Луис Дж. Линг, Ричард Ф. Кларк,
Тимоти Б. Эриксон, Джон Х. Трестрейл III

СЕКРЕТЫ ТОКСИКОЛОГИИ

Вопросы, которые вам зададут

● *на экзамене* ● *на врачебном обходе* ● *в клинике*

TOXICOLOGY SECRETS

LOUIS J. LING, M. D., FACER FACMT
Medical Director, Hennepin Regional Poison Center
Associate Medical Director for Medical Education
Hennepin County Medical Center
Professor and Director, Emergency Medicine Program
University of Minnesota Medical School
Minneapolis, Minnesota

RICHARD F. CLARK, M. D., FACER FACMT
Associate Professor of Medicine
Division of Medical Toxicology
Department of Emergency Medicine
University of California, San Diego, School of Medicine
Attending Physician, UCSD Medical Center
San Diego, California

TIMOTHY B. ERICKSON, M. D., FACER FACMT
Associate Professor, Department of Emergency Medicine
University of Illinois College of Medicine
Director, Division of Clinical Toxicology
Residency Director, Program in Emergency Medicine
Consultant, Illinois Poison Center
Chicago, Illinois

JOHN H. TRESTRAIL III, R. Ph., FAACT, DABAT
Managing Director
DeVos Children's Hospital Regional Poison Center
Grand Rapids, Michigan

HANLEY & BELFUS, INC./Philadelphia

**Луис Дж. Линг, Ричард Ф. Кларк,
Тимоти Б. Эриксон, Джон Х. Трестрейл III**

СЕКРЕТЫ ТОКСИКОЛОГИИ

**Перевод с английского
под общей редакцией
академика РАМН Е.А. Лужникова**

ИЗДАТЕЛЬСТВО
БИНОМ
Москва

ДИАЛЕКТ
Санкт - Петербург

2006

Издательство выражает благодарность
гг. М.Г. Погорелому и Л.И. Шабалинову
за помощь в выпуске книги

УДК 615.9
ББК 52.84
Л 59

Перевод с английского, редакция текста: д. м. н. Н. И. Новиков

Линг Луис Дж., Кларк Ричард Ф., Эриксон Тимоти Б., Трестрейл III Джон Х.
Л 59 Секреты токсикологии/Пер. с англ. — М.- **СПб.:** “Издательство БИНОМ” — “Издательство “Диалект”, 2006. — 376 с., ил.

В очередной книге из серии «Секреты медицины» в удобной для читателя форме вопрос-ответ освещены наиболее важные для врача проблемы токсикологии. Обсуждаются симптомы, методы лечения и прогноз отравлений различными лекарственными средствами, пищевыми продуктами, бытовыми и производственными химическими веществами, ядами растительного и животного происхождения. Отдельная глава посвящена токсикологическим аспектам использования широко распространенных в настоящее время биологически активных добавок к пище и фитопродуктов. Остается актуальной и опасность применения оружия массового поражения, в том числе биологического, рассмотренная в последнем разделе книги.

Для токсикологов, врачей скорой помощи, терапевтов, педиатров, врачей общей практики, фармакологов, студентов медицинских учебных заведений.

Хотя все материалы, касающиеся показаний к применению лекарственных средств и их дози ния, приведенные в этой книге, тщательно проверены, ее авторы, редакторы и издатели не юридической ответственности за возможные ошибки и упущения, которые могли быть сде Чтобы обеспечить безопасное и эффективное применение препарата, перед выписыванием цепта врач должен внимательно ознакомиться с информацией производителя о показаниях, рекомендуемых дозах, побочных эффектах и других его особенностях, напечатанной на упак (листке-вкладыше).

ISBN 5-9518-0134-6 («Издательство БИНОМ»)
ISBN 5-98230-009-8 («Издательство «Диалект»)
ISBN 1-56053-410-9 (англ.)

Научное издание
Луис Дж. Линг, Ричард Ф. Кларк, Тимоти Б. Эриксон, Джон Х. Трестрейл III
СЕКРЕТЫ ТОКСИКОЛОГИИ

Главный редактор *С. А. Бережняк*
Выпускающий редактор Я. *Ю. Фролова*
Технический редактор О. *Ю. Дубицкая*
Компьютерная верстка О. Я. *Прокопенко*

Подписано в печать 05.01.05 г. Формат 70 x 100/16
Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 23,5
Гарнитура *PetersburgC*

Тираж 3000 экз. Заказ №6124

При участии ООО ПФ «Сашко»

Отпечатано во ФГУП ИПК “Ульяновский Дом печати”
432980, г. Ульяновск, ул. Гончарова, 14

Предисловие к изданию на русском языке

Предлагаемые нашему читателю за авторством известных американских специалистов «Секреты токсикологии» таковыми для токсикологов медицинского профиля скорее всего не являются. Это по сути остроумная форма передачи основной информации по клинической токсикологии в виде ответов хорошего специалиста на простые подчас вопросы, касающиеся диагностики и лечения наиболее распространенных видов острых отравлений, или на более сложные и «заумные» — о патогенезе химических болезней и истории токсикологии. Сделано это с очевидной целью — привлечь внимание широкого круга читателей с медицинским образованием и студентов-медиков, а также других любопытствующих, в том числе работающих в сфере средств массовой информации, которые издревле по незнанию токсикологии часто становились авторами многочисленных токсикологических «мифов», поселявшихся в умах простых людей.

Например, в последние десятилетия в нашей стране при бурно развивающемся алкогольном бизнесе стали производить и нелегально продавать большое количество так называемой «контрафактной» водки, уходя от выплаты акцизов. Это подготовило почву для создания устойчивого «мифа» о смертельном отравлении тысяч людей токсичными веществами, якобы в ней содержащимися. На самом деле, токсикологическими исследованиями давно показано (В.П. Нужный и др., Национальный научный центр наркологии Минздрава России), что по своему химическому составу эта водка мало отличается от государственных стандартов и количество содержащихся в ней вредных примесей (альдегидов, эфиров и пр.) во много раз меньше, чем в самых лучших сортах пива, вина или коньяка. Действительно, большое количество погибающих от алкогольного отравления в России связано не с качеством продукта, а с непомерным объемом его потребления внутрь за короткие промежутки времени безудержного пьянства. Здесь уместно напомнить знаменитый тезис средневекового врача и мыслителя Парацельса (1493-1541), составляющий основу токсикологии: «Яд от лекарства отличается только дозой». Нетрудно заметить, что подобные «мифы» (например, о «мутации» съедобных грибов в токсичные) дезориентируют население, медиков и даже административные органы, что сильно мешает проведению правильной профилактической и лечебной работы.

С другой стороны, исторически так сложилось, что яды и отравления ими часто использовались и используются в быту, криминальном мире, в суицидальных и террористических целях различными злоумышленниками для реализации своих преступных деяний, далеких от благородства и права. В этом заключается определенная опасность токсикологический информации, попадающей в криминальную среду, что необходимо учитывать и не открывать «Секреты токсикологии» в неподходящем месте.

Несколько лет назад в Москве был арестован один «предприниматель», занимавшийся незаконной продажей различных ядов для личного пользования, список которых он взял из моего учебника по клинической токсикологии. Нетрудно понять очевидную опасность подобного применения токсикологических знаний.

Приятно, когда сами авторы считают свою работу удачной в отношении выполнения поставленной ими педагогической цели: в относительно малом объеме изложить

наиболее значимую информацию о важнейших аспектах современной медицинской токсикологии. Однако придирчивый читатель может посетовать на отсутствие привычных «протоколов» лечения основных видов отравлений, описания конкретных преимуществ или недостатков того или иного метода детоксикации или лекарства, медицинских технологий отдельных способов терапии. В этих случаях свое любопытство можно удовлетворить, обратившись к другим значительно более полным руководствам, например к переведенному на русский язык обширному американскому изданию М.Дж.Элленхорна «Медицинская токсикология» (М., «Медицина», 2003 г.) или отечественным руководствам: Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова «Острые отравления» (М., «Медицина», 2000 г.), Е.А. Лужников и др. «Детоксикационная терапия» (С-Пб., «Лань», 1999 г.), «Общая токсикология» под ред. Б.А. Курляндского и В.А. Филова (М., «Медицина», 2002 г.).

Тем не менее доходчивая и грамотная информация, положенная в основу «Секретов токсикологии», является лучшим средством борьбы с токсикологическими «мифами» и кривотолками, в чем я вижу большую положительную роль данной книги. Вследствие заметных различий в использовании многих медицинских терминов, лекарственных средств и методов лечения отравлений в Америке и России, при редактировании пришлось прибегнуть к составлению кратких примечаний по мере их необходимости в переводном тексте данного издания, что позволит, я надеюсь, улучшить понимание предложенной информации отечественным читателям.

Академик РАМН, профессор ЕЛ. Лужников

Содержание

Соавторы

Steven E. Aks, D. O. FACMT, FACEP
Clinical Associate Professor, Department of Emergency Medicine, University of Illinois College of Medicine; Fellowship Director, Toxikon Consortium, Cook County Hospital; Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Mercy Hospital and Medical Center, Chicago, Illinois

Timothy E. Albertson, M. D., Ph. D.
Professor of Medicine, Medical Pharmacology and Toxicology, and Anesthesiology, Department of Medicine, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California; University of California; Davis, Medical Center, California Poison Control System-Sacramento Division, Sacramento, California; Veterans Administration Northern California Health Care, Mather, California

John Alexis, M. D.
Clinical Instructor, Department of Emergency Medicine, University of Illinois College of Medicine; Attending Physician, MacNeal Hospital, Chicago, Illinois

Linda G. Allison, M. D., M. P. H.
Clinical Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, West Virginia University School of Medicine, Morgantown, West Virginia

Ilene B. Anderson, Pharm. D.
Associate Clinical Professor of Pharmacy, University of California, San Francisco; Senior Toxicology Management Specialist, California Poison Control System-San Francisco, Division, San Francisco, California

John G. Benitez, M. D., M. P. H., FACMT, FACEP
Associate Professor, Department of Emergency Medicine and Environmental Medicine, University of Rochester School of Medicine, Rochester, New York

Paul Böiger, M. D.
Clinical Instructor, Department of Emergency Medicine, University of Illinois College of Medicine, Chicago, Illinois; Attending Physician, Ottawa Hospital, Ottawa, Illinois

G. Randall Bond, M. D.
Professor, Departments of Pediatrics and Emergency Medicine, University of Cincinnati College of Medicine; Medical Director, Drug and Poison Information Center, Cincinnati, Ohio

Lynn D. Bui, M. D.
Assistant Clinical Professor of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine; San Francisco General Hospital, San Francisco, California

Anthony Burda, R. Ph., DABAT
Associate Director, Illinois Poison Center, Chicago, Illinois

Andrea G. Carlson, M. D.
Senior Toxicology Fellow, Department of Emergency Medicine, University of Illinois College of Medicine; Toxikon Consortium, Cook County Hospital, Chicago, Illinois

Helen Choi, M. D.
Department of Emergency Medicine, Christ Hospital and Medical Center, Oak Lawn, Illinois

Summon Chomchai, M. D.
Faculty, Department of Preventive and Social Medicine, Mahidol University, Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand

Jason Chu, M. D.
New York Poison Control Center, New York

Kent Clark, M. D.
Department of Emergency Medicine, North Shore University Hospital, Manhasset, New York

Richard F. Clark, M. D., FACEP, FACMT
Associate Professor of Medicine, Division of Medical Toxicology, Department of Emergency Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine; Attending Physician, UCSD Medical Center, San Diego, California

Kirk L. Cumpston, D. O.
Department of Emergency Medicine, University of Illinois College of Medicine, Chicago, Illinois

Samuel Dorevitch, M. D.
Division of Occupational Medicine, Cook County Hospital, Chicago, Illinois

Suzanne Doyon, M. D.
Medical Director, Maryland Poison Center, University of Maryland School of Pharmacy; Attending Physician, Mercy Hospital Center, Baltimore, Maryland

K. Sophia Dyer, M. D.
Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, Boston University School of Medicine; Boston Medical Center, Boston, Massachusetts

Bernard H. Eisenga, Ph. D., M. D.
Medical Director, DeVos Children's Hospital Regional Poison Center; Staff Attending, Department of Internal Medicine, Spectrum Health, Grand Rapids, Michigan

Timothy B. Erickson, M. D., FACEP, FACMT
Associate Professor, Department of Emergency Medicine, University of Illinois College of Medicine; Director, Division of Clinical Toxicology; Residency Director, Program in Emergency Medicine; Consultant, Illinois Poison Center, Chicago, Illinois

Susan E. Farrell, M. D.
Instructor, Division of Emergency Medicine, Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts

Thomas J. Ferguson, M. D., Ph. D.
Associate Clinical Professor, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California; University of California, Davis, Medical Center, Sacramento, California

Bryan Finke, M. D.
Department of Emergency Medicine, University of Illinois College of Medicine; Toxikon Consortium, Cook County Hospital, Chicago, Illinois

Susan S. Fish, Pharm. D., M. P. H.
Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts; Director of Regulatory Affairs, CareStat, Inc., Chestnut Hill, Massachusetts

Christofer Fore, M. D.
Department of Emergency Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania

Rotem Friede, M. D.
Department of Emergency Medicine, University of Illinois College of Medicine, Chicago, Illinois

Frederick Fung, M. D., M. S.
Clinical Professor, Department of Occupational Medicine, University of California, Irvine, School of Medicine, Irvine, California; Sharp Rees-Stealy Medical Group, San Diego, California

Richard J. Geller, M. D., M. P. H.
Assistant Clinical Professor, Department of Emergency Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California; Medical Director, California Poison Control System-Fresno Division; Fresno Community Hospital and Medical Center, Fresno, California

Richard D. Gerkin, Jr., M. D.
Clinical Adjunct Professor, Division of Emergency Medicine, Department of Surgery, University of Arizona College of Medicine, Tucson, Arizona; Associate Director, Samaritan Regional Poison Center, Good Samaritan Regional Medical Center, Phoenix, Arizona

Chulathida Greethong, M. D.
Junior Faculty, Department of Pediatrics, Mahidol University, Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand

David D. Gummin, M. D.
Division of Medical Toxicology, Department of Emergency Medicine, University of Illinois College of Medicine; Toxicon Consortium, Cook County Hospital, Chicago, Illinois

Leon M. Gussow, M. D., ABMT
Senior Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Cook County Hospital, Chicago, Illinois

Christine A. Haller, M. D.
Adjunct Assistant Professor, Division of Clinical Pharmacology and Experimental Therapeutics, Department of Medicine, University of California, San Francisco, School of Medicine; California Poison Control System-San Francisco Division, San Francisco General Hospital, San Francisco, California

Fred P. Harchelroad, M. D.
Director, Medical Toxicology Treatment Center, Allegheny General Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania

Carson R. Harris, M. D.
Assistant Professor Clinical Emergency Medicine Program, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota; Senior Staff, Department of Emergency Medicine, Regions Hospital, St. Paul, Minnesota

Robert J. Hoffman, M. D.
Clinical Instructor, Division of Emergency Medicine, New York University Medical Center; Bellevue Hospital, New York Poison Control Center, New York

Marianne Ingels, M. D.
Department of Emergency Medicine, Integris Baptist Medical Center, Oklahoma City, Oklahoma

Evan L. Kahn, M. D.
Department of Emergency Medicine, University of Illinois College of Medicine; University of Illinois Hospital, Chicago, Illinois

David C. Lee, M. D.
Director of Research, Department of Emergency Medicine, North Shore University Hospital, Manhasset, New York

Maerry L. Lee, M. D.
Clinical Instructor, Department of Emergency Medicine, University of Illinois College of Medicine; Attending Physician, St. Elizabeth Hospital, Chicago, Illinois

Louis J. Ling, M. D., FACEP, FACMT
Professor of Clinical Emergency Medicine and Pharmacy; Director, Emergency Medicine Program, University of Minnesota Medical School; Medical Director, Hennepin Regional Poison Center; Associate Medical Director for Education, Hennepin County Medical Center, Minneapolis, Minnesota

Binh T. Ly, M. D.
California Poison Control System-San Diego Division, UCSD Medical Center, San Diego, California

Anthony S. Manoguerra, Pharm. D., DABAT, FAACT
Professor, Department of Clinical Pharmacy, Pediatrics, and Pharmacology, University of California, San Diego, School of Medicine; Director, California Poison Control System-San Diego Division, San Diego, California

Jean L. Martinucci, M. D.
Department of Emergency Medicine, Cook County Hospital, Chicago, Illinois

Stephen W. Munday, M. D., M. P. H., M. S.
Division of Medical Toxicology, Department of Emergency Medicine, University of California, San Diego, School of Medicine, San Diego, California

Mark B. Mycyk, M. D.
Department of Toxicology, Toxikon Consortium, Cook County Hospital, Chicago, Illinois

Sean Patrick Nordt, Pharm. D., DABAT
University College, Dublin, School of Medicine, Dublin, Ireland

Jennifer M. Owens, M. D.
Department of Emergency Medicine, Cook County Hospital, Chicago, Illinois

Frank P. Paloucek, Pharm. D., DABAT
Clinical Associate Professor, Department of Pharmacy Practice, University of Illinois; Director, Residency Programs in Department of Pharmacy, University of Illinois Hospital, Chicago, Illinois

Manish M. Patel, M. D.
Department of Emergency Medicine, University of Carolina, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, California

Shahrzad Rafiee, M. D.
Clinical Instructor, Department of Emergency Medicine, University of Illinois College of Medicine; Attending Physician, Resurrection Hospital, Chicago, Illinois

Cyrus Rangan, M. D., FAAP
Clinical Instructor, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Los Angeles; Assistant Medical Director, California Poison Control System-Los Angeles Division, Los Angeles, California

Joseph B. Reuben, M. D.
Department of Emergency Medicine, University of Illinois College of Medicine, Toxikon Consortium, Cook County Hospital, Chicago, Illinois

Anne-Michelle Ruha, M. D.
Department of Medical Toxicology, Good Samaritan Regional Medical Center, Phoenix, Arizona

Adhi N. Sharma, M. D.
Clinical Instructor, Division of Emergency Medicine, Department of Surgery, New York University School of Medicine; New York Poison Control Center; Bellevue Hospital, New York

Shu Shum, M. B., B. S., FAAP, FACMT
Clinical Associate Professor, Department of Pediatrics, Texas Tech University Health Sciences Center; Medical Director, Texas Panhandle Poison Center, Northwest Texas Hospital, Amarillo, Texas

MarkSu, M. D.
Medical Toxicology Fellow, New York Poison Control Center, New York

David A. Tanen, M. D.
Department of Emergency Medicine, Naval Medical Center, San Diego, California

Andrew Topliff, M. D.
Associate Medical Director, Hennepin Regional Poison Center, Minneapolis, Minnesota

John H. Trestrail III, R. Ph., FAACT, DABAT
Managing Director, DeVos Children's Hospital Regional Poison Center, Grand Rapids, Michigan

Michael Wahl, M. D.
Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, University of Illinois College of Medicine; Medical Director, Illinois Poison Center; Illinois Masonic Medical Center, Chicago, Ilinois

Kevin L. Wallace, M. D.
Clinical Associate Professor, Section of Medical Toxicology, University of Arizona College of Medicine, Tucson, Arizona; Good Samaritan Regional Medical Center, Phoenix Children's Hospital, Phoenix, Arizona

Saralyn R. Williams, M. D.
Assistant Clinical Professor of Medicine, Division of Medical Toxicology, University of California, San Diego, School of Medicine, San Diego, California

Michele Zell-Kanter, Pharm. D., ABAT
Coordinator, Toxikon Consortium, Division of Occupational Medicine, Cook County Hospital, Chicago, Illinois

Предисловие

Нас везде окружают яды и токсины, изучение которых может быть сложным и трудоемким процессом. Однако основные положения и сведения о наиболее часто встречающихся ядовитых веществах могут быть получены посредством правильного планирования и организации процесса обучения, а также применения нужных пособий. Эта книга и является одним из таких пособий.

Придерживаясь принятого в серии «Секреты медицины» порядка изложения материала, мы не стремились рассказать все о каждом ядовитом веществе. В ней рассмотрены основные положения предмета и наиболее распространенные яды, с отравлениями которыми приходится сталкиваться врачам и другим медицинским работникам. В ней представлены вопросы, которые врач должен задавать себе, и ответы, облегчающие проведение правильного лечения. «Секреты токсикологии» — это небольшая книга, пригодная для самообразования и полезная при изучении вопросов внутренних болезней в интернатуре. Она будет полезна студентам-медикам, врачам-интернам, работающим в отделении неотложной помощи, а также студентам, изучающим фармацию, методы ухода за больными, и ассистентам врачей. Конечно, она не подменяет собой многочисленные подробные руководства по токсикологии, но если вы будете знать все ответы, которые в ней даны, то вы будете знать по токсикологии много.

Чтобы наши книжные уроки не стали сухими и нудными и чтобы привлечь любознательных студентов к изучению токсикологии, мы разбросали по тексту много «пустяковых» вопросов, которые тем не менее важны. Они, кроме того, позволяют студенту поставить своего педагога в затруднительное положение, когда ученик вдруг начинает демонстрировать недюжинную эрудицию на клинических обходах, и сделать молодого человека центром внимания на вечеринках. Эти яркие факты появились в книге стараниями непревзойденного Джона Трестрейла, общепризнанного короля истории токсикологии и лучшего председателя ежегодных собраний Американской ассоциации центров по лечению отравлений.

Мы, конечно, хотим поблагодарить всех авторов за их вклад в создание этой книги, а также пациентов, которые побуждают нас еще глубже изучать токсикологию.

Louis J Ling, M. D.
Richard K Clark, M. D.
Timothy B. Erickson, M. D.
John H. Trestrail III, R. Ph.

Список СОКРАЩЕНИЙ

NAC - N-ацетилцистеин (мукомист)
PCP - фенциклидин
ААКТ - Американская академия клинической токсикологии
ААЦЛО - Американская ассоциация центров по лечению отравлений
АБМТ - Американское бюро медицинской токсикологии
АБПТ - Американское бюро прикладной токсикологии
АКА - алкогольный кетоацидоз
АлАТ - аланинаминотрансфераза
АЛК - аминолевулиновая кислота
АМК - концентрация азота мочевины в крови
АМП - африканизированные медоносные пчелы
АПФ - ангиотензинпревращающий фермент
АсАТ - аспартатаминотрансфераза
АУ - активированный уголь
АЦ - ацетилцистеин
АдХЭ - ацетилхолинэстераза
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
БАД - биологически активные добавки к пище
БАЛ - британский антилюизит
БИГ - ботулинический иммуноглобулин
БКК - блокаторы кальциевых каналов
БПК - биохимическая потребность в кислороде
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
ГАК - газы артериальной крови
ГАМК - гамма-аминомасляная кислота
ГБЛ - гамма-бутиролактон
ГБО - гипербарическая оксигенация
ГГБ - гамма-гидроксибутират
ГМС - газохроматографический-масс-спектрометрический анализ
ГУС - гемолитический уремический синдром
ДДТ - дихлордифенилтрихлорэтан
ДКА - диабетический кетоацидоз
ДМС - димеркаптосукцинат
ДФА - дефероксамин
ДЭТА - диэтилтолуамид
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ЗНС - злокачественный нейролептический синдром
ИВЛ - искусственная вентиляция легких
ИМАО - ингибиторы МАО
ИН - изониазид
ИНСД - инсулиннезависимый сахарный диабет
КТ - компьютерная томография
КФК - креатинфосфокиназа
МАО - моноаминоксидаза
МДА - метилендиоксиамфетамин

МДМА - метилендиоксиметамфетамин («экстази»)
ММГ - монометилгидразин
МНИ - международный нормализованный индекс
мно - международное нормализованное отношение
НАД - никотинадениндинуклеотид
НАДО - никотинадениндинуклеотидфосфат
НЗС - нейролептический злокачественный синдром
НМГ - низкомолекулярные гепарины
НМДА - N-метил-d-аспартат
НПВС - нестероидные противовоспалительные средства
нтэ - нейротоксическая эстераза
ОБЦГ - n-октилбициклогептандикарбоксимид
ОЗВ - опасные загрязнители воздуха
омп - оружие массового поражения
онпс - отсроченный нейропсихиатрический синдром
ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром
оцк - объем циркулирующей крови
ПАВ - поверхностно-активные вещества
ПВО - пиперонилбутоксид
пв - протромбиновое время
пдк - предельно допустимая концентрация
пдкв - положительное давление в конце выдоха
ппэ - протопорфирин в эритроцитах
ПХБ - полихлорированные бифенилы
рдн - рекомендуемая дневная норма
РДСВ - респираторный дистресс-синдром взрослых
сиоз - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
СПР - синдром повышенной реактивности
ссс - сердечно-сосудистая система
ст - серотонин
тгк - тетрагидроканнабинол
ТОКФ - триортокрезилфосфат
тпг - токсические продукты горения
тхэ - трихлорэтилен
ТЦА - трициклические антидепрессанты
ТЭС - тетраэтилсвинец
ФБР - Федеральное бюро расследований
ФОБ - фосфорорганические отравляющие вещества
ФОС - фосфорорганические соединения
ДА - циклические антидепрессанты
цАМФ - циклический аденозинмонофосфат
цкз - Центр по контролю за заболеваемостью
цпп - цинк протопорфирина
ЭДТА - этилендиаминтетрауксусная кислота
эмг - электромиография
эпс - экстрапирамидные симптомы

ПОСВЯЩАЕТСЯ

Беты, Али, Аманде и Эрику, которые придают смысл моим делам.
Сотрудникам Регионального центра по лечению отравлений в Хеннепине, готовым в любую минуту оказать помощь больному.
Студентам, стремящимся изучить токсикологию и читающим эту книгу.

L. J. L.

Студентам, которые терпеливо у меня учатся.
Алексу, Бену и Кейт — они каждое утро делают праздником.
Терезе. Все остальное в жизни — это она.

R. F. C.

Валери, Камилле, Изабелле и Юлиану, а также всем тем, кто любит токсикологию, историю, юмор и всякие прочие мелочи.

Т. Е.

Родителям, Джону Харрису Трестрейлу и Эдит (Мак-Клей) Трестрейл, жене Мэри и нашим детям Джону и Аманде.

/ Я. Т.

I. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ токсикологии

John H. Trestrail III, R. Ph. [1]

1. Каково происхождение термина *токсикология*?

В этом слове, которым обозначают изучение ядов, *toxic* происходит от *tox* — так на древнегреческом называли лук для стрельбы. Предполагается, что этимология термина *токсикология* соотносится с использованием ядовитых стрел во время войн.

2. Назовите самые первые письменные источники, связанные с токсикологией.

В «Папирусе Эберса», найденном в Египте (1552 г. до н. э.), представлены наиболее полные сведения о медицине и фармации этого древнего государства. «Папирус Эберса» содержит много прописей ядов, в нем упоминаются сурьма, медь, свинец, гиосциамин, опиум, скипидар и краска ярь-медянка. В индийских письменных источниках (600-100 гг. до н. э.), в частности в «Characa Samhita», говорится о меди, золоте, железе, свинце и олове, а в «Susruta Samhita» рассмотрены вопросы, касающиеся токсикологии пищевых продуктов, а также ядов, присутствующих в овощах и же2лезах животных, и методы лечения укусов змеями и ужалений насекомыми.

3. Назовите великих токсикологов Древней Греции и Рима.

Древнегреческий врач Гиппократ (460-377 гг. до н. э.), которого считают «отцом медицины», выделил ее в самостоятельную область знаний, отличную от религии и философии. Он описал клиническую картину отравлений при укусах змеями и тяжелых колик, возникавших у людей, которые занимались выделением металлов из руды. На основании его трудов можно сделать вывод, что уже в Древней Греции был известен способ лечения отравления, предусматривавший уменьшение всасывания яда. В работе Теофраста (370-286 гг. до н. э.) «De Historia Plantorum» («Описание растений») собраны сведения о токсинах растительного происхождения. Никандр Колофонский (185-135 гг. до н. э.), врач правителя Пергама Атталуса III, давал яды приговоренным к смерти преступникам и, наблюдая за их действием, составил первое систематизированное описание ядовитых веществ. Он также является автором поэтических трактатов о ядах и антидотах «Alexipharmica» (600 строк, посвященных антидотам) и «Theriaca» (1000 строк, посвященных сведениям о ядовитых животных). Митридат, царь Понтийский (ок. 100 г. до н. э.), имел репутацию человека, знавшего о ядах больше всех своих современников. Он создал *mitridatum* — «универсальный» антидот, который применяли до конца 1600-х гг. Врач (хирург) в греческой армии и участник походов, римских легионов Пендациос Диоскоридес (50 г. н. э.), которому приписывают авторство «Materia Medica», считался одним из самых крупных знатоков лекарственных растений. В своем труде он разделил все яды на животные, растительные и минеральные. Римский ученый Плиний

Старший (23-79 гг. н. э.) описал клиническую картину отравления у рабов, добывавших ртуть на рудниках в Альмадене (Испания). Греческий врач Клавдий Гален (130—200 гг. н. а), имевший своей целью реформирование медицины, предложил использовать земляной орех в качестве противоядия при укусах насекомыми и отравлениях.

4. Кто внес наибольший вклад в развитие токсикологии в период между 800 и 1300 гг.?

Авиценна (980-1037) — один из выдающихся ученых исламского мира, создавший электуарии (лекарственные кашицы), применявшиеся для лечения укусов насекомыми. Мозес Мэмонидес (1135-1204) в трактате «Яды и их антидоты» составил перечень средств для лечения отравлений. «Сборник рекомендаций по выделению ядов» китайского ученого Wang in Hoai (ок. 1250) использовался для проведения судебно-медицинских исследований. Wang in Hoai — автор нескольких книг, в которых рассматривались случаи отравлений и методы оказания первой помощи.

5. Как развивалась токсикология в эпоху Средневековья?

За почти 1000-летний период Средневековья (приблизительно с 500 по 1500 г.) токсикология практически не сдвинулась с места. В это время болезни считались или божьей карой, или дьявольскими кознями. Многие монахи придерживались принципа *simila similibus* (подобное [лечить] подобным). Именно в конце этой исторической эпохи печально знаменитая семья Борджия в Италии активно использовала познания о ядах для усиления своего влияния и благосостояния.

6. Кто из токсикологов имеет самое длинное имя?

Выдающийся ученый эпохи Возрождения Парацельс — Филипп Ореолус Теофаст Бомбаст фон Гогенгейм (1493-1541). Именно Парацельс постулировал одно из основных положений токсикологии: «Что не ядовито? Все есть яд, и ничто не лишено ядовитости. И только доза делает вещество неядовитым». Он также является автором одной из первых монографий по профессиональным заболеваниям горнорабочих и плавильщиков. Это книга была опубликована в 1567 г., уже после его смерти (Парацельс погиб в возрасте 48 лет от ран, полученных во время драки в Зальцбургской таверне).

7. Кто внес наибольший вклад в формирование токсикологии в период между 1400 и 1700 гг.?

Георгий Агрикола (1494-1555), врач из Яхимстале, городка, расположенного в горном массиве Эрцгебриг на границе Германии и Чехии. Он описал в трактате «De Re Metallica» токсические явления у рабочих, добывавших золото и серебро на рудниках, и рабочих плавильных производств. Амбруаз Паре (1517-1590), автор книги «Reports to Court» (1575). Глава об отравлениях признана лучшей из всех трудов его современников, посвященных этому вопросу. В ней рассмотрены случаи внезапной смерти, наступавшей от рудничного газа (оксида углерода), а также повреждения кишечника вследствие воздействия коррозионных веществ[1]. Родриго Кастро (1545-1627), врач-еврей, бежавший из Португалии, в одной из глав книги «Medicus Politicus» привел разнообразные признаки отравлений. [1]

[1] В русскоязычной литературе принят термин «прижигающие вещества», поскольку слово «коррозионные» традиционно связано с понятием о ржавчине, не подходящим к данному случаю химических ожогов тканей. — *Здесь и далее прим. проф. ЕЛ. Лужникова.*

Поль Закхиас (1584-1659), которого считают основоположником судебной медицины, опубликовал в 1621 г. «Questiones Medico-legales» («Судебно-медицинские проблемы»). Химия как наука находилась тогда в зачаточном состоянии, поэтому он идентифицировал яды по запаху, вкусу и реакции подопытных животных на добавление ядов в их корм. В конце 1600 г., в период правления короля Людовика XIV, совершалось множество убийств с использованием ядов, в том числе, такими известными отравителями, как Мария Магдалина Маршуа де Бринвиль (St. Croix) и Катрин Дешайе (La Voisin). Их многочисленные гнусные деяния послужили причиной создания специального юридического органа — «Chambre Ardente» (1679—1682) и вошли в историю как «l'Affaire des Poisons» («Дело об отравлениях»).

8. Кого считают основоположником профессиональной медицины?

Бернардино Рамазини (1633-1714), эпидемиолога и автора книги «De Morbis Artificum Diabtria», посвященной заболеваниям, наблюдавшимся в купеческой среде. Он сформулировал главный принцип, которым должен руководствоваться специалист в области профессиональных заболеваний: «Когда врач посещает дом рабочего, его не должна смущать необходимость сидеть на табуретке с тремя ножками, а не на позолоченном кресле, и у него должно найтись время на обследование больного; к вопросам же, которые рекомендовал задавать Гиппократ, нужно добавить еще один: "Кем Вы работаете?"»

9. Назовите ученых, внесших значительный вклад в развитие токсикологии как науки в более позднее время.

Самым известным считается Мэтью Джозеф Бонавентура Орфила (1787-1853), деятельность которого мы осветим в ответе на другой вопрос. Франсуа Мажанди (1783—1855) изучал яды для стрел, стрихнин, а также эметин. Клод Бернар (1813-1878), ученик Мажанди, первым определил место действия кураре. Он также обнаружил, что при связывании оксида углерода с гемоглобином образуется карбоксигемоглобин. Клод Бернар писал, что «физиологический анализ [функционирования] живых организмов... может быть проведен с применением ядовитых соединений». Льюис Левин (1854-1929), знаменитый немецкий фармаколог. Его перу принадлежит книга «Die Gifte in der Weltgeschichte» («Яды в мировой истории»), опубликованная в 1920 г.

Жан-Серве Стас (1813-1891), бельгийский химик, изобрел метод экстракции алкалоидов из трупов — первый эффективный способ выделения органических веществ из биологического материала. Предложенный им метод экстракции никотина сыграл важную роль в расследовании совершенного в Бельгии преступления, известного как «Дело Ипполита де Бокарма» (1851).

10. Кто из исторических личностей внес наибольший вклад в наши представления о действии мышьяка?

Сэр Роберт Христисон (1797-1882), английский врач, который обучался у Орфилы в Париже. Он приложил немало усилий, чтобы разработать методы идентификации мышьяка, и был экспертом на знаменитом процессе Магдалины Смит. В 1829 г. Орфила опубликовал «A treatise on Poisons» («Трактат о ядах»), где разделил яды на три группы: раздражающие (ирританты), наркотические кислоты и наркотические вещества. Гуго Рейнш в 1842 г. разработал тест на наличие мышьяка, в нем использовалось свойство мышьяка осаждаться на меди. В 1836 г. Джеймс Марш (1794-1846)

представил другой метод (проба Марша), позволивший стандартизировать подходы к определению мышьяка в биологических жидкостях и тканях. Этот метод был основан на способности соли мышьяка превращаться в газ арсин, который затем осаждался на металлизированной фарфоровой поверхности, что позволяло количественно определить элемент начиная с 0,02 мг. Высокая точность метода революционизировала подходы к расследованию случаев умышленных отравлений популярным в ту эпоху ядом. К данной пробе прибегли на известном процессе Марии Лафарг (1840), обвинявшейся в предумышленном отравлении. Сэр Рудольф Петерс изучал механизм действия боевых отравляющих веществ на основе мышьяка и создал британский антилюизит (БАЛ), или димеркапрол.

11. Кто автор первой американской книги по токсикологии?

В 1868 г. Теодор Джордж Вомли (1826-1897) опубликовал «Микрохимию ядов» — первую книгу, целиком посвященную токсикологии. Она включала много оригинальных методов, созданных на основании результатов исследований автора. Изображения кристаллических структур различных химических элементов, приведенные в этой книге, использовались в дальнейшем для разработки методов идентификации ядов и техники токсикологических исследований.

