембранные потенциалы
Потенциал покоя — см. Мембранные потенциалы
Потливость 58
Потоотделение, нарушения 349
Почечных сосочков некроз 326
Почки
анатомия и физиология 323—324
исследование функции 329
недостаточность 324, 325—332
токсические поражения 325—328
Празозин 179, 285, 689
дерматотоксичность 351
приапизм 337
Практолол 253
Пралидоксим 1073—1076, 1285
дигидропиридиновое производное 1074
Праллетрин 1085
Прамипексол 181
Препараты интерлейкинов 253
Приапизм 336—338
Приливы 348—349
Прилокаин 728, 729, 730, 1245
Примахин 295, 344, 619, 620, 635, 636, 640—641, 1245
Примидон 796
при грудном вскармливании 362
Примин 1135
Примула обратноконическая 1135
Прогабид 186
Прогестагены, действие на эмбрион и плод 356
Прогестерон 247, 267
Прогоитрин 1126
Прогуанил 635, 642—643
Производственные отравления — см. Отравления, производственные
Прокаин 728

Прокаинамид 74, 85, 175, 248, 279, 699, 704
гематологические нарушения 297, 298
Прокаинбензилпенициллин, нарушения вкуса 262
Прокарбазин 586, 841
Пролин 1050
Промазин 756
Промежуточный синдром 1070—1071
Прометазин 571, 756
Промывание желудка 105—106, 130—137
у детей 366—367
Промывание кишечника 109—110, 117, 119—120, 130—137
Пропан 1202, 1204
Пропафенон 262, 279, 651, 701, 705—706
Пропентофиллин 191
Пропилгекседрин 178
Пропиленгликоль 602, 606—607, 1030
Пропилпарабен 605
Пропилтиоурацил 261, 297, 350, 565—566
гематологические нарушения 290
при грудном вскармливании 362
Пропионитрил 1227
Пропофол 186, 187, 797, 801—802
Пропранолол 185, 279, 674—685, 746
нарушения вкуса 262
у пожилых 375
Прострел 1136
Прострел-трава — см. Аконит
Протамина сульфат 657—658, 664—666
Противоботулинический иммуноглобулин 527
Противогрибковые средства 613, 614, 618. См. также отдельные препараты
Противомалярийные средства 634—645. См. также отдельные препараты
Противомигренозные средства 579—585. См. также Спорыньи алкалоиды; Триптаны; отдельные препараты
Противоопухолевые средства 586—601. См. также отдельные препараты и группы препаратов
бесплодие 333
гематологические нарушения 290
дерматотоксичность 350
нефротоксичность 325
ототоксичность 263, 265
паркинсонизм 247
поражения желудка 304
поражения поджелудочной железы 309
поражения рта и глотки 303
фитопрепараты 482
Противорвотные средства 308—310. См. также отдельные препараты
Противосудорожные средства 246, 529—541. См. также отдельные препараты
нарушения половой функции 335
синдром гиперчувствительности 538
Противотуберкулезные средства 623—633
Протоанемонин 1136
Протриптилин 788
Протромбиновое время 319
Профессиональные отравления — см. Отравления, производственные
Прохлорперазин 246, 756
Псевдогиперхлоремия 219
Псевдохолинэстераза 171
Псевдоэфедрин 178, 493, 574
Псиллиум 1135
Псилоцибин 862, 864, 1112
Псилоцин 1112
Психиатрическое обследование 235—237
Психоактивные вещества — см. отдельные препараты и группы препаратов
у пожилых 374
Психоделики 861
Психомоторное возбуждение 58, 240
Психотрия 862
Псоралены 351, 485
Птаквилозид 1136
Пузырчатка 353
Пулегон 340, 475, 494, 496, 1131, 1134
Пульс-оксиметрия 272—273, 1245, 1248, 1252
Пуриновые рецепторы — см. Аденозин, Пуринергическая передача
Пчелы 1156
Пыль 1212—1213
Пьяный мед 1146
Рабдомиолиз 58
Радий 53
Радикалы свободные 152—154, 168—169, 467—468
алкоксильный 153
гидроксильный 153
перекисный 153
супероксидный 153—154
Радиоиммунологический анализ 96
Радон 151
Ракитник 490, 496, 1129
Раклоприд 756
Ракообразные, отравление 508, 509, 512—514
Ракушки 509
Ралоксифен 500
Рамиприл 689
Рамэка—Мэтью номограмма 394—396
Ранункулин 1136

Рапсовое масло 298
фальсифицированное 49
Раскачка 196
Расслаивание аорты 85
Растворители 197
попадание в глаза 258
Растения ядовитые 1121—1147. См. также отдельные виды растений
амарантовые 1145
ароидные 1145
бобовые 1142
бурачниковые 1142
вересковые 1146
гречишные 1145
маревые 1145
пасленовые 1141
сложноцветные 1127, 1142
Расторопша пятнистая 490
Раувольфия змеиная 1136
Рафиды 1145
Рвота 306
Рвотный камень — см. Антимонила-калия тартрат
Рвотный орех — см. Чилибуха
Реактивной дисфункции бронхов синдром 1213—1214
Ребоксетин 178, 184, 778, 779, 783
Ревень 1136
Резены 480
Резерпин 179, 181, 184, 246, 285, 689, 1136
Резинолы 480
Ремифентанил 1289
Ремихия 1136
Ремоксиприд 756, 757
Рензаприд 184
Рентгеноконтрастные средства 567
бикарбонат натрия при отравлении 418
нефротоксичность 325, 327, 331
Репаглинид 544, 547, 550
Ресметрин 1085
Респираторный дистресс-синдром взрослых 270, 1206
Ретеплаза 659
Ретиноидный синдром 465
Ретиноиды 350, 356
поражения глаз 253
Ретинол 462—465. См. также Витамин А
Рианодиновый рецептор 276, 748
Рибофлавин 579
цвет мочи 344
Ривастигмин 175
Ризатриптан 184, 583, 584, 585
Рилменидин 179
Рилузол 189
Рисперидон 179, 181, 185, 756, 757
Ритансерин 185
Ритодрин 178
Ритонавир 622
Рифабутин 619, 620, 626
поражения глаз 250, 253
Рифамицины 626—627. См. также отдельные препараты
Рифампицин 297, 626—627, 651
гематологические нарушения 298
действие на поджелудочную железу 309
дерматотоксичность 350
нефротоксичность 325, 328
цвет мочи 343
Рифапентин 626
Рицин 34, 1136, 1144—1145
Робиния лжеакация 1137, 1145
Родентициды 57, 652—653, 1041—1043. См. также отдельные препараты
бактериологические 1042
Рододендрон 245, 1136
Розиглитазон 546, 550
Розового барвинка алкалоиды — см. Барвинок розовый, алкалоиды
Рокуроний 742
Ромашка аптечная 490
Ропивакаин 728
Ропинирол 181
Рот и глотка
токсические поражения 303
химические ожоги 995—1000
Рофекоксиб 419
Ртуть 942—950
антисептики 981, 985
атаксия 57
в фитопрепаратах 496
димеркапрол при отравлении 896
изменения в головном мозге 86
источники 1204
массовые отравления 52
нарушения вкуса 262
нейропатии 248
нефротоксичность 325, 326, 327
ототоксичность 263
поражения глаз 253
сукцимер при отравлении 937
сульфид
действие на эмбрион и плод 356
хлорид 303
поражения глаз 259
Рута душистая 340
Рутин 487
Руэллия Дэво 1123
Рыба-камень — см. Скорпеновые рыбы