12. Кого можно считать основоположником современной токсикологии?

Большинство специалистов основоположником общей токсикологии считают проф. Мэтью Джозефа Бонавентуру Орфилу. Он был ведущим судебно-медицинским экспертом своего времени. Орфила родился в Минорке (Испания), обучался в Валенсии, Барселоне и Париже и стал одним из основателей Академии медицины (Франция). Впоследствии руководил кафедрой судебной медицины в Сорбонне (Париж), был очень популярен и известен преимущественно своими трудами по токсикологии. Орфила сыграл важную роль в деле Лафарга, применив новый метод Марша для определения мышьяка (см. вопрос 10). В 1814 г. опубликовал двухтомный «Трактат о ядах» — первую книгу по общей токсикологии. В ней Орфила разделил яды на шесть групп: едкие, вяжущие, острые, одурманивающие (или наркотики), наркотические кислоты и септические (или вызывающие гниение). Английский перевод этой новаторской работы был опубликован в Великобритании в 1816 г., а первое американское издание увидело свет в 1817 г.

13. Когда были впервые применены антидоты и дезинтоксикационные процедуры?

Промывание желудка для лечения отравлений впервые было предложено двумя врачами — американцем Филиппом Физиком (в 1805 г.) и французом — бароном Жюльемом Дюпюитреном. В 1813 г. другой француз, М. Бертран, смешал 5 г трехокиси мышьяка с активированным углем и публично проглотил эту смесь, чтобы доказать высокую адсорбционную способность угля. В 1831 г. французский врач П. Ф. Тюери, к глубокому изумлению членов Французской академии медицины, на глазах у них проглотил 10 смертельных доз стрихнина, смешанного с активированным углем, и остался жив.

14. Когда был открыт первый центр по лечению отравлений?

В 1949 г. специализированные отделения для лечения пациентов с отравлениями были организованы в Копенгагене и Будапеште. Первый информационный токсикологический центр был создан в 1949 г. в Нидерландах.

15. Когда первые токсикологические центры появились в США?

Первый информационный токсикологический центр начал работать в Чикаго в 1953 г. К 1957 г. в США действовало 17 таких центров, в 1962 г. — 462, а к 1978 г. их число достигло 661. По мере создания региональных центров и их сертифицирования общее Количество учреждений данного профиля снизилось до 75-100, причем около 50 из них получили сертификаты Американской ассоциации центров по лечению отравлений.

16. Как применяли отравляющие вещества во время войн?

В древности яды и другие биологические вещества широко применялись при ведении военных действий. При осаде Платеи (428 г. до н. э.) спартанцы использовали «химическое» оружие против афинян (это первый документально зафиксированный случай применения отравляющих веществ во время войны). Они поджигали бревна, обмазанные смолой и серой, под стенами города. Данную тактику войска Спарты использовали с еще большим успехом при осаде Дельфов (Delium) в 423 г. до н. э. Около 360 г. до н. э. греки стали наполнять глиняные горшки смесью из смолы, серы, навоза и смолянистых щепок и, поджигая ее, кидать эти снаряды, обладавшие удушающим действием, на неприятельских воинов. При осаде Каффы (1347) татары вызвали в этом генуэзском городе эпидемию, забрасывая с помощью катапульт трупы умерших от чумы людей. Во время войны в Китае (1860) защитники форта Норд-Таку метали в британцев горшки с каустической содой (гидроксид натрия).

Однако крупномасштабное применение химического и биологического оружия началось в годы Первой мировой войны (1914-1918) с битвы у реки Ипр (Бельгия) 22 апреля 1915 г., когда немецкие войска выпустили из 6000 баллонов хлор. Использование хлора в качестве отравляющего вещества привело к поражению более 5000 человек в течение нескольких минут. Эту дату можно считать «днем рождения» современного химического оружия. Британские войска применили против немцев газовую атаку в битве под Л усом в сентябре 1915 г. Фосген впервые был использован 11 декабря 1915 г., а иприт (горчичный газ) — 12 июля 1917 г. Подсчитано, что за годы Первой мировой войны было применено в качестве отравляющих веществ более 120 000 тонн химических соединений, вызвавших поражение около 1 250 000 человек. В армии США в годы Первой мировой войны санитарные потери от химического оружия достигали 27 %. Во время Второй мировой войны из-за взрыва на американском транспортном судне «SS John Harvey» 2 июля 1943 г. в порту Бари (Италия) разлилось 100 тонн иприта, содержавшегося в 2000 бомбах типа M47A1. Специалисты печально знаменитого японского отряда 731, находившегося в Харбине (Китай), использовали биологическое оружие против китайцев, а также проводили эксперименты на военнопленных.

17. Где были созданы первые организации по координации работ в области клинической токсикологии?

Американская ассоциация центров по лечению отравлений **(ААЦЛО)** была учреждена в 1958 г., а Американская академия клинической токсикологии (ААКТ) — в 1968 г. Американское бюро медицинской токсикологии (АБМТ) было создано в 1974 г. с целью разработки национальных стандартов подготовки врачей-токсикологов. Американское бюро прикладной токсикологии (АБПТ) было организовано в 1985 г. с целью разработки стандартов подготовки токсикологов немедицинского профиля. Европейская ассоциация токсикологических центров и клинических токсикологов учреждена в 1964 г.

18. Как в США стать врачом-токсикологом?

Сначала врач должен пройти трехгодичное обучение в резидентуре по неотложной медицине, профессиональным болезням или педиатрии. Затем будущий токсиколог два года изучает медицинскую токсикологию, методы обследования больных, работает в токсикологическом центре и получает навыки исследовательской работы. Официально первый экзамен по специальности «Медицинская токсикология» состоялся в 1994 г.

19. Что такое Общество историков-токсикологов (США)?

Основанное в 1990 г., общество поставило перед собой задачу сохранения сведений о ядовитых веществах и истории развития токсикологии. Главное в его деятельности — представление материалов, связанных с историческими событиями в токсикологии и событиями в мире, связанными с токсикологией. Для этого проводятся ежегодные встречи в рамках Северо-Американского конгресса по клинической токсикологии, один раз в шесть месяцев публикуется информационный сборник «Mithridata» и обновляется «Index Toxicologicum» — каталог книг по токсикологии, вышедших в свет до 1960 г. Более подробно об обществе можно узнать, написав по адресу: 5757 Hall Street, SE, Grand Rapids, MI 49546-3845, USA.

20. Кто написал первую книгу, полностью посвященную ядам, использованным в качестве орудия убийства?

Книгу «Criminal Poisoning: Investigational Guide for Law Enforcement, Toxicologists, Forensic Scientists, and Attorneys», опубликованную в 2000 г., написал токсиколог и автор этой главы John H. Trestrail III. Она представляет собой руководство, которое облегчает работу специалистов в области судебной медицины и токсикологов, участвующих в расследовании случаев применения ядов с целью убийства.

Литература

De Maleissye J. Histoire de poison [History of Poison]. Paris, Editions Francois Bourin, 1991.

Martinetz D., Lohs K. Poison Sorcery and Science, Friend and Foe. Leipzig, Germany, Editions Leipzig, 1987.

Thompson C. J. S. Poison Mysteries in History, Romance, and Crime. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1924.

Trestrail J. H. 3d. Criminal Poisoning: Investigational Guide for Law Enforcement, Toxicologists, Forensic Scientists, and Attorneys. Totowa, NJ, Humana Press, 2000.

Villenueve R. Le Poison et les empoisonneurs celebres [Poison and Famous Poisoners]. Paris, La Palatine, 1960.

Wax P. M. History. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds). Goldfrank's Toxicolologic Emergencies, 6th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1998; pp. 1-14.

ГЛАВА 2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОТРАВЛЕНИЙ

Louis J. Ling, M. D.

1. Каковы приоритеты при оказании помощи пациентам с отравлениями?

Обеспечение проходимости воздушных путей. Как и при лечении пациентов другого профиля, необходимо стабилизировать дыхание через собственные воздуховодные пути больного и поддержать нормальное кровообращение.

Это может потребовать интубации пациентов в коматозном состоянии или имеющих какие-либо еще нарушения проходимости дыхательных путей.

2. Перечислите другие специальные мероприятия, назначаемые пациентам, находящимся в коме.

После стабилизации состояния пациенту вводят лекарственный коктейль («коматозный коктейль»), а именно налоксон, глюкозу (или выполняют быстрое определение содержания глюкозы в крови) и 100 мг тиамина[1]. Флюмазенил, не всегда включаемый в этот коктейль, назначают при передозировке бензодиазепинов или угнетении дыхания в отсутствии риска возникновения судорог. При отравлении трициклическими антидепрессантами флюмазенил противопоказан.

3. Как установить, что у пациента отравление?

Главное — правильно собрать анамнез. Важно помнить, что при отравлениях больные не всегда способны точно рассказать о произошедшем с ними. Надо пытаться выяснить, какие химические вещества и лекарственные препараты были доступны пациенту. Вероятность ошибочного диагноза уменьшается, если в руки врача попадают упаковки или пузырьки от лекарственных препаратов, которые применял пострадавший.

4. На что необходимо обращать внимание при физикальном обследовании?

В первую очередь на состояние сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, поскольку именно они наиболее существенно повреждаются ядами. Нужно идентифицировать токсидромы — синдромы, вызываемые ядом, которые позволяют выявить его специфичность (см. главу 3).

5. Какие вмешательства выполняют больным с отравлениями?

Для выздоровления большинства пациентов с отравлениями достаточно проведения хорошей поддерживающей терапии. Специфические антидоты имеются только для ограниченного числа ядовитых веществ. Врач должен знать об антидотах (см. таблицу ниже), даже если он не может сразу вспомнить название антидота или его дозу.

6. Какой термин, используемый в токсикологии, происходит от греческих слов «против» и «давать»?

«Антидот», от греч. *anti* + *didonai.*

[1] В широком использовании «коматозного коктейля» всем пациентам в коматозном состоянии нет необходимости, поскольку в России основная причина токсической комы — отравление алкоголем, а не наркотиками, поэтому введение налоксона, входящего в этот «коктейль», бесполезно, а в случаях алкогольной комы у наркомана это может вызвать быстрое развитие абстинентного синдрома с выраженными гемодинамическими осложнениями.

ТОКСИН	АНТИДОТ
Ацетоаминофен	*N*- Ацетилцистеин
Антихолинергические средства	Физостигмин, Нивалин
Мышьяк или ртуть	Димеркапрол, D-пеницилламин
Бензодиазепины	Флюмазенил
ß-Блокаторы	Глюкагон
Яд паука черная вдова	Сыворотка *latrodectus*
Ботулинический токсин	Ботулинический антитоксин
Блокаторы кальциевых каналов	Кальций, глюкагон
Хлор газообразный	Натрия бикарбонат
Яд коралловой змеи	Elapid (противоядие)
Цианиды	Амилнитрит, нитрит натрия, тиосульфат
Гликозиды дигиталиса	Дигоксинспецифические Fab
Этиленгликоль	Этанол, фомепизол, пиридоксин
Гепарин	Протамин
Сероводород	Натрия нитрит
Гипогликемические средства и инсулин	Глюкоза
Железо	Дефероксамин
Изониазид, монометилгидразин	Пиридоксин
Свинец	Са-ЭДТА, димеркапрол, ДМС
Метанол	Этанол, фомепизол, фолат, лейковорин
Метгемоглобинобразователи	Метиленовый синий
Метотрексат	Фолат, лейковорин
Опиаты	Налоксон, налмефен
ФОС, карбаматы	Атропин, пралидоксим
Яд гремучей змеи	Специфическая сыворотка
Яд скорпиона	Антивенин
Серотонин	Ципрогептадин
Трициклические антидепрессанты	Натрия бикарбонат
Варфариновые антикоагулянты	Витамин К

Fab — антигенсвязывающий фрагмент иммуноглобулинов; ДМС — димеркаптосукцинат; ФОС — фосфорорганические соединения; ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота.

7. Каков лучший способ уменьшить абсорбцию ядов?

Ввести активированный уголь (АУ). Для достижения максимального эффекта АУ применяют в соотношении к массе яда 1 : 10. В типичных случаях такая доза активированного угля, введенная через 1 ч после отравления, связывает до 50 % яда.

8. Как действует активированный уголь?

АУ имеет очень большую площадь поверхности: для 1 г препарата она составляет от 1000 до 2000 м^2 (примерно столько занимает теннисный корт). Частицы АУ пронизаны огромным количеством пор и отверстий, куда попадают молекулы яда или лекарств и где связываются слабыми силами Ван-дер-Ваальса. Активированный уголь не сорбирует химические вещества навсегда, и через какое-то время они высвобождаются.

9. Для чего используются слабительные средства?

Считается, что они ускоряют транзит АУ, что обеспечивает захват лекарственных препаратов, уже находящихся в кишечнике, а также выведение активированного угля до того, как лекарство десорбируется. Но не доказано, что применение слабительных средств дает значительный положительный эффект. Тем не менее однократное введение сульфата магния[1] или сорбитола вряд ли принесет вред.

[1] Применение сульфата магния при отравлениях психотропными и кардиотоксическими препаратами даже в разовой лечебной дозе 50 г противопоказано ввиду возможности проявления его токсического действия: брадикардии, расширения комплекса QRS на ЭКГ, гипотонии, нарушения дыхания. Специальной рекомендацией EAPCCT одобрено применение равноценной дозы сульфата натрия.

10. При всех ли отравлениях эффективен активированный уголь?

Нет, он связывает многие лекарственные препараты и яды, однако не является универсальным средством, поскольку не сорбирует: 1) малые ионы (литий или калий), 2) кислоты и щелочи, 3) металлы (например, железо и свинец) и 4) углеводороды.

11. Когда необходимо промывать желудок?

Желудочный лаваж, или промывание желудка, а также другие методы его очищения были весьма популярны, однако на основании результатов нескольких исследований сделан вывод, что они не обеспечивают клинического улучшения. При выполнении этих манипуляций в течение 1 ч после отравления удаляется до 40 % ядов или лекарств[1]. Но в целом они не влияют на исход интоксикации. Кроме того, промывание желудка — это не слишком приятная процедура, чреватая для пациента аспирацией и другими осложнениями.

12. Кому промывание желудка показано однозначно?

Принявшим химическое вещество или лекарство, плохо адсорбируемое активированным углем, особенно если промывание выполняется вскоре после отравления. Используются, как правило, зонды 36-40 Fr, поскольку обычные небольшие резиновые назогастральные зонды слишком малы для удаления таблеток или их фрагментов.

13. Есть ли смысл применять сироп ипекакуаны[2]?

Рвота после приема сиропа ипекакуаны обычно возникает в течение 20-30 мин, поэтому ипекакуану в условиях стационара не используют. Кроме того, назначение этого препарата отсрочивает введение активированного угля, наиболее эффективного средства лечения. В домашних условиях сироп ипекакуаны считается хорошим средством, если по рекомендации специалиста токсикологического центра применяется сразу же после отравления.

14. Преждевременная смерть от булимии какой известной певицы почти привела к запрещению продажи сиропа ипекакуаны?

Карен Карпентер.

15. Для чего при острых отравлениях выполняется полное орошение кишечника?

Полное орошение кишечника с использованием полиэтиленгликоля (Golytely, Colyte) показано для удаления токсичных препаратов из кишечника. Оно эффективно при отравлении веществами, не абсорбируемыми активированным углем, например железом или никелем, а также полезно для выведения из организма медленно высвобождающихся лекарственных средств или удаления проглоченных пациентом пакетов с наркотиками (кокаин, героин).

При отравлениях психотропными препаратами сроки промывания желудка не имеют решающего значения, однако при попадании внутрь высокотоксичных веществ, например фосфорорганических инсектицидов, уксусной кислоты, дихлорэтана, этилированного бензина, четыреххлористого углерода и пр., возможно, раннее промывание желудка может стать жизнеспасающим мероприятием вследствие их высокой скорости всасывания и быстрого развития тяжелого токсического шока. При правильном соблюдении известной техники промывания желудка и предварительной интубации трахеи трубкой с раздувной манжеткой у коматозных больных никаких осложнений не наблюдается.

[2] В России сироп ипекакуаны (как и другие рвотные средства) не используется в связи с очевидной опасностью развития аспирационного синдрома.

16. Какова доза раствора для процедуры полного промывания кишечника?

У взрослых полное промывание кишечника начинают с дозы 2 л/ч и уменьшают ее, если у пациента возникает метеоризм или рвота. Эмпирически установлено, что промывание необходимо делать в течение 5 ч или до тех пор, пока удаляемый раствор не станет чистым[1].

17. Если одна доза активированного угля действует хорошо, надо ли применять несколько доз?

В некоторых случаях да. Согласно теории *гастроинтестинального диализа* химические и лекарственные вещества из крови могут поступать в просвет ЖКТ, где большие количества АУ поглощают эти вещества. Но важно помнить, что выведение подавляющего числа лекарств и ядов не ускоряется при использовании высоких доз АУ.

18. Назовите потенциально ядовитые вещества, с которыми люди контактируют чаще всего.

Чистящие средства, косметические препараты, анальгетики и другие постоянно используемые кем-то из членов семьи лекарства[1] [2]. Преимущественно именно они становятся причиной случайного отравления у детей. При приеме малых количеств или низкотоксичных препаратов можно лечить пациентов в домашних условиях, выполняя рекомендации специалистов токсикологического центра.

19. Какие средства наиболее часто вызывают смерть при отравлениях?

Согласно данным токсикологических центров, в США — это анальгетики, антидепрессанты, стимуляторы и наркотики[3]. У взрослых наибольшее количество смертей происходит в результате самоубийств.

20. Что делать при попадании химических веществ в глаза?

Практически во всех случаях необходимо обильное промывание глаз. Это нужно делать как можно быстрее и даже до применения лекарственных препаратов-противоядий. Промывание глаз можно проводить из фонтанчика для питья, под душем или погружая лицо пациента в таз, полный воды. Многие бытовые химические средства нетоксичны, но важно в последующем выполнить осмотр роговицы для исключения механических повреждений или ожогов.

21. Какие ожоги глаз более опасны — кислотные или щелочные?

Щелочи разрушают клеточные мембраны, позволяя им глубже распространяться в тканях. Кислоты коагулируют ткани и образуют струп, который препятствует их

[1] В России с 80-годов XX века для промывания кишечника используется специальный солевой энтеральный раствор (СЭР), идентичный по электролитному составу, осмолярности и pH составу химуса начального отдела тонкой кишки, куда он вводится по двухканальному зонду, установленному там под эндоскопическим контролем, со скоростью 60-200 мл/мин, а удаляется с помощью отсоса или самотеком через прямую кишку. Общий объем используемого СЭР составляет 30-50 л и более.

[2] В нашей стране иное «токсикологическое меню». Чаще всего острые отравления вызваны лекарственными средствами (65-70% случаев), прижигающими жидкостями, например уксусной кислотой (13-16%), алкоголем и его суррогатами (10-12%). В домашних условиях лечение токсикологических больных не практикуется.

[3] Согласно данным токсикологических центров РФ (2002 г.), наибольшее количество смертельных исходов связано с отравлением алкоголем и его суррогатами (68%), лекарствами (12%), угарным газом (10%) и прижигающими средствами (5%).

дальнейшему проникновению. При поражении щелочами промывание, делающее pH нейтральным, проводят дольше, чем при попадании в глаз кислот.

22. Опишите клинические признаки тяжелого поражения глазного яблока.

Очень часто отмечаются эритема и отек конъюнктивы. Если конъюнктива обожжена и повреждены ее сосуды, то заживление протекает крайне плохо. При тяжелых травмах увеличивается внутриглазное давление и наблюдается помутнение роговицы.

23. Какова роль регионарных токсикологических центров в оказании помощи пациентам с отравлениями?

Задача токсикологических центров — обучение населения мерам профилактики отравлений и информирование по всем вопросам, связанным с действием токсических веществ. Свыше 80 % отравлений, согласно данным токсикологических центров, могут быть излечены в домашних условиях с минимальными затратами. Кроме того, персонал центров занимается идентификацией ядов и лечением пациентов с отравлениями в стационарных условиях.

24. Как токсикологический центр помогает врачам в оказании помощи больным с отравлениями?

Связавшись с токсикологическим центром, вы можете быстро получить информацию о лекарствах и методах лечения, признаках и симптомах различных интоксикаций, а также об оптимальных способах ведения больного с отравлением. Врач обязан сообщить в центр о случае отравления, даже если он знает, как оказывать помощь. Это требуется для внесения данных в Национальный регистр отравлений людей на территории страны. (В России с 2004 г. по поводу каждого случая острого отравления оказывающий помощь врач должен заполнить специальное экстренное извещение и послать его в региональную СЭС. — *Прим, ред.*).

25. Когда пациент с отравлением нуждается в консультации?

Большинство пациентов благополучно выздоравливают при оказании общей медицинской помощи. Некоторых из них необходимо направлять в специализированные центры, в которых имеются условия для проведения диализа, интенсивной терапии, анализов в токсикологической лаборатории, гипербарической оксигенации и даже трансплантации печени, но, что самое главное, там работают специалисты-токсикологи.

Литература

Cooney D. O. Activated Charcoal in Medical Applications. New York, Marcel Dekker, 1995.

Ford M., Delaney K. A. Initial approaches to the poison patient. In: Ford M., Delaney K. A., Ling L., Erickson T. (eds). Clinical Toxicology. Philadelphia, Harcourt, 2000, pp. 1-4.

Goldfrank L. R., Flomenbaum N. A., Lewin N. A. et al. Principles of managing the poisoned or overdosed patient. An overview. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. A., Lewin N. A. et al. (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998, pp. 31-34.

Hoffman R. S., Goldfrank L. R. The poisoned patient with unconsciousness. Controversies in the use of a coma cocktail//JAMA, 1995; 274: 562-569.

Litovitz T. L, Kleinschwartz W., Caravati E. M. et al. 1998 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System//Am. J. Emerg. Med., 1999; 17: 435-480.

ГЛАВА 3. ТОКСИДРОМЫ И ПРИЗНАКИ ОТРАВЛЕНИЙ

Adhi N. Sharma, M. D., John G. Benitez, M. D., M. P. H., Christof er Fore, M. D., Linda G. Allison, M. D., M. P. H.

1. Что такое токсидром?

Токсидром — это широко применяемый термин, происходящий от двух греческих слов: *toxikon* — «лук» (стрелы с отравленными наконечниками) и *dromos* — «беговой круг». Таким образом, токсидром описывает течение отравления или, используя современную терминологию, представляет собой синдром, вызванный специфическим токсином (ядом).

2. Почему полезно знать токсидромы?

На основе анамнеза, как правило, удается выяснить, что принял пациент. Но если достоверный анамнез собрать невозможно, наблюдающийся у больного симптомокомплекс позволяет предположить тип вещества, обусловившего отравление. С другой стороны, наличие определенного токсидрома подтверждает или опровергает данные анамнеза. В случае одновременного приема нескольких лекарственных препаратов действие одного из них способно маскировать эффекты других, что осложняет идентификацию конкретного синдрома и приводит к смешанной картине отравления.

3. Назовите пять наиболее известных токсидромов.

- Антихолинергический
- Симпатомиметический
- Холинергический
- Опиоидный
- Бензодиазепиновый

4. Опишите антихолинергический токсидром.

У пациентов, принявших антихолинергическое средство, наблюдаются сухость слизистых оболочек, горячая кожа, задержка мочи, снижение моторики кишечника, нарушенние умственного (психического) статуса, расширение зрачков и циклопегия (неспособность к аккомодации). Большинство этих симптомов описываются мнемонически: **слепой, как летучая мышь; горячий, как угли; красный, как свекла; сухой, как кость; сумасшедший, как шляпник.** Часто данный токсидром развивается при передозировке антигистаминных средств, трициклических антидепрессантов, антипсихотических и антипаркинсонических препаратов, миорелаксантов, амантадина и в результате отравления бледной поганкой[1] и дурманом. Эти соединения блокируют ацетилхолиновые рецепторы мускаринового типа.

5. При каком токсидроме развивается «кома со стабильными жизненными признаками»?

Это классическая картина передозировки **бензодиазепинами.** Уровень сознания больного при пероральной передозировке бензодиазепинами колеблется от незначительного угнетения до полной утраты. Однако при отсутствии одновременного приема этанола

[1] Токсины бледной поганки (аманитин, фаллоидин) не воздействуют на ацетилхолиновые рецепторы, этим отличаются токсины мухомора (мускарин).

тяжелых нарушений у пациента со стороны других органов и систем обычно нет и он не нуждается в интубации или прессорных средствах. Внутривенное введение бензодиазепинов может сопровождаться временной гипотензией и угнетением дыхания.

6. Назовите основные черты симпатомиметического токсидрома.

- Психомоторное возбуждение
- Гипертензия
- Тахикардия
- Гиперпирексия
- Потливость
- Расширение зрачков
- Тремор
- Судороги (в тяжелых случаях)
- Гипотензия (в тяжелых случаях)
- Сердечная аритмия (в тяжелых случаях)

Вещества, обладающие только а- или ß-активностью, не дают полной симптоматики (например, рефлекторная брадикардия может иметь место, если вещество относится к чистым а-адренергическим агонистам).

7. Назовите самые известные симпатомиметики.

- Кокаин
- Теофиллин
- Амфетамины
- Кофеин
- Противоотечные средства, отпускаемые без рецепта (фенилпропаноламин, эфедрин, псевдоэфедрин)

8. Что происходит при симпатомиметическом токсидроме?

- Повышается высвобождение катехоламинов (амфетамины)
- Тормозится обратный захват серотонина (кокаин)
- Нарушается метаболизм МАО (ингибиторы МАО)
- Непосредственно стимулируются рецепторы (норадреналин)

9. Чем различаются антихолинергический и симпатомиметический токсидромы?

Хотя оба синдрома весьма схожи, при антихолинергическом полностью блокируется моторика ЖКТ и развивается сухость кожи. Потливость, усиление кишечных шумов, наличие реакции зрачков на свет и отсутствие задержки мочи говорят в пользу симпатомиметического токсидрома. Нередко имеющиеся у больного симптомы не позволяют различить токсидромы, поэтому необходима тщательная дифференциальная диагностика.

10. Что наблюдается при холинергическом токсидроме?

- Сиалорея (гиперсаливация)
- Лакримация
- Непроизвольное мочеиспускание

- Повышенная потливость
- Усиление моторики ЖКТ (диарея и рвота)

Наиболее выраженные клинические симптомы — судороги, брадикардия, бронхорея и бронхоспазм. Холинергическая симптоматика обусловлена избыточным количеством ацетилхолина, однако ее выраженность зависит от преимущественной стимуляции мускариновых, никотиновых или центральных холинергических рецепторов (см. таблицу)

Холинергические симптомы

МУСКАРИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ	НИКОТИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ	ЦЕНТРАЛЬНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ
Миоз	Мидриаз	Возбуждение
Брадикардия	Тахикардия	Нарушение сознания
Бронхорея, бронхоспазм	Бронходилатация	Сонливость, летаргия
Тошнота, рвота	Гипертензия	Кома
Слюно- и слезотечение	Усиление потоотделения	Судороги
Недержание мочи	Мышечная слабость	Смерть

11. Каковы основные причины возникновения холинергического токсидрома?

При отравлении фосфорорганическими соединениями (например, малатион или деазинон), карбаматами (физостигмин, карбарил), некоторыми грибами могут развиться все симптомы, описанные в вопросе 9 и представленные в таблице. Максимальный риск воздействия имеют сельскохозяйственные рабочие, но практически любой человек, у которого есть дома пестициды, может получить отравление. Военнослужащие и специалисты по борьбе с терроризмом подвержены опасности отравления зарином (вещество нервно-паралитического действия). Физостигмин, неостигмин и эдрофоний часто используют при нейромышечных заболеваниях, однако явная холинергическая симптоматика при лечении указанными средствами наблюдается редко.

12. Какие проявления холинергического токсидрома наиболее опасны?

- Мышечная слабость (может вызвать остановку дыхания)
- Бронхоспазм
- Некупируемые судороги

13. Опишите клиническую картину опиоидного токсидрома.

Опиоиды являют собой соединения природного происхождения — опиаты (морфин) или их синтетические аналоги (меперидин). Они связываются с опиоидными рецепторами в ЦНС, приводя к ее угнетению, развитию миоза и подавлению дыхания. К периферическим эффектам опиоидов относятся брадикардия, гипотензия и снижение перистальтики кишечника. Большинство эффектов данных соединений устраняются налоксоном.

14. Какие неопиоидные средства способны имитировать опиоидный токсидром?

Имидазолины (клонидин, тетрагидрозолин, оксиметазолин) вызывают сонливость, угнетение дыхания, брадикардию и гипотензию. Воздействие на ЦНС устраняется налоксоном.

15. Что такое серотониновый синдром?

Серотониновый синдром, обусловленный избыточным количеством 5-гидрокситриптамина, состоит из трех симптомов:

1. *Нарушение психического статуса* (возбуждение, делирий и кома).
2. *Дисфункция вегетативной нервной системы* (мидриаз, усиленное потоотделение, гипертермия, тахикардия и колебания кровяного давления).
3. *Изменение нейромышечной активности* (тремор, ригидность мышц и судороги)[1].

16. Каковы основные причины развития серотонинового синдрома?

Тенденция к использованию селективных ингибиторов обратного захвата серотонина вместо трициклических антидепрессантов привела к увеличению частоты возникновения этого синдрома, особенно при совместном приеме препаратов с другими лекарственными средствами, обладающими серотониноподобными свойствами.

17. Что такое «пакетдром»?

Пакетдром — это неофициальный термин, которым описывают два и более токсидрома, наблюдаемых у пациентов, принявших лекарство, содержащее несколько активных соединений. Обычно данный синдром развивается при применении лекарств от простуды и гриппа, в которые включены антигистаминные, обезболивающие, жаропонижающие и противоотечные средства.

18. Есть еще несколько менее распространенных токсидромов. Какая кислота способна вызвать кожную сыпь, иногда называемую синдромом «вареного рака»?

Борная кислота.

19. Какое лекарственное средство может провоцировать развитие синдрома «серого ребенка»?

Хлорамфеникол.

20. Назовите причины возникновения гипертермии.

Повышение внутренней температуры до смертельно опасного уровня может наблюдаться при приеме лекарств, которые вызывают один или несколько из нижеперечисленных эффектов:

- возбуждение или судороги (симпатомиметики, фенциклидин [PCP], галлюциногены);
- нарушение потоотделения (антихолинергические средства);
- разобщение окислительного фосфорилирования (аспирин, динитрофенол);
- состояния, при которых повышается мышечный тонус (нейролептический злокачественный синдром, серотониновый синдром.

21. Каковы токсидромные причины гипотермии?

- Прием лекарств, угнетающих ЦНС (седативно-гипнотические средства, этанол, опиоиды, имидазолины).
- Прием лекарств, уменьшающих содержание глюкозы (инсулин, пероральные гипогликемические средства).

[1] В отечественной токсикологической литературе кроме «серотонинового синдрома», обусловленного избыточным количеством S-гидрокситриптамина, выделяют синдром «острой серотониновой недостаточности», проявляющийся при тяжелой степени острых отравлений психофармакологическими средствами, особенно барбитуратами и бензодиазепинами, резким снижением АД, расстройствами дыхания по центральному типу, парезом перистальтики ЖКТ. Для его лечения используется в/в введение 1% раствора серотонина со скоростью 510 мг/час.

22. Лекарства, приводящие к гипертензии, часто провоцируют возникновение тахикардии. Назовите два препарата, при приеме которых повышается давление, но развивается брадикардия.

а-Агонисты *фенилпропаноламин* и *фенилэфрин* могут вызвать тяжелую гипертензию на фоне рефлекторной брадикардии.

23. Что такое увеличение пульсового давления?

Пульсовое давление = систолическое давление - диастолическое давление.

Нормальное пульсовое давление приблизительно равно 40 мм рт. ст. (120 — 80 = 40). Пульсовое давление более 50 мм рт. ст. считается увеличенным.

24. Какие лекарства повышают пульсовое давление?

Обычно это ß-агонисты. ß-Стимуляция сердца приводит к тахикардии с увеличением сердечного выброса, что сопровождается ростом систолического давления. Однако ß2-стимуляция вызывает вазодилатацию и снижение диастолического кровяного давления. В конечном итоге растет пульсовое давление. Так действуют неспецифические ß-агонисты — теофиллин, кофеин и альбутерол.

25. Когда нормальные данные пульсоксиметрии могут ввести врача в заблуждение?

Пульсоксиметр может показывать 100 % насыщение кислородом крови, несмотря на тяжелую тканевую гипоксию. Моноксид углерода (CO), цианид (CN), сернистый водород (H_2S) нарушают оксигенацию на нескольких уровнях, включая модификацию молекулы гемоглобина, что снижает ее способность связывать кислород и высвобождать его в тканях. Кроме того, эти вещества блокируют дыхание на клеточном уровне. Они тормозят окислительное фосфорилирование, приводя к тканевой гипоксии.

26. Лекарственные препараты какого класса вызывают тяжелую гипотензию с нормальным психическим статусом?

При тяжелой гипотензии нарушается перфузия ЦНС, что влечет за собой изменение психического статуса. Однако при передозировке **блокаторами кальциевых каналов** на фоне полностью сохраненного сознания нередко наблюдается значительная гипотензия.

27. Какие яды приводят к развитию тахипноэ?

- Стимуляторы ЦНС.
- Аспирин вызывает тахипноэ при участии неизвестного центрального механизма.
- ß-Агонисты напрямую повышают частоту дыхания.
- Соединения, приводящие к гипоксии (CO, CN, H_2S, $C0_2$, метан) и отеку легких (хлор, аспирин, ФОС), способны увеличить частоту дыхания в ответ на гипоксию.
- Применение соединений, вызывающих метаболический ацидоз (этиленгликоль, метанол, метформин), сопровождается гипервентиляцией, которая является компенсаторным механизмом.

Литература

Barker S. J., Tremper K. K., Hyatt J. Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry//Anesthesiology, 1989; 70: 112-117.

Bravo E. L. Phenylpropanolamine and other over-the-counter vasoactive compounds// Hypertension, 1988; 11 (Suppl. II): II.7-IL10.

Ellenhorn M. J. The clinical approach. In: Ellenhorn M. J. (ed.). Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997; pp. 3-46.

Fredriksen A. Systemic reaction to subarachnoid injection of phenylephrine//Br. J. Anaesth., 1982; 54: 1337-1338.

Kulig K. General management principals. In: Rosen R, Barkin R. (eds). Emergency Medicine. Concepts and Clinical Practice, 4th ed. Philadelphia, Mosby, 1998; pp. 1244-1250.

Kulig K. Initial management of ingestion of toxic substances//N. Engl. J. Med., 1992; 326: 1678-1682.

Martin T. G. Serotonin syndrome//Ann. Emerg. Med., 1996; 28: 520-526.

Olson K. R. Comprehensive evaluation and treatment of poisoning and overdose. In: Olson K. R. (ed.). Poisoning and Drug Overdose. East Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1994; pp. 2-58.

ГЛАВА 4. ПРИНЦИПЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Bernard H. Eisenga, Ph. D., M. D. [1]

1. Что дает лабораторная диагностика?

В токсикологической лаборатории определяют наличие в биологических пробах лекарственных препаратов и различных химических веществ. В большинстве лабораторий выполняются как количественные, так и качественные анализы. Это необходимо для правильного лечения пациентов с отравлениями.

2. Какие лекарства требуют количественного определения с целью оптимизации лечения?

Положение «Надо лечить пациента, а не отравление» для грамотного оказания помощи остается в силе, но ряд лекарственных препаратов нужно определять количественно. К ним относятся:

- анальгетики (ацетоаминофен, аспирин)
- спирты (этиленгликоль, метанол, этанол)
- теофиллин
- литий
- карбоксигемоглобин
- дигоксин

3. Какие технологии используются для анализа лекарственных средств?

Как правило, количественное определение препаратов и физиологических показателей проводится с помощью ферментативных, спектрофотометрических и хроматографических методов. Хроматографические методы включают жидкостную хроматографию высокого разрешения, газовую и тонкослойную хроматографию и масс-спектрометрию.

4. Дайте формулировку чувствительности и специфичности метода определения.