Рыба-лев — см. Скорпеновые рыбы
Саговник завитой 1129
Сайты токсикологические 497, 750, 1197—1198, 1205, 1267, 1329
Саквинавир 622
Саклофен 186
Сакситоксин 245, 247, 509, 513
Саламандры 1185
Салицилаты 407—412. См. также отдельные препараты
  бикарбонат натрия при отравлении 415—416
  гипертермия 60
  действие на поджелудочную железу 309
  ототоксичность 263, 265
  у пожилых 372, 377
Салицин 487, 1135, 1137
Сальбутамол 178, 724—726
  действие на эмбрион и плод 358
  ототоксичность 265
Сальвинорин 493, 863
Сальмонеллез — см. Salmonella spp.
Самбунигрин 483
Самоповреждение 234—240
Самоубийство 234—240
Сангвинарин 1125, 1137
Сангвинария канадская 1137
Сансевиерия трехполосая 1123
Сантонин 344
Сапонины 487, 1124
Сатурнизм — см. Свинец
Сафрол 485
Сахаропонижающие средства 60, 542—559. См. также отдельные препараты и группы препаратов
Свансонин 1125, 1131, 1134, 1137, 1138
Свансония 1138
Свинец 89, 923—941
  бесплодие 333
  в фитопрепаратах 496
  гематологические нарушения 294
  гемодинамические эффекты 59
  действие на эмбрион и плод 356
  димеркапрол при отравлении 896
  изменения в костях 83
  история 34, 48
  механизмы действия 292
  нарушения вкуса 262
  нарушения половой функции 335
  ототоксичность 263
  поражения глаз 253, 259
  поражения рта и глотки 303
  рентгеноконтрастность 57
Свинцовый сахар 923
Севофлуран 734—739
Седум Моргана 1123
Секбутабарбитал 796
Секобарбитал 416, 796
Селегилин 178, 181, 184, 770—774
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина 246, 775—782. См. также отдельные препараты
  абстинентный синдром 201
  нарушения половой функции 335
  при мигрени 579
  у пожилых 377
Селен 57, 350, 957—962
Селенаты — см. Селен
Селениды — см. Селен
Селенистая кислота — см. Селен
Селениты — см. Селен
Сельдерей 350
Сельдерей горный — см. Дудник разнообразный
Семустин 325, 586
Сенна 344, 446, 450, 491
Сеннозиды 491, 1127
Сенполия фиалкоцветная 1123
Сера, удаление с кожи 347
Сердечные гликозиды 59, 71—81, 708—717, 746, 1143. См. также Дигоксин; другие отдельные препараты
  поражения глаз 253
  яда жаб 495
Сердце. См. также Электрокардиограмма; отдельные нарушения ритма и проводимости
  нарушения проводимости 278, 284
  поражения при отравлениях 85
  последеполяризации 76—78
  уязвимый период 76
  эктопические ритмы 81
  электрофизиология 69, 275—277, 668, 674—675
Серебро 58, 963—965
  нитрат 1245
  поражения глаз 253
  сульфадиазин 963
Серин 187
Сернистый ангидрид — см. Сернистый газ
Сернистый газ 46, 1204, 1207
  нарушения обоняния 261
Сероводород 46, 60, 86, 261, 1204, 1208, 1225, 1230—1233
Серотонин, серотонинергическая передача 182—183, 184
Серотонинергические средства 448—449
Серотониновый синдром 57, 60, 752, 780—782, 783, 865

Сероуглерод 247, 248, 841
бесплодие 333
поражения глаз 253
Сертиндол 185, 756, 757
Сертралин 184, 247, 775, 776, 778, 779, 781
Серый синдром 362, 363, 616
Сесквитерпеновые лактоны 1127
Сибирская язва 1292—1293
Сибутрамин 443, 444, 448—449
Сигватера 57, 59, 508—511
Сигватераподобное отравление 511—512
Сигватоксин 247, 262, 277, 303, 507, 509, 511
Сида острая 1137
Силибинин 1115
Силикаты 1212
Силикоз 1212
Силимарин 1115
Симазин 1100
Симпатолитики 178, 179, 693—694
Симпатомиметики 178, 246
снижение веса 445—448
Симфитин 489
Синефрин 1128
Синигрин 1126
Синильная кислота 1225, 1227
Синталин 309
Сироп ипекакуаны — см. Ипекакуаны сироп
Ситаглиптин 547
Сифонофоры — см. Медузы
Скаты-хвостоколы 1173—1175
Скипидар 476—477, 1012
Склеродермоподобный синдром 298
Скополамин 51, 175, 495
Скорость клубочковой фильтрации — см. Креатинин, клиренс; Почки, недостаточность
Скорпеновые рыбы 1173—1175
Скорпионы 245, 247, 1153—1155, 1161—1162
Скрининг токсикологический 100—101
Скумбриевые рыбы — см. Гистаминовое отравление
Слабительные 110, 117
магнийсодержащие
у пожилых 372
снижение веса 450
фосфатсодержащие
у пожилых 372
Слепота 58
Сливы 1135, 1144
Слух, нарушения — см. Тугоухость; Шум в ушах
Слюнотечение 58, 303
Смерть мозга 385
Смог 46
Смолы 480
Снижение веса, препараты 443—450
Снотворные 56, 59, 60, 794—806. См. также Барбитураты; отдельные препараты
у пожилых 372
Соланин 306, 1133, 1137
Соласодин 1137
Солодка 491, 1131, 1143
Соматостатин 558. См. также Октреотид
Соматотропный гормон, препараты 309, 502
Сорбитол 602, 607—608
Сосновое масло 476—477
Сосновый гриб — см. Грибы, рядовки, массивная
Сосудосуживающие средства от насморка 573—575
Соталол 277, 279, 676, 679
при грудном вскармливании 362
Софора одностороннецветковая 872
Соя 486
Спартеин 490, 1129, 1141
Спатифиллум 1121, 1138
Спектрофотометрия 95, 274
многоволновая 1248
Сперматогенез 334, 355
Специальная обработка 1282, 1310
Спиронолактон 689
нарушения вкуса 262
нарушения половой функции 335
поражения глаз 253
у пожилых 377
Спирты 157—158, 1024—1038
метиловый — см. Метанол
этиловый — см. Этанол
Спорынья алкалоиды 580—583, 1128. См. также отдельные препараты
действие на поджелудочную железу 308
действие на сердце 73
массовые отравления 48
механизмы действия 178, 179, 184
нефротоксичность 325
поражения глаз 252, 259
Спорынья — см. Спорынья алкалоиды
Спринцовка Джукса 36
Средства от моли 990—994
Ставудин 621
Сталинон 50
Статины — см. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы
Стафилококковый энтеротоксин В 1297