Чувствительность метода — это его способность установить минимальное количество вещества, присутствующего в образце. Специфичность — это способность метода идентифицировать конкретное вещество.

5. Каковы сильные и слабые стороны методов, применяемых для анализа лекарственных препаратов?

При оценке методов берутся во внимание три основные позиции — скорость определения, чувствительность и специфичность. *Спектрофотометрические* методы отличают простота и быстрота выполнения, но их чувствительность и специфичность низки. Довольно часто концентрация определяемого вещества очень мала или его вообще нет в образце, зато он загрязнен примесями, изменяющими цвет и, таким образом, искажающими результат исследования.

Иммуноферментный анализ быстровыполнимый и, как правило, достаточно чувствительный, но он не столь специфичен, как хроматографический. Кроме того, описана перекрестная реактивность антител к опиатам, фенциклидину, амфетаминам и другим широко используемым лекарствам.

Методы жидкостной и газовой *хроматографии* чрезвычайно чувствительны и специфичны, но, к сожалению, занимают очень много времени. Еще один их недостаток — необходимость подготовки образца и экстракции из него лекарственного препарата, что замедляет получение результатов.

6. Каков порядок выполнения жидкостной и газовой хроматографии?

Оба метода требуют дорогостоящего оборудования и осуществляются высококлассными специалистами. Приборы состоят из инжектора, колонки и детектора. После приготовления и концентрирования образца определенный его объем наносится на колонку. При газовой хроматографии исследуемый образец испаряется в зоне инжектора и элюируется из колонки инертным газом, обычно азотом. Препарат продвигается по колонке со скоростью, зависящей от его аффинности к наполнителю, что позволяет разделять различные компоненты. При жидкостной хроматографии элюция выполняется с помощью раствора, нагнетаемого в колонку насосами высокого давления. Определение вещества происходит в момент, когда оно поступает из колонки на детектор. Идентификация осуществляется посредством сравнения времени удержания в колонке исследуемого вещества с временем удержания известных химических соединений.

7. Каков принцип масс-спектрометрического анализа?

При масс-спектрометрии вещества пробы предварительно разделяются с помощью жидкостной или газовой хроматографии. Выделенное из смеси вещество расщепляется электрическим разрядом в детекторе. Заряженные частицы вещества, которые

меньше по размеру, чем их исходное соединение, формируют *масс-спектр*. Этот спектр и идентифицируется методом сравнения со спектрами известных веществ. Данный метод позволяет получить химический «отпечаток» вещества и вычленить его из разных лекарственных средств и соединений.

8. Расскажите о тонкослойной хроматографии.

Тонкослойная хроматография — это простой, но длительный метод разделения веществ. Его также используют для идентификации лекарственных средств с помощью цветных реакций. Образец высушивают на специальной пластине, покрытой соединениями кремния. Рядом с ним наносят стандартные количества известных лекарств. Пластину помещают одним краем в раствор элюента, и лекарственное вещество продвигается по ней вместе с раствором. После завершения элюции пластину высушивают, обрабатывают химическими реагентами и осматривают под ультрафиолетовым излучением. Анализ заключается в сравнении пятна исследуемого образца с пятнами стандартных (контрольных) проб.

9. Когда нужно проводить токсикологический скрининг?

Как и другие лабораторные данные, результаты скрининга лекарств облегчают постановку диагноза, хотя основой диагностики остаются сведения, полученные при сборе анамнеза и клиническом обследовании. Расширенный токсикологический скрининг особенно показан при коме или остром делирии, в случаях большой анионной разницы метаболического ацидоза, а также при выраженных судорогах. Врач должен веско аргументировать необходимость токсикологического скрининга, поскольку тесты, используемые при его проведении, дорогостоящи и требуют много времени.

10. Какие лекарственные средства обычно не удается определить с помощью токсикологического исследования?

Все зависит от оснащенности лаборатории, в которой выполняется исследование. Полное тестирование проб осуществляется во многих токсикологических центрах, но обнаружить некоторые распространенные лекарственные средства и токсины можно только в хорошо оборудованных лабораториях. Высокополярные соединения (легкорастворимые в воде) — антибиотики, диуретики, этиленгликоль и литий, а также высоколетучие соединения — углеводороды или оксиды азота определяются с помощью специальных методов анализа. Эти соединения элюируются из хроматографической колонки с такой высокой скоростью, что выходят вместе с растворителем. Другие, например стероиды, дигоксин, колхицин и ряд веществ растительного происхождения, либо слишком неполярны, либо нелетучи, что не позволяет выявить их традиционным газохроматическим методом.

При стандартном анализе не обнаруживаются такие анионы, как тиоцианат, цианид, фторид и бромид. Вещества, присутствующие в плазме или моче в низких концентрациях, из-за большого объема распределения или по причине очень высокой биологической активности иногда сложно идентифицировать при стандартном скрининге. К ним относятся у-гидроксибутират, ЛСД, колхицин, алкалоиды спорыньи, нитрофлюразепам (рохипнол). Кроме того, в лабораториях не всегда есть возможность определять теофиллин, витамины, пестициды, радиоактивные вещества, ионы железа и других металлов. Облегчить скрининг поможет приложенный к образцу список токсинов, которые могут содержаться в нем.

11. В течение какого времени после прекращения приема лекарства удается определить его присутствие в организме пациента?

Ответ зависит от многих факторов, но в первую очередь от того, какое лекарство принимал больной. Важны количество и длительность употребления препарата, его жирорастворимость и объем распределения, влияющие на метаболический клиренс. При острой передозировке большие количества многих лекарств способны увеличивать период полусуществования и клиренс в результате насыщения.

Высокожирорастворимые лекарства накапливаются в жировой ткани. Даже после прекращения приема препарата определенные его количества поступают в систему кровообращения в течение нескольких дней и обнаруживаются при скрининге. Такая картина наблюдается при употреблении марихуаны: тетрагидроканнабинол (ТГК) выявляется в течение нескольких недель после прекращения его приема, если таковой был длительным. Определение соотношения клиренса ТГК и креатинина с мочой помогает установить факт недавнего курения марихуаны. Другие лекарства, например быстродействующие барбитураты, у которых большой объем распределения и высокая жирорастворимость, обнаруживаются много дней спустя после окончания их приема.

12. Можно ли доверять пациенту, если у него положительная реакция на наркотики (лекарственные препараты), но он отрицает их употребление?

С этой проблемой врачи сталкиваются постоянно, и ответить на вопрос сложно. Многие программы реабилитации наркоманов требуют непрестанного контроля за соблюдением пациентом предъявляемых к нему требований, поскольку участие или исключение пациента из программы зависят от результатов тестирования. Такие вещества, как марихуана, принадлежат к высоколипофильным и имеют большой объем распределения. Они могут выходить из жировой ткани в кровоток на протяжении многих недель после прекращения потребления, что затрудняет идентификацию факта приема препарата. Согласно некоторым экспериментальным данным, сравнение величин элиминации ТГК и креатинина с мочой помогает установить время, прошедшее с момента приема препарата, поскольку клиренс креатинина — относительно стабильная величина, на которую не влияют дополнительное введение креатинина или какие-либо химические соединения.

Случайное воздействие при ингаляции может вызвать положительный результат при обследовании на содержание в крови таких веществ, как кокаин и марихуана. Данную проблему решают повышением порога чувствительности для этих соединений.

Иногда наблюдается перекрестная реактивность, например при исследовании проб иммунологическими методами. Эти методы чрезвычайно чувствительны и, в целом, специфичны, но они могут давать ложноположительные результаты. Отпускаемые без рецепта противогриппозные препараты содержат декстрометорфан, фенилэфрин и псевдоэфедрин, которые способны перекрестно реагировать с антителами к опиатам, амфетамину и фенциклидину, используемыми в иммуноферментных методах. Во всех случаях необходимо связаться с сотрудником лаборатории, который выполнял тест, для выяснения возможных причин ложноположительных результатов.

13. Для чего нужно определять уровень этанола в крови?

В Америке в большинстве штатов водителям не разрешается садиться за руль при содержании этанола в крови 1 г/л. Врач обязан всячески препятствовать попыткам

пациента управлять автомобилем в подобном состоянии. Клиническое обследование не всегда позволяет установить длительность интоксикации этанолом, кроме того, нельзя однозначно быть уверенным, что обследуемый принимал только этанол.

14. Насколько достоверны результаты определения концентрации этанола, выполненного в дыхательных пробах с использованием трубок?

С помощью трубок измеряют количество этанола в выдыхаемом воздухе, используя инфракрасный излучатель. Теоретически в состоянии равновесия величина давления пара этанола в альвеолярном газе пропорциональна его содержанию в крови кровеносных капилляров альвеол. Соотношение кровь/альвеолярный газ равно 2280 и обычно округляется до 2300. Важно указать, что равновесие не достигается сразу после приема этанола внутрь, но его концентрация становится относительно постоянной после всасывания или в фазе элиминации. Экспериментально подтверждено, что величина этого соотношения на самом деле колеблется в пределах от 1700 до 3100. При таком широком диапазоне точность определения с помощью индикаторных трубок подчас очень низкая, особенно когда речь идет о конкретном человеке. Считается, что если прибор поддерживается в хорошем состоянии, а тест выполняется опытным специалистом, то его результаты довольно точны и могут быть представлены в суд. Однако имеются доказательства высокой вариабельности измеряемого показателя в выдыхаемом воздухе. Более того, существенно колеблется соотношение между уровнем спирта в выдыхаемом воздухе и в крови, а наличие этанола во рту может увеличить показатель его содержания в крови. Определение должно проводиться, когда этанол уже всосался из желудочно-кишечного тракта, т. е. примерно через 20-30 мин после употребления спиртного напитка, поскольку соотношение концентрации этанола в выдыхаемом воздухе и в венозной крови в период всасывания подвержено значительным колебаниям.

15. Что такое осмолярная разница?

Определяемые в сыворотке крови ионы и глюкоза отвечают за ее тоничность. Другие соединения, особенно спирты, также изменяют осмолярность сыворотки. Когда в сыворотке присутствуют неизмеряемые осмоактивные соединения, возникает разница между измеренной и рассчитанной осмолярностью. Эта разница называется осмолярной. Для расчета осмолярности сыворотки крови используется формула:

$$(2 \times Na) + (АМК/2{,}8 + глюкоза/18),$$

где АМ К — концентрация азота мочевины в крови.

Это значение вычитается из измеренной осмолярности для установления осмолярной разницы. В норме осмолярная разница меньше 10, и вклад каждого отдельного вида спирта в ее величину можно определить математически, когда их концентрации уже измерены. Аналогично, зная молекулярную массу, можно подсчитать приблизительное содержание конкретного спирта.

16. О чем свидетельствует нормальная осмолярная разница?

Обычно осмолярную разницу измеряют двумя способами: испарения и понижения точки замерзания. Вы должны знать, какой метод применяется в лаборатории. Метод испарения не позволяет установить наличие неизмеряемых растворителей и поэтому использоваться не должен. Ошибка этого метода недопустимо велика. Выявить осмолярную разницу методом понижения точки замерзания не всегда удавалось даже при интоксикациях этиленгликолем и этанолом. Но даже нормальная величина

осмолярной разницы не исключает отравления этиленгликолем или этанолом, особенно у пациентов с ацидозом.

17. Может ли быть положительным тест на кокаин у пациента, чей сосед по комнате курит крэг?

Да, хотя и не во всех случаях. Иммуноферментные методы чрезвычайно чувствительны для выявления метаболитов кокаина, и положительный результат анализа может быть получен у человека, вдыхающего вторичный дым (пассивное курение). Сообщалось даже о положительных результатах теста у банковских служащих, которые пересчитывали большое количество стодолларовых банкнот. Для снятия этой проблемы в лабораториях увеличивают пороговый уровень чувствительности метода, но тем не менее она существует.

Литература

Ellenhorn M. J., Schonwald S., Ordog G. et al. (eds). Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996.

Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998.

Hardman J. G., Limbird L. E., Molinoff P. B. et al. (eds). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996.

ГЛАВА 5. ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

Bernard H. Eisenga, Ph. D., M. D. [1]

1. Что такое фармакокинетика лекарств?

Фармакокинетика — учение о механизмах, задействованных в накоплении и выведении лекарств тканями организма. Эти механизмы весьма динамичны и включают абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию вещества. Величины констант названных процессов устанавливаются экспериментально. Константы применяются для определения пикового уровня лекарства в крови, времени полусуществования и других важных параметров, позволяющих предсказать характер его действия.

2. Что такое абсорбция (всасывание) лекарства?

Абсорбция — процесс проникновения лекарства в систему кровообращения для последующего распределения по другим тканям организма. Чтобы попасть в кровь, лекарство должно пересечь клеточные мембраны. В ряде случаев абсорбцию облегчают активные процессы, но чаще лекарства проникают в кровь пассивно, по градиенту концентрации — из зон высокой концентрации в зону низкой. Абсорбция вещества зависит от ряда условий, места его введения, характера заболевания, принятых одновременно других препаратов, а также от состава пищи и величины pH.

3. Только ли в желудочно-кишечном тракте происходит абсорбция?

Нет, лекарства вводят различными путями: подкожно, внутрикожно, чрескожно, внутривенно, перорально, подъязычно и ингаляционно. Каждый путь имеет свои преимущества и недостатки. Но только при внутривенном введении обеспечивается полная и практически мгновенная абсорбция, тогда как при других она неполная и отсроченная.

4. Как изменяется абсорбция лекарства при его передозировке?

Такие вещества, как аспирин, дигоксин и железо, всасываются чрезвычайно плохо. Необходимо повторно определять концентрацию лекарства в крови, чтобы убедиться, что его абсорбция прекратилась и что у больного не разовьются неожиданные отсроченные симптомы интоксикации.

5. Что такое биодоступность?

Под биодоступностью понимают способность лекарства к абсорбции. Это важная характеристика, поскольку при внутривенном введении препаратов происходит полная абсорбция. На величину биодоступности влияют многие факторы, например наличие заболевания, одновременный прием других лекарств и некоторых продуктов питания.

6. Насколько важно врачу, оказывающему помощь пациентам с отравлением, иметь представление о биодоступности лекарств?

Одна из главных задач врача при оказании помощи таким больным — предотвращение всасывания яда. Удаление яда предупреждает возникновение токсических эффектов. Тем не менее промывание желудка и назначение сиропа ипекакуаны применяются ограниченно. Активированный уголь (АУ), обладая очень высокой аффинностью к многим лекарственным препаратам, может снизить их биодоступность. АУ — это инертное и нетоксичное вещество, которое, к сожалению, может вызвать серьезные неблагоприятные последствия при аспирации. Площадь поверхности АУ большая, и после его введения токсины связываются и адсорбируются, что ухудшает их всасывание в кровь и уменьшает токсичность. При отравлении необходимо использовать АУ как можно раньше и неоднократно, если токсическое вещество способно к кишечно-печеночной циркуляции. Рекомендуется применять АУ до и после промывания желудка.

7. Что такое распределение лекарства?

Распределение лекарства — это процесс его перемещения по различным компартментам организма. На распределение влияют многие факторы. Так, если вещество хорошо связывается с белками плазмы, то оно медленно покидает кровь. К другим факторам относятся растворимость в жирах и степень ионизации лекарства. Хорошо растворимым в жирах препаратам присуща высокая степень распределения, а плохорастворимым — низкая. Для того чтобы преодолеть липидный бислой клеточной мембраны, вещество должно находиться в неионизированной форме. Ионизированные лекарственные препараты остаются преимущественно в том компартменте, в который они были введены.

8. Что такое объем распределения?

Объем распределения — это гипотетический объем жидкости организма, необходимый для полного растворения известного количества лекарства с целью достижения

определенной концентрации в крови. Величины объемов распределения устанавливаются экспериментально и зависят от биодоступности лекарства и его концентрации в крови. На данный показатель влияют скорость кровотока, растворимость вещества в липидах, тип ткани, способность связываться с белками и pH.

9. Как величина объема распределения влияет на течение отравления?

Несмотря на то что объем распределения устанавливают экспериментально, он дает важную информацию о распространении лекарства в организме пациента. Лекарства с высоким объемом распределения (> 1 л/кг) быстро проникают во все ткани и органы. Это означает, что в плазме присутствует только очень небольшое количество лекарства. И, соответственно, только очень малое количество его может быть удалено в процессе гемодиализа. Например, амитриптилин имеет объем распределения свыше 8 л/кг, т. е. у человека с массой тела 60 кг менее 1 % от поступившей дозы будет удаляться при гемодиализе, поэтому данный метод не применяется для уменьшения токсичности амитриптилина. А вот аспирин в нормальных условиях имеет объем распределения 0,2 л/кг (в 40 раз меньший, чем у амитриптилина), т. е. более 40 % принятой дозы аспирина находится в плазме и может быть удалено с помощью гемодиализа.

10. Что такое уравнение Гендерсона-Хассельбаха?

Лекарственные препараты могут находиться в организме в форме заряженных ионов, незаряженных (стероиды и большие углеводы) или частично заряженных молекул. Большинство лекарств проявляют одновременно свойства кислот и щелочей. К какому именно соединению принадлежит лекарство — кислоте или щелочи, устанавливают по величине pK_a. Лекарства с низким показателем действуют в растворах как сильные кислоты, а с высоким pK_a — как основания. По уравнению Гендерсона-Хассельбаха вычисляют степень ионизации (заряд) лекарства при определенном значении pH и известной величине pK_a. Поскольку только неионизированные вещества способны преодолевать клеточные мембраны, то важно знать процентное соотношение ионизированной и неионизированной форм при данном pH, которое можно рассчитать с помощью этого уравнения. [11]

11. Как используется уравнение Гендерсона-Хассельбаха при оказании помощи пациентам с отравлениями?

Классический пример — лечение отравлений аспирином. Токсическое действие аспирина манифестируется ранним респираторным алкалозом, за которым следует метаболический ацидоз с большой анионной разницей. Метаболический ацидоз возникает по нескольким причинам: разобщение окислительного фосфорилирования, выработка кетокислот в печени, утилизация аминокислот и непосредственный эффект самого лекарства. У аспирина низкая величина pK_a, и он действует как сильная органическая кислота.

В ранний период отравления организм пытается ослабить действие аспирина в сыворотке за счет наработки бикарбонатных ионов посредством удаления кислоты в форме двуокиси азота через легкие. Пациент дышит глубже и чаще. По мере развития интоксикации способность сохранять такой дыхательный паттерн утрачивается, и больной истощается физически. Невозможность образовывать достаточное количество бикарбоната для забуферивания сильной органической кислоты приводит к тому, что большее количество салицилата пребывает в неионизированной

форме, в которой он способен пересекать клеточные мембраны и проявлять токсические эффекты на клеточном уровне. Соответственно, аспирин как бы повышает собственный объем распределения и входит в большее количество тканей. В результате пациент может погибнуть от интоксикации при такой концентрации аспирина в крови, которая считается умеренно токсичной.

Для предотвращения тяжелых последствий токсических эффектов аспирина необходимо удалять ион салицилата. Этого достигают ощелачиванием мочи с помощью введения растворов бикарбоната или гемодиализом. Аспирин как сильная кислота с низким значением pK_a при добавлении бикарбоната ионизируется, в этой форме попадает в почечные канальцы и затем удаляется с мочой.

12. Где метаболизируются лекарства?

Основной орган метаболизма — печень, хотя и другие органы участвуют в этом процессе. Высокий метаболический уровень отмечается в почках и кишечнике. Цель метаболизма: 1) прекратить действие лекарства, 2) сделать его более полярным и 3) вывести из организма. При приеме лекарства внутрь оно абсорбируется из кишечника в венозное портальное кровообращение. Эта кровь перфузируется через печень, а дальше, пройдя в сердце, распределяется по организму. Лекарство может быть метаболизировано тканью кишечника или печенью еще до того, как оно будет распределено по организму. Метаболизм, осуществляющийся до попадания лекарства в системную циркуляцию, называется *метаболизмом первого прохождения*. Например, пропранолол и дифенгидрамин очень интенсивно метаболизируются при первом прохождении. В основном при метаболизме активность лекарства снижается, но ряд соединений образуют токсические метаболиты, например ацетаминофен (особенно при его передозировке).

13. Что происходит во время метаболизма лекарства?

Лекарства становятся более полярными и легче выводятся через почки или ЖКТ. Увеличение полярности происходит за счет конъюгации вещества с остатками углеводов, уксусной кислотой (ацетилирование), неорганическими ионами, например сульфатом, или в результате окисления. Реакции конъюгации называются *реакциями второй фазы.* Другой способ повысить полярность вещества — присоединить к нему кислород, что наблюдается в реакциях *первой фазы.* В реакциях первой фазы задействованы железосодержащие ферменты, называемые монооксигеназами, или цитохромами Р-450. Они протекают при участии восстанавливающего агента — восстановленного никотинамидадениндинуклеатидфосфата (NADPH, НАДФН) (существует по крайней мере 10 семейств цитохромов Р-450). Добавление молекулярного кислорода вызывает образование реактивного промежуточного продукта, который затем может быть конъюгирован в реакциях второй фазы. Независимо от типа реакции образуется более полярное соединение. Это важно, поскольку метаболит лекарства становится более растворимым и легче выводится через кишечник или почки.

14. Одинаков ли метаболизм лекарственных препаратов у людей?

Метаболическая способность у людей имеет генетические различия. Установлены типы и количественные отличия монооксигеназной системы печени, а также генетические варианты способности ацетилировать лекарственные вещества. Кроме того, уровень метаболизма колеблется в зависимости от возраста. У младенцев очень

низкая метаболическая активность как реакций конъюгации, так и окисления. У пожилых людей в целом метаболическая способность ниже, поэтому у них часто возникают токсические эффекты при действии лекарственных средств. Метаболизм ухудшается при плохом питании и заболевании печени.

15. Имеет ли значение вышеизложенное для практической деятельности врача?

В последнее время большое внимание привлекает семейство цитохрома Р-450 3А4. При применении лекарств, которые метаболизируются этой системой (эритромицин, кетоконазол, терфенадин и цизаприд), могут увеличиваться интервал QTc на ЭКГ, а также возникать фатальные эпизоды веретенообразной тахиаритмии. По этой причине были изъяты с фармацевтического рынка терфенадин (селдан) и цизаприд (пропульсид). При назначении других препаратов, метаболизируемых монооксигеназной системой, требуется соблюдать осторожность, если два лекарства или более подвергаются превращению при участии цитохрома Р-450 3А4.

Для некоторых лекарств (токсинов) методы ускорения элиминации неизвестны. Токсический эффект прекращается, когда вещество полностью метаболизируется. В таких случаях лечение пациента должно продолжаться в течение всего срока метаболизма лекарства.

16. Опишите процесс выведения лекарств.

Выведение через кишечник происходит при участии билиарной секреции лекарственного метаболита в просвет ЖКТ. Некоторые метаболиты подвергаются вторичной реабсорбции или выводятся с калом. В целом этот путь выведения вносит весьма скромный вклад в общую экскрецию, но для ряда веществ отмечен высокий уровень билиарной секреции. При кишечно-печеночной циркуляции, когда ряд метаболитов сохраняют активность, ускорение деконтаминации достигается многократным введением АУ, который тормозит реабсорбцию. При отравлении, например, теофилином для ускорения его элиминации помимо активированного угля нужно использовать гемодиализ.

Основной путь экскреции для большинства веществ — через почки. Почечную экскрецию можно усилить за счет изменения pH мочи, как, например, в случае с салицилатами. Некоторые вещества удаляются из организма только через легкие (оксиды азота), с потом, слюной или слезами, однако доля этих веществ ничтожна.

17. Что такое клиренс лекарства?

По клиренсу судят о способности организма выводить то или иное вещество. Это общее количество лекарственного препарата, элиминируемого почками, печенью или через другие пути. Величину клиренса важно знать, чтобы определить необходимую скорость введения препарата для достижения постоянной концентрации в организме, а также для подбора разовой дозы лекарственного средства.

18. Что такое период полувыведения?

Период полувыведения лекарства — это время, необходимое для снижения его концентрации (в крови, организме) на 50 %. Так, для падения концентрации ацетаминофена с 200 до 100 мкг/мл необходимо 4 ч, т. е. период его полувыведения равен 4 ч. По данному показателю можно рассчитать время полного удаления лекарства из организма, так как за 4 периода полувыведения элиминируется 94 % лекарства. Так, для выведения полученной дозы ацетаминофена на 94 % потребуется 16 ч.

Величина периода полувыведения зависит от количества поступившего препарата и механизма его клиренса. При отравлениях выделение препаратов соответствует кинетике нулевого порядка вследствие насыщения путей экскреции, что вызывает увеличение периода полувыведения. В этих условиях токсический эффект также сохраняется дольше.

19. Что такое кинетика нулевого порядка?

При отравлениях процесс выведения лекарственного вещества максимально активизирован, поэтому из системы (организма) может быть удалено только определенное количество лекарства. *Кинетика нулевого порядка* наблюдается, когда вне зависимости от концентрации вещества в организме выводится только определенное его количество. Обычно, если ферментные системы насыщены и лекарства метаболизируются с максимальной скоростью, любое увеличение количества лекарства в организме вызывает его накопление, из-за чего и возникают токсические эффекты.

20. Что такое кинетика первого порядка?

Как правило, лекарства выводятся из организма с постоянной скоростью в большом диапазоне их концентраций в крови, причем скорость элиминации пропорциональна концентрации препарата. *Кинетика первого порядка* наблюдается, когда увеличение количества лекарства в организме влечет за собой возрастание его элиминации.

21. Что такое кинетика Михаэлиса-Ментон?

Это гибрид кинетики нулевого и первого порядков, т. е. при низких концентрациях лекарства наблюдается линейная кинетика (первого порядка), а при высоких — кинетика нулевого порядка. Так ведут себя при попадании в организм фенитоин, аспирин и этиловый спирт. Кинетика их элиминации линейна при низких концентрациях, но даже незначительное увеличение дозы чревато развитием токсических эффектов и заметным ростом концентрации препарата в крови за счет преобладания кинетики нулевого порядка.

22. За какое количество периодов полувыведения из организма будет удалено 99 % лекарственного препарата?

За семь.

Литература

Evans W. E., Schentag J. J., Jusko W. J. (eds). Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring, 2nd ed. Vancouver, WA, Applied Therapeutics, 1986.

Ferner R. E. Forensic Pharmacology. Medicine, Mayhem, and Malpractice. New York, Oxford University Press, 1996.

Howland M. A. Pharmacokinetics, ln: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998; pp. 173-194.

Platt D. Pharmacokinetics of Drug overdose//Clin. Lab. Med., 1990; 10: 261-269.

Ritschel W. A., Kearns G. L. Handbook of Basic Pharmacokinetics. Washington, DC, American Pharmaceutical Association, 1999.

Watson W. A., Rose S. R. Pharmacokinetics and toxicokinetics. In: Ford M. D., Delaney K. A., Ling L, Erickson T. (eds). Clinical Toxicology. Philadelphia, W. B. Saunders, 2000, pp. 73-78.

II. ЛЕКАРСТВА, ОТПУСКАЕМЫЕ БЕЗ РЕЦЕПТА

ГЛАВА 6. АЦЕТАМИНОФЕН

Susan E. Farrell, M. D. [1]

1. Любой врач должен быть осведомлен о токсичности ацетаминофена. Почему?

Ацетаминофен содержится более чем в 100 препаратах, отпускаемых без рецепта. По данным Американской ассоциации центров по лечению отравлений, передозировки этим фармакологическим агентом наблюдаются наиболее часто. В Великобритании молниеносная печеночная недостаточность вследствие отравления ацетаминофеном — самая главная причина печеночной недостаточности, требующей выполнения трансплантации. США стоит на втором месте.

2. В США препарат называется ацетаминофен. А в Европе?

Парацетамол, производное от химического названия пара-аминофенол.

3. Почему ацетаминофен токсичен?

При нормальном метаболическом состоянии организма и правильной дозировке до 90-93 % ацетаминофена связывается в печени с образованием глюкуронидных и сульфатных конъюгатов, которые выводятся с мочой. Около 2 % препарата удаляется почками в неизмененном виде и 5 % метаболизируется цитохромами Р-450 в печени, в частности ферментами cyp2E1 и cypl A2. В данном метаболическом пути синтезируется реактивный промежуточный продукт, А-ацетил-тшря-бензохинонимин (АБХ), который быстро связывается с глутатионом (детоксицируется). Если содержание глутатиона снижается до 30 % от нормального, то АБХ способен взаимодействовать с мембранами гепатоцитов и вызвать клеточную смерть и некроз печени.

4. Что происходит при передозировке ацетаминофеном?

Если содержание ацетаминофена в организме слишком высокое, то механизмы его конъюгации и сульфатирования полностью насыщаются. В результате исходное вещество в основном метаболизируется системой цитохрома Р-450 и формируется значительное количество токсических метаболитов.

5. Какова токсическая доза ацетаминофена?

Рекомендованная терапевтическая доза ацетаминофена для взрослых — 4 г за 24 ч, для детей — 90 мг/кг. При приеме 150 мг/кг (около 7,5 г) у взрослых развиваются токсические эффекты (исключения см. в вопросе 20).

6. Через какое время после передозировки развиваются токсические эффекты ацетаминофена?

В целом клинические симптомы гепатотоксичности возникают приблизительно через 24 ч после приема большой дозы. Субклиническое увеличение активности

трансаминаз наблюдается примерно через 12 ч. После чего появляются болезненность и напряжение в правом верхнем квадранте живота, тошнота, рвота, желтушность, а в тяжелых случаях отравление прогрессирует до молниеносной почечной недостаточности с коагулопатией, энцефалопатией, на фоне которых развиваются отек мозга и смерть.

7. Назовите периоды формирования клинической картины отравления ацетаминофеном.

Четыре фазы отравления ацетаминофеном

ФАЗА	ВРЕМЯ ПОСЛЕ ПРИЕМА АЦЕТАМИНОФЕНА	ПРОЯВЛЕНИЯ
1-я	До 24 ч	Анорексия, тошнота или рвота, увеличение активности трансаминаз
2-я	24-72 ч	Боль в правом верхнем квадранте живота, пиковые величины активности трансаминаз, увеличение билирубина и протромбинового времени (ПВ)
3-я	72-96 ч	Печеночный некроз, характеризующийся желтухой, коагулопатией, энцефалопатией и приводящий к острой почечной недостаточности и смерти
4-я	96 ч-14 сут	Разрешение дисфункции печени, заживление печеночных повреждений

8. Отклонение каких лабораторных показателей позволяет предположить токсическое поражение печени?

Пиковая активность трансаминаз приблизительно через 72 ч после отравления. В этот же период отмечается максимальная дисфункция печени с коагулопатией, о чем свидетельствует увеличение ПВ. Восстановление происходит в течение нескольких дней (до 2 нед).

9. Как установить, что у пациента существует риск токсического поражения печени?

Номограмма Рамака-Мэтью (рис. 6.1), предложенная в 1975 г., была создана на основе клинических данных, собранных в 1971г. Прескоттом (Великобритания). Пациенты, отравившиеся в результате однократного приема большой дозы ацетаминофена в известное время, были распределены по группам в зависимости от величины концентрации ацетаминофена в их крови и признаков поражения печени. Номограмма предназначена для прогнозирования риска поражения печени у пациентов, концентрация ацетаминофена в крови которых определялась через 4 ч или более после приема препаратов. В ней учтено допущение, что всасывание ацетаминофена заканчивается к 4-му ч, а период его полувыведения равен 4 ч. Исходная номограмма представляла собой линию, соединяющую точку с координатами 300 мг/л (концентрация ацетаминофена в сыворотке) и 4 ч (время после приема препарата) и точку с координатами 45 мг/л и 15 ч соответственно. При концентрации препарата в крови выше этой линии (на определенный момент) считалось, что у пациента есть риск возникновения токсического поражения печени. Линия, проведенная между точками (200 мг/л; 4 ч) и (15 мг/л; 15 ч), устанавливает уровень вероятного риска. Авторы добавили «запасную» линию между точками (150 мг/л; 4 ч) и (12 мг/л; 15 ч) для оценки вероятного риска в случае неточного определения концентрации или време-

ни, прошедшего с момента отравления. Сравнивая концентрацию ацетаминофена в сыворотке пациента через 4 ч после приема препарата с указанной на номограмме, можно установить вероятность токсического поражения. В настоящее время в США лечение назначают всем пациентам, у которых концентрация ацетаминофена в крови выше линии «возможного риска».

10. В октябре 1982 г. возникла общенациональная паника, когда в Чикаго погибли семь человек от приема капсул, которые вместо ацетаминофена содержали цианид. Кто был виноват в этом трагическом инциденте?

Преступника обнаружить не удалось.

11. Есть ли антидот для лечения отравления ацетаминофеном?

Да, это JV-ацетилцистеин (мукомист). В США врачи называют его NAC.

12. Как действует JV-ацетилцистеин?

Предполагается, что он действует, во-первых, как предшественник цистеина и, соответственно, глутатиона. Восстанавливая запасы глутатиона, ацетилцистеин поставляет дополнительные сульфгидрильные группы для связывания и детоксикации АБХ. Во-вторых, мукомист облегчает сульфатирование неметаболизировавшегося ацетаминофена, благодаря чему уменьшается образование токсичных метаболитов. Есть данные, что препарат повышает выживаемость пациентов с молниеносной печеночной недостаточностью за счет связывания свободных радикалов и облегчения захвата и утилизации кислорода периферическими тканями (в том числе мозгом) и улучшения микроциркуляции.

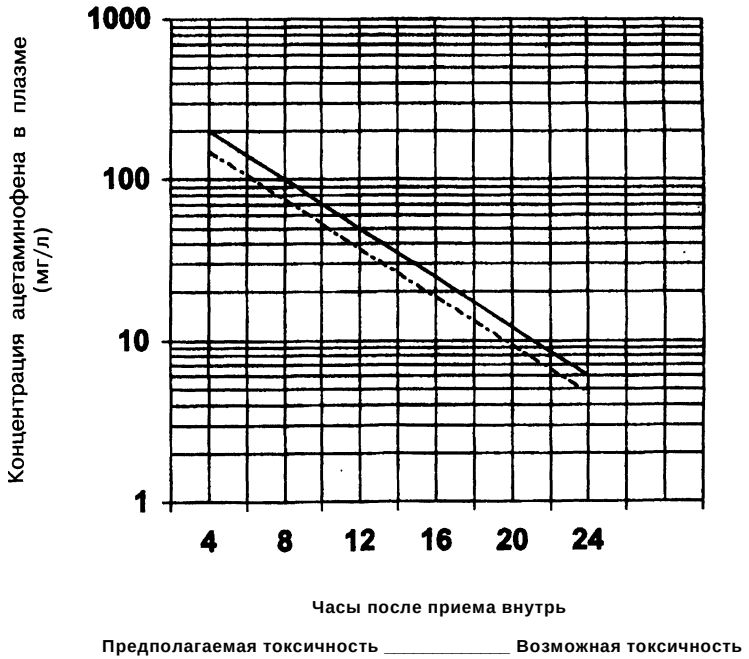


Рис. 6.1. Номограмма Рамака-Мэтью

13. Когда назначают ацетилцистеин?

При применении в первые 8 ч после отравления он почти на 100 % защищает печень от повреждения. Поэтому препарат показан в любом случае, если концентрация ацетаминофена в крови выше линии потенциальной токсичности. Если пациента доставили раньше чем через 8 ч после отравления и уровень концентрации ацетаминофена в крови еще не установлен, ацетилцистеин вводят сразу же после взятия пробы крови на анализ. Поскольку со временем (более 8 ч с момента отравления) эффективность ацетилцистеина снижается, его необходимо давать сразу же, как только станет ясно, что имело место отравление ацетаминофеном. Отсрочка начала лечения коррелирует с повышенной тяжестью течения заболевания и смертностью. Хотя эффект от использования этого лекарственного средства у лиц, поступивших позднее чем через 8 ч после отравления, снижен, все же считается, что его целесообразно назначать даже через 24 ч после принятия ацетаминофена.

14. В каких дозах вводят ацетилцистеин?

В США согласно протоколу, одобренному FDA, нагрузочная доза составляет 140 мг/кг, за которой следуют 17 доз по 70 мг/кг, вводимые каждые 4 ч до суммарной дозы 1330 мг/кг за 72 ч. Сегодня в некоторых токсикологических центрах лечение проводится только в течение 24-36 ч у пациентов, не имевших в анамнезе болезней печени, и в случае, если при хроническом употреблении ацетаминофена у них не наблюдалось признаков нарушения функции печени.

15. Как назначают ацетилцистеин?

Исходный 20 % раствор препарата разбавляют до 5 % раствора соком или щелочной питьевой водой для улучшения его вкусовых качеств. Ацетилцистеин на вкус и на запах труднопереносим. Нередко при приеме внутрь развивается рвота, поэтому назначают одновременно противорвотные препараты в высоких дозах (метоклопрамид, 1-2 мг/кг, или ондансетрон), чтобы пациент удержал лекарство. Иногда этому помогает медленное введение ацетилцистеина через назогастральный зонд.

16. Можно ли ацетилцистеин вводить вместе с активированным углем?

Да, хотя согласно экспериментам ацетилцистеин адсорбируется АУ, но снижение биодоступности препарата при лечении поражения печени очень незначительное. В одном исследовании установлено, что выживаемость пациентов оказалась выше при назначении им в обычных дозах ацетилцистеина и активированного угля. Больному, доставленному через 1-2 ч после отравления, необходимо ввести активированный уголь и на 4-й ч определить содержание в крови ацетаминофена. Если концентрация равна или превышает потенциально токсическую величину, пациенту дают нагрузочную дозу ацетилцистеина. Больному, доставленному примерно через 8 ч, нужно ввести ацетилцистеин (АЦ), а назначение АУ необязательно.

17. Когда АЦ вводят внутривенно?

В некоторых странах АЦ применяют внутривенно (в/в) по двум протоколам. Двадцатичасовой протокол предусматривает назначение препарата в дозе 150 мг/кг в течение 15 мин, за которым следует в/в инфузия в дозе 50 мг/кг в течение 4 ч и далее — в дозе 100 мг/кг в течение 16 ч. Согласно второму протоколу сначала вводят нагрузочную дозу 140 мг/кг в/в в течение 1 ч, а затем — 12 доз по 70 мг/кг каждые 4 ч. Разницы в лечебной эффективности двух протоколов не обнаружено. Внутри-

венное применение АЦ не одобрено FDA, однако сообщается, что такой способ его использования в целом безопасен. Показания — непереносимость АЦ пациентом или невозможность введения препарата внутрь из-за неконтролируемой рвоты, желудочно-кишечного кровотечения или обструкции, энцефалопатии или одновременного приема других препаратов, когда требуется непрерывное очищение кишечника.

18. Как выполняется внутривенное введение АЦ?

Раствор для внутривенной инфузии готовят так же, как для приема внутрь, но обозначают меткой «апирогенный». Для приема внутрь разбавляют 20 % раствор АЦ до 3 % в 5 % растворе глюкозы и вводят через 0,2 мкм миллипоровый фильтр. Такой раствор не является официнальным, и его применяют исключительно в тех случаях, когда невозможно ввести АЦ внутрь, но только с его помощью можно спасти жизнь человека. Порядок использования препарата врач должен уточнить у фармацевта.

19. Какие побочные эффекты наблюдаются при в/в введении АЦ?

Частота развития неблагоприятных реакций, связанных с в/в введением АЦ, в среднем составляет 5-6 % (от 1 до 20 %). Большинство побочных эффектов — анафилактоидные по природе: покраснение, кожный зуд и ангионевротический отек. Считается, что эти реакции дозозависимые и возникают в первые 15 мин инфузии АЦ. Они разрешаются спонтанно, после введения дифенгидрамина или уменьшения скорости инфузии. Имеются сообщения о более тяжелых побочных эффектах, обусловленных в/в введением АЦ. Это развитие эпилептического статуса, гипотензия и смерть. Они были вызваны, вероятно, передозировкой АЦ.

20. Кто имеет повышенный риск повреждения печени при приеме ацетаминофена?

Любой пациент с повышенной скоростью образования метаболита АБХ или сниженными темпами его детоксикации. Индукция ферментов системы цитохрома Р-450 отмечается у людей, принимающих противосудорожные препараты или рифампин, а также у хронически злоупотребляющих алкоголем. Снижение содержания восстановленного глутатиона наблюдается у хронических алкоголиков, голодающих пациентов и имеющих дефицит массы тела, а также у больных ВИЧ.

21. Отличается ли лечение хронических алкоголиков при остром отравлении ацетаминофеном от стандартного?

По мнению большинства токсикологов, у хронических алкоголиков повышен риск токсического повреждения печени вследствие индукции изоэнзимов цитохрома Р-450, поэтому данной категории больных требуется особое внимание. Так, в Великобритании предлагается при лечении хронических алкоголиков с передозировкой ацетаминофеном ориентироваться на уровень препарата в крови 100мг/л через 4 ч после отравления.

22. Каковы особенности оказания помощи беременным при остром отравлении ацетаминофеном?

Ацетаминофен способен проходить через плацентарный барьер и вызывать поражение печени у плода, у которого уже функционируют печеночные ферменты моноок-

сигеназной системы. Это происходит примерно на 14-16-й нед беременности. У плода повышен риск развития кардиотоксических эффектов из-за повреждающего действия препарата на организм матери. Поэтому к лечению беременных при подозрении на отравление приступают с как можно более раннего введения АЦ, не ожидая результатов лабораторного исследования на содержание ацетаминофена в крови. Отсрочка в начале лечения грозит гибелью плода. При выполнении матери лечебных и реанимационных мероприятий необходимо тщательно контролировать состояние плода и при ухудшении показателей его жизнедеятельности решать вопрос о проведении неотложного кесарева сечения.

23. Отличается ли схема лечения детей с отравлениями ацетаминофеном от таковой для взрослых?

Есть данные, что у детей при приеме ацетаминофена состояние в целом лучше, чем у взрослых. Возможно, из-за большей способности печени ребенка к сульфатированию. В настоящее время проводится исследование по определению уровней ацетаминофена через 2 ч после его потребления с целью предсказания вероятности развития токсических реакций при использовании жидких рецептур, содержащих этот препарат. По мнению одних специалистов, ребенок не нуждается в антидоте (АЦ), если доза ацетаминофена ниже 200 мг/кг, по мнению других — не более 150 мг/кг.

24. Что делать с пациентом, который «хронически» принимает ацетаминофен в течение нескольких дней?

Номограмма (см. рис. 6.1) рассчитана для однократной острой передозировки и неприменима в случае многократного приема ацетаминофена в дозах, превышающих терапевтические. Степень повреждения печени у таких пациентов устанавливают по величине активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), ПТ и международного нормализованного индекса (МНИ), а также по содержанию в крови неметаболизированного ацетаминофена. Лечение с использованием АЦ начинают, если ацетаминофен обнаруживается в пробах или же имеются признаки гепатотоксичности. Оно продолжается по меньшей мере 24 ч после последнего приема ацетаминофена или до выздоровления пациента.

25. Отличается ли от стандартной схема оказания помощи пациентам, принявшим ацетаминофен пролонгированного действия?

Таблетка ацетаминофена пролонгированного действия состоит из наружного слоя, в котором находится 325 мг препарата, высвобождающегося быстро, и ядра, содержащего 325 мг, которые высвобождаются медленно — в течение 8 ч. Рекомендуется назначать не более 2 капсул каждые 8 ч, или 3900 мг/24 ч. Период полувыведения пролонгированного препарата соответствует таковому у обычного ацетаминофена, но начало его элиминации может быть отсрочено. Данная лекарственная форма поступила на рынок только в 1995 г., поэтому сведений о ее токсичности и случаях передозировки мало. При подозрении на передозировку рекомендуется определять уровень ацетаминофена в крови на 4-й ч после приема препарата. Если содержание ацетаминофена выше величины потенциальной токсичности, приступают к лечению пациента с помощью АЦ. Показано повторное выполнение анализа на концентрацию препарата в крови также через 6 и 8 ч, и если через 6 ч она выше, чем через 4 ч, или превышает уровень, при котором возникают токсические эффекты, начинают лечение с использованием ацетил цистеина. Такие больные нуждаются в длитель-

ном наблюдении и контроле содержания препарата в крови. Особенно если они одновременно принимали другие лекарственные средства, способные замедлить опорожнение желудка и абсорбцию ацетаминофена.

26. Назовите признаки плохого прогноза при передозировке ацетаминофеном.

В King's College Hospital (Лондон) разработаны прогностические критерии гибели и, соответственно, необходимости пересадки печени пациентам с отравлениями ацетаминофеном.

- Уровень смертности больных с pH сыворотки крови < 7,3 достигает 52 %. Он снижается после проведения реанимационных мероприятий.
- Уровень смертности пациентов с нормальным значением pH сыворотки, но ПВ > 100 с и содержанием креатинина > 34 нг/л с энцефалопатией III—IV степени составляет 81 %.
- Уровень смертности пациентов, имеющих pH сыворотки < 7,3, который не корригируется реанимационными мероприятиями, достигает 90 %.

Другие предикторы смертности — концентрация фактора V, величина соотношения факторов VIII и X — не считаются значимыми. Отсрочка времени начала лечения АЦ и коагулопатия относятся к прогностическим факторам развития печеночной энцефалопатии.

27. Наблюдаются ли другие проявления токсичности ацетаминофена?

Сообщалось о раннем развитии метаболического ацидоза и комы после приема большой дозы препарата. Очень редко возникает канальцевый некроз, даже при отсутствии повреждения печени.

28. Почему необходимо определить уровень ацетаминофена в крови пациента, который отрицает, что принимал этот препарат?

Первичные симптомы отравления ацетаминофеном очень неспецифичны, и можно «пропустить» пациента с отравлением. К сожалению, если с оказанием помощи запаздывают, то эффективность применения ацетилцистеина значительно снижается.

Литература

Bizovi K. E. A., Aks S. E., Paloucek F. et al. Late increase in acetaminophen concentration after overdose of Tylenol extended relief//Ann. Emerg. Med., 1996; 28: 549-551.

Bradberry S. M., Hart M., Bareford D. et al. Factor V and factor VIII: V ratio as prognostic indicators in paracetamol poisoning//Lancet, 1995; 346: 646-647.

Cetaruk E. W., Dart R. C., Hurlbut K. M. et al. Tylenol extended relief overdose//Ann. Emerg. Med., 1997; 30: 104-108.

Clark R. F., Chen R., Williams S. R. et al. The use of ondansetron in the treatment of nausea and vomiting associated with acetaminophen poisoning//J. Toxicol. Clin. Tixicol., 1996; 34: 163-167.

Hershkovitz E., Shorer Z., Levitas A., Tal A. Status epilepticus following intravenous *N*-acetylcysteine therapy//Isr. J. Med. Sei., 1996; 32: 1102-1104.

Izumi S., Langley P. G., Wendon J. et al. Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminant hepatic failure//Hepatology, 1996; 23: 1507-1511.

Johnston S. C., Pelletier L. L. Enhanced hepatotoxicity of acetaminophen in the alcoholic patient: Two case reports and a review of the literature//Medicine, 1997; 76: 185-191.

Jones A. L. Mechanism of action and value of A-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: A critical review//J. Toxicol. Clin. Tixicol., 1998; 36: 277-285.

Makin A. J., Wendon J., Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993)//Gastroenterology, 1995; 109: 1907-1916.

Perry H., Shannon M. W. Acetaminophen. In: Haddad L. M., Shannon M. W., Winchester J. F. (eds): Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1998, pp. 664-674.

Roth B., Woo O., Blanc P. Early metabolic acidosis and coma after acetaminophen ingestion// Ann. Emerg. Med., 1999; 33: 452-456.

Stork C. M., Rees S., Howland M. A. et al. Pharmacokinetics of extended relief vs. regular release Tylenol in simulated human overdose//J. Toxicol. Clin. Tixicol., 1996; 34: 157-162.

Tucker J. R. Late-presenting acute acetaminophen toxicity and the role of *N*-acetylcysteine/ /Pediatr. Emerg. Care, 1998; 14: 424-426.

Wang P. H., Yang M. J., Lee W. L. et al. Acetaminophen poisoning in late pregnancy: A case report//J. Reprod. Med., 1997; 42: 367-371.

Woo O. F., Mueller P. D., Olson K. R. et al. Shorter duration of oral A-acetylcysteine therapy for acute acetaminophen overdose//Ann. Emerg. Med., 2000; 35: 363-368.

Yip L., Dart R. C., Hurlbut K. M. Intravenous administration of oral A-acetylcysteine//Crit. Care Med., 1998; 26: 40-43.

ГЛАВА 7. САЛИЦИЛАТЫ

Susan S. Fish, Pharm. D., M. P. H. [1]

1. **В 1915 г. в США стали производить аспирин. Лекарство обрело популярность, несмотря на токсические эффекты, развивавшиеся после приема его в больших дозах. В чем заключалась уникальность препарата?**

Это было первое лекарственное средство, выпускавшееся в США в таблетированной форме.

2. **Что вынудило Германию отказаться после Первой мировой войны от прав на средства против лихорадки и ревматизма (аспирин)?**

Версальский договор.

3. **Наблюдаются ли случаи передозировки аспирином в настоящее время?**

Многие лекарства с жаропонижающим и анальгезирующим свойствами превзошли аспирин по популярности. Правила по упаковке позволили уменьшить доступность аспирина для детей. Применение его в педиатрической практике резко сократилось в связи со способностью вызывать синдром Рея. Тем не менее аспирин становится причиной как преднамеренных, так и случайных отравлений, количество которых в США достигает 18 000 в год.

4. Аспирин относится к лекарствам, продающимся без рецепта, а значит, он наверняка нетоксичный. Верно ли это?

Такое заблуждение весьма распространено среди непрофессионалов. К сожалению, аспирин (салициловая кислота) довольно токсичен и при передозировке может привести к смертельному исходу. Некоторые пациенты намеренно принимают вещества в стремлении получить медицинскую или психиатрическую помощь или в попытке привлечь внимание к себе родственников или любимых. Однако эти так называемые суицидальные жесты сопровождаются приемом больших количеств отпускаемых без рецептов лекарств, что чревато гибелью человека.

5. Что такое «много» аспирина?

Токсичность препарата неодинакова при однократном и хроническом приеме (дольше 1-2 дней). При однократном приеме аспирина в дозе 150-200 мг/кг (от половины до целой таблетки, содержащей 325 мг, на 1 кг массы тела) возникают умеренные токсические проявления, а в дозе 300-400 мг/кг — тяжелые. При дозе 100 мг/кг/сут, принимаемой в течение двух или более дней, развиваются симптомы хронической интоксикации.

6. В какие еще препараты, кроме аспирина, входят салицилаты?

В США аспирин содержится в более чем 200 лекарственных средствах.

- Аспирин часто комбинируют с **антигистаминными, противоотечными** и другими **противогриппозными** и **противоартритными** средствами.
- В некоторых фармацевтических продуктах, например BenGay, содержится метилсалицилат (530 мг/мл). Тринадцати таблеткам аспирина для взрослых (по 325 мг) эквивалентны 8 мл этого средства. Поэтому использование у ребенка даже 4 мл грозит смертельным исходом. К сожалению, и при более малых дозах не исключена интоксикация, поскольку метилсалицилат абсорбируется очень быстро.
- Местно салициловая кислота применяется как **кератолитическое** средство.
- **Пепто-бисмол** (субсалицилат висмута) содержит **8,8** мг/мл салициловой кислоты. Традиционно назначаемая доза препарата для лечения диареи — 240 мл — эквивалентна приблизительно 8 таблеткам аспирина (по 325 мг).

7. Как салицилаты нарушают кислотно-основное равновесие?

Токсичность проявляется сначала в стимуляции дыхательного центра, в результате чего возникает гипервентиляция. Это вызывает респираторный алкалоз, компенсаторно — метаболический ацидоз и дегидратацию. Ингибирование цикла Кребса сопровождается развитием лактат-ацидоза. При большой дозе аспирина, который является ацетилсалициловой кислотой, за счет увеличения его концентрации в крови возникает метаболический ацидоз.

8. Как антипиретик аспирин снижает температуру тела? Почему температура тела повышается при передозировке?

Салицилаты разобщают процесс окислительного фосфорилирования, вследствие чего увеличивается потребление кислорода и утилизация глюкозы, что вызывает повышение продукции тепла. Это сопровождается развитием лихорадки, одышки, тахикардии и гипогликемии.

9. Как аспирин действует на кровь?

Аспирин нарушает функцию тромбоцитов, в результате чего увеличивается время кровотечения и может развиться гипопротромбинемия.

10. Назовите токсические концентрации салицилатов.

Степени тяжести отравления салицилатами (3-6 ч после приема препарата)

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ	КОНЦЕНТРАЦИЯ САЛИЦИЛАТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
Средняя	500 мг/л
Тяжелая	750 мг/л
Потенциально смертельная	1000 мг/л (возможны судороги)

11. Что такое номограмма Доуна?

Алан Доун — основоположник современной клинической токсикологии — представил в 1960 г. номограмму, в которой даны различные концентрации салицилата в разные сроки после приема однократной большой дозы. Эта номограмма позволяет определить тяжесть интоксикации, но ее не используют, в отличие от номограммы ацетаминофена, для принятия решения о характере лечения, поскольку для салицилатов типично замедленное всасывание. О необходимости лечения судят по клиническим проявлениям интоксикации и данным лабораторных исследований.

12. Различается ли течение острой и хронической интоксикации?

Да, и не только дозами, которые неодинаковы при острых и хронических интоксикациях, но и симптомами, фармакокинетикой (период полувыведения и степень связывания с белками) и методами лечения.

13. Каковы симптомы отравления салицилатами?

При острой интоксикации наблюдаются рвота, раздражение и кровотечение в Ж КТ, гиперпноэ, шум в ушах и заторможенное состояние. Затем развиваются алкалоз и метаболический ацидоз. Тяжелым отравлениям сопутствуют беспокойство, возбуждение, судороги, кома, гипертермия, гипогликемия (или иногда гипергликемия), а также отек легких. Смерть, как правило, обусловлена сердечной и дыхательной недостаточностью или поражением центральной нервной системы (ЦНС).

При хроническом отравлении чаще возникают неспецифические симптомы — заторможенность, галлюцинации, метаболический ацидоз и дегидратация. Отметим, что при хронической интоксикации гибель чаще наступает от отека легких или мозга и происходит это при более низких уровнях салицилатов в организме, чем при остром отравлении.

14. Почему хроническое отравление опасно, несмотря на низкую концентрацию салицилата в крови?

Ацетилсалициловая кислота — это полярное вещество, которое очень медленно проникает через гематоэнцефалический барьер. При хроническом отравлении имеется больше времени на то, чтобы произошло уравнивание концентрации препарата в сыворотке и мозге.

15. Коррелирует ли выраженность симптомов интоксикации с уровнем препарата в сыворотке крови?

Выраженность проявлений симптоматики тяжелой интоксикации лучше коррелирует с концентрацией салицилатов в ЦНС, нежели в сыворотке. Это справедливо как для острых, так и для хронических отравлений и объясняет, почему симптомы при хронической интоксикации наблюдаются при более низких концентрациях салицилатов в сыворотке, чем при острых отравлениях. Соответственно, решение о начале лечения должно основываться в первую очередь на тяжести клинических симптомов и данных лабораторных анализов, а не на величине концентрации препарата в сыворотке.

16. Когда обнаруживаются токсические симптомы при отравлении салицилатами?

Симптомы могут возникнуть в первые 1-2 ч после острого отравления, но иногда они наблюдаются только через 4-6 ч. Отсрочка в их развитии обусловлена, вероятно, приемом препаратов с медленным высвобождением лекарства или таблеток, покрытых оболочкой. Кроме того, салицилаты способны образовывать в желудке конгломераты, из которых лекарство высвобождается медленно, в связи с чем содержание препарата в сыворотке продолжает увеличиваться вплоть до 12 ч.

Обычно тяжесть симптоматики достигает максимума к 12-24-му ч. Если симптомов нет до 6-го ч, то маловероятно, что у пациента тяжелое отравление. Если только он не принял препарат пролонгированного действия.

17. Как долго выводится салицилат из организма?

После приема терапевтической дозы аспирина время полувыведения составляет 3-4 ч. При высоких дозах препарата, назначаемых для лечения артритов, или передозировках время полувыведения может превышать 24 ч. На фоне хронического приема салицилатов величина этого показателя, как правило, составляет более 24 ч. При таких высоких уровнях препарата в крови отмечается смещение от выведения первого порядка к нулевому.

18. Какие лабораторные тесты информативны при отравлениях салицилатами?

Определение содержания салицилатов в сыворотке крови. Рекомендуется, если есть данные об их приеме, повторять измерения каждые 3-4 ч до тех пор, пока уровень не будет ниже на 10 % по сравнению с предыдущим измерением. Из-за образования конгломератов в ЖКТ содержание салицилатов в крови может продолжать повышаться, и не исключено развитие тяжелого отравления, даже если начальная концентрация препарата не внушала тревоги.

Контролировать состояние больного помогают данные исследований газов артериальной крови, электролитов (особенно калия), общего анализа крови, определения глюкозы, азота мочевины крови, креатинина, печеночных тестов и ПТ. Величина анионной разницы позволяет установить причину метаболического ацидоза. Кроме того, определяют pH и плотность мочи.

19. Какова дифференциальная диагностика при метаболическом ацидозе с увеличенной анионной разницей?

- Прием этилового спирта
- Отравление метанолом
- Уремия

- Диабетический кетоацидоз
- Отравление паральдегидом
- Передозировка изониазидом и препаратами железа
- Лактатацидоз
- Отравление этиленгликолем
- Прием салицилатов
- Голодание

20. Нужно ли проводить рентгенологическое обследование?

Рентгенограмма органов брюшной полости позволяет обнаружить таблетки в кишечнорастворимых оболочках (пролонгированные формы аспирина), а также конгломераты салицилатов. Отрицательный результат анализа в расчет не берется.

21. Если у пациента с отравлением салицилатами была рвота, избавился ли он от препарата и уменьшилась ли вероятность развития отравления?

Как правило, у пациентов, у которых была рвота после приема салицилатов, развивается отравление легкой или средней степени тяжести. Полностью содержимое ЖКТ при рвоте не удаляется, и интоксикация может нарастать. Более того, если рвота была вызвана сиропом ипекакуаны (в стационарах не применяют), значительные количества салицилатов могут оставаться в ЖКТ и продолжать всасываться.

22. Связываются ли салицилаты активированным углем?

АУ очень эффективно сорбирует салицилаты и должен использоваться при отравлениях. При приеме таблеток с медленным действием или образовании конкреции рекомендуется повторное введение АУ. Напомним, что связывание салицилатов АУ — временное, и препарат способен десорбироваться. Поэтому важно убедиться, что АУ вместе с салицилатом хорошо удаляется из ЖКТ.

23. Нужно ли повторять лабораторные исследования?

Как указывалось выше, содержание салицилатов в сыворотке крови надо определять регулярно, чтобы убедиться, что их концентрация не растет (каждые 3-4 ч, до тех пор, пока результаты последующего измерения не будут на 10 % ниже предыдущего). Не исключено, что концентрация может оставаться стабильной 9-12 ч, а потом начнет увеличиваться.

Последовательное определение газа в крови необходимо для контроля метаболического статуса, особенно при обнаружении метаболических нарушенияй. При тяжелых отравлениях с целью своевременного выявления отека легких регулярно измеряют уровень газов крови и выполняют рентгенографию грудной клетки. Контролируют также величину гидратации организма и содержание электролитов в крови.

24. Есть ли антидот для лечения отравлений салицилатами?

Нет.

25. Как лечить пациентов с отравлением салицилатами?

- Во всех случаях нужно начинать с поддерживающей терапии (обеспечение проходимости дыхательных путей; вспомогательная вентиляция, если таковая требуется).

- Устранить кому, судороги, отек легких и гипертермию.
- Ликвидировать метаболический ацидоз введением раствора бикарбоната натрия. Необходимо избегать тяжелой ацидемии, поскольку при ней повышается содержание салицилатов в ЦНС. Бикарбонат натрия ощелачивает мочу и ускоряет элиминацию салицилатов. Однако при назначении бикарбонатов натрия очень важно не допустить возникновения алкалемии и перегрузки натрием.
- Ликвидировать жидкостный и электролитный дисбаланс. Больной должен быть регидратирован, но нельзя забывать об опасности развития отека легких и мозга.
- При коагулопатии назначить витамин К.
- Первое мероприятие — введение активированного угля, кроме случаев, когда сначала требуется купировать другие угрожающие жизни нарушения.

26. Когда показано ускоренное выведение салицилатов? Как оно осуществляется?

Ощелачивание мочи облегчает удаление салицилатов из организма. Салициловая кислота, которая выводится через почки, задерживается в щелочной моче, и ее реабсорбция в почечных канальцах предотвращается. Мочу ощелачивают, добавляя в инфузионный раствор 5% глюкозы 50-100 мЭкв бикарбоната натрия; скорость вливания — 150-200 мл/ч. Содержание калия в сыворотке крови нормализуют его дополнительным введением, чтобы pH мочи стал 7,5. Использование бикарбоната натрия требует частого контролирования pH мочи.

27. Когда показан гемодиализ?

- При тяжелом поражении для быстрого удаления салицилатов из крови в процессе лечения нарушения жидкостного и кислотно-основного равновесия.
- При содержании салицилата в сыворотке > 1000 мг/л или тяжелом ацидозе при остром отравлении.
- При хроническом отравлении, когда содержание салицилата в сыворотке достигает 600 мг/л и пациент находится в бессознательном состоянии.
- При развитии комы или судорог, вне зависимости от концентрации салицилатов в сыворотке.

28. Возможен ли летальный исход при отравлении салицилатами?

Да. Смерть может наступить вследствие сердечно-сосудистой недостаточности, перевозбуждения ЦНС, приводящего к судорогам или гипертермии, или отека легких. Ежегодно в США от отравления салицилатами погибают в среднем 35 человек.

Литература

Abdel-Magid E. H., El-Awad Ahmed F. R. Salicylate intoxication in an infant with ichthyosis transmitted through skin ointment: A case report//Pediatrics, 1994; 94: 939-940.

Chan T. Y. Risk of severe salicylate poisoning following the indestion of tropical medicaments or aspirin//Postgrad. Med. J., 1996; 72: 109-112.

Ellenhorn M. J., Barceloux D. G. Salicylates. In: Ellenhorn M. J. (ed.): Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. New York, Elsevier, 1988, pp. 562-572.

Gittelman D. K. Chronic salicylate intoxication//So. Med. J., 1993; 86: 683-685.

Hofman M., Diaz J. E., Martella C. Oil of wintergreen overdose//Ann. Emerg. Med., 1998; 31: 793-794.

Krenzelok E. P., Kerr F., Proudfoot A. T. Salicylate toxicity. In: Haddad L. M., Shannon M. W., Winchester J. F. (eds): Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1998, pp. 675-687.

Liebelt E. L., Shannon M. W. Small doses, big problems: A selected review of highly toxic common medications//Pediatr. Emerg. Care, 1993; 9: 292-297.

Linden C. H. Salicylate poisoning. In: Harwood-Nuss A. L, Linden C. H., Luten R. C. et al. (eds): Clinical Practice of Emergency Medicine, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp. 1408-1412.

Pierce R. P., Gazewood J., Blake R. L. Jr. Salicylate poisoning from enteric-coated aspirin: Delayed absorption may complicate management//Postgrad. Med., 1991; 89: 61-62.

Sporer K. A., Khayam-Bashi H. Acetaminophen and salicylate serum levels in patients with suicidal ingestion or altered mental status//Am. J. Emerg. Med., 1996; 14: 442-446.

Vernace M. A., Bellucci A. G., Wilkes B. M. Chronic salicylate toxicity due to consumption of over-thecounter bismuth subsalicylate//Am. J. Med., 1994; 97: 308-309.

ГЛАВА 8. КОФЕИН

Shu Shum, M. B., B. S. [1]

1. Какие лекарства, отпускаемые без рецепта, содержат кофеин?

Кофеин могут содержать:

- анальгетики
- противоотечные средства
- антигистаминные препараты
- таблетки для похудения
- средства от простуды
- стимуляторы психофизической активности

Каждая из этих групп препаратов имеет свое предназначение. Укажем, что подобные кофеину вещества присутствуют во многих пищевых продуктах, при употреблении которых возникают или усиливаются признаки действия кофеина.

2. Какое количество кофеина опасно для человека?

Считается, что потенциально токсическая доза составляет более 10 мг/кг. Нормальный объем распределения кофеина у взрослого человека равен 0,5-0,7 л/кг, поэтому при дозе 10 мг/кг пиковая концентрация кофеина в плазме крови достигнет 20 мкг/мл (при объеме распределения 0,5 л/кг). Полагают, что эта концентрация является верхней границей терапевтического уровня. У человека, принявшего дозу более 10 мг/кг, могут развиться угрожающие жизни симптомы — аритмии или судороги.

Зарегистрированные величины смертельных концентраций кофеина

ВОЗРАСТ БОЛЬНОГО	ДОЗА, г	КОНЦЕНТРАЦИЯ В КРОВИ, мкг/мл
15 мес	18	104
5 лет	3	15,85
19 лет	18	18,1
15 лет	16	108
32 года	20	30

3. Опасно ли пить много кофе и не иметь признаков передозировки кофеина?

Хроническое избыточное потребление кофеина сопряжено с повышенным риском развития ИБС, рака поджелудочной железы, яичников и молочных желез, а также увеличения содержания холестерина в сыворотке крови. Однако дозовые зависимости для возникновения данных состояний не установлены, и мнения об опасности хронической передозировки кофеином противоречивы.

4. Как оказывать помощь при остром отравлении кофеином?

Пациент, который принял большую дозу препарата, содержащего кофеин, требует самого пристального внимания, даже если на момент осмотра у него нет тахикардии и он не находится в состоянии возбуждения. Аритмия и судороги могут развиться неожиданно (без каких-либо предвестников), поэтому, если больной принял более 1 г кофеина или концентрация кофеина в крови выше 20 мкг/мл, необходимо обеспечить постоянный доступ в вену.

У пациента выполняют регулярное определение газов артериальной крови, снимают ЭКГ и контролируют его общее состояние. В ряде случаев передозировка кофеином вызвана попыткой самоубийства, а значит, больной нуждается в соответствующем наблюдении. Затем проводят деконтаминацию желудочно-кишечного тракта с помощью активированного угля.

При возникновении желудочковой тахиаритмии назначают короткодействующий ß-адреноблокатор, например эсмолол, в нагрузочной дозе 500 мкг/кг в течение 1 мин, а затем инфузируют препарат в/в со скоростью 50-200 мкг/кг/мин под ЭКГ-контролем и периодической проверкой газов артериальной крови. При отсутствии эффекта ß-адреноблокатора можно ввести в/в аденозин в дозе 0,2 мг/кг болюсом.

При развитии судорог важно обеспечить проходимость дыхательных путей и искусственную вентиляцию легких. В этом случае применяют бензодиазепин ультракороткого действия мидазолам в нагрузочной дозе 0,2 мг/кг с последующей инфузией со скоростью 5 мкг/кг/мин. Иногда требуется неоднократное введение нагрузочной дозы препарата. Если бензодиазепины не купируют судороги, то назначают в/в аденозин, как при тахиаритмиях, или прибегают к анестезии пентобарбиталом, но под тщательным ЭЭГ-контролем.

Сходные с кофеином свойства имеет другой метилксантин — теофиллин. При острой или хронической интоксикации после приема препарата внутрь *отравление* в ряде случаев протекает тяжелее, чем при приеме Кофеина. Для профилактики возникновения судорог рекомендуется рассмотреть вопрос о выполнении гемодиализа и гемоперфузии с использованием колонок с активированным углем.

5. Каков механизм действия кофеина?

Кофеин, как и другие метилксантины, избирательно блокирует действие аденозина за счет конкурентного антагонизма за рецепторы аденозина. Блокада Ai-рецепторов

аденозина приводит к судорогам, которые в типичных случаях самостоятельно не проходят. Кроме того, при блокировании рецепторов А! нарушается процесс вазодилатации, из-за чего ухудшается мозговое кровообращение. Этим объясняется высокая смертность при возникновении индуцированных кофеином судорог. Более того, кофеин вмешивается в процесс захвата и хранения ионов кальция саркоплазматическим ретикулумом клеток поперечнополосатых мышц и миокарда, что усиливает и увеличивает длительность сокращения этих мышц. Кофеин повышает внутриклеточное содержание цАМФ за счет блокирования фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов, что вызывает расслабление бронхиолярной и сосудистой гладкой мускулатуры и, как следствие, бронходилатацию и гипотензию.

6. Почему у некоторых людей повышена чувствительность к кофеину?

Деметилирование и окисление кофеина осуществляется под действием ферментов цитохром Р-450-зависимой монооксигеназной системы, в первую очередь CYP1A2, и цитозольной А-ацетилтрансферазы — NAT2 — до 5-(А-формилметиламино)-6-6-амино-1б3-диметилурацила. Таким образом, метаболизм кофеина находится под двойным контролем — суперсемейства ферментов микросомальной системы цитохрома Р-450 и системы А-ацетилтрансфераз. Зрелость данных систем зависит от возраста человека, поэтому период полувыведения кофеина у новорожденных и младенцев составляет 60-100 ч, а у взрослых — 3-6 ч.

7. Где больше содержится кофеина — в кофе или диетической кока-коле?

Обычно в чашке (150 мл) заваренного кофе содержится 100 мг, а в баночке кофеинизированной колы (333 мл) — 45 мг кофеина. Важно помнить, что количество кофеина в готовом кофе зависит от сорта, времени сбора урожая, метода обработки зерен и способа заваривания. Уровень кофеина в прохладительных напитках также может различаться.

Содержание кофеина в некоторых продуктах питания и напитках

Кофе заваренный	100 мг/чашка
Кофе быстрорастворимый	70 мг/чашка
Декофеинизированный кофе	4 мг/чашка
Чай	30-50 мг/чашка
Кола кофеинизированная	35-72 мг/банка
Кокао (напиток)	2-20 мг/чашка
Шоколадное молоко	2-7 мг/чашка
Темный шоколад	70-100 мг/100 г
Молочный шоколад	20 мг/100 г
Средства от простуды	30-75 мг/табл.
Обезболивающие средства	25-65 мг/табл.
Стимулирующие средства	100-350 мг/табл.
Средства для похудения	75-200 мг/табл.

8. Существует ли синдром отмены кофеина?

Да. Когда человек, потребляющий в больших количествах кофеин, перестает пить кофе, у него возникают признаки усталости, беспокойства, стремление выпить чашечку кофе, а затем головная боль и возбуждение. Описаны также судороги после отмены кофеина. Другие проявления синдрома отмены — депрессия и прием анальгетических средств для устранения дискомфорта.

Выраженная головная боль, считающаяся характерным признаком синдрома, отмечается примерно у 50 % людей, резко прекративших потребление кофе. Прояв-

ления синдрома отмены развиваются обычно через 12-24 ч после последнего потребления кофеина и сохраняются в течение одной недели. Признаки отмены кофеина отмечаются у новорожденных, чьи матери были любительницами кофе. Как правило, они наблюдаются на вторые сутки после рождения, но это может происходить и позже, поскольку у детей данной возрастной группы период полувыведения кофеина очень большой.

9. Опишите симптоматику передозировки препаратами для лечения простуды.

В зависимости от состава при передозировке препаратами от кашля и простуды могут развиться симпатомиметический и холинергический синдромы, а также синдром, напоминающий таковой при приеме наркотиков, в том числе с нарушением психического статуса. Эти нарушения иногда не поддаются лечению даже высокими дозами налоксона, поскольку могут быть вызваны действием гидробромида декстраметорфана. Налоксон в больших дозах устраняет эффекты декстраметорфана, но не бромидов, из-за которых психическое состояние остается измененным.

При *передозировке противоотечными средствами* развивается острый симпатомиметический синдром, проявляющийся возбуждением, сердцебиением, гипертензией, гиперпирексией, головной болью и судорогами. Не исключены рефлекторная по отношению к систолической гипертензии брадикардия и внутричерепные кровоизлияния, особенно при наличии в препарате феноксипропаноламина. Эти симптомы иногда формируются без каких-либо предвестников и даже при применении лекарственных средств в терапевтических дозах.