Стеблелист василистниковидный 340, 491, 496, 1127
Стевия 491
Стерилизующие средства 979—989. См. также отдельные препараты и группы препаратов
Стефания четырехтычинковая 325, 330, 491
Стибин 294
Стибоглюконат натрия 885
Стивенса—Джонсона синдром 256, 620, 938
Стирол, ототоксичность 263
Столбнячный токсин 267
Столетник — см. Алоэ
Стоматит 303
Стрептозоцин
  действие на поджелудочную железу 309
  нефротоксичность 327, 331
Стрептокиназа 659
Стрептомицин
  действие на эмбрион и плод 356
  дерматотоксичность 351
Стрессовая уязвимость 236
Стрихнин 42, 58, 187, 267, 304, 1045, 1063—1066, 1138
Стрихнос — см. Кураре
Стронций 347
Строфант 1143
Строфантин 1128
Судебно-медицинская экспертиза 379—386
Судилищные бобы — см. Физостигмин
Суксаметония хлорид 175, 740—753
Сукцимер 933, 936—938
Сулема 304, 942, 985, 999. См. также Ртуть
Сулиндак 309, 420
  дерматотоксичность 352
Сульпирид 184, 246, 756
Сульфадиазин 619, 621
Сульфадоксин 635, 642—643
Сульфадоксин/пириметамин 351, 635
Сульфаметоксазол 295, 1245
  цвет мочи 344
Сульфаниламид 295, 1245
Сульфаниламиды 613, 614, 617. См. также отдельные препараты
  гематологические нарушения 297
  гемолиз 294
  гепатотоксичность 316
  действие на поджелудочную железу 309
  дерматотоксичность 350
  нефротоксичность 325, 328, 330
  ототоксичность 265
  поражения глаз 253
Сульфанилмочевины производные 542—559, 841
  лекарственные взаимодействия 421
  у детей 368
Сульфапиридин 295, 1245
  при грудном вскармливании 362
Сульфасалазин 343
  бесплодие 333
  дерматотоксичность 351
  при грудном вскармливании 362
Сульфафуразол, при грудном вскармливании 362
Сульфацетамид 256, 295
Сульфгемоглобин 272, 274, 1231, 1250
Сульфурилфторид 1104, 1107—1108
«Сумасшедшего шляпника болезнь» 942
Суматриптан 184, 583, 584
Сумах 1121, 1139, 1146
Суперварфарины 652
Супероксиддисмутаза 153, 492
Сурфактант экзогенный 1212
Сурьма 619, 621, 883—887
Сурьмянистый водород 886
Сухость во рту 303
Сцилларен 488, 1140
Сыворотка
  против яда аспидовых змей 1190
  против яда бородавчаток 1175
  против яда воронкового паука 1163
  против яда морских змей 1172
  против яда морской осы 1168
  против яда паука черная вдова 1149, 1162—1163
  против яда скорпионов 1161—1162
  против яда тигровой змеи 1172
  против ядов ямкоголовых змей 1186—1190
  противоботулиническая 525—527
Сывороточная концентрация — см. Фармакокинетика
Сыпь — см. Кожа, токсические поражения
Табак 871—872, 1134, 1141
Табачных листьев болезнь 871, 1141
Табун 1280
Тадалафил 336
Такрин 175
Такролимус 248, 253, 294, 331
Таксин 1139
Талидомид 50, 356
Таллий 247, 966—973, 1044
  гиперкинезы 246
  дисфагия 304
  массовые отравления 50
  нейропатии 248
  поражения глаз 253

Тальк 1212
Тамоксифен 500, 651
Тандоспирон 184
Танины 1136
Таннолы 480
Тахиаритмии 79—80, 278, 280
Тахикардия 59, 284
  желудочковая 76, 79—80
    двунаправленная 80
  пируэтная 76, 79
Тахипноэ 60
Тебаин 428
Теветин 1139
Тегасерод 184
Текаденозон 191
Телитромицин 617
Телмисартан 689
Темазепам 796, 799
Тенектеплаза 659
Тенипозид 587
Теобромин 718—724, 1139
Теофиллин 191, 200, 718—724, 747, 873, 1126
  ототоксичность 265
  у детей 368
  у пожилых 376
Тепловой удар — см. Гипертермия
Теразозин 179, 689
Тератогенез — см. Плод, действие ксенобиотиков; Эмбрион, действие ксенобиотиков
Тератозооспермия — см. Бесплодие
Тербуталин 178
Териаки 35
Терморегуляция 203—215
Терфенадин 166, 1341
Тестостерон 500
Тетания 231
Тетрабеназин 179, 181, 185, 246
Тетрагидроканнабинол 1126
Тетрагидрофуран 849
Тетракаин 728, 730
Тетраметилендисульфотетрамин — см. Тетрамин
Тетраметилсвинец 923
Тетраметилтиурамдисульфид 841
Тетраметилтиураммоносульфид 841
Тетраметрин 1085
Тетрамин 1041—1042, 1047
Тетрахлорэтан 318
Тетрахлорэтилен 1013, 1016
Тетрациклин
  нарушения вкуса 262
  при грудном вскармливании 362
Тетрациклины 613, 614, 617. См. также отдельные препараты
  действие на поджелудочную железу 309
  действие на эмбрион и плод 356, 358
  дерматотоксичность 351
  ототоксичность 265
Тетраэтилсвинец 923, 925, 929
Тетраэтилтиурамдисульфид 841
Тетризолин 283, 574
  у детей 368
Тетродотоксин 247, 267, 304, 509, 514, 1169—1170, 1185
Тефлутрин 1085
Тиабендазол, ототоксичность 265
Тиагабин 186, 534, 537
Тиазолидиндионы 377, 544, 546, 550
Тиамазол 261, 297, 362, 565—566
  действие на эмбрион и плод 356
Тиамин 60, 832—834
Тианептин 185, 778, 779
Тизанидин 179
Тиклопидин 290, 294, 297
Тимидин 590
Тимол 344
Тимолол 279, 679
  при грудном вскармливании 362
Тинидазол при грудном вскармливании 362
Тиогуанин 296, 587
Тиоксантены 181
Тиолы 158
Тиомерсал 350, 602, 608—609, 985
Тиопентал 796
Тиоридазин 755—758
  бикарбонат натрия при отравлении 415
Тиосульфат натрия 1234—1239
Тиотиксен 756
Тиоцианат 567, 694—695
Тирамин 178
Тиреоидные гормоны 58, 59, 60, 280, 334, 560—568
Тирозингидроксилаза 174, 282
Тирозин-3-монооксигеназа — см. Тирозингидроксилаза
Тирофибан 298
Тис 1139
Тис европейский 492
Титан 347
Тобрамицин 263
Тойон 1144
Токаинид 279, 290, 700, 704—705
Токотриенолы 467
Токоферолы 467
Токсафен 1080, 1081, 1082, 1083