При *передозировке антигистаминными препаратами*, как правило, отмечается антихолинергический синдром, который проявляется ощущением жара, повышением температуры тела, возбуждением, сухостью слизистых оболочек, расширением зрачков. У некоторых пациентов, особенно у детей, возбуждение чрезвычайно сильное, вплоть до делирия.

В средства от простуды часто входит *кофеин*, который может давать соответствующую симптоматику, если препарат принимают с чаем, кофе или другими напитками, которые также содержат кофеин.

10. Возможно ли возникновение признаков передозировки при использовании средств для наружного употребления?

В настоящее время без рецепта отпускаются никотиновые пластыри, облегчающие курильщикам избавление от пагубного пристрастия. Если маленький ребенок проглотит такой пластырь, у него могут развиться симптомы острой никотиновой интоксикации — гипертензия, гиперпирексия, гиперрефлексия, судороги, тахикардия, повышенный тремор, рвота и диарея. Эти симпатомиметические проявления интоксикации напоминают таковые при передозировке кофеином. [11]

11. Взаимодействуют ли лекарства, отпускаемые без рецепта, с рецептурными средствами?

Это зависит от того, какие лекарственные препараты принимает больной. К сожалению, многие пациенты не рассматривают безрецептурные средства в качестве лекарств и не сообщают о них своему лечащему врачу. Поэтому при расспросе больного врач должен уточнить его кулинарные пристрастия, а также выяснить, принимает ли он безрецептурные лекарственные средства или какие-нибудь лекарственные растения.

12. Какие лекарственные взаимодействия характерны для кофеина и безрецептурных средств?

Кофеин усиливает диуретическую способность некоторых лекарственных препаратов. Симпатомиметики могут устранять эффект антигипертензивных средств. Кроме того, на фоне приема ß-блокаторов симпатомиметики действуют гораздо сильнее из-за несдерживаемого а-адренергического эффекта, что проявляется повышением кровяного давления, тахикардией и возбуждением.

Литература

Ellenhorn M. J., Schonwald S., Ordog G. et al. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996.

Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds): Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998.

Haddad L. M., Shannon M. W., Winchester J. F. Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1998.

Jeffery E. H. Human Drug Metabolism: From Molecular Biology to Man. Boca Raton, FL, CRC Press, 1993.

Price Evans D. A. Genetic Factors in Drug Therapy. Clinical and Molecular Pharmacogenetics. New York, Cambrige University Press, 1993.

Shum S., Seale C., Hathaway D. et al. Acute caffeine indestion fatalities: Management issues// Vet Hum. Toxicol., 1997; 39: 228-230.

Strain E. C., Griffiths R. R. Caffeine dependency. Fast or fiction//J. Roy Soc. Med., 1995; 88: 437-440.

ГЛАВА 9. ВИТАМИНЫ

Suzanne Doyon, M. D. [1]

1. Что такое рекомендуемая дневная норма (РДН)?

Отдел пищевых продуктов и питания Института медицины Национальной академии наук США периодически проводит анализ и публикует рекомендуемые дневные нормы (РДН) витаминов и других нутриентов. Их стандарты обычно в 2 или 3 раза превышают минимальные суточные потребности здорового человека, позволяющие избежать витаминной недостаточности (развитие гиповитаминоза).

2. Почему так много здоровых людей принимают витамины в высоких дозах?

Люди принимают мегадозы витаминов для улучшения своей внешности, продления жизни, улучшения физических данных, предотвращения или устранения не связанных с недостатком витаминов болезненных состояний. Практика потреблять сверхдозы витаминов вошла в моду в начале 1970-х гг., когда Лайнус Полинг опубликовал книгу «Витамин С и простуда» («Витамин С и здоровье»). Однако в клини-

ческих исследованиях выявлен либо отрицательный результат, либо такой же, как и при употреблении витаминов в нормальных дозах.

3. Сколько существует витаминов? Почему важно знать их классификацию?

Существует 13 витаминов.

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ	ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ
Аскорбиновая кислота	Витамин A
Тиамин	Витамин D
Рибофлавин	Витамин E
Ниацин	Витамин K
Пиридоксин	
Биотин	
Пантотеновая кислота	
Фолат	
Витамин B_{12}	

Жирорастворимые витамины накапливаются в тканях, поэтому при их приеме развитие токсических эффектов более вероятно.

4. Что происходит при накоплении витамина А?

Основной источник витамина А — печень рыб, которая содержит эфиры ретинола, и морковь, содержащая менее токсичные каротиноиды. Перенасыщение печени человека витамином А влечет за собой ее поражение и появление ретиниловых эфировв крови, в результате чего разрушаются липопротеины мембран клеток и изменяется экспрессия генов.

Всасывание каротиноидов — менее полное, а их превращение в ретинол — более медленное. Избыточный прием каротиноидов обычно сопровождается гиперпигментацией кожи, которую от таковой при желтухе отличают по отсутствию эктеричности склер.

5. Как проявляется токсичность витамина А?

К органам-мишеням, в которых наблюдаются токсические эффекты ретинола, относятся ЦНС, печень, кости, кожа и слизистые оболочки. В типичных случаях первичные признаки поражения отмечаются со стороны ЦНС в виде возбудимости, повышенной утомляемости и сонливости, анорексии, рвоты, увеличенного внутричерепного давления. У младенцев последний признак манифестирует выпячиванием родничков, а у детей старшего возраста и взрослых — симптоматикой острой псевдоопухоли мозга. Вслед за неврологической симптоматикой развиваются гепатомегалия, алопеция, хейлит.

6. Зависит ли характер проявлений передозировки витамином А от длительности приема препарата?

Клиническая симптоматика хронической передозировки витамином А в целом такая же, что и при острой, хотя преобладают признаки повышенного внутричерепного давления, а также имеют место чешуйчатость кожи и бо2лыная выраженность облысения, хейлита и стоматита. Нередко отмечается гепатоспленомегалия, наряду с которой наблюдаются боли в животе, асцит, изъязвления пищевода. При часто обнаруживаемом поражении скелета, особенно у детей, возникают боли в костях, необъяснимая болезненная отечность конечностей. При рентгенографическом обследовании диагностируются остеопороз или гиперминерализация, периостальная кальцификация, а также кортикальный гиперостоз костей черепа и трубчатых костей.

7. Помогают ли лабораторные исследования в диагностике токсических эффектов ретинола?

Да. При концентрации ретинола в сыворотке крови более 1 мг/л можно говорить об отравлении этим соединением. О том же свидетельствует увеличение концентрации эфиров ретийола свыше 70 мкг/л или когда на их долю приходится 5-8 % от содержания ретинола. Как правило, обычные показатели функции печени и результаты других анализов — в пределах нормальных значений или на верхней границе нормы, несмотря на наличие гепатоспленомегалии или асцита. Не исключены гиперкальциемия и/или гипопротромбинемия. Характерные данные рентгенологического обследования представлены в вопросе 6.

8. При приеме какого количества витамина А могут возникать токсические проявления?

Кратковременный прием (острое отравление) витамина А в дозе 25 000 МЕ/кг вызывает развитие токсических эффектов. Ежедневный прием в течение 6-15 мес (или дольше) в дозе 4000 МЕ/кг приводит к возникновению хронического отравления (токсичности).

9. Имеет ли витамин А тератогенные эффекты?

Да. К типичным проявлениям относятся гидроцефалия, микрогнатия, расщепление нёба, микротия, транспозиция крупных сосудов, тетрада Фалло. Рассчитанный относительный риск развития патологии у детей, рождаемых женщинами, принимавшими изотретиноин, достигает 26 %. Критическим периодом, когда опасность тератогенных эффектов наибольшая, считается 2-5-я нед после зачатия.

10. Как лечить гипервитаминоз А?

Самое главное — быстро отменить прием препарата. Уже только после одного этого мероприятия симптомы гипервитаминоза самостоятельно разрешаются в течение нескольких недель или месяцев. Для снижения внутричерепного давления в ряде случаев требуется выполнение люмбальных пункций, назначение мочегонных и стероидных препаратов. Пациенты с повышенным внутричерепным давлением нуждаются в постоянном наблюдении неврологом.

11. Каковы клинические проявления токсического действия витамина D?

- Повышенная утомляемость
- Тошнота
- Рвота
- Гипертензия
- Полиурия
- Полидипсия
- Нефрокальциноз

12. Помогают ли лабораторные тесты диагностировать токсические эффекты витамина D?

При повышенном содержании 25-гидроксивитамина D (250H-D) отмечается гиперкальциемия на фоне изменчивых уровней фосфатов в крови. При рентгенологическом обследовании обнаруживается эктопическая кальцификация почек, миокарда и крупных сосудов.

13. Как лечить гипервитаминоз D?

В первую очередь отменить прием препарата. Назначить диету с низким содержанием кальция. Почечная недостаточность может быть устранена с помощью гемодиализа. Другие мероприятия, относимые пока к экспериментальным,— назначение глутетимида, бифосфонатов клодроната и памидроната.

14. Передозировка какими витаминами чревата гиперкальциемией?

Гиперкальциемия нередко наблюдается при передозировке витаминами A и D, хотя чаще она отмечается при повышенном потреблении именно витамина D.

15. Для образования каких факторов свертывания крови необходим витамин K?

Витамин K незаменим для образования факторов И, VII, IX и X. К другим витамин K-зависимым белкам принадлежат антикоагулянтные белки C и S, а также остеокальцин.

16. Почему случаи передозировки витамином K встречаются редко?

Витамин K не включают в состав безрецептурных биологически активных добавок к пище.

17. Каковы проявления токсичности пиридоксина (витамина Bi)?

Аксональная сенсорная нейропатия без моторного дефицита или патологии со стороны ЦНС. Наблюдаются атаксия, тяжелые нарушения позиционной и вибрационной чувствительности, менее выраженные нарушения тактильной, температурной и болевой чувствительности. Также имеет место ослабление глубоких сухожильных рефлексов.

18. Опасно ли назначать тиамин внутривенно больным, страдающим хроническим алкоголизмом?

Эта процедура считается безопасной, хотя сообщается о редких случаях анафилактоидных реакций. Известно, что частота развития неблагоприятных реакций не превышает 0,1 % (только у одного пациента, согласно имеющимся данным, возник кожный зуд).

19. Нам известны витамины Bi и B_6. А что такое витамин B_{17}?

Это лаетрил, который является обычным компонентом косточек персиков, абрикосов, яблок и других фруктов.

20. Каковы клинические проявления токсичности витамина C?

О токсических эффектах витамина C свидетельствуют нарушения функции ЖКТ, плохое заживление ран, наличие камней в почках и гемолиз у людей с дефицитом Г6ФДГ. Эти признаки токсичности быстро исчезают при отмене приема витамина. Резкое прекращение потребления витамина C чревато появлением признаков его недостаточности (цинги) и требует тщательного контроля.

21. Что такое ниациновый прилив?

Никотиновая кислота (ниацин) широко используется для лечения гиперлипидемии. В терапевтических дозах ниацин может вызвать прилив (жар), вазодилатацию, головную боль и зуд. Эти эффекты относятся к простагландинзависимым, и их удается

предотвратить приемом аспирина. В больших дозах никотиновая кислота способна спровоцировать развитие гепатита, который не связан с реакциями гиперчувствительности.

Литература

British Pediatric Association. Hypercalcemia in infants and vitamin D//Br. Med. J., 1956; 2: 149.

Feldman M., Schlezinger N. Benign intracranial hypertension associated with hypervitaminosis A// Arch. Neurol., 1979; 22: 1-7.

Guebel A. R, De Galocsy C., Alves N. et al. Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration. Estimare of dose-related toxicity in 41 cases//Gastroenterology, 1991; 100: 1701-1709.

Moertel C. G., Fleming T. R., Creagan E. T. et al. High dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients who have no prior chemotherapy: A randomized, double-blind comparison//N. Engl. J. Med., 1985; 312: 137-141.

Shaumburg H., Kaplan J., Windebank A. et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome//N. Engl. J. Med., 1983; 309: 445-448.

Stern R. H., Spence J. D., Freeman D. J., Parbtani A. Tolerance to nicotinic acid flushing/ /Clin. Pharmacol. Ther., 1991; 50: 66-70.

Stimson W. Vitamin A intoxication in adults//N. Engl. J. Med., 1961; 265: 369-373.

ГЛАВА 10. ОТРАВЛЕНИЕ АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

K. Sophia Dyer, M. D. [1]

1. Каков механизм действия антихолинергических препаратов?

Фармацевтические и растительные препараты, обладающие антихолинергическими свойствами, выступают как конкурентные антагонисты нейромедиатора *ацетилхолина*. Ацетилхолин оказывает эффект на центральные рецепторы (в ЦНС), а также на периферические мускарино- и никотиночувствительные рецепторы. Многие холинергические средства способны блокировать мускариновые и центральные никотиночувствительные рецепторы.

2. Где расположены мускариновые рецепторы?

Постганглионарные мускариновые рецепторы (симпатические) находятся в потовых железах, а постганглионарные рецепторы ЦНС — в парасимпатическом отделе нервной системы. Они воздействуют на трансмембранный протеин G.

3. Где расположены никотиновые рецепторы?

- В ганглиях вегетативной нервной системы
- В терминальных моторных пластинках скелетной мускулатуры
- В спинном мозгу

4. Как осуществляется метаболизм ацетилхолина?

Ацетилхолин метаболизируется ферментом ацетилхолинэстеразой (АцХЭ), которая находится в синаптической щели. Фосфорорганические соединения (ФОС) и карбаматы ингибируют этот фермент, что приводит к усилению холинергического эффекта.

5. Как легче запомнить клинические проявления отравления антихолинергическими средствами?

Безумный, как шляпник
Красный, как свекла
Сухой, как кость
Слепой, как крот
Горячий, как угли

6. Назовите центральные симптомы при отравлении антихолинергическими препаратами.

Зрительные и слуховые галлюцинации	Кома
Нарушение сознания	Атаксия
Дыхательная недостаточность	Судороги
Экстрапирамидные нарушения	Психоз

7. Назовите самый чувствительный признак отравления.

Синусовая тахикардия.

8. Какова доля отравлений средствами от простуды и кашля среди детей младше 6 лет (по данным Американской ассоциации центров по лечению отравлений)?

В 1998 г. в этой возрастной группе доля отравлений средствами от простуды и кашля составила 5,5 %, или 60 000 случаев. Большинство препаратов содержали антигистаминные средства, поэтому при отравлениях наблюдался антихолинергический синдром.

9. Перечислите растения, обладающие антихолинергическими свойствами.

Красавка *(Atropa belladonna)*	Мандрагора (*Mandragora oficinarum*)
Дурман *(Datura stramonium)*	Белена *(Hyoscyamus niger*)

10. По-английски дурман часто называют *jimsonweed*. Какова этимология этого слова?

Слово *jimsonweed* образовалось в результате сокращения словосочетания *Jamestown weed* (трава [или табак] из Джеймстауна). В 1676 г. в Джеймстауне (штат Вирджиния) наступающие английские солдаты поели плодов этого растения и у них развилось отравление (с антихолинергическими признаками).

Из четырех вышеперечисленных трав (см. вопрос 9) в зернах дурмана концентрация антихолинергического токсина наибольшая. Данная трава произрастает как в сельских, так и в городских условиях и используется иногда с целью достижения галлюцинаторного эффекта.

11. Какой безрецептурный препарат, содержащий дурман и предназначенный для астматиков, выпускался раньше в виде сигарет?

Сигареты «Asthmador».

12. Какие группы лекарственных препаратов имеют антихолинергические свойства?

- Антигистаминные
- Антипсихотические
- Циклические антидепрессанты
- Препараты для лечения болезни Паркинсона (бензотропина метзилат)
- Атропин и атропиноподобные средства (скополамин)

13. Какой гриб обладает антихолинергическими свойствами, а семейство грибов, к которому он относится, — гепатотоксичностью?

Мухомор *{Amanita muscarinä).*

14. Каков наиболее частый побочный эффект антихолинергических препаратов в отношении сердечно-сосудистой системы?

Синусовая тахикардия. Нарушения проводимости особенно часто возникают при применении лекарств, ингибирующих натриевые каналы. Циклические антидепрессанты или дифенгидрамин в больших дозах способны вызвать расширение комплекса QRS. В качестве средства, улучшающего проводимость в этих случаях, назначают бикарбонат натрия.

15. Какое средство используют как антидот при отравлении антихолинергическими препаратами?

Физостигмин (антилирий) — обратимый ингибитор холинэстеразы, действующий на центральные и периферические холинорецепторы. Чаще всего его вводят внутривенно[1].

16. Каково действие физостигмина?

Физостигмин устраняет кому, делирий и даже судороги. Он на относительно длительный срок улучшает психическое состояние пациента, что позволяет собрать анамнез и избавиться от проведения ненужных обследований и процедур. Раньше физостигмин входил в литический коктейль, но позднее у него обнаружили ряд отрицательных свойств.

[1] В России физостигмин как лекарственное средство не применяется. Вместо него используется препарат Нивалин болгарского производства — фитопрепарат (галантамин гидробромид), приготовленный из болотного подснежника. — *Прим. ред.*

17. Каковы возможные осложнения при применении физостигмина?

При назначении этого препарата могут развиваться судороги, холинергический приступ, брадиаритмии, асистолия, гипотензия и гиперсаливация. В одном небольшом исследовании (п = 20-26) при использовании физостигмина возникали судороги, правда некоторые из пострадавших принимали трициклические антидепрессанты. Назначая физостигмин, надо помнить, что не исключены неблагоприятные эффекты. Его никогда не применяют для устранения антихолинергических эффектов трициклических антидепрессантов из-за опасности асистолии и, соответственно, смерти больного. Относительные противопоказания к его использованию — астма, болезни сосудов, механическая непроходимость ЖКТ и мочевыделительной системы.

18. Какие препараты могут быть рекомендованы для использования в России при отравлении веществами антихолинергического действия[1]?

Практически единственным препаратом, применяемым в России и не имеющим конкурентов среди антидотов при отравлениях веществами антихолинергического действия является Нивалин болгарской компании «Софарма». Препарат применяется в качестве анитидота на основании антагонизма между ним и антихолинергическими веществами. Введение внутривенно 20 мг Нивалина успешно устраняет проявления центрального действия таких веществ, обладающих центральным антихолинэргическим действием, как вещества растительного происхождения (беладонна, дурман, белена, индийская конопля), лекарственные препараты-холинолитики (тропин, скополамин, атропин), противопаркинсонические препараты (циклодол, паркопан), антигистаминные препараты (димедрол, супрастин) и трициклические антидепрессанты. Данные ЭЭГ показывают, что галантамин гидробромид устраняет синхронизацию волн, вызванных скополамином. Упомянутый антикурарный эффект Нивалина определяет его в качестве антидота недеполяризующих миорелаксантов.

Литература

Burns M. J., Linden C. H., Graudins A. et al. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning//Ann. Emerg. Med., 2000; 35: 374-381.

Kirk M. A. Anticholinergics and antihistamines. In: Haddad L. M., Shannon M. W., Winchester J. F. (eds): Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1998, pp. 641-649.

Litovitz T. L., Klein-Schwartz W., Caravati E. M. et al. 1998 Annual report of the American Association of Poison Control CentersToxic Exposure Surveillance Systems//Am. J. Emerg. Med., 1999; 17: 435-487.

Newton R. W. Physostigmine salicylate in treatment of tricyclic antidepressant overdosage// JAMA, 1975; 231: 941-943.

Shih R. D., Goldfrank L. R. Plants. In: Goldfrank L. R. Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds): Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998, pp. 1227-1257.

Taylor P. Anticholinesterase agents. In: Hadman J. G., Limbird L. E. (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp. 161-175.

III. РЕЦЕПТУРНЫЕ СРЕДСТВА

ГЛАВА 11. ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Susan E. Farrell, M. D.

1. **Какое первое пероральное гипогликемическое средство, поступившее на фармацевтический рынок в 1955 г., сначала рассматривалось в качестве противомикробного препарата?**

Толбутамид.

2. **Расскажите о лекарственных препаратах для перорального приема, применяемых для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета.**

Наиболее часто прописываемые пероральные средства для лечения гипергликемии — это производные сульфонилмочевины, замещенные сульфаниламиды. Они относятся к истинным гипогликемическим агентам, поскольку стимулируют высвобождение инсулина из ß-клеток поджелудочной железы. Используются также другие гипогликемические препараты — бигуанидины, которые действуют в присутствии инсулина, поддерживая эугликемию. Тизолидиндионы, например троглитазон, функционируют при наличии в крови инсулина, повышая чувствительность к нему периферических клеток, улучшая поглощение и утилизацию глюкозы и одновременно снижая продукцию глюкозы печенью. Троглитазон в США не применяется из-за его высокой гепатотоксичности. Ингибиторы а-глюкозидазы, например акарбоза, снижают абсорбцию углеводов в ЖКТ, что способствует уменьшению выраженности гипогликемии голодания.

3. **Как действуют производные сульфонилмочевины?**

У производных сульфонилмочевины способность вызывать лекарственную гипогликемию гораздо выше, чем у других препаратов. Они ингибируют АТФ-чувствительные калиевые каналы на мембранах ß-клеток поджелудочной железы, в результате чего усиливается деполяризация клеток и облегчается высвобождение эндогенного инсулина. Кроме того, они увеличивают чувствительность периферических тканей к инсулину, возможно, за счет повышения в них плотности инсулиновых рецепторов и увеличения количества транспортеров глюкозы на клеточных мембранах. Производные сульфонилмочевины подавляют глюконеогенез в печени.

4. **Назовите некоторые лекарственные средства — производные сульфонилмочевины[1].**

Толбутамид

Ацетогексамид

[1] В России используются следующие гипогликемические препараты — производные сульфонилмочевины: глибенкламид, гликвидон, глимеприд.

Хлорпропамид
Гликлазид (Канада)
Глипизид
Глюбурид
Толазамид

5. Какая доза производных сульфонилмочевины считается токсичной?

Даже одна таблетка лекарства — производного сульфонилмочевины может вызвать гипогликемию у ребенка.

6. Как быстро после приема производного сульфонилмочевины развивается гипогликемия?

Диапазон времени развития гипогликемии — от 30 мин до нескольких часов. Сообщалось о возникновении гипогликемии и через 16-24 ч после приема препарата, но этим пациентам вводили в/в раствор глюкозы, что могло замаскировать истинный момент ее начала. В одном обзоре содержатся данные о том, что у 98 % детей, случайно принявших гипогликемические препараты, гипогликемия развилась в течение первых 8 ч.

7. Как долго нуждается в наблюдении пациент, случайно принявший гипогликемический препарат?

Если речь идет о ребенке, то он должен находиться под наблюдением не менее 8 ч, но поскольку гипогликемия иногда развивается и позже, то рекомендуется продолжать наблюдение в течение 24 ч.

8. Как лечить гипогликемию?

Неотложное лечение — введение глюкозы. Если пациент в сознании и способен есть самостоятельно, ему дают пищу, богатую углеводами. При нарушенном психическом статусе показан раствор глюкозы внутривенно, первоначально — 50 % раствор болюсом. Глюкагон — полипептид, секретируемый а-клетками поджелудочной железы, активирует глюконеогенез и гликогенолиз в печени. Его эффект временный и слабый, поскольку для реализации гликемического действия глюкагона необходимы определенные запасы гликогена. Препарат вводят в дозе 1 мг внутривенно, внутримышечно или подкожно.

9. Существуют ли, помимо использования глюкозы, другие методы купирования стойкой гипогликемии, возникшей после приема производного сульфонилмочевины?

Данный тип гипогликемии устраняется диазоксидом (гиперстат) и сандостатином (октреотид).

Диазоксид — антигипертензивное средство, которое тормозит высвобождение инсулина из ß-клеток за счет открытия калиевых каналов и предотвращения деполяризации этих клеток. Осложнения при применении препарата — гипотензия, задержка в организме натрия и воды. Его назначают внутрь в дозе 200 мг или в/в в дозе 300 мг в течение 30 мин.

Сандостатин — это аналог соматостатина, который тормозит секрецию как в эндокринных, так и в экзокринных железах. Он уменьшает выделение эндогенного инсулина, но не устраняет побочные эффекты диазоксида. Сандостатину

присуще довольно длительное действие при лечении гипогликемии, индуцированной сульфонилмочевиной, поэтому он уменьшает потребность во введении большого количества глюкозы. Препарат назначают в дозе 50-100 мкг подкожно или внутривенно.

10. Как долго может сохраняться гипогликемия, вызванная производными сульфонилмочевины?

Несколько часов. Ее продолжительность зависит от свойств конкретного лекарственного средства. Производные сульфонилмочевины подразделяются на препараты первого и второго поколений. К препаратам первого поколения принадлежат ацетогексамид, хлорпропамид, толазамид и толбутамид, длительность их действия колеблется от 6 до 72 ч (у хлорпропамида). Временно2й эффект глипизида и глюбурида, препаратов второго поколения, составляет 16-24 ч.

11. У кого отмечается наибольший риск развития гипогликемии после приема производных сульфонилмочевины?

У детей, а также пожилых людей с нарушениями функции печени и почек.

12. Назовите вспомогательные методы лечения передозировки гипогликемическими средствами.

Многократное введение активированного угля ускоряет элиминацию глипизида за счет прерывания процесса кишечно-печеночной циркуляции. При ощелачивании мочи облегчается выведение хлорпропамида почками благодаря ионному связыванию этого препарата. Сообщалось о применении экстракорпоральных методов детоксикации — гемодиализа и гемоперфузии, однако значительных преимуществ они не имеют, поскольку препараты хорошо связываются с белками крови.

13. Каков механизм действия бигуанидинов?

В настоящее время в США для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД) разрешен только метформин. Обычно его назначают в комбинации с инсулином или сульфонилмочевиной. Бигуанидины как гипогликемические средства повышают захват глюкозы, особенно клетками мышц, ускоряют метаболизм глюкозы до лактата в кишечнике и снижают интенсивность глюконеогенеза в печени. Кроме того, они уменьшают всасывание глюкозы в кишечнике.

14. Почему в США применяют только одно средство из группы бигуанидинов?

Фенформин был запрещен в США в 1976 г. из-за высокой частоты развития устойчивого лактат-ацидоза. При использовании метформина ацидоз протекает легче.

15. Вызывают ли бигуанидины гипогликемию?

Нет. Сами по себе бигуанидины не способны привести к развитию гипогликемии при назначении в терапевтических дозах или при передозировке, поэтому их правильнее называть *антигипергликемическими средствами.*

16. Каковы вероятные токсические эффекты бигуанидинов?

Их основной токсический эффект — возникновение лактат-ацидоза типа В. При накоплении в организме бигуанидины повышают неокислительную утилизацию глюкозы и образование молочной кислоты. Именно поэтому в 1976 г. фенформин был запрещен к применению в США.

17. У какой категории больных при использовании метформина высок риск развития лактат-ацидоза?

Метформин выводится почками, поэтому у пациентов, страдающих почечной недостаточностью, выше вероятность задержки препарата в организме и, соответственно, риск возникновения ацидоза. Случаи передозировки метформина редки, но его аккумуляция грозит развитием молочного ацидоза.

18. Как устранить токсические эффекты бигуанидинов?

Лечение молочного ацидоза, вызванного бигуанидинами, в основном поддерживающее — коррекция кислотно-основных нарушений. Для ускорения элиминации препарата проводится гемодиализ, что способствует устранению ацидемии.

19. Какое маркерное соединение в высоких концентрациях может обнаруживаться в крови наряду с экзогенным инсулином в высоких концентрациях?

С-пептид.

Литература

Bailey C. J. Metformin: An update//Gen. Pharmacol., 1993; 24: 1299-1309.

Boyle P. J., Justice K., Krentz A. J. et al. Octreotide reverses hyperinsulinemia and prevents hypoglycemia induced by sulfonylurea overdoses//J. Clin. Endocrinol. Metabol., 1993; 76: 752-756.

Ciechanowski K., Borowiak K. S., Potocka B. A. et al. Chlorpropamide toxicity with survival despite 27-day hypoglycemia//J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1999; 37: 869-871.

Cook D. L. The ß-cell response to oral hypoglycemic agents//Diabetes Rec. Clin. Prac., 1995; 28 (Suppl.): S81-S89.

Erickson T., Arora A., Lebby T. I. et al. Acute oral hypoglycemic ingestions//Vet. Hum. Toxicol., 1991; 33: 256-258.

Gan S. C., Barr J., Arieff A. I., Pearl R. G. Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature//Arch. Intern. Med., 1992; 152: 2333-2336.

Klonoff D. C., Barrett B. J., Nolte M. S. et al. Hypoglycemia following inadvertent and factitious sulfonylurea overdosages//Diabetes Care, 1995; 18: 563-566.

Lalau J. D., Lacroix C., Compagnon P. et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis//Diabetes Care, 1995; 18: 779-784.

Moore D. F., Wood D. F., Volans G. N. Features, prevention and management of acute overdose due to antidiabetic drugs//Drug Safety, 1993; 9: 218-229.

Murray L. Oral hypoglycemic agents. In: Haddad L. M., Shannon M. W., Winchester J. F. (eds): Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1998, pp. 650-655.

Quadrani D. A., Spiller H. A., Widder P. Five-year retrospective evaluation of sulfonylurea indestion in children//J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1996; 34: 267-272.

Spiller H. A., Villalobos D., Krenzelok E. F. et al. Prospective multicenter study of sulfonylurea ingestion in children//J. Pediatr., 1997; 131: 141-146.

Szlatenyi C. S., Capes K. F., Wang R. Y. Delayed hypoglycemia in a child after ingestion of a single glipizide tablet//Ann. Emerg. Med., 1998; 31: 773-776.

ГЛАВА 12. ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

Robert J. Hoffman, M. D.

1. Как действуют противосудорожные препараты?

В целом они повышают судорожный порог или снижают активность эпилептогенного очага, возможно участие обоих механизмов. Все препараты действуют на уровне ЦНС, усиливая тормозные процессы или снижая возбудимость. ЦНС постоянно «балансирует» между угнетением (комой) и возбуждением (судорогами). К счастью, у большинства людей этот баланс поддерживается удовлетворительно.

2. Какое неорганическое вещество стали использовать одним из первых в качестве противосудорожного средства?

Бром.

3. Каков механизм действия противосудорожных средств?

Возбуждающим нейромедиатором является глутамат. Возбуждение передается через рецепторы iV-метил-^-аспартата (НМДА-рецепторы) и натриевые каналы нейронов ЦНС. В процессах торможения в качестве нейромедиатора участвует у-аминомасляная кислота (ГАМК), которая действует на ГАМК-рецепторы.

Механизмы действия противосудорожных средств

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО	МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ	КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ
Барбитураты	Т ГАМК-зависимый ток СГ	t торможение
Бензодиазепины	Т ГАМК-зависимый ток СГ	t торможение
Карбамазепин	Длительная инактивация Ыа$^+$-каналов Антагонизм с аденозином	1 возбуждение t торможение
Этосукцимид	Неизвестен	Неизвестен
Фелбамат	Блокирует НМДА-рецепторы Длительная инактивация Ыа$^+$-каналов Т активность ГАМК	1 возбуждение 1 возбуждение t торможение
Габапентин	Т активность ГАМК	t торможение
Ламотриджин	Ингибирует глутамат и аспартат Длительная инактивация Ыа$^+$-каналов Т активность ГАМК	1 возбуждение 1 возбуждение t торможение
Фенитоин	Длительная инактивация Ыа$^+$-каналов Антагонизм с аденозином	1 возбуждение Т торможение!
Топирамат	Длительная инактивация Ыа$^+$-каналов Т активность ГАМК	1 возбуждение Т торможение

(Продолжение таблицы)

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО	МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ	КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ
Вальпроевая кислота	Длительная инактивация Ыа⁺-каналов Т активность ГАМК	*1* возбуждение Т торможение
Вигабатрин	Т активность ГАМК	Т торможение

4. Каковы проявления токсического действия противосудорожных препаратов?

В типичных случаях отмечается симптоматика со стороны ЦНС. Угнетение или спутанность сознания, головокружение, нистагм и атаксия — вот признаки, при наличии которых можно заподозрить отравление противосудорожными средствами, особенно если пациент принимает эти препараты. Кроме того, при передозировке карбамазепином не исключено возникновение судорог, они также наблюдаются при передозировке фенитоином, но только у пациентов, страдающих эпилепсией.

5. Каковы терапевтические концентрации антиконвульсантов?

ПРЕПАРАТ	ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ	
	мг/л	мкмоль/л
Карбамазепин	4-12	17-51
Этосукцимид	40-100	283-708
Фенобарбитал	15-40	65-172
Фенитоин	10-20	40-79
Вальпроевая кислота	50-120	347-833

6. Каковы проявления хронической токсичности противосудорожных препаратов?

Обычно признаки хронической токсичности возникают при изменении дозы препарата или в результате лекарственных взаимодействий, когда пациент начинает или прекращает прием какого-либо препарата на фоне продолжающейся противосудорожной терапии. Хроническая токсичность проявляется внезапным развитием нарушений сознания, заторможенностью, головокружением, нистагмом и атаксией.

7. Как лекарственные взаимодействия влияют на фармакокинетику противосудорожных средств?

При приеме пациентом нескольких лекарственных препаратов возможно возникновение различных эффектов, что обязательно должен иметь в виду врач, изменяя схему терапии.

Взаимодействие противосудорожных средств с другими лекарственными препаратами

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЙ ПРЕПАРАТ	ПОВЫШАЕТ УРОВЕНЬ ПРЕПАРАТОВ	СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ПРЕПАРАТОВ	СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНУЮ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА
Карбамазепин	Нет данных	Доксициклин Фелбамат Галоперидол	Бензодиазепины Фелбамат Фенобарбитал

(Продолжение таблицы)

ПРОТИВО-СУДОРОЖНЫЙ ПРЕПАРАТ	ПОВЫШАЕТ УРОВЕНЬ ПРЕПАРАТОВ	СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ ПРЕПАРАТОВ	СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ ПРОТИВО-СУДОРОЖНУЮ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА
		Ламотриджин Фенитоин Примидон Вальпроевая кислота Варфарин	Фенитоин Примидон Вальпроевая кислота
Фелбамат	Карбамазепин Фенитоин Вальпроевая кислота	Карбамазепин	Карбамазепин Фенитоин
Габапентин	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Ламотриджин	Нет данных	Нет данных	Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин
Фенобарбитал	Вальпроевая кислота	Карбамазепин Противозачаточные средства Кортикостероиды Доксициклин Гризеофульвин Ламотриджин Фенитоин Пропранолол Хинидин Теофиллин Вальпроевая кислота Варфарин	Аммония хлорид Антациды Фолиевая кислота Пиридоксин Варфарин
Фенитоин	Примидон Варфарин	Амиодарон Карбамазепин Противозачаточные средства Кортикостероиды Циклоспорин Дизопирамид Доксициклин Фуросемид Леводопа Теофиллин Тол бутам ид Вальпроевая кислота	Препараты кальция Диазепам Диазоксид Этанол Фолиевая кислота Фенобарбитал Рифампин Сукральфат Теофиллин Вигабатрин
Вальпроевая кислота	Фелбамат Ламотриджин Фенобарбитал Примидон	Карбамазепин	Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин Примидон
Вигабатрин	Нет данных	Фенитоин	Нет данных

8. Какие противосудорожные средства обладают кардиотоксичностью?

Фенитоин относится к антиаритмическим препаратам класса IB. Отметим, что большинство случаев одновременного развития антиаритмического эффекта и остановки сердца при приеме фенитоина обусловлены действием растворителя пропиленгликоля, который используется для приготовления парентеральной формы препарата.

Выраженность кардиотоксического эффекта зависит от скорости внутривенной инфузии фенитоина, поэтому препарат вводят медленно в течение 20-40 мин. При передозировке при приеме внутрь кардиотоксического действия не наблюдается.

Особенно высока кардиотоксичность у *карбамазепина*, что обусловлено его структурным сходством с трициклическими антидепрессантами (ТЦА) и способностью блокировать натриевые каналы. Токсические эффекты карбамазепина проявляются на ЭКГ расширением комплекса QRS, АВ-блокадой, желудочковыми аритмиями, такими же как при передозировке ТЦА. Лечение нарушений при отравлениях этими препаратами одинаковое — введение болюсом натрия бикарбоната с последующей в/в инфузией.