Токсидермия фиксированная 351
Токсикокинетика — см. Фармакокинетика
Токсиферины 740
Токсические синдромы — см. Отравления
Толазамид 545, 551
Толазолин 179
Толбутамид 351, 545, 551, 841
  гематологические нарушения 297
Толкапон 181
Толмия Мензиса 1123
Толстянка 1121, 1123, 1129
Толуидиновый синий 295
Толуилендиизоцианаты 1209
Толуол 1012, 1021
  ацидоз 57
  гепатотоксичность 318
  гиперкинезы 246
  действие на сердце 1018
  злоупотребление 197
  механизмы действия 1014
  нейропатии 1020
  нефротоксичность 1020
  ототоксичность 263
  фармакокинетика 855, 1015
Томат зеленый 1133
Тонкинские бобы 1130
Топирамат 186, 534, 536, 579
Тополь 1135
Торасемид 689
Торотраст 50
Традесканция 1123
Тразодон 185, 776, 779, 784
  механизмы действия 179, 181, 184, 778
  паркинсонизм 247
  приапизм 337
  серотониновый синдром 781
Тралометрин 1085
Трамадол 178, 184, 434, 437, 439
Трандолаприл 689
Транилципромин 178, 181, 184, 770—774
  ототоксичность 265
Транквилизаторы 56, 59, 60, 794—806. См. также Бензодиазепины; отдельные препараты
  у пожилых 372, 377
Трансферрин 452
Трахинилизин 1174
Тремор 58
Третиноин 465
Триазин 245
Триазолам 796, 799
  нарушения вкуса 262
  у пожилых 375
Триамтерен 689
Трибулус террестрис 1139
Тригексифенидил 175, 178, 181
Трикрезол 339, 986
Триметадион
  действие на эмбрион и плод 356
  нефротоксичность 331
Триметафана камсилат 175, 285, 693
Триметилфентанил 51
Триметоксиамфетамин 812
Триметоприм, действие на эмбрион и плод 356
Триметоприм/сульфаметоксазол 298, 619, 841
  дерматотоксичность 351
Триметрексат 619, 621
Тринитротолуол 295, 318, 1245
  поражения глаз 253
Триортокрезилфосфат 48, 51, 247
Трипеленамин 571
Трипролидин 571
Триптамины 57, 862. См. также отдельные препараты
Триптаны 583—585. См. также отдельные препараты
Триптофан 50, 184, 781
Триптофангидроксилаза 182
Тритоны 509, 1185
Трифторперазин 756, 757
Трихлорамин 1207
Трихлорметиазид 689
Трихлорэтан 318
Трихлорэтанол 186
Трихлорэтилен 248, 318, 841, 856, 1013, 1016
Трихозант Кирилова 340, 492, 1145
Трихосантин 340
Тровафлоксацин 248
Троглитазон 316, 550
Тролеандомицин 617
Тромболитики 658—659. См. также отдельные препараты
Тромбоцитопения 298
  гепариновая 658
Трописетрон 185
Труссо симптом 231
Тубокураре — см. Кураре
Тубокурарин 742, 745, 1127
Тугоухость 260—264
Туйон 476, 490, 1125, 1139
Туляремия 1294—1295
Тунговое семя 492
Уайт-спирит 245, 1012
Убидекаренон 579
Увеиты 253
Угарный газ — см. Окись углерода

Углеводороды 83, 157, 280, 853—860, 1011—1023
галогензамещенные 57, 280, 327, 737—738, 1018—1020
дерматотоксичность 351
нарушения обоняния 261
полициклические ароматические 52
Углекислый газ 1202—1203, 1204
Ультрафильтрация — см. Гемофильтрация
Уран 325, 347
Урапидил 179, 184
Урокиназа 647
Урушиол 354, 1124, 1127, 1130, 1139, 1147
Устрицы 509
Усы Дали 75
Утконос 1184—1185
Факлофен 186
Фактор некроза опухолей α 248
Факторы свертывания 321
Фаллоидин 1109, 1110
Фаллотоксины 1109
Фармакокинетика 121—129
всасывание 121—123, 301—302
через кожу 346
кинетика нулевого порядка 127
кинетика первого порядка 126, 128
клиренс 127—128
константа скорости элиминации 126, 128
метаболизм 125, 162—167, 302, 311
модели 126
объем распределения 123—124, 128
период полужизни 126
распределение 123—124
связывание с белками плазмы 124
стационарное состояние 128
сывороточная концентрация 123—129
у беременных 355—357
у пожилых 374—376
элиминация 124—128
Фексофенадин 571
Фелбамат 186, 189, 534, 537
гематологические нарушения 290
Феназон, цвет мочи 343
Феназопиридин 294, 295, 343, 1245
цвет мочи 343
Фенацетин 294, 873, 1245
дерматотоксичность 352
цвет мочи 343
Фенвалерат 1085
Фендиметразин 447, 807
Фенелзин 178, 181, 184, 246, 747, 770—774, 781
Фенилбутазон 290, 297, 420—421
нефротоксичность 330
Фенилгидразин 295, 344
Фениловый спирт — см. Фенол
Фенилпропаноламин 178, 277, 447, 448, 574, 575
Фенилсалицилат 407
Фенилтолоксамин 571
Фенильная кислота — см. Фенол
Фенилэфрин 178, 277, 574
глазные капли 255
Фениндион, при грудном вскармливании 362
Фенирамин 571
Фенитоин 167, 279, 530—532, 534, 700
взаимодействие с миорелаксантами 747
гематологические нарушения 296, 297
двигательные нарушения 57, 246
действие на эмбрион и плод 356
дерматотоксичность 350
механизмы действия 181
нарушения обоняния 261
нейропатия 248
нефротоксичность 328
поражения рта и глотки 303
цвет мочи 343
Фенметразин 178
Фенобарбитал 167, 796, 799
бикарбонат натрия при отравлении 416
двигательные нарушения 246
массовые отравления 50
нефротоксичность 328
при грудном вскармливании 362
Феноксибензамин 179, 285
Фенол 294, 303, 605, 982, 986, 995
удаление с кожи 347
цвет мочи 344
Фенолдопам 181
Фенолфталеин 351
Фенотиазины 57. См. также Нейролептики; отдельные препараты
бикарбонат натрия при отравлении 415
взаимодействие с этанолом 827
гематологические нарушения 297
гемодинамические эффекты 59
действие на сердце 72, 278
дерматотоксичность 351
механизмы действия 175, 179, 181, 185
нарушения половой функции 335
рентгеноконтрастность 83
у детей 368
цвет мочи 343
Фенотрин 1085
Фенпропатрин 1085
Фентанил 51, 434, 437, 1289
Фентермин 443, 444, 449, 807

Фентоламин 179, 336, 185, 841
приапизм 337
Фентона реакция 154, 169
Фен-фен 449
Фенфлурамин 178, 184, 446, 449, 809, 1342
Фенформин 57, 166, 267, 309, 542—543, 546
Фенциклидин 58, 59, 60, 175, 178, 189, 876—881
Ферриоксамин 458
Фиброз забрюшинного пространства 330
Физостигма ядовитая 1135
Физостигмин 58, 175, 277, 572—573, 576—578, 764, 1135
Фикус
Бенджамина 1123
каучуконосный 1123
лировидный 1123
Филлохинон 661
Филлоэритрин 1132
Филодендрон 1121, 1134
Фиоринал 352
Фитолаккатоксин 1135
Фитоменадион 651, 655, 661—663. См. также Витамин К
Фитопрепараты 479—497. См. также отдельные препараты
Фитоэстрогены 486
Фишера синдром 522
Флавокавины 489
Флезиноксан 184
Флекаинид 74, 279, 701, 705—706
Флешбеки 865
Флувалинат 1085
Флувоксамин 184, 246, 775, 776, 778, 779, 781
Флударабин 248, 587
Флуконазол 618, 619, 651
действие на эмбрион и плод 356
Флумазенил 186, 191, 803—806
аритмии 280
Флунаризин 246, 579
Флунитразепам 796
Флуоксетин 184, 775, 776, 778, 779, 781
при грудном вскармливании 362
Флупентиксол 756
Флуразепам 796
гематологические нарушения 297
нарушения вкуса 262
Флуроксен 734
Флуцитринат 1085
Флюоресцеин 344
Фозиноприл 689
Фолиевая кислота 599—601
Фолинат кальция 589, 599—601, 619
Форадендрон 1135, 1145
Форатоксин 1135
Форболовый эфир 1130
Формалин 980, 985
Формальдегид 261, 350, 980, 985, 1204
Фосген 47, 1205, 1208, 1256, 1287—1288
Фосгеноксим 1287
Фоскарнет 224, 232, 619, 621
Фосфаты, кальций при отравлении 1008
Фосфенитоин 530—532
Фосфиды 1106—1107
Фосфин 1058, 1104, 1106—1107, 1205
Фосфор 303, 1058—1062
белый 52. См. также Фосфор, желтый
гепатотоксичность 318
желтый 317, 1043, 1046
красный 1058—1059
черный 1058—1059
Фосфорная челюсть 1058
Фосфорорганические соединения 248
действие на поджелудочную железу 309
Фотодерматит 350
Фотосенсибилизация 350
Франгулины 1130
Фроватриптан 583, 584
Фтор 83
Фторацетамид 1044, 1056—1057
Фторацетат натрия 168, 267, 1044, 1056—1057
Фториды 1002—1008
Фтороводород 1205, 1207
Фторурацил 248, 262, 296, 587
дерматотоксичность 351
Фторфеназин 756, 757
Фторхинолоны 613, 614, 616. См. также отдельные препараты
нефротоксичность 325, 330
Фторцитозин 619, 621
Фумагиллин 619, 621
Фумиганты 1102—1108
Фуразолидон 295
Фуросемид 747
действие на поджелудочную железу 309
дерматотоксичность 350, 351
нефротоксичность 328
ототоксичность 263, 265
Хабера—Вайса реакция 154, 169, 452
Хамедорея изящная 1123
Хантавирусы 1297
Хвостека симптом 231
Хелксина Солейроля 1123
Хемокины 289
Химическая связь 151—152, 156
Химическое оружие 1278—1289
Хина 1128. См. также Цинхоны алкалоиды

Хинаприл 689
Хинидин 279, 699, 704, 1136
в растениях 1128
гематологические нарушения 297, 298
гепатотоксичность 316
действие на медиаторную передачу 175, 179
дерматотоксичность 350
изменения ЭКГ 71, 72
ототоксичность 265
Хинин 634—639
бикарбонат натрия при отравлении 415
гематологические нарушения 57, 298
гепатотоксичность 316
действие на сердце 278, 280, 284
действие на эмбрион и плод 356
нарушения вкуса 262
ототоксичность 263, 265
поражения глаз 250, 253, 259
при малярии 635
у детей 368
фармакокинетика 636
Хинолоны 278, 651
Хинуклидил-3-бензилат 1289
Хиропсальмус — см. Медузы
Хитозан 443, 445, 449
Хлопчатник 1131
Хлор 981, 984—985, 1207—1208
бикарбонат натрия при отравлении 418
массовые отравления 47
применение в промышленности 1205
химическое оружие 1287—1288
Хлоралгидрат 794—801
взаимодействие с этанолом 827, 841
действие на медиаторную передачу 186
действие на сердце 280, 284
дерматотоксичность 352
при алкогольном абстинентном синдроме 43
рентгеноконтрастность 57, 83
Хлоралоза 1042
Хлорамбуцил 586, 593—594
бесплодие 333
Хлорамины 1205, 1207
Хлорамфеникол 613, 614, 615—616
взаимодействие с этанолом 841
гематологические нарушения 290, 297
поражения глаз 253
при грудном вскармливании 362
у новорожденных 363
Хлораты 294, 981, 989
натрия 1100
Хлорацетофенон 1210, 1288
Хлорбензилат 1081
Хлорбензол 1245
Хлорбутанол 602, 604
Хлоргексидин 261, 979, 981
Хлордан 1081
Хлордекон — см. Кепон
Хлордиазепоксид 796
Хлорзоксазон 343
Хлорметин 351, 586, 593—594, 597
действие на эмбрион и плод 356
ототоксичность 263, 265
Хлороводород 1205, 1207
Хлоропрокаин 728
Хлорофитум хохлатый 1123, 1127
Хлороформ 43
Хлорохин 635, 636, 639—640
действие на сердце 278, 280, 284
метгемоглобинемия 1245
ототоксичность 263, 265
поражения глаз 253
у детей 368
цвет мочи 343, 344
Хлорпикрин 1104
Хлорпромазин 755—758
гематологические нарушения 290
гепатотоксичность 316
действие на медиаторную передачу 175
дерматотоксичность 351, 352
поражения глаз 253
при грудном вскармливании 362
Хлорпропамид 85, 545, 550, 551, 841
бикарбонат натрия при отравлении 417
гематологические нарушения 297
гепатотоксичность 316
Хлорпротиксен 756
Хлорталидон 689
действие на поджелудочную железу 309
поражения глаз 253
Хлортиазид 689
Хлортриазины 1100—1101
Хлорфасинон 1051
Хлорфенамин 571
Хойя мясистая 1123
Холекальциферол 75, 465—466, 1048. См. также Витамин D
Холестаз 315, 318
Холестирамин 261, 651
Холецистокинин 307
Холинергические средства 56, 71. См. также отдельные препараты и группы препаратов
Холинолитики 175. См. также М-холиноблокаторы; N-холиноблокаторы; отдельные препараты
у пожилых 372, 377
Холиномиметики 175. См. также Ингибиторы АХЭ; М-холиностимуляторы;