При передозировке *валъпроевой кислоты* возможна остановка сердца, механизм которой неизвестен.

9. Длительный прием каких противосудорожных препаратов вызывает гирсутизм?

Дифенилгидантоин или фенитоин.

10. Каковы клинические проявления токсичности фенитоина?

Тяжесть клинической симптоматики возрастает по мере увеличения концентрации фенитоина в сыворотке крови: головокружение и нистагм (> 15 мкг/мл), атаксия (> 30 мкг/мл), летаргия и нарушение сознания (> 40 мкг/мл), дизартрия, рвота, хореоатетоидные движения, повышение выраженности глубоких сухожильных рефлексов, офтальмоплегия. При в/в инфузии фенитоина могут развиться гипотензия, брадикардия и остановка сердца. При в/в введении суспензии препарата, предназначенной для приема внутрь, иногда наблюдаются анафилактические реакции и происходит остановка сердца.

11. Каково лечение при отравлении фенитоином?

- Поддерживающая терапия и наблюдение.
- Мониторирование функции сердца для выявления нарушений проводимости и аритмии в случае в/в инфузии фенитоина.
- Возможно ускорение элиминации фенитоина из организма при многократном применении активированного угля.

12. Каковы клинические проявления токсичности карбамазепина?

При отравлении карбамазепином нет прямой зависимости между выраженностью клинической симптоматики и концентрацией препарата в сыворотке крови. Считается, однако, что при концентрации более 40 мг/л велика вероятность возникновения комы, судорог и явлений кардиотоксичности.

При остром и хроническом отравлении развиваются нистагм, атаксия, дизартрия, ступор, симптомы энцефалопатии, миоклонус, дистония, хореоатетоз и судороги. Острому отравлению могут сопутствовать тошнота, рвота, гипотермия, гипотензия, тахикардия, нарушения сердечной проводимости. У детей чаще отмечаются дистония, хореоатетоз и судороги, но реже, чем у взрослых, признаки кардиотоксичности.

При хроническом (длительном) приеме препарата относительно редко наблюдаются синдромы неадекватной секреции антидиуретического гормона, Стивенса-Джонсона и волчаночный, а также апластическая анемия и фатальный эозинофильный миокардит.

13. Назовите мероприятия, направленные на устранение токсических эффектов карбамазепина[1] ?

- Поддерживающая терапия и наблюдение.
- Мониторирование функции сердца с целью обнаружения нарушений проводимости и аритмии.
- Возможно, элиминация карбамазепина из организма ускоряется при многократном применении внутрь активированного угля.

14. Каковы проявления токсичности вальпроевой кислоты?

При остром отравлении основные симптомы отмечаются со стороны ЖКТ и нервной системы. Возможны тошнота, рвота, умеренное повышение активности печеночных ферментов, редко — панкреатит. Нейротоксические эффекты включают выраженную заторможенность, кому, энцефалопатию, опасный для жизни отек мозга. Также наблюдаются атаксия, гипертензия, тремор. При тяжелой передозировке описаны случаи развития дыхательной недостаточности и не зависящей от нее остановки сердца.

15. Как лечить отравления вальпроевой кислотой?

- Лечение начинают с обеспечения поддерживающей терапии и наблюдения.
- При приеме вальпроевой кислоты в таблетках с кишечнорастворимой оболочкой рекомендуется полное промывание ЖКТ.
- По сообщениям, угнетение ЦНС удается купировать налоксоном, который применяют у пациентов с непереносимостью опиоидов.
- При наличии гипераммониемии показано введение карнитина.
- Многократное энтеральное использование активированного угля ускоряет элиминацию препарата из организма.

16. Назовите метаболические нарушения при отравлении вальпроевой кислотой?

Вальпроевая кислота связывается с карнитином с образованием соединения, которое выводится из организма через почки, поэтому при передозировке (острой и хронической) могут наблюдаться гипокарнитинемия, а также гипераммониемия. Гипокарнитинемия может быть связана с гипераммониемией, хотя последняя не обусловлена гепатотоксичностью и не коррелирует с тяжестью энцефалопатии, как это наблюдается при других состояниях.

Хроническая токсичность и побочные эффекты при постоянном приеме препарата проявляются стеатозом печени, сходным с таковым при синдроме Рейе, или развитием фатального гепатита. При длительном лечении вальпроевой кислотой возникают лейкопения и тромбоцитопения, хотя формально они не относятся к метаболическим нарушениям.

17. Как снижаются токсические концентрации противосудорожных препаратов при ускорении их выведения из организма?

Обычно лечение отравления включает в себя деконтаминацию (ускорение элиминации препарата), поддерживающую терапию и наблюдение, а также возобновление

[1] В отечественной токсикологической практике для лечения тяжелых отравлений карбамазепином кроме указанных методов используются: кишечный лаваж (см. прим, к стр. 27), гемосорбция, химиогемотерапия с помощью в/в введения 0,6% раствора гипохлорита натрия и физиогемотерапия (ультрафиолетовая, лазерная, магнитная) для повышения активности естественной системы детоксикации. Интенсивная энтеросорбция с использованием многократного введения активированного угля должна сопровождаться применением средств усиления перистальтики кишечника, в частности — серотонина или кишечного лаважа.

приема противосудорожного препарата, когда его концентрация в сыворотке достигнет терапевтического уровня.

Если у больного нет судорожных расстройств, то снижение концентрации этих препаратов в сыворотке для него не опасно. Многократное введение активированного угля внутрь способствует уменьшению сывороточных концентраций фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты и фенобарбитала. Выполнение гемоперфузии с использованием колонок с активированным углем и гемодиализа обычно не имеет преимуществ перед детоксикацией с помощью активированного угля и поэтому не показано.

У пациента с приступами судорог в анамнезе снижать концентрацию противосудорожного средства в сыворотке крови надо осторожно, поскольку при ее падении до субтерапевтического уровня возможно возникновение судорог.

18. Назовите побочные реакции и клинические проявления токсичности новых противосудорожных средств.

ЭТОСУКЦИМИД	ГАБАПЕНТИН	ЛАМОТРИДЖИН	ТОП И РАМ АТ	ВИГАБАТРИН
Заторможенность Рвота/диарея Психоз Синдром Стивенса-Джонсона * Апластическая анемия * Волчаночно-подобный синдром *	Атаксия Невнятная речь Головокружение Заторможенность	Атаксия Нистагм Синдром Стивенса-Джонсона Угрожающая жизни сыпь *	Атаксия Головокружение Диплопия Заторможенность Нарушение сознания Похудение *	Заторможенность Психоз

* Эффекты, обусловленные либо идиосинкразией, либо возникающие при длительном приеме. Они *не наблюдаются* при остром отравлении.

19. Когда еще, кроме предотвращения и купирования судорог, применяются противосудорожные препараты?

- Лечение хронической боли
- Устранение гиперактивности
- Купирование аддиктивного поведения (например, при кокаиновой наркомании)
- Лечение некоторых психических и поведенческих расстройств (например, маниакально-депрессивного психоза, глубоких нарушений развития)

20. Чем отличаются судороги при передозировке лекарственных препаратов от эпилептических?

Судороги, вызванные передозировкой лекарственных препаратов, принципиально отличаются от развивающихся вследствие наличия эпилептогенного очага. Лекарственное средство действует на ЦНС в целом, в результате чего и возникают судороги, а судороги при эпилепсии обусловлены существованием в ЦНС одного аберрантного очага судорожной активности. Поэтому при эпилепсии для купирования судорог необходимо снизить электрическую активность в конкретной зоне, а при передозировке — повысить тормозную активность в ЦНС в целом.

21. Как купировать судороги, вызванные передозировкой противосудорожных препаратов?

Разница в лечении судорог при эпилепсии и при передозировке лекарственных препаратов заключается в используемых для этого средствах. При передозировке сначала нужно ввести парентерально бензодиазепины, например лоразепам, мидазолам или диазепам; барбитураты принадлежат к средствам второго ряда. Раньше традиционно назначали фенобарбитал, однако у него отсрочены начало и пик действия, клинические проявления эффекта препарата отмечаются не ранее чем через 45-60 мин после введения. К препаратам выбора можно отнести пентобарбитал и секобарбитал, поскольку они действуют быстрее. Применяются также седативно-гипнотические средства — пропофол, а также выполняют общую анестезию, но только для устранения судорог при эпилепсии.

22. Показан ли фенитоин для устранения судорог, вызванных передозировкой лекарственных средств?

Нет. Фенитоин и фосфенитоин обычно применяют при эпилепсии и эпилептическом статусе, однако при лекарственно обусловленных судорогах они неэффективны и даже могут ухудшить клинический исход, а в некоторых случаях повышают вероятность гибели больного от передозировки.

23. При отравлении какими судорожными ядами проводится специфическое лечение?

Специфические случаи судорожного синдрома вследствие передозировки

ПРИЧИНА СУДОРОГ	ЛЕЧЕНИЕ
Прием изониазида, употребление в пищу определенных грибов (вида *Gyromitra)*	Пиридоксин (витамин ВО
Прием антихолинергических средств	Физостигмин
Прием карбаматов и ФОС	Атропин и пралидоксим
Гипогликемия	Глюкоза

Литература

Alberto G., Erickson T., Popiel R. et al. Central nervous system manifestations of a valproic acid overdose responsive to naloxone//Ann. Emerg. Med., 1989; 18: 889-891.

Farrar H. C., Harold D. A., Reed M. D. Acute valproic acid intoxication: Enhanced drug clearance with oral-activated charcoal//Crit. Care Med., 1993; 21: 299-301.

Fischer J. H., Barr A. N., Rogers S. L. et al. Lack of serious toxicity following gabapentin overdose//Neurology, 1994; 44: 982-983.

Ishikura H., Matsuo N., Matsubara I. et al. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy// J. Anal. Toxicol., 1996; 20: 55-58.

Karsarkis E. J., Kuo C. S., Berger R. et al. Carbamazepine-induced cardiac dysfunction. Characterization of two distinct clinical syndromes//Arch. Intern. Med., 1992; 152: 186-191.

Mauro L. S., Mauro V, Brown D. et al. Enhancement of phenytoin elimination by multiple dose activated charcoal//Ann. Emerg. Med., 1987; 16: 1132-1135.

McQuay H., Carroll D., Jadad A. R. et al. Anticonvulsant drugs for management of pain. A systematic review//Br. Med. J., 1995; 311: 1047-1052.

Mellick L. B., Morgan J. M., Austen W. G. Presentations of acute phenytoin overdose//Ann. Emerg. Med., 1989; 7: 61-67.

Spiller H. A., Krenzelok E. R, Cookson E. Carbamazepine overdose. A prospective study of serum levels and toxicity//}. Toxicol. Clin. Toxicol., 1990; 28: 445-448.

Wyte C. D., Berk W. A. Severe oral phenytoin overdose does not cause cardiovascular morbidity//Ann. Emerg. Med., 1991; 20: 508-512.

ГЛАВА 13. АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Carson R. Harris, M. D.

1. Назовите типы антикоагулянтных препаратов.

ГИДРОКСИКУМАРИНЫ	ИНДАНДИОНЫ
Фумарин	Валон
Варфарин	Пиндон
Кумахлор	Дифацинон
Бромадиолон	Хлорфацинон
Бродифакум	

2. Какое отношение имеет сладкий клевер к антикоагулянтам?

В начале 1920-х гг. стадо домашних животных накормили плесневелым сладким клевером, и у них возникло кровотечение. Как установили впоследствии, грибок, которым был заражен клевер, окислил кумарин, содержавшийся в траве, до 4-дигидроксикумарина; он-то и вызвал кровотечение.

3. Каковы основные причины отравления антикоагулянтами?

Они происходят из-за непреднамеренной передозировки или суицидального приема препаратов.

4. Назовите некоторые необычные причины отравлений.

При потреблении чая, приготовленного из некоторых трав, особенно если завариваю- ют бобы диптерикса, листья донника или ясменника, развивается геморрагический диатез. Повышенное содержание кумариноподобных соединений в лекарственных сборах достаточно часто отмечается за пределами США. Сообщалось о смерти 177 младенцев, у которых произошло чрескожное проникновение кумарина в орга- низм из засоренного им детского талька (Сайгон, Вьетнам, 1981 г.). Антикоагулянты использовали и как средство преднамеренного убийства.

5. Почему при передозировке варфарина развивается токсический эффект?

Пероральные антикоагулянты блокируют синтез в печени витамин -зависимых факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X). Уже присутствующие в крови факторы свертывания не повреждаются, но по мере их утилизации новые в кровь не поступают. Скорость деградации факторов неодинаковая, она максималь-

на у фактора VII (проконвертина), содержание которого в плазме начинает снижаться в первую очередь, затем идут фактор IX (Кристмаса), X (Стьюарта) и II (протромбин). По мере уменьшения концентрации факторов свертывания крови возникают клинические проявления их дефицита (обычно на 2-3-й день).

6. Название *варфарин* — это акроним от названия фирмы, обладающей патентом, плюс суффикс от слова *кумарин*. Кто держатель патента?

Wisconsin Alumni Research Foundation.

7. Где появляются геморрагии при передозировке антикоагулянтов?

В разных местах, но наиболее часто страдают желудочно-кишечный и мочеполовой тракты. Для поражения ЦНС и дыхательной системы характерны мозговые кровоизлияния, носовые кровотечения, кровянистые выделения при кашле.

8. Как изменяются данные лабораторных анализов при передозировке антикоагулянтов?

Отмечаются лейкоцитоз, анемия, увеличенные время кровотечения, протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Содержание тромбоцитов обычно в норме, как и функциональные печеночные пробы. В редких случаях увеличивается активность печеночных ферментов.

9. Что такое суперварфарины? Чем они отличаются от варфарина?

Суперварфаринами называют антикоагулянты длительного действия, используемые прежде всего в качестве родентицидов. Они относятся к производным 4-гидроксикумарина с боковой цепью, состоящей из 4-бром(1,1)-бифенила. Эти соединения гораздо дольше, чем варфарин, действуют на витамин К-зависимые факторы, и при отравлении ими терапия витамином К занимает 2-3 мес, а не несколько дней, как при отравлении варфарином. Суперварфарины блокируют витамин К-зависимое у-карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в предшественниках протромбина в 100 раз сильнее (в эквимолярном соотношении), чем варфарин. Кроме того, период их полувыведения достигает 120 сут, а у варфарина он равен 42 ч. Есть данные, что однократное введение животному крысиной приманки сопровождается развитием кровотечения вследствие тяжелых нарушений коагуляции, которые могут потребовать лечения высокими дозами витамина Ki в течение нескольких месяцев. Однократное скармливание животному варфарина не отражается на состоянии системы коагуляции крови.

10. Назовите некоторые препараты немедицинского назначения, содержащие антикоагулянты.

	АНТИКОАГУЛЯНТ	ПРОДУКТ
Производные гидроксикумарина	Фумарин	Coumafuryl, Rat-A-Way, Tomarin, Lurat, Kill-Ko Rat, Mouse Blues, Ratafin, Fumasol, Krumkil
	Варфарин	d-Con, Warf, Dethmor, Warfarat, Dethnel, Rosex, Solfarin, Rattunal, Marfrin, Ratorex, Couma-fene, Zoocoumarin, Kupfarin, Warficide, Ratox, Rax, Rodex, Tox-Hid, Liqua-tox, Eraze, Final, Banarat, Sorexa-plus, Biotro
	Кумахлор	Tomorin, Ratilan, Coumachlore, G-2G-23133

(Продолжение таблицы)

	АНТИКОАГУЛЯНТ	ПРОДУКТ
Производные индандиона	Бромадиолон	Maki, Deadline, Bromone, Super-Cais, Contrac, Temus, Candien 1500, Ratimus, Sup'operates
	Бродифакум	Talon, Havoc, PP-581, Volid, Volak, Klerat, Matikus, WBA 8119
	Валон	P M. R, Isoval, Isotrac, Incco, Motomco, Tracking, Powder
	Пиндон	Pival, Pivalin, Tri-Ban, Pivacin, Chemrat, Pivaldione, Paracase, Contrax-P
	Дифацинон	Diphacin, PID, Diphenadione, Ramik, Promar, PCQ, Contrax-D, Rodent Cake, Kill-Ko, Rat Bait
	Хлорфацинон	Rozol, Liphdione, Caid, Delta, Drat, Quick, Microzul, Muriol, Ramucide, Afnor, LM-91, Topitox, Raviac, Ratomet, Rozol Tracking Powder

11. Взаимодействие каких лекарственных средств сопровождается избыточным антикоагуляционным эффектом?

Усиление антикоагуляционного действия варфарина наблюдается при приеме препаратов, замедляющих его метаболизм. К ним относятся ципрофлоксацин, триметаприм-сульфаметоксазол, эритромицин и метронидазол. Кроме того, этот эффект может возрастать при лечении пропранололом, пироксикамом и омепразолом.

12. Как лечить больного, принявшего случайно варфарин или суперварфарин?

В большинстве случаев количество по ошибке принятого внутрь варфарина или суперварфарина мало, поэтому такие пациенты не нуждаются в очищении ЖКТ, неотложных медицинских мероприятиях или госпитализации. При отсутствии клинической симптоматики гипокоагуляции ПТ не определяют. Пациенту или его близким рекомендуют наблюдать, не появятся ли признаки кровотечения или кровоподтеки.

13. Как оказывать медицинскую помощь при преднамеренном приеме большой дозы антикоагулянта?

При преднамеренном приеме антикоагулянта его доза тоже обычно мала, тем не менее больного наблюдают в отделении интенсивной терапии, особенно если есть признаки острого кровотечения. Важно помнить об опасности развития обструкции дыхательных путей при орофарингеальном или легочном кровотечении. Определяют ПВ, формулу крови и АЧТВ. ПВ измеряют каждые 12 ч в течение 48 ч, даже при незначительном увеличении исходного ПВ.

14. Нужно ли очищать ЖКТ?

Очищение кишечника проводят очень осторожно. При рвоте, возникновение которой провоцируется сиропом ипекакуаны, повышается внутричерепное давление и, соответственно, иногда происходит кровоизлияние в мозг. Промывание желудка может стать причиной орофарингеального, эзофагеального или желудочного кровотечения, поэтому данную процедуру выполняют, соблюдая все меры предосторожности. Активированный уголь в виде суспензии (50-100 г для взрослых и 15-50 г для детей) вводят через назогастральный зонд.

15. Как ускорить выведение антикоагулянтов из организма?

Холестирамин в дозе 12-16 г, разделенной на несколько приемов, уменьшает период полувыведения варфарина за счет прерывания печеночно-кишечной рециркуля-

ции и увеличения его клиренса. Установлено, что форсированный диурез, гемодиализ, гемоперфузия и перитонеальный диализ — малоэффективные процедуры. При угрожающей жизни передозировке полезно обменное переливание крови.

16. Как оказывать помощь пациенту с активным кровотечением, возникшим после приема большой дозы антикоагулянта?

При тяжелом кровотечении вводят недостающие факторы свертывания крови (II, VII, IX, X), для чего используют цельную плазму (свежезамороженную плазму). Чтобы устранить дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания II, VII, IX, X и восстановить ПВ до нормальной величины, а также уменьшить или устранить эпизоды кровотечения, используют витамин Ki (фитонадион).

17. Как применять витамин K_t при отравлении суперварфарином?

Витамин Ki (фитонадион, мефитон) назначают внутрь, подкожно, внутримышечно и внутривенно. Наилучшим способом считается пероральный прием, поскольку подкожно и внутримышечно можно ввести не более 5 мл препарата. Если неизвестно количество принятого пациентом суперварфарина, то витамин Kt дают внутрь 3-4 раза в сутки в дозах 15-25 мг для взрослых и 5-10 мг детям в возрасте до 12 лет. При необходимости парентерального вливания витамина используют коллоидный раствор фитонадиона, аквамефитон, в/м или п/к (5-10 мг взрослым,
1-2 мг детям в возрасте до 12 лет). Внутривенно препарат вводят после его разбавления медленно, со скоростью не выше 1 мг/мин (взрослым). При тяжелой передозировке родентицидом препарат иногда показан в дозах до 100-125 мг/сут в течение нескольких недель и даже месяцев.

18. Как часто необходимо определять ПВ?

ПВ или международное нормализованное отношение (МНО) рекомендуется определять каждые 6-12 ч в начальный период оказания помощи, для того чтобы зафиксировать момент начала развития терапевтического эффекта лекарственного препарата. Время кровотечения обычно проверяют каждые 3-6 ч, но иногда с большими интервалами. ПВ нормализуется не раньше чем через 3-4 дня лечения.

19. Что может произойти при слишком быстром внутривенном введении витамина Kt?

При внутривенной инфузии препарата иногда возникает анафилактоидная реакция: у больного наблюдаются покраснение кожных покровов, цианоз, головокружение, гипотензия и бронхоспазм. Реакция отмечается во время или после введения неразбавленного витамина $K_ь$ Описано развитие церебрального тромбоза и летального исхода больных при в/м и в/в применении препарата.

20. Как еще устраняют последствия передозировки кумарина?

Вместе с витамином Ki (2,5 мг) иногда вводят концентрат факторов II + IX + X. Максимальный эффект отмечается через 30 мин — улучшается ПВ и ЧПВ. Контролировать действие концентрата факторов II + IX + X проще, чем используя эффект монотерапии витамином $K_ь$ однако при лечении концентратом возможно инфицирование пациента передающимися с кровью заболеваниями — гепатитом и СПИДом. Поэтому данное лечебное средство назначают только пациентам, у которых развивается угрожающее жизни кровотечение.

21. Каковы кожные проявления передозировки варфарина?

Кровоподтеки и кровоизлияния, а также макулярная, папуломатозная, везикулезная сыпь. У тучных женщин описана идиосинкратическая реакция в форме некроза кожи, возникавшего при лечении тромбоэмболии. Некроз развивается на 3-6-й день терапии и локализован, как правило, в области бедер, молочных желез и ягодиц. Лечение в основном поддерживающее.

22. Что такое синдром «багрового пальца (стопы)»?

При антикоагулянтной терапии может развиться системная микроэмболия холестерином, в результате которой нарушается кровоснабжение периферических участков конечностей.

23. Опишите побочные антикоагулянтные эффекты гепарина.

Гепарин нейтрализует тромбин за счет взаимодействия с антитромбин Ш-гепариновым кофактором, что приводит к увеличению ЧТВ. Кроме того, гепарин ингибирует функции тромбоцитов, повышает проницаемость сосудистой стенки, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, предотвращает возникновение реакций гиперчувствительности. При индуцированном гепарином тромбозо-тромбоцитопеническом синдроме летальность достигает 30 %, что обусловлено тромботическими и геморрагическими осложнениями.

24. Назовите другие побочные эффекты гепарина.

Из-за торможения продукции альдостерона при лечении гепарином может развиться гиперкалиемия (обычно на третьи сутки), в результате которой снижается экскреция калия. Данное явление отмечается примерно у 7 % пациентов, которым назначают гепарин, и оно исчезает при отмене препарата.

25. Что такое низкомолекулярные гепарины (НМГ)?

НМГ — это фракция гепаринов с молекулярной массой 4000-6500 Да. Эффект НМГ на процессы коагуляции и АЧТВ более «тонкий», чем у нефракционированного гепарина. В США разрешены к применению следующие препараты НМГ: эноксапарин (ловенокс), дальтепарин (фрагмин) и ардепарин (нормифло).

26. Что такое синдром «промывания»?

Данный синдром наблюдается при бесконтрольном использовании раствора гепарина для промывания артериальных и венозных катетеров с целью поддержания их проходимости. Он проявляется ятрогенным кровотечением.

27. Как устранить последствия передозировки гепарина?

Отменить введение гепарина. Контролировать время кровотечения при передозировке препарата не нужно, поскольку у гепарина небольшой период полувыведения.

28. Каков природный источник протамин-сульфата — антидота при передозировке гепарина?

Его получают из молоки лососевых или других рыб близких видов.

29. Как применяют протамин-сульфат?

Если у пациента сильное кровотечение или ему введена слишком большая доза гепарина, то можно использовать протамин-сульфат. Гепарин нейтрализуется быст-

ро, менее чем за 1 мин. Препарат вводят из расчета 1 мг протамин-сульфата на 100 Е гепарина. Если после применения гепарина прошло более 1 ч, то протамин-сульфат показан в дозе 0,5-0,75 мг на каждые 100 Е гепарина, если более 2ч — дозу протамин-сульфата снижают до 0,25-0,375 мг на каждые 100 Е гепарина.

Литература

Aide C. A., Joiner C. L. Purple toe syndrome//J. R. Soc. Med., 1981; 74: 219.

Ellenhorn M. J., Schonwald S., Ordog G. et al. (eds): Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997.

Hoffman R. S. Anticoagulants. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. (eds): Golgfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998, pp. 703-726.

Hui C. H., Lie A., Lam C. K., Bourke C. «Superwarfarin» poisoning leading to prolonged coagulopathy//Forensic Sei. Int., 1996; 78: 13-18.

Ja#hnchen E., Meinertz T., Gilfrich H. J. et al. Enhanced elimination of warfarin during treatment with cholestyramine//Br. J. Clin. Pharmacol., 1978; 5: 437-440.

Norcross W. A., Ganiats T. G., Ralph L. P. et al. Accidental poisoning by warfarin-contaminated herbal tea//West J. Med., 1993; 159: 80-82.

Puschner B., Galey F. D., Holstege D. M., Palazoglu M. Sweet clover poisoning in dairy cattle in California//J. Am. Vet. Med. Assoc., 1998; 212: 857-859.

Renowden S., Westmoreland D., White J. P., Routledge P. A. Oral cholestyramine increases elimination of warfarin after overdose//Br. Med. J. (Clin. Rec. Ed.), 1985; 291: 513-514.

Ridker P. M. Toxic effects of herbal teas//Arch. Environ. Health, 1987; 42: 133-136.

ГЛАВА 14. АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Andrew Topi iff, M.D. [*•]

1. Какие классы препаратов используют в качестве антигипертензивных средств?

- ß-Блокаторы
- Блокаторы кальциевых каналов
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)
- a_2-Агонисты
- Симпатолитики (ганглиоблокаторы, блокаторы периферических адренергических нейронов, периферические a_2-адренергические антагонисты)
- Вазодилататоры
- Диуретики

2. Какие группы антигипертензивных средств наиболее опасны?

В основном летальные исходы наблюдаются при отравлении ß-блокаторами и блокаторами кальциевых каналов (см. также главы 18, 19).

3. Какое антигипертензивное средство обладает побочным эффектом, полезным для страдающих облысением?

Миноксидил.

4. Перечислите общие терапевтические мероприятия при оказании помощи при передозировке антигипертензивных препаратов.

Типичное клиническое проявление передозировки — это гипотензия, иногда с брадикардией и нарушениями сознания. При осмотре оценивают общее состояние пациента и решают вопрос об интубации. Гипотензия хорошо купируется внутривенной инфузией жидкости (до возникновения признаков объемной перегрузки). Для поддержания артериального давления применяют катехоламины. Брадикардия не считается основной причиной развития гипотензии, более важные механизмы — снижение сократительной способности миокарда и вазодилатация, но последнюю удается устранить введением атропина или катехоламинов, действующих на $ß_t$-рецепторы. При передозировке отдельных препаратов может потребоваться назначение кальция, глюкагона, инсулина или глюкозы.

5. Какова симптоматика передозировки ß-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов?

Обычные симптомы — гипотензия, брадикардия, нарушение проводимости и другие аритмии. При передозировке ß-блокаторов часто наблюдается изменение сознания и редко — судороги.

6. Опишите механизм действия ингибиторов АПФ.

Эти препараты блокируют превращение в легких ангиотензина I в ангиотензин И, который является мощным вазоконстриктором и способствует высвобождению альдостерона. Ингибиторы АПФ обладают незначительным прямым сосудорасширяющим эффектом, а также тормозят задержку натрия и воды за счет увеличения содержания в крови альдостерона.

7. Каковы клинические проявления передозировки ингибиторов АПФ?

Тяжелые отравления ингибиторами АПФ отмечаются редко, но все-таки случаются, особенно при их приеме с другими лекарственными средствами. Может развиться гипотензия, однако смертельный исход — осложнение исключительное.

8. Как лечить пациента с передозировкой ингибиторов АПФ?

Необходимы детоксикация с помощью активированного угля и в/в инфузия жидкостей. Прессорные агенты при отравлении ингибиторами АПФ применяются редко.

9. Что еще важно помнить при оказании помощи больным с передозировкой ингибиторов АПФ?

Данные препараты способны вызвать ангионевротический отек, который предположительно формируется при участии брадикининзависимого механизма. Часто наблюдается орофарингеальный отек с вовлечением языка, хотя не исключен отек и других областей тела, в том числе и у больных, принимавших ингибиторы АПФ в течение многих месяцев. При этом состоянии реакция на стандартную терапию антигистаминными средствами, стероидами, адреналином очень слабая и может потребоваться неотложная интубация. Совершенно очевидно, что прием ингибитора АПФ отменяют.

10. Каков механизм снижения артериального давления клонидином и a_2-агонистами?

a_2-Агонисты — клонидин, гуанабенз, гуанфацин — стимулируют постсинаптические a_2-рецепторы, расположенные преимущественно в ЦНС. В результате усиливается тормозная нейрональная активность и уменьшается выброс в кровь симпатомиметиков. Периферические рецепторы менее чувствительны к действию препаратов.

11. Какова симптоматика передозировки клонидина?

Наиболее часто наблюдаются брадикардия, гипотензия (хотя сначала может иметь место транзиторная гипертензия) и угнетение ЦНС. Эти симптомы развиваются после приема препарата относительно быстро (< 90 мин). Иногда отмечаются миоз и угнетение дыхания, как при передозировке опиатов. В редких случаях нарушается сердечная проводимость.

12. Каково лечение при передозировке a_2-агонистов?

В первую очередь оценивают состояние пациента и принимают меры но деконтаминации ЖКТ. Преходящую гипертензию, если она возникает, оставляют без внимания, хотя при необходимости вводят короткодействующие антигипертензивные средства, например нитропруссид. Для устранения гипотензии назначают прессорные амины.

13. Имеются ли у a_2-агонистов другие специфические эффекты?

Токсидром при отравлении a_2-агонистами напоминает таковой при отравлении опиатами, поэтому некоторые пациенты реагируют на введение налоксона, хотя причины этого не ясны. Для получения устойчивой реакции на иалоксон его необходимо применять неоднократно, поскольку период полувыведения препарата равен 30 мин.

14. Какие антигипертензивные препараты имеют также центральный механизм действия?

Метилдопа относится к пролекарствам, метаболитам которого присуща a_2-агонистическая активность. Токсические проявления передозировки те же, но формируются позже, поскольку необходимо время для образования активных метаболитов.

15. Назовите другие симпатолитические антигипертензивные средства.

Ряд антигипертензивных средств действуют на нервные ганглии или уменьшают высвобождение адреналина в дистальных окончаниях нервов. Триметафан — это ганглиоблокатор, который снижает симпатическую и парасимпатическую активность. Есть иные сходные по механизму действия лекарства, которые не применяются в США. Периферические адреноблокаторы гуанетидин, гаунадрел и резерпин уменьшают высвобождение катехоламинов из окончаний периферических нервов. Резерпин легко преодолевает гематоэнцефалический барьер и может вызывать глубокое угнетение ЦНС.

16. Каков механизм действия агантагонистов?

Празозин, теразозин и доксазозин относятся к симпатолитическим антигипертензивным средствам. Они блокируют ^-адренергические рецепторы, снижая сосудистый тонус за счет расслабления гладкой мускулатуры.

17. Какова симптоматика при передозировке аг-антагонистов?
Обычно возникает постуральная гипотензия, вплоть до потери сознания. Изредка, при тяжелой передозировке, наблюдаются очень выраженная гипотензия и угнетение ЦНС.

18. Как оказывают помощь пациентам при передозировке at-антагонистов?
Контролируют состояние сердечно-сосудистой системы, артериальное давление и проходимость дыхательных путей. У большинства пациентов симптомы разрешаются самостоятельно или в результате хорошей реакции на введение жидкостей и прессорных агентов.

19. Какие диуретики применяют в качестве антигипертензивных средств?
Калийсберегающие. Существует два типа таких диуретиков: антагонисты альдостерона — спиронолактон (альдактон) и антагонисты натриевых каналов (триамтерен), действующие на дистальные канальцы и собирательные трубки.

Тиазидные. Гидрохлоротиазид, хлорталидон, метазол он действуют на уровне дистальных извитых канальцев и нарушают реабсорбцию натрия и хлоридов.

Петлевые. Буметанид (бумекс) и фуросемид блокируют транспорт натрия, хлорида и калия в восходящем колене петли Генле.

20. Каковы токсические проявления передозировки диуретиков?
Большинство проявлений обусловлены метаболическими нарушениями, вызванными длительным приемом препаратов: гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия и гиперкалиемия (при лечении калийсберегающими диуретиками). При острой передозировке резко возрастает диурез, развиваются гиповолемия, электролитные расстройства, иногда — нарушение сознания. Тяжелая гипотензия отмечается редко, однако могут наблюдаться сердечные аритмии вследствие метаболических расстройств.

21. Как лечить больного с передозировкой диуретиков?
Лечение предусматривает устранение общих нарушений, в частности угнетения сознания и гиповолемии. Необходимо осторожно корригировать электролитные расстройства и ликвидировать гиповолемию, вводя растворы электролитов и кровезамещающие жидкости.

22. Назовите вазодилататоры, применяемые для лечения гипертензии.
Нитропруссид натрия, гидралазин, диазоксид и миноксидил.

23. Каков механизм действия вазодилататоров?
Они вызывают релаксацию гладкомышечных клеток сосудов, возможно, за счет влияния на обмен в миоцитах. Это приводит к расширению сосудов без уменьшения выброса катехоламинов в кровь, что сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений и сократимости сердечной мышцы.

24. Что наблюдается при острой передозировке сосудорасширяющих препаратов?

- Головокружение
- Обморок, нередко с компенсаторной тахикардией
- Нарушение сознания (иногда)

25. Как лечат пациента с передозировкой сосудорасширяющих средств?

Проводят инфузию жидкостей внутривенно. Иногда назначают катехоламины, но желательно использовать препараты с незначительным влиянием на ß-рецепторы по причине повышения ЧСС.

26. Какой антигипертензивный препарат содержит в одной молекуле пять цианидных групп, концентрация которых при его использовании у больного с гипертоническим кризом может достигнуть токсического уровня?

Нитропруссид натрия.

27. Что нужно знать о токсичности нитропруссида натрия?

В процессе разрушения нитропруссида натрия из него высвобождаются цианидные группы, чем и обусловлена высокая токсичность препарата, особенно при применении его в течение более 24 ч, слишком быстром введении или при наличии у пациента гипотрофии либо почечной недостаточности. При появлении признаков токсичности используют набор для оказания помощи при отравлении цианидами. Он содержит натрия нитрат и натрия тиосульфат. В некоторых лечебных учреждениях больным при назначении нитропруссида натрия сразу же начинают вводить натрия тиосульфат.

Литература

Ajayi A. A., Campbell B. C., Rubin P. C. et al. Effect of naloxone on the actions of captopril// Clin. Pharmacol. Ther., 1985; 38: 560-565.

Curry S. C., Arnold-Cappel P. Nitroprusside, nitroglycerin, and angiotensin-converting enzyme inhibitors//Crit. Care Clin., 1991; 7: 555-581.

DeRoos F. Miscellaneous antihypertensive agents. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds): Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998, pp. 845-858.

Ellenhorn M. J. (ed.): Ellenhorn's Medical Toxicology, Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997.

Finley C. J., Silverman M. A., Nunez A. E. Angiotensin-converting enzyme inhibitor induces angioedema if unrecognized//Am. J. Emerg. Med., 1992; 10: 550-552.

Henretig F., Wiley J., Brown L. Clonidine patch toxicity. The proofs in the poop!//Clin. Toxicol., 1995; 33: 475-485.

IV. АНТИБИОТИКИ

ГЛАВА 15. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА

Shu Shum, M. B., B. S., Jason Chu, M. D.

1. Назовите современные противотуберкулезные препараты.

ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ	ПРЕПАРАТЫ ВТОРОЙ ЛИНИИ
Этамбутол	Амикацин
Изониазид	Капреомицин
Рифампин	Ципрофлоксацин
Пиразинамид	Клофазин
Стрептомицин	Циклосерин
	Дапсон
	Этионамид
	Канамицин
	Офлоксацин
	Пара-аминосалициловая кислота
	Рифабутин

2. Насколько токсичен изониазид?

Токсичность изониазида (ИН) зависит от длительности его применения и от того, к какому типу ацетиляторов относится пациент. При остром отравлении концентрация препарата в плазме крови обычно выше 30 мг/л. Это соответствует дозе, большей чем 18 мг/кг массы тела (используя объем распределения ИН, равный 0,6-0,7 л/кг), т. е. уже при приеме 1,5 г препарата могут наблюдаться проявления токсичности.

3. Как метаболизируется изониазид?

Метаболизм ИН осуществляется преимущественно в печени при участии реакций iV-ацетилирования, гидролиза и образования гидрозона. У некоторых людей — «быстрых ацетиляторов» этот процесс протекает быстрее, чем у «медленных ацетиляторов». Последние являются гомозиготами по рецессивному гену (признаку). Метаболиты и исходное вещество выводятся с мочой. Скорость Af-ацетилирования определяется генетическим полиморфизмом.

4. Почему у «медленных ацетиляторов» вероятность возникновения токсических эффектов выше?

Скорость всасывания ИН при приеме внутрь одинакова у «быстрых» и «медленных» ацетиляторов, но у «быстрых» период полусуществования препарата равен 0,5-1,5 ч, а у «медленных» — 2-6 ч. Поэтому при одной и той же дозе препарата у «медленных ацетиляторов» его концентрация в плазме крови выше в каждый определенный момент времени. Соответственно, у них увеличивается и риск развития токсических эффектов.

5. Почему изониазид токсичен?

Изониазид конкурирует с пиридоксаль-5-фосфатом за декарбоксилазу, участвующую в синтезе ГАМК из глутаминовой кислоты в головном мозгу. Поэтому в присутствии изониазида образуется меньше ГАМК, которая является важным тормозным нейромедиатором, регулирующим нейрональную активность. Падение уровня ГАМК в ЦНС сопровождается неконтролируемым увеличением нейрональной активности, что приводит к возникновению судорог. ИН блокирует также превращение молочной кислоты в пируват, а это способствует развитию лактат-ацидоза.

6. Как предсказать фенотип ацетилирования у человека?

Нижепредставленные сведения помогают определить фенотип человека.

Этнические группы и фенотип ацетилирования

ЭТНИЧЕСКАЯ ГРУППА	МЕДЛЕННЫЕ АЦЕТИЛЯТОРЫ»	«БЫСТРЫЕ АЦЕТИЛЯТОРЫ»
Эскимосы Аляски	20	80
Канадские эскимосы	5	95
Египтяне	80	20
Марокканцы	90	10
Китайцы	15	85
Японцы	10	90
Афро-американцы	50	50
Американские индейцы	20	80
Евреи	60	40
Белые американцы	60	40
Европейцы	40	60

7. Каковы проявления острой передозировки изониазида?

- Устойчивые (рефрактерные) судороги
- Метаболический ацидоз
- Кома

К другим признакам и симптомам относятся неясность зрения, фотофобия, тошнота и рвота, гипертермия, гипергликемия и шокоподобное состояние.

8. Взаимодействует ли изониазид с другими лекарственными препаратами?

ИН способен тормозить активность МАО, чем обусловлено развитие типичного тираминового синдрома, при котором отмечаются сердцебиение, приливы, головная боль, одышка и повышенная потливость. Серотониновый синдром наблюдается при взаимодействии с ингибиторами обратного захвата серотонина, например с флюоксетином. У «медленных ацетиляторов» при одновременном применении ИН и фенитоина (дилантина) не исключено появление признаков токсического эффекта фенитоина из-за торможения его гидроксилирования.

9. Как лечить пациента с острой передозировкой изониазида?

Лечение должно быть интенсивным и предупреждающим осложнения. Врач обязан помнить о том, что судороги могут возникнуть в любой момент. При поступлении больному сразу же устанавливают катетер внутривенно, а аптеку информируют о необходимости в большом количестве пиридоксина (витамина B_6) для внутривенного вливания. На каждый 1 г принятого внутрь изониазида вводится в/в 1 г пири-

доксина. При отсутствии пиридоксина для внутривенной инфузии используют витамин в пероральной форме.

Из ЖКТ изониазид всасывается быстро, поэтому проводить очищение желудка в приемном отделении уже поздно. Иногда все еще делают промывание желудка, назначают активированный уголь и слабительные средства, однако эти мероприятия можно начинать только в том случае, когда после выполнения манипуляций по поддержанию жизненно важных функций устранена опасность развития судорог, комы, ацидоза.

10. Есть ли специальные методы борьбы с судорогами?

Судороги купируются бензодиазепинами ультракороткого действия, например мидазоламом или лоразепамом (для прекращения судорог препараты вводят в нагрузочной дозе в/м, а затем проводят в/в инфузию). Для устранения рефрактерных судорог показан пиридоксин. Эмпирически установлено, что на каждый 1 г принятого внутрь изониазида нужно ввести 1 г пиридоксина (или 5 г пиридоксина в течение 15-30 мин). При длительно текущих судорожных приступах выполняют в/в инфузию тиопентала, но обязательно под контролем ЭЭГ.

11. Насколько безопасно лечение пиридоксином?

В рекомендуемых дозах данный препарат не опасен. Если однократная доза значительно выше рекомендуемой или пиридоксин применяют длительно, может развиться периферическая сенсорная нейропатия. Другие неблагоприятные эффекты передозировки пиридоксина — это тахипноэ, постуральные рефлекторные нарушения, параличи и судорожные подергивания.

12. Все ли пациенты с передозировкой изониазида нуждаются в госпитализации?

При приеме внутрь большой дозы ИН клинические проявления интоксикации проходят относительно быстро, поэтому пациента можно отпустить домой, если в течение нескольких часов у него не наблюдалось симптоматики отравления.

13. Назовите признаки хронической интоксикации изониазидом.

Обычно пациенты жалуются на анорексию, тошноту и рвоту. Важный симптом нарастающей печеночной недостаточности — желтуха, возникновение которой должно насторожить врача. Также часто отмечаются периферическая нейропатия, неврит зрительного нерва и психические нарушения. При длительном лечении ИН не исключено развитие пеллагры (дерматит, диарея, деменция). Могут наблюдаться аллергические реакции в виде лихорадки, сыпи и волчаночного синдрома, хотя они исчезают при отмене препарата. Иногда обнаруживаются агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) может диагностироваться гемолитическая анемия.

14. Как предотвратить развитие неврологических нарушений?

К неврологическим нарушениям относятся энцефалопатия, неврит зрительного нерва и периферическая нейропатия. Возникновение последней зависит от дозы ИН и чаще наблюдается у пациентов, принимающих противотуберкулезное средство без пиридоксина, у «медленных ацетиляторов» и гипотрофичных пациентов, а также у тех, кто злоупотребляет алкоголем, имеет признаки уремии и страдает сахарным диабетом. Лечение — введение витамина B_6.

15. Чем опасен гепатит, развивающийся при лечении изониазидом?

Гепатит — грозное, а иногда смертельное осложнение терапии изониазидом. Приблизительно у 10 % пациентов, принимающих ИН, повышается активность печеночных ферментов, у 10 % из этой группы больных возникает гепатит, и 10 % из них погибают, т. е. смертность от гепатита при лечении ИН составляет 0,1 %. Поэтому у всех пациентов, длительно принимающих ИН, необходимо ежемесячно проверять функциональное состояние печени. О возможности продолжения лечения судят по результатам анализов.

16. Назовите факторы риска развития гепатита при лечении изониазидом?

Ведущий фактор — возраст больного, вероятность развития гепатита увеличивается у пациентов старше 35 лет. Она также выше у «медленных ацетиляторов», получающих комбинированную терапию изониазидом и рифампином.

17. Почему при лечении изониазидом может развиться пеллагра?

Пеллагра (дерматит, диарея и деменция) возникает при дефиците ниацина. ИН нарушает превращение в организме человека триптофана в ниацин.

18. Какое соединение природного происхождения было впервые успешно применено для лечения туберкулеза?

Стрептомицин.

19. Прием какого противотуберкулезного средства сопровождается окрашиванием в оранжевый цвет выделений, мочи и контактных линз?

При лечении рифампином наблюдается синдром «красного человека», сопровождающийся окрашиванием кожных покровов и слизистых оболочек в оранжевый цвет.

20. Назовите токсические проявления передозировки рифампина.

При острой передозировке отмечается симптоматика, напоминающая таковую при гриппе, включая анорексию, тошноту и рвоту. Иногда нарушается психический статус, формируются периорбитальный отек, одышка и даже отек легких. Смертельные исходы при остром отравлении рифампином редки, но все же зарегистрированы.

21. Как рифампин взаимодействует с другими лекарственными средствами?

Рифампин активирует микросомальную цитохром Р-450-монооксигеназную систему, особенно ферменты CYPIIB, CYPIIC8, CYPIIC9, CYPIIA3 и CYPIIIA4. При индукции этих ферментов возрастает уровень метаболизма соответствующих субстратов, что вызывает снижение величины постоянной концентрации лекарственных препаратов в крови. В этой связи представить исчерпывающий список препаратов, с которыми взаимодействует рифампин, невозможно. При включении рифампина в состав комбинированной терапии необходимо получить консультацию специалиста о возможном характере лекарственных взаимодействий.

Лекарства, взаимодействующие с рифампином

Ацетаминофен	**Кларитромицин**	**Индинавир**	**Производные сульфонилмочевины**
Алпразолам	**Кодеин**	**Ивермицин**	
Амиодарон	**Кортикостероиды**	**Лидокаин**	**Тамоксифен**

(Продолжение таблицы)

Лекарства, взаимодействующие с рифампином

Амитриптилин	**Циклобензаприн**	**Ловастатин**	**Тестостерон**
Антикоагулянты	**Циклоспорины**	**Метадон**	**Тетрагидрокан-набиол**
Барбитураты	**Дапсон**	**Оральные контрацептивы**	**Теофиллин**
Бензодиазепины	**Дигитоксин**	**Паклитаксел (Таксол)**	**Токаниды**
ß-Блокаторы	**Дилтиазем**	**Хинидин**	**Тролеандомицин**
Антагонисты кальция	**Эстрогены**	**Ритонавир**	**Верапамил**
Карбамазепин	**Гидантоин**	**Салметерол**	**Варфарин**
			Зонисамид

22. В чем заключается медицинская помощь при острой передозировке рифампина?

В выполнении общепринятых реанимационных мероприятий, с уделением особого внимания обеспечению проходимости дыхательных путей. После стабилизации состояния пациента ему промывают желудок с многократным введением активированного угля для прекращения печеночно-кишечной рециркуляции. Гемодиализ незначительно снижает содержание рифампина в крови. Окрашивание кожных покровов в оранжевый цвет специально не лечат, так как оно быстро исчезает самостоятельно.

23. Каковы токсические эффекты этамбутола?

К побочным эффектам при применении терапевтических доз относятся гастроинтестинальные симптомы, зуд, боли в суставах, головокружение, заторможенность, дезориентация, невриты периферических и зрительного нервов. Дозозависимый неврит зрительного нерва проявляется нечеткостью зрения и нарушением цветовосприятия. При передозировке отмечаются тошнота, боли в животе, нарушение сознания, галлюцинации, лихорадка, неврит зрительного нерва (особенно при дозах более 10 г).

24. Каковы токсические эффекты пиразинамида?

Даже при назначении в терапевтических дозах пиразинамид способен пагубно влиять на функцию печени. Почти у 15 % больных, принимающих препарат в дозе 3 г/сут, развивается гепатит, поэтому при лечении необходимо систематически проверять функциональное состояние печени. В случае обнаружения нарушений пиразинамйд отменяют.

25. Перечислите токсические эффекты стрептомицина.

Стрептомицин как аминогликозидный антибиотик обладает побочными эффектами, присущими всем средствам данной группы. Он может вызвать дозозависимую нервно-мышечную блокаду. Препарат нефро- и ототоксичен. У ребенка, мать которого принимала стрептомицин во время беременности, не исключено ухудшение слуха и поражение VIII черепного нерва. Стрептомицин относится к лекарственным препаратам категории D.

26. Расскажите о токсических эффектах противотуберкулезных препаратов второй линии.

Амикацин — это аминогликозид, обладающий всеми токсическими свойствами средств, входящих в эту группу. При его применении поражаются почки и органы слуха.

Капреомицин способен повреждать почечные канальцы, вызывать развитие синдрома Бартера. Его относят к ототоксичным средствам.

Клофазим действует на ЖКТ, ЦНС, вызывает окрашивание кожи и слизистых оболочек в оранжевый цвет.

Циклосерин в основном проявляет себя как нейротоксичный препарат, вызывая нарушение сознания, кому, тремор, головокружение, судороги, пеллагрический синдром. Токсичность циклосерина увеличивается при совместном приеме с изониазидом.

Дапсон обычно вызывает анорексию, тошноту и рвоту. Нейротоксичность проявляется головной болью, головокружением, возбуждением, нарушением сознания, парестезиями, психозом, периферической нейропатией или комой. При передозировке повышается содержание в крови метгемоглобина, а у пациентов с дефицитом Г6ФДГ может наблюдаться гемолитическая анемия.

Этионамид нарушает функцию ЖКТ, вызывает развитие гепатита, гипогликемии, алопеции, сыпи, а также неврологических симптомов — сенсорной нейропатии, депрессии, психоза, тремора и судорог.

Фторхиолоны вызывают появление симптомов со стороны органов ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, активация печеночных ферментов) и нервной системы (головная боль, головокружение, сонливость, судороги и галлюцинации). Также отмечаются болезненность суставов и хрящей и гиперчувствительность к препаратам.

Рифабутин увеличивает активность печеночных ферментов, вызывает развитие тромбоцитопении, нейтропении, увеита и утрату вкусовых ощущений. Как и рифампин, приводит к окрашиванию кожи и слизистых оболочек в оранжевый цвет и повышает активность ферментов системы цитохрома Р450.

Литература

Ellenhorn M. J., Schonwald S., Ordog G. et al. (eds): Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996.

Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds): Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998.

Hardman J. G., Limbird L. E., Molinoff P. B. et al. (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996.

Jeffery E. H. Human Drug Metabolism. From Molecular Biology to Man. Boca Raton, FL, CRC Press, 1993.

Leikin J. B., Paloucek F. P. Poisoning and Toxicology Compendium. Hudson, OH, Lexi-Comp, 1998.

Nolan C. M., Goldberg S. V., Buskin S. E. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. A 7-year survey from a public health tuberculosis clinic//JAMA, 1999; 281: 1014—1018.

Price Evans D. A. Genetic Factors in Drug Therapy. Clinical and Molecular Pharmacogenetics. New York, Cambridge University Press, 1993.

ГЛАВА 16. ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ СРЕДСТВА

G. Randall Bond, M. D.

1. Можно ли отравиться противомалярийными препаратами?

Противомалярийные препараты имеются в кабинетах многих врачей. Более чем 50 млн туристов из стран Запада ежегодно посещают страны третьего мира. Большинство из них берут с собой средства для профилактики заболевания малярией, так что у них могут наблюдаться неблагоприятные последствия от приема этих препаратов. Некоторые пациенты, начав лечиться от малярии за границей, привозят неиспользованные лекарства домой, где они сами или члены семьи случайно или преднамеренно получают отравления.

2. Назовите лекарства для лечения малярии.

Наиболее распространенное средство от малярии — *мефлохин.* В регионах, где отсутствует резистентность возбудителя к противомалярийным средствам, можно применять *хлорохин.* К альтернативным препаратам относятся *доксициклин*, *примахин* и *прогуанил*, которые используют с атоваквионом или хлорохином либо без них.

3. Какое противомалярийное средство стоило дороже золота в Европе в XVII веке?

Кора хинного дерева *(Cinchona)*, содержащая хинин.

4. В 1658 г. непоколебимый лидер протестантов и пуритан отказался от лекарственного средства, приготовленного из коры хинного дерева, и умер только потому, что лекарство называлось «кора иезуитов». Кто был этот англичанин?

Оливер Кромвель.

5. Часто ли при профилактическом приеме противомалярийных средств наблюдаются побочные эффекты?

Часто. Данные средства вызывают тошноту, спазмы в животе и головную боль. Почти все они дают реакции гиперчувствительности с развитием астмы, ангионевротического отека, сыпи, хотя эти побочные эффекты относительно редки. Описаны индуцированный гиперчувствительностью агранулоцитоз, тромбоцитопения и гепатит. Из-за окислительного стресса, обусловленного действием примахина, у пациентов с дефицитом Г6ФДГ может отмечаться гемолитическая анемия. При приеме мефлохина нарушается сон, возникают яркие сновидения и, редко (1/13 000), острый психоз. Доксициклин способствует формированию фотодерматита.

6. Какие средства назначают для лечения малярии?

Хлорохин (в районах, где возбудитель сохранил чувствительность к препарату), мефлохин или пириметамин с сульфадоксином (фансидар). Из-за резистентности возбудителя к лекарственным препаратам часто используют хинидин в комбинации с доксициклином. Из-за границы иногда привозят не разрешенные к применению в США препараты — галофантрин и производные артемизинина (из растения *qingakaosu*, распространенного в Китае).

7. Одинаковы ли симптомы передозировки различных противомалярийных средств?

Нет. Признаки токсичности сильно отличаются даже у двух близких препаратов — хинина и хлорохина.

8. Опишите симптомы передозировки хинина.

У пациентов наблюдается хорошо известный синдром отравления хинином, проявляющийся тошнотой, рвотой, снижением остроты слуха, шумом в ушах и головной болью. Классический признак — зрительные расстройства, в том числе слепота. Сердечные нарушения отражаются на ЭКГ увеличением интервала PR и комплекса QRS, депрессией интервала ST с инверсией зубца T или без таковой. Веретенообразная тахиаритмия, желудочковая тахикардия и фибрилляция отмечаются редко. Может развиться гипотензия вследствие вазодилатации и угнетения миокарда.

9. Каковы причины возникновения сердечных нарушений?

Хинин блокирует натриевые и калиевые каналы миоцитов. В результате блокады натриевых каналов наблюдается отрицательный инотропный эффект, снижается скорость деполяризации, замедляется проводимость и возрастает продолжительность потенциала действия. Ингибиция калиевых каналов вызывает увеличение эффективного рефрактерного периода. Из-за такой отсрочки реполяризации формируется уникальная желудочковая тахикардия — веретенообразная.

10. Как лечить сердечные аритмии при передозировке хинидина?

Проявления блокады натриевых каналов устраняют ощелачиванием сыворотки крови бикарбонатом натрия до pH 7,45-7,50, такое же лечение показано при тяжелом отравлении циклическими антидепрессантами. При введении гипертонического раствора бикарбоната натрия может развиться гиперкалиемия (на фоне блокады калиевых каналов), поэтому необходимо тщательно следить и не допускать дальнейшего увеличения интервала QTc на ЭКГ. Для купирования веретенообразной желудочковой тахикардии назначают растворы солей магния, хлористого калия или устанавливают искусственный водитель желудочкового ритма. Нельзя использовать антиаритмические средства классов IA, 1C или III (они способны блокировать натриевые и калиевые каналы), но препараты класса IB могут оказаться полезными. Описан один случай применения экстракорпоральной мембранной оксигенации для поддержания жизни пациента в период метаболизма лекарства в его организме.

11. Есть ли специфические методы лечения слепоты, возникающей при передозировке хинидина?

Нет. Причиной повреждения служит прямое токсическое действие, а не сосудистый спазм. Попытки снизить выраженность сосудистого спазма с помощью нитратов или блокады звездчатого ганглия не дали положительного результата. Определенный благоприятный эффект наблюдается при ускорении элиминации хинидина из организма.

12. Необратима ли слепота при передозировке хинидина?

Обычно зрение медленно улучшается, как правило в течение нескольких месяцев. Сначала нормализуется центральное зрение, а затем — периферическое. Зрачки могут оставаться расширенными даже при достижении исходной остроты зрения. При тяжелом отравлении развивается атрофия зрительного нерва.

13. Как ускорить элиминацию из организма хинидина?

При многократном введении активированного угля период полусуществования хинидина сокращается приблизительно с 8 до 4,5 ч, а клиренс увеличивается почти на 50 %. Однако уменьшение периода полувыведения не улучшает клинический исход интоксикации. Тем не менее известно, что токсические проявления со стороны органа зрения, ЦНС и ССС зависят от концентрации препарата в сыворотке крови, поэтому требуется снижать ее как можно быстрее. Активированный уголь рекомендуется вводить каждые 2-4 ч. Другие методы детоксикации — перитонеальный диализ, гемодиализ, гемоперфузия и обменное переливание крови — не эффективны.

14. Каковы признаки и симптомы передозировки хлорохина?

Тошнота, рвота, диарея, боли в животе. Однако перечисленные симптомы наблюдаются реже, чем при передозировке хинина. Поскольку хлорохин всасывается быстро, то апноэ, кома, гипотензия и нарушение сердечно-сосудистой деятельности могут возникнуть неожиданно. На ЭКГ отмечаются удлинение интервала QRS, атриовентрикулярная блокада, депрессия сегмента ST-T, увеличение амплитуды волны U и удлинение интервала QT, хотя все эти признаки встречаются не столь часто, как при отравлении хинином. Сердечные проявления интоксикации хлорохином иногда связывают с выраженной гипокалиемией.

15. Какова терапия при отравлении хлорохином?

Требуется обеспечить нормальную проходимость дыхательных путей, адекватный дыхательный объем, частоту дыхания и $Fi0_2$. После интубации больного рекомендуется ввести диазепам в дозе 2 мг/кг в течение 30 мин (диазепам назначают и в последующие 2-4 дня в дозе 1-2 мг/кг/сут). Одновременно выполняют инфузию адреналина в/в капельно, начиная с 0,25 мкг/кг/мин и постепенно увеличивая дозу, до тех пор пока систолическое давление не превысит 100 мм рт. ст.

16. Эффективно ли такое лечение?

Эффективно. По данным французских исследователей, при оказании помощи по схеме, описанной в вопросе 15, выжили 10 из 11 пациентов с тяжелым отравлением хлорохином, тогда как в контрольной группе 10 из 11 человек погибли. Целесообразность такого лечения подтверждена и другими авторами.

17. Можно ли ускорить элиминацию из организма хлорохина с помощью диализа или каких-либо других методов?

Нет. Данный препарат имеет большой объем распределения и хорошо связывается с белками, поэтому попытки ускорения выведения безрезультатны.

18. Есть ли риск возникновения зрительных нарушений у людей, принимающих хлорохин или гидроксихлорохин для лечения артрита?

Да. Таких больных должен регулярно обследовать офтальмолог, чтобы не пропустить начало развития проявлений токсического действия препаратов.

19. Обладает ли какими-либо побочными эффектами мефлохин?

Иногда при приеме мефлохина в терапевтических дозах отмечаются признаки значительного нарушения функции ЦНС в форме дисфории, затуманенного сознания, токсической энцефалопатии, беспокойства, депрессии, головокружения и судорог.

Эти побочные эффекты проявляются на 2-3-й нед лечения и проходят самостоятельно. Описано два случая делирия с ажитацией, психозом, атаксией и головокружением, а также нарушением речи после потребления очень высоких доз препарата. Остаточные явления сохранялись в течение одного года.

20. Галофантрин относится к родственным мефлохину соединениям. Имеет ли он такие же токсические эффекты?

Нет. Галофантрин слабо действует на ЦНС, но существенно изменяет проницаемость калиевых каналов. Удлинение интервала QT на ЭКГ пропорционально дозе и концентрации препарата в сыворотке крови. У 50 % детей, которые получали галофантрин в терапевтической дозе, интервал QT превышал 440 мс. При передозировке ожидается не только удлинение интервала QT, но и возникновение аритмий (особенно веретенообразной — *torsades de pointes*). Если галофантрин используется с другими препаратами, которые вызывают удлинение интервала QTc, в частности мефлохином, вероятность развития аритмии увеличивается.

21. О возникновении каких проблем следует помнить, назначая ингибиторы метаболизма фолата — прогуанил, пириметамин, дапсон и сульфадоксин?

Эти препараты часто провоцируют развитие реакций гиперчувствительности. При их передозировке нередко требуется введение фолата.

22. Опишите признаки передозировки дапсона.

При передозировке дапсона наблюдаются тошнота, рвота и боли в животе. Но, что еще важнее, оксидантный стресс сопровождается формированием метгемоглобинемии и, в меньшей степени, сульфгемоглобинемии. Клинические проявления возникают неожиданно. Гемолиз, в том числе отсроченный, может вызвать сердечную и неврологическую симптоматику. При тяжелой метгемоглобинемии назначают метиленовый синий. Сульфгемоглобинемия постоянная, но не тяжелая.

23. Что такое пириметамин?

Пириметамин в настоящее время доступен только в комбинации с сульфадоксином в составе препарата фансидар. При пероральном отравлении у детей возникают тошнота, рвота, быстро развиваются судороги, слепота, глухота и умственная заторможенность.

24. Каковы побочные эффекты новых препаратов — производных артемизина?

К редким побочным эффектам принадлежат тошнота, рвота, боли в животе, диарея и головокружение. Исследования на животных и немногочисленные сообщения о побочном действии у людей при назначении препаратов в терапевтических дозах (высокая частота развития судорог, преходящая мозговая симптоматика, отсроченное восстановление от церебральной малярии) дают основание предполагать, что все эти эффекты обусловлены непреднамеренной самоинтоксикацией. Если данная симптоматика и отмечалась в процессе лечения, то при наблюдении в отдаленном периоде она отсутствовала.

Литература

Davis T. M. E. Adverse effects of antimalarial prophylactic drugs. An important consideration in the riskbenefit equation//Ann. Pharmacother., 1998; 22: 1104-1106.

Goldfrank L. R., Osborn H. H. Antimalarial agents. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. A., Lewin N. E. et al. (eds): Goldfrank's Toxicological Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998, pp. 741-747.

Ingram R. J. H., Ellis-Pegler R. B. Malaria, mefloquine and the mind//N. Z. Med. J., 1997; 110: 137-138.

Luzzi G. A., Peto T. W. A. Adverse effects of antimalarials//Drug Safety, 1993; 8: 295-311.

MacDonald R. D., McGuigan M. A. Acute dapsone intoxication. A pediatric case report// Pediatr. Emerg. Care, 1997; 13: 127-129.

Mai N., Day N., Van Chuong L. et al. Post-malaria neurological syndrome//Lancet, 1996; 348: 917-921.

Miller L. G., Panosian C. B. Ataxia and slurred speech after artesunate treatment for falciparum malaria//N. Engl. J. Med., 1997; 336: 1328.

Nosten F., Price R. H. New antimalarials. A risk-benefit analysis//Drug Safety, 1995; 12: 264-273.

Riou B., Barriot P., Rimailho A., Baud F. J. Treatment of severe chloroquine poisoning// N. Engl. J. Med., 1988; 318: 1-7.

Rouviex B., Bricaire F., Michon C. et al. Mefloquine and an acute brain syndrome//Ann. Intern. Med., 1989; 110: 577-578.

Sowunmi A., Fehintola F. A., Ogundahansi A. T. et al. Comparative cardiac effects of halofantrine and chloroquine plus chlorheniramine in children with acute uncomplicated falciparum malaria//Trans. Royal Soc. Trop. Med., 1999; 93: 78-83.

Wolf L. R., Otten E. J., Spadafora M. P. Cinchonism. Two case reports and review of acute quinine toxicity and treatment//J. Emerg. Med., 1992; 10: 295-301.

V. КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ГЛАВА 17. ДИГИТАЛИС И СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

Louis J. Ling, M. D. [*у]

1. У какого из часто используемых лекарственных препаратов наименьшая широта терапевтического действия?

У дигиталиса.

2. Кому из врачей приписывают авторство открытия дигиталиса как средства для лечения водянки?

Вильяму Витериту (William Withering), 1785 г.

3. Что такое сердечные гликозиды? Где их можно обнаружить?

Сердечные гликозиды — это химические соединения, состоящие из стероидного кольца, ненасыщенного лактонного кольца и присоединенных к ним от одного до пяти сахаров (или гликозидов). Наиболее часто применяемый гликозид — дигоксин, но в некоторые рецептурные прописи до сих пор включают дигитоксин и оуабаин (о них еще помнят врачи старшего поколения). Данные вещества содержатся в растениях — наперстянке, олеандре, ландыше, а также в железах некоторых видов жаб.

4. В секретах желез каких жаб есть гликозиды?

В специализированных кожных железах жаб семейства *Bufonidae*, например, обитающих в реке Колорадо, камышовой и американской тропической жаб, секретирующих токсины. Эти токсины используются в ряде распространенных на Дальнем Востоке средствах для усиления потенции. Есть сведения, что некоторые люди слизывают с кожи жаб выделяющийся секрет для достижения состояния эйфории («прихода»).

5. Как дигоксин действует на сердце?

Дигоксин повышает сократимость сердца за счет высвобождения цитоплазматического кальция, который во время сокращения связывается с актином и миозином. Дигоксин блокирует Na^+/K^+-Насос, увеличивает внутриклеточное содержание Na^+ и Ca^+, а также препятствует вхождению K^+ в клетку. Он вызывает вазодилатацию и снижает постнагрузку.

6. Опишите ЭКГ-признаки действия дигоксина.

Обычные проявления при назначении дигоксина в терапевтических дозах — удлинение интервала PR, укорочение интервала PQ, углубление и депрессия зубца ST, особенно в боковых отведениях, а также уменьшение амплитуды зубца T на ЭКГ.

В больших дозах дигоксин угнетает синоатриальный узел, повышает автоматизм, снижает проводимость в атриовентрикулярном узле. Это может вызвать возникновение тахиаритмии или сердечный блок.

7. Каковы клинические варианты проявления токсического эффекта дигоксина?

1. *Острая* передозировка вследствие приема больным слишком высокой дозы препарата (или слизывания большого количества секрета с кожи жабы). Симптоматика отравления развивается неожиданно.
2. У некоторых пациентов при *постоянном* приеме происходит постепенное накопление препарата в организме и медленное, малозаметное развитие симптоматики.

8. Как протекает острая передозировка?

Симптомы появляются не ранее чем через 6 ч после отравления, поскольку для того чтобы в сердце и в других тканях содержание препарата достигло токсического уровня, требуется время; тяжелая аритмия развивается в течение 24 ч после острой передозировки и на протяжении 5 сут при длительном приеме дигоксина.

9. Как соотносится симптоматика отравления с содержанием препарата в крови и тканях?

Концентрация препарата в сыворотке после всасывания и нахождения в крови в течение первых 6 ч может быть высокой, однако при этом признаков отравления у пациента не наблюдается. Они появляются, когда концентрация дигоксина в тканях возрастает, а в сыворотке начинает снижаться. Высокая концентрация препарата в сыворотке в ранний период после приема свидетельствует о его передозировке.

10. Что происходит при острой передозировке?

Обычно передозировка бывает у молодых пациентов со здоровым сердцем. Как правило, у них наблюдаются сердечный блок и брадикардия. Возникает угрожающая жизни гиперкалиемия, поскольку нарушается функция Na^+/K^+-Насоса и калий остается во внеклеточном пространстве.

11. Применяют ли активированный уголь, если прошло много времени после приема дигоксина?

Дигоксин всасывается очень медленно, поэтому целесообразно назначать больному активированный уголь внутрь. При неоднократном приеме активированного угля уменьшается период полувыведения как дигоксина, так и дигитоксина, поскольку оба препарата подвержены кишечно-печеночной циркуляции.

12. Каково лечение при острой передозировке?

Необходимо тщательно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия, особенно при обнаружении изменений на ЭКГ, хорошо устраняется при введении бикарбоната натрия, инсулина и глюкозы, но, вероятно, лучше всего с помощью Fab-антител. Атропин полезно использовать при брадиаритмиях, но все тяжелые аритмии или сердечный блок выше I типа требуют лечения Fab-антителами.

13. Какое стандартное средство купирования гиперкалиемии абсолютно противопоказано при передозировке дигоксина?

Препараты кальция, которые часто применяют при гиперкалиемии, нельзя назначать при передозировке дигоксина, который сам по себе увеличивает внутриклеточное содержание ионов кальция, что повышает вероятность возникновения аритмии.

14. Что такое Fab-антитела?

Дигоксинспецифичные Fab-антитела (fragment, antigen binding — фрагмент, связывающий антиген) — это фрагменты антител, получаемые от овец. Антитела являются специфическими антидотами к дигоксину. Они также перекрестно взаимодействуют с дигитоксином и используются при отравлениях растениями, содержащими гликозиды, а также ядом жаб. Fab-антитела связывают свободный дигоксин настолько хорошо, что возникает градиент концентрации, по которому присутствующий в тканях дигоксин переходит в кровь, где и инактивируется антителами. Общая сывороточная концентрация дигоксина возрастает при этом значительно. Однако свободный дигоксин практически не определяется. Эффект от применения препарата наблюдается в период от нескольких минут до одного часа, однако максимальный эффект — спустя несколько часов.

15. Когда назначают Fab-антитела?

При любых тяжелых тахиаритмиях, некупируемой атропином брадикардии, повышенном уровне калия в крови, особенно > 5 мЭкв/л, а также при концентрации дигоксина в крови >15 нг/мл (даже в ранний период перераспределения, когда у пациента еще нет симптоматики отравления).

16. Какое количество Fab-антител необходимо вводить?

Общее содержание дигоксина в организме рассчитывается двумя способами. Каждая молекула Fab связывает только одну молекулу дигоксина, поэтому дозу антидота можно определить по количеству принятого дигоксина или его концентрации в сыворотке через 6 ч после отравления. Расчет дозы антидота указан на упаковке.

В типичных случаях вводят содержимое 5-15 виал при остром отравлении и только 2-4 — при хронической передозировке.

17. Почему возникает хроническая передозировка или токсичность?

Дигоксин способен медленно накапливаться в организме, особенно у пожилых пациентов с нарушенной функцией почек либо при корректировке его дозы или смене препарата. Такие препараты, как циметидин или блокаторы кальциевых каналов, могут усилить эффект дигоксина. Гипокалиемия и гипомагниемия, часто развивающиеся при лечении диуретиками, провоцируют появление токсических эффектов дигоксина. В группу риска входят также пациенты с тяжелой патологией сердца и легких.

18. Чем хроническая передозировка отличается от острой?

При хронической передозировке очень часто наблюдаются анорексия, тошнота и рвота. Могут отмечаться эффекты со стороны ЦНС — головокружение, повышенная утомляемость, нарушение сознания, летаргическое и делириозное состояние. Классические признаки — усиление восприятия желтого и зеленого цветов. Хотя возможно иное изменение цветовосприятия. Другие зрительные нарушения — снижение светочувствительности, нечеткость зрения, возникновение гало (ореола).

Многие из пожилых пациентов одновременно с гликозидами принимают диуретики, поэтому у них нередко обнаруживаются гипокалиемия и снижение содержания калия в организме. Часто регистрируется гипомагниемия, которая требует назначения заместительной терапии. У некоторых пациентов концентрация калия в сыворотке увеличена незначительно и находится в пределах терапевтического диапазона.

19. Может ли пациент погибнуть от хронической передозировки?

Может, особенно если он пожилого возраста и страдает сердечным заболеванием. Важно не упустить этот диагноз при обследовании больного в отделении неотложной помощи, тем более если у него есть неспецифическая симптоматика со стороны ЖКТ или ЦНС.

20. Достаточно ли при отравлении дигоксином назначения только Fab-антител?

Почти. В случае острой передозировки после введения антидота NaVlC-каналы начинают вновь работать спустя совсем короткое время, в результате чего происходит быстрое поступление калия внутрь клетки, что может вызвать гипокалиемию. Нередко через 24 ч после применения Fab-антител возникает рецидив подъема концентрации свободного дигоксина в сыворотке крови, однако при почечной недостаточности этот рецидив может быть отсрочен, поскольку комплекс лекарство-антитело удаляется через почки. Если у больного имеется зависимость от дигоксина, не исключено развитие декомпенсации, особенно при приеме препарата для контроля сердечного ритма.