N-холиностимуляторы; отдельные препараты
Хорионический гонадотропин 503
Хризантема 1127
Хром 906—910
нефротоксичность 325, 327
пиколинат 445, 505, 907
Хроматография 96—99
Хромовые ожоги 908
Хроническое галлюциногенное расстройство восприятия 865
Холинэстеразы плазмы — см. Псевдохолинэстераза
Хроническая почечная недостаточность — см. Почки, недостаточность
Хренное дерево — см. Моринга масличная
Цветовое зрение 251
Цезий 53, 973
Целекоксиб 419
Целипролол 677, 679
Центральная нервная система
визуализация 86
поражения при отравлениях 86
Центры отравлений 1315—1324, 1356
Церопегия Вуда 1123
Цеструм
дневной 1142
ночной 1142
Цетиризин 571
Цефазолин 615
Цефалексин 342
Цефалин 1127
Цефалоспорины 186, 612, 614, 615, 841. См. также отдельные препараты
Цефамандол 615, 841
Цефаэлин 112
Цефменоксим 841
Цефметазол 615
Цефоперазон 615, 841
Цефотетан 615, 841
Цианзин 1100
Цианиды 1227—1230, 1234—1241
гемодинамические эффекты 59
действие на медиаторную передачу 186
изменения в головном мозге 86
инактивация 162
массовые отравления 46, 47, 50
нарушения КЩР 57
образование в кишечнике 123
паркинсонизм 247
поражения глаз 252
химическое оружие 1287
Цианобактерии 137, 1124, 1134
Цианоз 347
Цигалотрин 1085
Цизаприд 166, 184, 1341
Циказин 1129
Цикл Кребса 168
Циклизин 309
Циклобензаприн 175, 278
Циклооксигеназа 419—420
Циклосерин 189, 629
Циклоспорин 166, 247, 248, 294
нефротоксичность 325, 331
поражения глаз 253
при грудном вскармливании 362
Циклофосфамид 84, 316, 586, 593—594
бесплодие 333, 334
при грудном вскармливании 362
Цикутотоксин 245, 1128, 1145
Циметидин 570—571
бесплодие 333
гематологические нарушения 290, 298
дерматотоксичность 350, 351
нарушения половой функции 335
при грудном вскармливании 362
у пожилых 375
Цимицифуга кистевидная 492
Цинк 248, 262, 974—977
окись 1205
сульфат 43
удаление с кожи 347
фосфид 1041, 1043, 1045
хлорид 975, 995, 999, 1205, 1210
поражения рта и глотки 303
Цинковая лихорадка — см. Литейная лихорадка
Циннаризин 246
Цинобуфагин 341
Цинобуфалин 341
Цинхоны алкалоиды 253, 265. См. также отдельные препараты
Циперметрин 1085
Ципразидон 181, 185, 756, 757
Ципрогептадин 185, 309
Ципрофлоксацин 186
дерматотоксичность 351
Цирконий 347
Цирроз печени — см. Печень, цирроз
Цисатракурий 742
Цисплатин 58, 586, 594—595
нефротоксичность 325, 327, 331
ототоксичность 263, 265
поражения глаз 253, 259
Циссус ромбический 1123
Цистатин 1140
Циталопрам 184, 775—780, 781
Цитарабин 587
интратекальное введение 595
поражения глаз 253

Цитизин 175, 871, 1132, 1141
Цитокины 289
Цитохром P450 125, 162—167
Цифлутрин 1085
Чай 1126
  для похудания 446
  парагвайский 1132
Чайный гриб 493
Чаконин 1133, 1137
Чакруна — см. Психотрия
Чан су 493, 495
Чемерица 33, 1140, 1146. См. также Вератридин
Черный камень — см. Половое влечение, средства для повышения
Чеснок 493
Четырехокись азота 1209
Четыреххлористый углерод 1013, 1021, 1225
  взаимодействие с этанолом 841
  гепатотоксичность 317, 318, 1020
  фармакокинетика 167, 856, 1016
Чилибуха 1063, 1138
Чина посевная 1133
Чума 1293—1294
Шалфей предсказателей 493, 863
Шефлера 1137
Шикимовая кислота 487
Шкала
  комы Глазго 140
  APACHE 139
  CIWA-Ar 837
  MPM 139
  PRISM 139
  SAPS 140
Шок 284—285
Шпанка — см. Нарывники
Шпанская мушка — см. Кантаридин
Шпинат 1138
Шум в ушах 58, 264—265
Щавелевая кислота 1145
Щавель 1137
Щелезуб гаитянский 1185
Щелочи 44, 995—1001. См. также Основания
  действие на кожу 346
  попадание в глаза 257—258
Щелочная фосфатаза 319, 320
Щитовидная железа — см. Тиреоидные гормоны
Щитомордники 659, 1176, 1177
Эвгенол 473, 484
Эвкалипт 477—478, 1130
Эвкалиптовое масло 477—478
Эвкалиптол 477, 1130
Эдрофоний 175, 277
  проба 523
ЭДТА
  кальциево-динатриевая соль 933, 938—941
  проба 939
Эзофагоспазм 304
Экзогенный аллергический альвеолит 1212—1213
Эксенатид 547
Экскретируемая фракция натрия — см. Почки, исследование функции
Экстази — см. Метилендиоксиметамфетамин
Экстрапирамидные расстройства лекарственные 759. См. также отдельные расстройства
Электрокардиограмма 69—76
  зубец Осборна 207
  изменения зубца P 71
  изменения зубца T 75—76
  изменения интервала PQ 71, 279
  изменения интервала QT 76—78, 278—280
  изменения комплекса QRS 71—73, 279
  изменения сегмента ST 73—75
  на фоне артериальной гипотонии 284
  при гиперкалиемии 75—76, 230
  при гипокалиемии 76, 229—230
  при гипотермии 207
  точка j 207
Электрофилы 156—157
Элемицин 1134
Элетриптан 583, 584
Элеутерококк колючий 493
Элипродил 189
Эмбрион, действие ксенобиотиков 356, 357—360
Эметин 112, 450, 1127
Эмодин 1127
Эмпатогены 861
Эмтрицитабин 621
Эмульсин 1135
Эналаприл 689
  действие на эмбрион и плод 356
Эндосульфан 1080, 1081, 1083
Эндрин 1080, 1081
Энкаинид 74, 279
Эноксацин 186
Эноксимон 673
Энтакапон 181
Энтеогены 861
Энтеральная нервная система 301
Энфлуран 734—739
  нефротоксичность 331

Энцефалопатия
Вернике 833
вызванная висмутом 899—900
печеночная 321—322
свинцовая 897, 927—928, 933, 936
Эозин 343, 350
Эозинофилии-миалгии синдром 298
Эозинофилия 298
Эозинофилы — см. Лейкоциты
Эпилептические припадки 58, 244
Эпиподофиллотоксины 587, 597
Эпипремнум золотистый 1121, 1130
Эпирубицин 587
Эплеренон 689
Эпросартан 689
Эптифибатид 298
Эргокальциферол 465—466. См. также Витамин D
Эргометрин 580, 581, 582
Эрготамин 580, 581, 582, 1128
при грудном вскармливании 362
Эрготаминизм 581
Эрготизм 580—583
Эрекция 335. См. также Импотенция
Эретизм ртутный 946—947
Эритема полиморфная экссудативная 351
Эритромицин 166, 617
дерматотоксичность 352
ототоксичность 263
эстолат 316
Эритрон 289
Эритропоэтин 288, 290, 505
допинг 503
Эритроцитоз 296
Эритроциты 288—296
покусанные 295
Эзопиклон 796, 801
Эскорпион 1184
Эскулин 487, 1124
Эсмолол 279, 679, 747
Эстазолам 796
Эстрогены, действие на поджелудочную железу 309
Эсфенвалерат 1085
Эсхинантус 1123
Эсциталопрам 184, 775, 776, 778, 779
Этакриновая кислота 263, 689
действие на поджелудочную железу 309
нарушения обоняния 261
нефротоксичность 328
ототоксичность 265
Этамбутол 248, 262, 619, 627—628
поражения глаз 250, 253
Этан 1202
Этанол 56, 189, 824—834, 980. См. также Абстинентный синдром, алкогольный
аритмии 280
бесплодие 334
гемодинамические эффекты 59
гепатотоксичность 316, 317
гипертермия 60
двигательные нарушения 57, 246
действие на дыхание 60
действие на медиаторную передачу 175, 186, 187, 191
действие на поджелудочную железу 309
действие на эмбрион и плод 356
изменения в костях 83
метаболизм 159
нарушения половой функции 335
нейропатии 248
отмена 441
поражения головного мозга 86
при отравлении токсичными спиртами 1028—1029, 1035—1038
приапизм 337
у детей 368
у пожилых 375
фармакокинетика 167
Этидокаин 728
Этиленбисдитиокарбаматы 841
Этиленгликоль 632, 1024—1038
бикарбонат натрия при отравлении 417
действие на дыхание 60
изменения в головном мозге 86
кальций при отравлении 1007—1008
нарушения КЩР 57
нефротоксичность 327, 330
у детей 368
Этилендиамина дигидрохлорид 350
Этилендибромид 1104
Этиленоксид 981, 987, 1205
Этилкокаин — см. Бензоилэтилэкгонин
Этинилэстрадиол 351
Этионамид 248, 630
Этистерон действие на эмбрион и плод 356
Этомидат 186, 797, 802
Этопозид 587
Этретинат 356
Этхлорвинол 797
Эфавиренз 622
Эфедра 446, 448, 493, 495—496, 1130
Эфедрин 495—496, 573—574, 813
в растениях 493, 1130, 1137
снижение веса 448
Эфедрон 813
Эфир этиловый 43, 197

Эфирные масла 472—478, 480
Эхеверия 1123
Эхимидин 489
Эхинацея 494
Эхотиофат 175, 747
  глазные капли 255
Яблоки, косточки 1135, 1144
Ямайский камень — см. Половое влечение, средства для повышения
Янгонин 1135
Ясменник душистый 494
Ятрофа 1132, 1145
1,1,1-трихлорэтан 855, 1014, 1016
1,2-дибромхлорпропан 52
1,4-бутандиол 845—849
1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин 51, 181, 247
2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота 417, 1089, 1096—1098
2,4-хлор-2-метилфеноксипропионовая кислота 417
2,5-гександион 1018, 1021
4-бром-2,5-диметоксиамфетамин 812
4-бром-2,5-метоксифенилэтиламин 812
4-метил-2,5-диметоксиамфетамин 812
4-метоксипиридоксин 1130
5-гидрокситриптамин — см. Серотонин
5-гидрокситриптофан 184
6-аминоникотинамид 265
ADAC 191
Abrus precatorius — см. Абрус опасный
Acanthoscurria spp. — см. Пауки, птицееды
Acanthospermum hispidum — см. Колючесемянник щетинистоволосый
Aconitum spp. — см. Аконит
Adhatoda vasica — см. Адатода сосудистая
Agkistrodon spp. — см. Щитомордники
Aloe spp. — см. Алоэ
Amanita phalloides — см. Грибы, бледная поганка
Amanita spp. — см. Грибы, мухоморы
AMPA-рецепторы — см. Глутамат
Anacardium occidentale — см. Кешью
Angelica polymorpha — см. Дудник разнообразный
Apocynum cannabinum — см. Кендырь коноплевый
Areca catechu — см. Арековая пальма
Artemisia absinthium — см. Полынь
Astragalus spp. — см. Астрагал
Atelopus spp. — см. Ателопы
Atrax spp. — см. Пауки, воронковые
Bacillus anthracis — см. Сибирская язва
Bacillus cereus 507, 515
Banisteriopsis caapi — см. Банистериопсис каапи
Blarina brevicauda — см. Бурозубка короткохвостая
Blighia sapida — см. Блигия вкусная
Boletus spp. — см. Грибы, боровики
Bothrops atrox — см. Кайсака
Brachypelma spp. — см. Пауки, птицееды
Brucella spp. 508. См. также Бруцеллез
Bufo gargarizans — см. Жабы, дальневосточная
Bufo marinus — см. Жабы, аги
Bufo melanostictus — см. Жабы, малайская
BZ — см. Хинуклидил-3-бензилат
Cajanus cajan — см. Каянус
Calia secundiflora — см. Софора односторонноцветковая
Calloseasma rhodostoma — см. Щитомордники
Campylobacter spp. 507, 515, 516
Cannabis sativa — см. Конопля посевная
Carukia barnesi — см. Медузы
Carybdeidae — см. Медузы
Cascara sagrada — см. Крушина
Caulophyllum thalictroides — см. Стеблелист василистниковидный
Centruroides spp. — см. Скорпионы
Cephaelis acuminata — см. Ипекакуаны сироп
Cephaelis ipecacuanha — см. Ипекакуаны сироп
Chirodropidae — см. Медузы
Chironex fleckeri — см. Медузы
Chiropsalmus quadrigatus — см. Медузы
Chlorophyllum esculentum — см. Грибы, хлорофиллум обыкновенный
Chlorophyllum molybdites — см. Грибы, хлорофиллум свинцовый
Chrysaora quinquecirrha — см. Медузы
Cicuta maculata — см. Вех ядовитый
Cinchona spp. — см. Цинхоны алкалоиды
Cinnamomum camphora — см. Камфорный лавр
Citrus aurantium — см. Померанец
Claviceps paspali — см. Спорыньи алкалоиды
Claviceps purpurea — см. Спорыньи алкалоиды
Clitocybe spp. — см. Грибы, говорушки
Clostridium argentinese — см. Ботулизм
Clostridium baratii — см. Ботулизм
Clostridium botulinum 507. См. также Ботулизм
Clostridium butyricum — см. Ботулизм
Clostridium perfringens 507, 515

CN — см. Хлорацетофенон
Colchicum autumnale — см. Безвременник осенний
Conium maculatum — см. Болиголов
Conocybe spp. — см. Грибы, коносиб
Convallaria majalis — см. Ландыш майский
Coprinus spp. — см. Грибы, навозники
Corynanthe yohimbe — см. Йохимбе
Coxiella burnetii — см. Ку-лихорадка
Crotalaria spp. — см. Кроталярия
Crotalinae — см. Змеи, ямкоголовые
Crotalus spp. — см. Змеи, ямкоголовые
CS — см. Ортохлорбензальмалононитрил
Cyamopsis psoralioides — см. Гуар
Cyanea capillata — см. Медузы
Cytisus scoparius — см. Ракитник
Daphne spp. — см. Волчеягодник
Dermacentor spp. — см. Клещи
Dichapetalum cymosum — см. Дихапеталум цимозный
Digitalis spp. — см. Наперстянка
Elapidae — см. Змеи, аспидовые
Enhydrina schistosa — см. Змеи, морские
Ephedra sinica — см. Эфедра
Erythroxylum coca — см. Кока
Escherichia coli 507, 514, 515
Fibula nolitangere — см. Губки
Frangula alnus — см. Крушина
Fusarium spp. — см. Грибы, мицелиальные
Galerina spp. — см. Грибы, галерины
Gaultheria procumbens — см. Гаультерия
Giardia lamblia 507
Gloriosa superba — см. Королевская лилия
Glycyrrhiza spp. — см. Солодка
Grammostola spp. — см. Пауки, птицееды
Gymnapistes marmoratus — см. Скорпеновые рыбы
Gymnopilus spectabilis — см. Грибы, чешуйчатка видная
Gyromitra spp. — см. Грибы, строчки
H_1-блокаторы 175, 265, 569—573, 827. См. также отдельные препараты
у детей 368
H_2-блокаторы 569—573, 873. См. также отдельные препараты
H-оксимы 1074
Hadronyche spp. — см. Пауки, воронковые
Hapalochlaena lunulata — см. Осьминоги голубокольчатые
Hapalochlaena maculosa — см. Осьминоги голубокольчатые
Harpagophytum procumbens — см. Мартиния душистая
Hedeoma pulegioides — см. Гедеома пулегоидная
Heliotropium spp. — см. Гелиотроп
Heloderma horridum — см. Эскорпион
Heloderma suspectum — см. Жилатье
Hirudo medicinalis — см. Пиявки
Hyoscyamus niger — см. Белена
Inocybe spp. — см. Грибы, волоконницы
Ixodes spp. — см. Клещи
Jatropha spp. — см. Ятрофа
L-Триптофан 248
Lactarius spp. — см. Грибы, млечник
Laetiporus sulphureus — см. Грибы, трутовик серно-желтый
Lagenaria breviflora robert — см. Лагенария коротколистная
Lasiodora spp. — см. Пауки, птицееды
Lepiota josserandi — см. Гриб-зонтик
Lepiota spp. — см. Грибы, лепиоты
Linuche unguiculata — см. Медузы
Listeria monocytogenes 507, 517
Lonomia oblique — см. Гусеницы
Lophophora williamsii — см. Лофофора Вильямса
Lytta vesicatoria — см. Нарывники
М-холиноблокаторы 56, 58, 59, 60, 175, 246. См. также отдельные препараты
нарушения мочеиспускания 343
нарушения половой функции 335
нефротоксичность 325
М-холиностимуляторы 175. См. также отдельные препараты
глазные капли 255
Mandragora officinarum — см. Мандрагора
Mangifera indica — см. Манго
Manihot esculenta — см. Маниок съедобный
Megalopyge opercularis — см. Гусеницы
Mentha pulegium — см. Мята болотная
Microciona prolifera — см. Губки
Micruroides spp. — см. Змеи, аспидовые
Micrurus spp. — см. Змеи, аспидовые
Millepora alcicornis — см. Коралл огненный
Momordica charantia — см. Момордика харантская
Moringa oleifera — см. Моринга масличная
Myristica fragrans — см. Мускатник душистый
Myrothecium spp. — см. Грибы, мицелиальные
N-ацетилпрокаинамид 375
N-метилцитизин 1127, 1141
N-нитрозометиламин 167
N-холиноблокаторы 175. См. также отдельные препараты

N-холиностимуляторы 175. См. также отдельные препараты
Nepeta cataria — см. Котовник кошачий
Nerium oleander — см. Олеандр обыкновенный
Nicotiana rustica — см. Махорка
Nicotiana tabacum — см. Табак
NMDA-рецепторы — см. Глутамат
Notesthes robusta — см. Скорпеновые рыбы
N,N-диизопропил-5-гидрокситриптамин 862
NIDA-5 101
Omphalotus olearius — см. Грибы, омфалотус масличный
Ornithorhynchus anatinus — см. Утконос
P-гликопротеид 122
Panaeolus spp. — см. Грибы, панеолус
Papaver somniferum — см. Мак снотворный
Paxillus involutus — см. Грибы, свинушка тонкая
Pelagia noctiluca — см. Медузы
Pelamis platurus — см. Змеи, морские
pH 154—155
Pholiota squarosa — см. Грибы, чешуйчатка обыкновенная
Phoradendron spp. — см. Форадендрон
Phyllobates spp. — см. Листолазы
Physalia physalis — см. Медузы
Physalia utriculus — см. Медузы
Physalia utriculus — см. Медузы
pK_a 155
pK_b 155
Plasmodium spp. — см. Противомалярийные средства
Prunus — см. Сливы
Prunus armeniaca — см. Абрикосы, косточки
Psathyrella foenisecii — см. Грибы, псатиреллa пахучая
Psilocybe spp. — см. Грибы, псилоцибе
Psychotria viridis — см. Психотрия
Pterois lunulata — см. Скорпеновые рыбы
Pterois volitans — см. Скорпеновые рыбы
Pyrethrum cinerariifolium — см. Далматская ромашка
Rhamnus spp. — см. Крушина
Rhodophyllus spp. — см. Грибы, энтолома
Robinia pseudoacacia — см. Робиния лжеакация
Ruta graveolens — см. Рута душистая
Salmonella spp. 507, 515, 516
Salvia divinorum — см. Шалфей предсказателей
Scorpaenidae — см. Скорпеновые рыбы
Senecio spp. — см. Крестовник
Shigella spp. 507, 515
SILENT синдром 767
Sistrurus spp. — см. Змеи, гремучие
Solenodon paradoxus — см. Щелезуб гаитянский
Solenopsis spp. — см. Муравьи, огненные
Sophora secundiflora — см. Софора односторонноцветковая
Stachybotrys spp. — см. Грибы, мицелиальные
Stephania tetrandra — см. Стефания четырехтычинковая
Staphylococcus spp. 507, 515—516
Streptococcus pyogenes 507
Strychnos ignatii — см. Игнатьевы бобы
Strychnos nux vomica — см. Чилибуха
Strychnos tieute — см. Игнатьевы бобы
Strychnos toxifera — см. Стрихнос ядовитый
Synanceja — см. Скорпеновые рыбы
Tanacetum cinerariifolium — см. Далматская ромашка
Taricha spp. — см. Тритоны
Tedania ignis — см. Губки
Tegenaria agrestis — см. Пауки, домовой
Thevetia peruviana — Олеандр желтый
Toxicodendron spp. — см. Сумах
Trichinella spiralis 508
Trichoderma spp. — см. Грибы, мицелиальные
Tricholoma spp. — см. Грибы, рядовки
Trichosanthes kirilowii — см. Трихозант Кирилова
Urginea maritima — см. Морской лук
VAChT — см. Ацетилхолин, везикулярный переносчик
Veratrum album — см. Чемерица
Veratrum californicum — см. Чемерица
Veratrum viride — см. Чемерица
Vibrio cholerae 508
Vibrio parahaemolyticus 507, 515
Viscum spp. — см. Омела
VMAT2 — см. Норадреналин, везикулярный переносчик
VX — см. Ви-газ
Wisteria spp. — см. Вистерия
Yersinia spp. 507, 515, 516—517
Yersinia pestis — см. Чума



практика

Научный редактор
д. м. н. профессор К. В. Котенко,
генеральный директор ФМБЦ
им. А. И. Бурназяна ФМБА России

«Экстренная медицинская помощь при отравлениях» – одна из тех книг, которые должны быть под рукой у любого врача: не существует человека, который не сталкивался бы с более или менее тяжелыми отравлениями, а с лекарственными отравлениями врач, к сожалению, имеет дело постоянно. Книга охватывает все возможные варианты токсических поражений – от нападений экзотических морских животных до отравлений самыми распространенными продуктами бытовой химии. Ряд глав посвящен возможным токсикологическим последствиям техногенных катастроф и террористических актов, имеется чрезвычайно интересный и полезный раздел об организации токсикологических служб. Студентам книга поможет быстро войти в курс дела современной токсикологии, практическим врачам всех специальностей – быстро поставить диагноз и определить тактику дальнейшего ведения больного, а токсикологам – назначить лечение, основанное на последних данных доказательной медицины.