21. Почему в качестве антидотов используют фрагменты антител, а не сами антитела?

Фрагменты меньше по массе, интенсивнее выводятся почками, вызывают более слабый иммунный ответ и имеют больший объем распределения, что позволяет им быстрее «добраться» до дигоксина.

22. Почему созданы антитела именно к дигоксину, а не к другим лекарствам?

Дигоксин — это препарат, отравления которым происходят часто, но так как принимают его в малых дозах, для лечения передозировок требуется очень незначительное количество антидота. Большие количества антител сложно и дорого получать, к тому же белок овец может вызвать тяжелые иммунные реакции. Именно поэтому дигиталис был весьма удачно выбран в качестве препарата, к которому получены антитела.

23. Случаются ли отравления сердечными гликозидами по причинам, не связанным с передозировкой дигоксином?

Некоторые препараты, используемые в китайской традиционной медицине, например *chu an wu*, содержат яд желез жаб. Сердечные гликозиды присутствуют во многих растениях — наперстянке, ландыше, бутонах и семенах олеандра *(Thevetia peruviana*), в силу чего питье чая, приготовленного из этих растений, небезопасно.

24. Отличается ли лечение при отравлении другими сердечными гликозидами от такового при отравлении дигоксином?

Токсические эффекты почти одинаковы, а набор для определения концентрации дигоксина в крови также позволяет выявлять другие сердечные гликозиды. Fab-

антитела инактивируют их не менее надежно, чем дигоксин. Лечебная тактика при отравлении любыми сердечными гликозидами практически одинакова, хотя иногда может потребоваться увеличение количеств вводимого антидота[1].

Литература

Antman E. M., Wenger T. L, Butler V. P. et al. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multi-center study//Circulation, 1990; 81: 1744-1752.

Brubacher J. R., Ravikumar P. R., Bania T. et al. Treatment of toad venom poisoning with digoxin-specific Fab fragments//Chest., 1996; 110: 1282-1288.

Kinlay S., Buckley N. Magnesium sulfate in the treatment of ventricular arrhythmias due to digoxin toxicity//J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1995; 33: 55-59.

Linden C. H. Digitalis glycosides. In: Ford M., Delaney K. A., Ling L., Erickson T. (eds). Clinical Toxicology. Philadelphia, W. B. Saunders, 2000, pp. 379-390.

Rich S. A., Libera J. M., Locke R. J. Treatment of foxglove extract poisoning with digoxin-specific Fab fragments//Ann. Emerg. Med., 1993; 22: 1904-1907.

Withering W. An account of the foxglove and some of its medical uses. With practical remarks on dropsy and other diseases//Med. Classics, 1937; 2: 295-443.

ГЛАВА 18. ß-БЛОКАТОРЫ

Andrew Topliff, M. D.

1. Для чего применяются ß-блокаторы?

Препараты этой группы используют при лечении артериальной гипертензии, стенокардии, аритмий и, в ряде случаев, кардиомиопатии. Иногда их назначают для устранения головных болей при мигрени, лечения панических расстройств и тиреотоксикоза. Выпускают также глазные формы для лечения глаукомы.

2. Какие ß-блокаторы доступны в настоящее время?

Существует более 50 различных ß-блокаторов. В США наиболее часто используются:

- Ацебутолол
- Атенолол
- Бетаксолол
- Биспролол
- Картеолол
- Карведиол
- Эсмолол
- Лабеталол
- Левобунолол

[1] При тяжелых отравлениях с выраженными нарушениями проводимости сердца показано применение гемосорбции.

- Метопролол
- Надолол
- Пенбутолол
- Пиндолол
- Пропранолол
- Соталол
- Тимолол

3. Каков механизм действия ß-блокаторов?

ß-Адренорецепторы сопряжены с G-белками, которые необходимы для повышения активности аденилатциклазы и увеличения внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). В результате повышения содержания цАМФ активируются протеинкиназы с последующим фосфорилированием разнообразных ионных каналов и ферментов.

При ß!-агонистическом действии возрастает внутриклеточная концентрация кальция, который связывается с тропонином и вызывает возникновение его конформационных изменений. После этого происходит образование поперечных мостиков в комплексе актин-миозин и АТФ-зависимое сокращение (так увеличивается сократимость миокарда). Основное предназначение большинства ß-блокаторов — механическое прекращение функционирования ßi-рецепторов. Однако в процесс блокирования могут быть вовлечены и другие ß-рецепторы и даже а-рецепторы, особенно при передозировке.

4. Чем ß-блокаторы отличаются друг от друга?

Они имеют неодинаковую *липофильность* (способность препарата растворяться в липидах и пересекать липидные мембраны, например гемато-энцефалический барьер). Наиболее липофильным препаратом является пропранолол. Он обладает максимальной мембраностабилизирующей активностью и поэтому оказывает максимальное действие на богатую липидами ЦНС при передозировке, вплоть до возникновения судорог.

Связывание с белками — колеблется от 10 до 90 %.

Период полу жизни (полусуществования) — от 8 мин до 18 ч (у некоторых препаратов).

Метаболизм ß-блокаторов происходит в основном в печени, а элиминация — через почки. Однако атенолол, надолол и соталол выводятся через почки преимущественно в неизмененном виде и накапливаются в организме при почечной недостаточности. Другие препараты аккумулируются при печеночной недостаточности.

Соталол блокирует медленные *калиевые каналы*, ответственные за процесс реполяризации. Соответственно, при передозировке соталола наблюдается удлинение интервала QT на ЭКГ с последующим развитием веретенообразной (torsades de points) и других желудочковых аритмий.

5. Сродство блокаторов к ßi-рецепторам неодинаково, а отличаются ли проявления передозировки?

Разные ß-блокаторы весьма существенно различаются по специфичности в отношении адренорецепторов. Метопролол, атенолол и эсмолол блокируют в первую очередь ßi-рецепторы, тогда как лабеталол действует на $а_г$, $ß_г$ и $ß_2$-ре4enTopbi. Однако

при передозировке даже селективные блокаторы утрачивают свойство избирательности, в результате чего эти различия нивелируются.

6. Каковы типичные признаки и симптомы передозировки ß-блокаторов?

Как правило, наблюдаются гипотензия и брадикардия, хотя до трети больных не имеют симптоматики. К другим кардиальным эффектам относятся атриовентрикулярная блокада, замедление проводимости, желудочковые аритмии и остановка сердца. Нередко при передозировке соталола возникает веретенообразная желудочковая аритмия (torsades de pointes), может сформироваться отек легких, а также возрасти сопротивление воздухопроводящих путей (за счет блокады p_2-рецепторов), угнетается дыхание и существует риск развития гипогликемии. Неврологические проявления передозировки включают заторможенность и кому, повышенную утомляемость, нарушение сознания, в ряде случаев — судороги (особенно при передозировке пропранолола).

7. Какие необычные симптомы отмечаются при передозировке ß-блокаторов?

Липофильные препараты способны значительно нарушить деятельность ЦНС, вплоть до комы. При тяжелой передозировке блокаторов с мембраностабилизирующей активностью (ингибиторы быстрых натриевых каналов), например пропранолола и, возможно, ацебутолола, в ряде случаев возникают судороги.

Соталол, действуя на натриевые каналы, удлиняет интервал QT на ЭКГ, провоцирует развитие веретенообразной и других желудочковых аритмий. Некоторые ß-блокаторы (ацебутолол, пиндолол) обладают ß-агонистическим-антагонистическим эффектом, что приводит к появлению у них симпатомиметической активности. Однако не известно, влияет ли это каким-то образом на клиническую картину при передозировке.

8. При передозировке каких иных лекарственных препаратов отмечаются сходные токсидромы?

Брадикардия и гипотензия диагностируются при передозировке блокаторов кальциевых каналов (БКК), клонидина, дигоксина, блокаторов натриевых каналов, холинергических препаратов, опиатов и седативно-гипнотических средств. Похожая клиническая картина наблюдается при гиперкалиемии, гипотермии, инфаркте миокарда и замедлении сердечной проводимости.

Другие проявления токсидрома способны четко указать на вещество, вызвавшее передозировку. Так, последствия приема большой дозы БКК очень сильно напоминают картину отравления ß-блокаторами, но у пациента может быть тахикардия, и он обычно менее заторможен. К счастью, методы лечения при передозировке обоими препаратами одинаковы.

9. Помогают ли данные ЭКГ дифференцировать передозировку ß-блокаторов от передозировки других лекарственных средств?

Да. По ЭКГ-изменениям можно отличить передозировку БКК и ß-блокаторов: вторые, как правило, удлиняют интервал PR и, иногда, расширяют комплекс QRS. Дигоксин также увеличивает интервал PR, но он вызывает характерные изменения сегмента ST и появление предсердных и желудочковых аритмий. Блокаторы натриевых каналов (антиаритмические препараты класса IA) обычно удлиняют комплекс QRS и в ряде случаев приводят к возникновению судорог.

10. Одинаково ли лечение при токсидромах, сходных по клинической картине, но вызванных различными препаратами?

Схема лечения при передозировках БКК и ß-блокаторов совпадает, хотя последствия передозировки БКК лучше устраняются при дополнительной инфузии кальция и вазопрессорных средств. При обоих токсидромах целесообразно введение жидкости, кальция, глюкагона, сосудосуживающих препаратов, а также инсулина и глюкозы. Отравление дигоксином — это основание для применения Fab-антител (digibind), а передозировка любого вещества, которое удлиняет комплекс QRS на ЭКГ, требует ощелачивания. При передозировке клонидина и опиатов назначают налоксон.

11. Передозировка какого ß-блокатора наиболее опасна?

Степень опасности зависит от липофильности препарата, а также его активности в отношении натриевых (мембраностабилизирующая активность) и калиевых (действие на процесс реполяризации) каналов. В силу вышеизложенного именно липофильный и обладающий мембраностабилизирующим эффектом пропранолол становится причиной непропорционально большого количества смертей. Однако до сих пор не ясно, обусловлено это эффектом самого лекарства или же тем обстоятельством, что его прописывают чаще других средств, либо еще каким-либо фактором.

12. Какая доза ß-блокатора считается неопасной?

Если здоровый человек случайно принял ß-блокатор в дозе, соответствующей возрастной, то за ним обычно наблюдают амбулаторно. Однако иногда прием двух-трех терапевтических доз вызывает серьезные расстройства. Это особенно характерно для людей, чувствительных к изменению симпатического тонуса.

13. Как быстро после приема препарата проявляется симптоматика?

Симптомы возникают уже через 20 мин, однако при использовании препарата пролонгированного действия они могут отмечаться через 1-2 ч.

14. Как долго нужно держать пациента в отделении, если есть подозрение, что он принял ß-блокатор?

У большинства людей симптоматика или ЭКГ-признаки передозировки наблюдаются в первые 6 ч. Поэтому, если в течение указанного времени нет признаков интоксикации, пациента можно отпустить домой.

15. Есть ли исключения из справила 6 часов»?

Да. Их два: прием медленно высвобождающихся препаратов и передозировка соталола, вызванные которым ЭКГ-изменения сохраняются в течение нескольких дней.

16. Нужно ли очищать ЖКТ?

В первую очередь надо ориентироваться на общее состояние пациента (в частности, на его дыхательный статус). Активированный уголь очень хорошо связывает ß-блокаторы. Пациентам, принявшим препарат недавно, промывают желудок, а тем, у кого развилась брадикардия, рекомендуется сначала ввести атропин. Общее промывание кишечника назначают больным, принявшим препараты с медленным высвобождением лекарства, но и в этом случае при наличии брадикардии перед установкой назогастрального зонда вводят атропин.

17. Назовите лечебные мероприятия при слабо выраженных признаках передозировки.

При незначительной гипотензии и брадикардии в ряде случаев достаточно только ввести атропин (доза для взрослого — 1 мг). Разумеется, у больных контролируют функцию сердца.

18. Какой препарат считается средством выбора при передозировке ß-блокаторов?

Глюкагон.

19. Назовите лечебные мероприятия при умеренно выраженных признаках передозировки.

Глюкагон используют при интоксикации средней степени тяжести, а также у пациентов, не реагирующих на введение атропина или жидкостей. Обычная доза для взрослых — приблизительно 2-5 мг в/в струйно с последующей инфузией по 2-3 мг ежечасно. Возможно, потребуется дополнительное назначение атропина. Одновременно контролируют проходимость дыхательных путей и, если требуется, другие физиологические параметры организма.

20. Как действует глюкагон?

Глюкагон связывается со специфическими рецепторами, которые функционируют вместе с G-белком, в результате чего активируется аденилатциклаза и в цитоплазме клетки возрастает концентрация цАМФ. Это, в свою очередь, приводит к активации фосфокиназ и последующему фосфорилированию кальциевых каналов и увеличению внутриклеточной концентрации кальция. Конечный результат функционирования каскада — сокращение актин-миозинового комплекса (повышение сократимости и сосудистого тонуса).

21. Перечислите мероприятия медицинской помощи при тяжелом отравлении ß-бл окаторами.

Обычно применяют катехоламины: допамин, норадреналин, добутамин, изопротеренол и адреналин — работают все препараты. Поскольку их необходимо вводить в чрезвычайно больших количествах, целесообразно начинать с обычных доз и быстро их повышать, если требуется.

Средства, обладающие выраженными ß2-эффектами (изопротеренол и адреналин), способны усугубить гипотензию, и, если это происходит, их отменяют. Препараты с сильной а-активностью (адреналин и норадреналин) могут вызывать периферическую вазоконстрикцию без существенного повышения сердечной сократимости. Эффективности лечения призваны способствовать тщательный контроль за общим состоянием пациента, величиной внутриартериального давления и давления в легочной артерии. Для лечения таких больных был успешно использован ингибитор фосфодиэстеразы — амринон.

22. Что делать, если состояние пациента не улучшается после применения рассмотренных выше лекарственных средств?

Часто брадикардию удается купировать постановкой пейсмекера, однако нормализация сердечного ритма не всегда устраняет гипотензию. В качестве временных мер используют внутриаортальную баллонную контрпульсацию и экстракорпоральное

кровообращение, позволяющие сохранить жизнь больному до момента разрешения токсидрома. В экспериментах на собаках с передозировкой пропранолола выживаемость животных увеличивалась при введении высоких доз инсулина и глюкозы.

23. Чем обусловлено лечебное действие инсулина и глюкозы?

Механизм до конца не ясен. Предполагается, что происходит «насильственное кормление» сердца углеводами вместо обычно потребляемых миокардом жирных кислот. Данными средствами купируют гипотензию, вызванную различными препаратами — ß-блокаторами, БКК, а также ишемией сердца.

24. Целесообразно ли проводить диализ?

Диализ считается низкоэффективной процедурой при отравлении ß-блокаторами, за исключением случаев его выполнения у пациентов, принявших препараты с низкой липофильностью и плохо связывающиеся с белками (ацебутолол, атенолол, эсмолол при почечной недостаточности и надолол). По-видимому, диализ дает лучшие результаты при передозировке соталола. Некоторые препараты с низкой растворимостью в липидах и хорошо связывающиеся с белками можно удалить из организма с помощью гемоперфузии через колонки с активированным углем.

Литература

Cada D. J., Covington T. R. et al. Diuretics and cardiovasculars. In: Drug Facts and Comparisons. St. Louis, Mosby, 1995, pp. 593-599.

Critchley J. A., Ungar A. The management of acute poisoning due to beta-adrenoreceptor antagonists//Med. Toxicol. Adverse Drug Exp., 1989; 4: 32-45.

Kerns W., Schroeder D., Williams C. et al. Insulin improves survival in a canine model of acute beta-blocker toxicity//Ann. Emerg. Med., 1997; 29: 748-757.

Kline J. A., Leonova E., Raymond R. M. Beneficial myocardial metabolic effects of insulin during verapamil toxicity in the anesthetized canine//Crit. Care Med., 1995; 23: 1251—1263.

Neuvonen P. J., Elonen E., Vuorenmaa T., Laaska M. Prolonged QT interval and severe tachydysrhythmias. Common features of sotalol intoxication//Eur. J. Clin. Pharmacol., 1981; 20: 85-89.

Reith D. M., Dawson A. H., Epid D. et al. Relative toxicity of beta blockers in overdose// J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1996; 34: 273-278.

ГЛАВА 19. БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

David C. Lee, M. D., Kent Clark, M. D. [1]

1. Что такое блокаторы кальциевых каналов (БКК)?

Это группа лекарственных препаратов, действующих на медленные кальциевые каналы, расположенные в основном в клетках миокарда и гладкой мускулатуры

сосудов. Они блокируют медленный ток кальция из внеклеточного пространства внутрь клетки, что вызывает снижение сократимости миокарда, угнетение синоатриального узла, уменьшение атриовентрикулярной проводимости. Периферический эффект БКК — вазодилатация.

2. Для лечения какого заболевания были предложены БКК в 1960-х гг.?

Стенокардии.

3. Назовите типы блокаторов кальциевых каналов.

Из четырех типов БКК в США широко применяются три:

1. *Фенилалкиламины* (верапамил). Препараты данного типа оказывают наибольшее воздействие на СА- и АВ-узлы сердца, благодаря чему возникает выраженный отрицательный инотропный эффект. Верапамил обладает умеренным периферическим сосудорасширяющим действием.
2. *Дигидропиридины* (амлодипин, фелодипин, исрадипин, никардипин, нифедипин, нимодипин) — самый большой класс БКК, представителям которого присуще максимальное сродство к рецепторам гладкой мускулатуры периферических сосудов. Дигидропиридины способствуют вазодилатации и снижению кровяного давления, однако на миокард влияют незначительно.
3. *Бензотиазепины* (дилтиазем) умеренно действуют на миокард, что сопровождается снижением инотропии, и периферические сосуды (уменьшается кровяное давление).
4. *Дифенилпиперазины* (циннаризин, флюнаризин). Препараты этой группы назначают редко, поэтому они имеют малую клиническую и токсикологическую значимость.

4. Насколько опасны для человека БКК?

Согласно данным Американской ассоциации центров по лечению отравлений (American Association of Poison Control Centers, AAPCC), БКК входят в первую пятерку фармакологических препаратов, при отравлении которыми наиболее часто наступает смерть. Самым опасным из БКК считается верапамил.

5. Как быстро при передозировке БКК развивается клиническая симптоматика?

При приеме обычных форм лекарственного препарата симптоматика возникает в первые 1-4 ч, при отравлении препаратами пролонгированного действия признаки токсического эффекта могут не проявляться в течение 24 ч.

6. В каких случаях пациент с передозировкой БКК нуждается в госпитализации?

Любому пациенту, у которого подозревается передозировка БКК, нужно обеспечить тщательный медицинский контроль. Клиническая симптоматика может развиться неожиданно, поэтому больных не выписывают из стационара до тех пор, пока полностью не будут устранены последствия передозировки.

7. Каковы клинические проявления передозировки БКК?

1. Брадиаритмия, синусовая блокада. АВ-блокады различной степени, застойная сердечная недостаточность и кардиогенный шок.
2. Гипотензия, обморок, глубокий шок, вызванные расслаблением гладкой мускулатуры периферических сосудов.

3. Угнетение ЦНС, летаргическое состояние и кома.
4. Судороги. Случаются редко, как правило у детей.
5. Гипергликемия, обусловленная блокадой кальциевых каналов ß-клеток поджелудочной железы, сопровождающаяся относительной гипоинсулинемией.

8. Кто подвержен наибольшему риску возникновения передозировки БКК?

Дети. Описан случай гибели ребенка от приема всего 10 мг нифедипина.

9. Каков механизм развития летального исхода при отравлении БКК?

Глубокий коллапс сердечно-сосудистой этиологии, устойчивый к стандартным терапевтическим вмешательствам.

10. Как лечить пациента с передозировкой БКК?

Пациента с подозрением на передозировку БКК помещают в отделение интенсивной терапии, где ему проводят оксигенотерапию и налаживают в/в доступ. Как и во всех неотложных случаях, особое внимание уделяют обеспечению проходимости дыхательных путей, адекватности дыхательной функции и состоянию кровообращения. Промывание желудка выполняют, если больной поступил в первые 60 мин после приема препарата. Всем пациентам вводят внутрь активированный уголь, а при отравлении препаратами медленного действия налаживают систему для орошения кишечника.

В первую очередь устраняют брадиаритмию и гипотензию в соответствии со стандартами кардиологической помощи, используя атропин и в/в болюсное введение физиологического раствора натрия хлорида. К сожалению, устранить последствия передозировки БКК с помощью этих мероприятий иногда не удается.

11. Есть ли антидоты к БКК?

Чаще всего для ликвидации гипотензии при передозировке БКК применяют растворы кальция хлорида (10 %) и кальция глюконата (10 %). Данные средства не всегда достаточно эффективны и не купируют брадикардию.

12. Какое количество препаратов кальция необходимо вводить в/в?

Препараты кальция назначают в/в болюсом, но оптимальная доза неизвестна. Обычно раствор вводят небольшими порциями до наступления эффекта. Для взрослых достаточно дозы, равной 1 г кальция хлорида или 3 г кальция глюконата каждые 10 мин. У детей предлагается использовать дозу 20 мг/кг кальция хлорида (0,2 мл/кг 10 % раствора кальция хлорида), которую вводят повторно до получения ответа.

13. Что делать, если кальция хлорид не дает эффекта?

Если гипотензия не устраняется препаратами кальция или инфузией жидкости, нужна дополнительная инотропная поддержка. Наиболее часто применяют два средства — изопротеренол и допамин, которые вводят в дозах, превышающих стандартные, до момента появления у пациента положительной реакции.

14. Назовите средства лечения передозировки БКК, рассматриваемые пока как экспериментальные.

Глюкагон довольно широко используется при лечении передозировок БКК, поскольку его способность устранять некоторые проявления интоксикации подтверждена

документально. Препарат стимулирует внутриклеточное образование цАМФ, в результате чего повышаются инотропность и хронотропность, не зависящие от функционирования кальциевых каналов.

4-Аминопиридин на фоне блокады кальциевых каналов облегчает проникновение кальция в клетку. Однако до сего дня нет данных, что он повышает выживаемость при отравлениях БКК, и в США 4-аминопиридин рассматривается пока в качестве экспериментального.

Инсулин. В опытах на животных установлено, что инфузия инсулина снижает выраженность кардиотоксических эффектов верапамила. Механизм действия инсулина в данном случае не совсем ясен, но предполагается, что гормон действует независимо от кальциевых каналов миокарда.

15. Когда пациенту с передозировкой БКК требуется лечение в стационаре?

Пациента, который принял неизвестное количество обычного (не пролонгированного) БКК, можно наблюдать в приемном покое. При появлении признаков токсического действия больного помещают в стационар для наблюдения и лечения, в тяжелых случаях — в отделение интенсивной терапии. При приеме препаратов длительного действия пациента оставляют в стационаре не менее чем на 24 ч.

16. Когда пациента с передозировкой БКК можно выписать домой?

Если он не принимал препараты длительного действия и в ходе 8-часового наблюдения у него не возникли токсические признаки. При приеме пациентом препаратов длительного действия период наблюдения должен составлять не менее 24 ч, и выписку оформляют, убедившись, что признаки интоксикации отсутствуют.

Литература

Cox J., Wang R. Y. Critical consequences of common drugs. Manifestations and management of calcium channel blocker and ß-adrenergic antagonist overdose//Emerg. Med. Rep., 1994; 15: 83-90.

Howland M. A. Calcium. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds): Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998; pp. 1424-1427.

Kline J. A., Tomaszewski C. A., Schroeder J. D. et al. Insulin is a superior antidote for cardiovascular toxicity induced by verapamil in the anesthetized canine//J. Pharmacol. Exp. Therapeutics, 1993; 267: 744-750.

Pearigan P. D., Benowitz N. L. Poisoning due to calcium antagonists. Experience with verapamil, diltiazem, and nifedipine//Drug Safety, 1991; 6: 408-430.

Plewa M. C., Martin G. C., Menegazzi J. J. et. al. Hemodynamic effects of 3,4-diaminopyridine in a swine model of verapamil toxicity//Ann. Emerg. Med., 1994; 23: 499-507.

Roberts D. J. Common cardiovascular drugs. In: Rosen P., Barkin R. (eds): Emergency Medicine, 4th ed. St. Louis, Mosby, 1998, pp. 1307-1320.

Thomas H. T, Stone C. K., May W. A. Exacerbation of verapamil-induced hyperglycemia with glucagon//Am. J. Emerg. Med., 1995; 13: 27-29.

Viccellio P., Henry M. C., Yvan J. Calcium channel blockers. In: Viccellio P., Bania T., Brent J. et al. (eds): Emergency Toxicology, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp. 695-701.

ГЛАВА 20. АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Mark Su, M. D.

1. Как классифицируют антиаритмические средства?

Классификация Вильямса-Вогана остается наиболее часто используемой, несмотря на неоднократные попытки ее ревизии. В ней все средства разделены в зависимости от их электрофизиологических свойств и соответствующих антиаритмических эффектов. Данная классификация имеет определенные ограничения, поскольку не систематизирует препараты, обладающие более чем одним механизмом антиаритмического действия, не учитывает прямые и опосредованные эффекты лекарств, зависящие от места действия.

2. Назовите четыре основные группы антиаритмических препаратов.

Класс I	**Блокаторы натриевых каналов**
Класс II	**Антагонисты ß-адренорецепторов**
Класс III	**Блокаторы калиевых каналов**
Класс IV	**Блокаторы кальциевых каналов**

3. Существуют ли другие лекарственные препараты или группы, которые не относятся к антиаритмическим средствам, но обладают антиаритмической активностью

Да. Антиаритмической активностью обладают кокаин, карбамазепин, дифенгидрамин, трициклические антидепрессанты[1].

4. Чем различаются подклассы антиаритмических препаратов класса I?

Помимо блокады натриевых каналов препараты *класса IA* увеличивают длительность реполяризации и рефрактерность, что вызывает уширение комплекса QRS и увеличение интервала QT.

Препараты *класса IB* уменьшают потенциал действия, но слабее угнетают быстрые натриевые каналы, обеспечивающие перемещение ионов Na внутрь клетки.

Препараты *класса 1C* снижают скорость проведения, но очень слабо влияют на реполяризацию, однако их сильный блокирующий эффект на натриевые каналы сопровождается увеличением длительности комплекса QRS в большей степени, чем при применении других антиаритмических средств класса I.

5. Перечислите антиаритмические средства класса IA.

Дизопирамид Прокаинамид
Хинидин

6. Каковы клинические проявления токсического действия прокаинамида?

Гипотензия
Лихорадка

[1] Следует отметить, что антиаритмическая активность указанных препаратов отчетливо проявляется только при тяжелых отравлениях ими.

Системный волчаночноподобный синдром
Расширение интервала (комплекса) QRS
Увеличение продолжительности интервала QTc
Веретенообразная желудочковая тахиаритмия

7. Какие препараты противопоказаны пациентам с признаками токсического действия прокаинамида на сердце?

Другие антиаритмические препараты класса IA (хинидин, дизопирамид) и ß-блокаторы.

8. Как проявляется токсический эффект хинидина?

Хинидин, так же как и прокаинамид, относится к кардиотоксичным препаратам. Он уменьшает атриовентрикулярную проводимость, нарушает внутрижелудочковую проводимость, увеличивает интервал QTc, вызывает инверсию зубца T и депрессию интервала ST. Однако, в отличие от прокаинамида, в терапевтических концентрациях хинидин увеличивает интервал QTc.

9. Что такое хинидиновый обморок?

Хинидиновый обморок считается проявлением одной из форм желудочковой аритмии, вероятнее всего — веретенообразной (torsades de points).

10. Назовите антиаритмические препараты класса IB.

Лидокаин
Мексилетин
Фенитоин
Токаинид

11. Какую систему организма лидокаин поражает наиболее часто? Какова при этом клиническая картина?

Чаще всего страдает *центральная нервная система.* Токсическое действие проявляется сонливостью, слабостью, ощущением «ухода», эйфорией или дисфорией, диплопией, повышенной чувствительностью к звуковым раздражителям, парестезиями, мышечными фасцикуляциями и судорогами.

12. Как проявляется кардиотоксичность лидокаина?

Как правило, лидокаин не вызывает каких-либо ЭКГ-отклонений, но при его назначении могут возникать синусная и АВ-блокады, гипотензия, сердечно-легочные нарушения (вплоть до остановки сердца и дыхания). Неблагоприятные реакции отмечаются и при использовании терапевтических доз препарата. Для устранения гипотензии вводят в/в жидкости, вазопрессорные средства или выполняют внутриаортальную баллонную контрпульсацию. При развитии брадиаритмий назначают атропин, изопротеренол или устанавливают пейсмекер.

13. При каких физиологических условиях или приеме каких лекарственных препаратов повышается вероятность возникновения токсических эффектов лидокаина?

В печени с помощью оксидаз со смешанной функцией метаболизируется 95 % лидокаина, поэтому риск развития токсических эффектов лидокаина, вводимого в терапевтических дозах, увеличивается при застойной сердечной недостаточности, шоке, заболеваниях печени, а также при его одновременном назначении с циметидином или пропранололом.

14. Обладает ли фенитоин кардиотоксичностью?

Данных о кардиотоксических явлениях при пероральной передозировке фенитоина нет. Однако его в/в введение сопряжено с развитием вторичной гипотензии и асистолии в результате действия растворителя — пропиленгликоля в том случае, если препарат вливали слишком быстро.

15. Назовите антиаритмические препараты класса 1С.

Энкаинид

Флекаинид

Пропафенон

16. Как проявляется токсичность антиаритмических средств класса 1С?

Этим препаратам присущ сильный отрицательный инотропный эффект. Значительная блокада натриевых каналов приводит к брадикардии, фибрилляции желудочков, желудочковой тахикардии, различным вариантам сердечных блокад. Флекаинид способен также вызывать нейтропению, а пропафенон — гипогликемию.

17. Как устранить кардиотоксические эффекты препаратов класса I?

Для купирования блокады натриевых каналов, обусловленной антиаритмическими препаратами класса I, используют гипертонический раствор бикарбоната натрия. С его помощью удается устранить аритмии, возникшие из-за увеличения длительности (расширения) комплекса QRS.

18. К какому классу антиаритмических средств относится аденозин?

Вопрос с подвохом, поскольку аденозин не удовлетворяет принципам, положенным в основу классификации Вильямса-Вогана. Этот препарат является агонистом пуринергических рецепторов и применяется для лечения суправентрикулярных аритмий типа риентри. У него очень короткий период полусуществования, и случаев передозировки аденозина не описано, хотя не исключено развитие неблагоприятных побочных эффектов — асистолии, бронхоспазма и гипотензии. Важно отметить, что пациентам, принимающим метилксантины, например теофиллин, иногда требуются бо2лыние, чем терапевтические, дозы аденозина для достижения нужного лечебного эффекта по причине разнонаправленного действия этих препаратов на аденозиновые рецепторы.

19. К какому классу антиаритмических средств относится амиодарон? Как проявляется его токсичность?

Амиодарон — йодированное соединение, аналогичное по структуре тироксину. Его используют для лечения угрожающих жизни аритмий, устойчивых к другим лекарствам. Амиодарон принадлежит к антиаритмическим средствам III класса, но обладает свойствами препаратов IV класса, а также антитиреоидным действием. Токсичность проявляется отрицательным инотропным эффектом, а также некардиогенным эффектом — развитием фиброза легких, гипотиреоза, формированием микроотложений в сетчатке и повышением фоточувствительности. При назначении с другими сердечными средствами (дигоксином, хинидином, прокаинамидом, фенитоином и флекаинидом) он увеличивает их концентрацию в сыворотке крови.

20. К какому классу антиаритмических средств относится бретилий? Как проявляется его токсичность?

Бретилий, как и амиодарон,— это препарат III класса. Он применяется для лечения устойчивых аритмий, в том числе и после инфаркта миокарда. Бретилий блокирует калиевые каналы, но не влияет на натриевые каналы или автоматизм. Он также приводит сначала к высвобождению норадреналина из симпатических ганглиев с последующим развитием гипотензии. Однако затем бретилий блокирует выброс норадреналина из-за уже возникшей гипотензии. При в/в введении могут наблюдаться тошнота и рвота.

Литература

Benowitz N. L. Lidocaine, mexiletine, and tocainide. In: Haddad L. M. et al. (eds). Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1990, pp. 1371-1379.

Desai A. D., Chun S., Sung R. J. The role of intravenous amiodarone in the management of cardiac arrhythmias//Ann. Intern. Med., 1997; 127: 294-303.

Drayer D. Basic clinical pharmacology of the antiarrhythmic drugs procainamide and quinidine. Cardiovasc. Rev. Rep., 1990; pp. 44-52.

Kowey P. Pharmacologic effects of antiarrhythmic drugs//Arch. Intern. Med., 1998; 158: 325-332.

Leatham E. W., Holt D. W., McKenna W. J. Class III antiarhythmics in overdose. Presenting features and management principles//Drug Safety, 1993; 9: 450-462.

Lewin N. Antidysrhythmic agents. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds): Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998, pp. 860-871.

Roden D. M. Antiarrhythmic drugs. In: Hardman J. G. et al. (eds). Goodman and Gilman's. The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp. 839-874.

VI. ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ГЛАВА 21. ЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Paul Böiger, M. D., Mark B. Мусук, M. D. [1 2 3 4]

1. Каков механизм действия циклических антидепрессантов, применяемых для лечения депрессии?

Предполагается, что депрессивные расстройства обусловлены дефицитом нейротрансмиттеров (серотонина, дофамина, норадреналина) в центральной нервной системе. Известно, что циклические антидепрессанты (ЦА) первого поколения (или трициклические антидепрессанты, как их называли с начала использования в 1960-х гг.) тормозят обратный захват пейротрансмиттеров, повышая тем самым их биодоступность в синапсах.

2. Чем циклические антидепрессанты отличаются от современных препаратов антидепрессивного действия?

Свое название ЦА получили из-за того, что по химической структуре имели классическое кольцевое строение. В отличие от препаратов более поздних поколений — селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗ) — ЦА действовали на многие участки рецептора. Наблюдавшиеся при этом разнообразные вторичные эффекты увеличивали частоту возникновения неблагоприятных последствий, связанных с лечением данными препаратами.

3. Подавляющему числу ЦА присуща значительная широта терапевтического действия. При каком превышении нормальной дозы препарата появляются симптомы интоксикации?

При превышении менее чем в 10 раз.

4. Почему ЦА могут быть токсичными?

К сожалению, кроме блокирования обратного захвата нейротрансмиттеров, ЦА даже в небольших дозах вызывают развитие неблагоприятных эффектов, порой весьма опасных. Ниже приведены основные вторичные неблагоприятные эффекты.

1. *Блокирование натриевых каналов*. ЦА тормозят быстрые натриевые каналы в миокарде, так же как и антиаритмические средства класса IA (данное явление известно под названием «хинидиноподобный эффект»), в результате чего удлиняется нулевая фаза деполяризации миокарда. Из-за этого, в свою очередь, происходит замедление проводимости в желудочках (расширение комплекса QRS). При блокировании натриевых каналов нарушается процесс перемещения кальция в клетки миокарда и, соответственно, уменьшается сердечная сократимость.
2. *Антихолинергическая активность.* Ингибирование холинорецепторов вызывает развитие классического антихолинергического синдрома, для которого характерны сухость кожи, мидриаз, снижение моторики кишечника, галлюцинации, делирий и, что особенно опасно, тахикардия и гипертермия.

3. *Блокирование α-адренергической системы.* ЦА, блокируя α-рецепторы, способствуют возникновению периферической вазодилатации. При приеме ЦА в токсических дозах причиной гипотензии может стать тахикардия.

5. Опишите клиническую картину передозировки циклических антидепрессантов.

При передозировке ЦА симптоматика у пациента может быть весьма разнообразной — от слабо выраженных признаков антихолинергического синдрома до угрожающих жизни судорог, ширококомплексных аритмий и гипотензии. Нередко при поступлении больного вскоре после отравления признаков интоксикации нет, но его состояние резко ухудшается в течение непродолжительного времени (< 1 ч). Любой пациент, у которого подозревается передозировка ЦА, требует тщательного обследования и наблюдения.

6. Что считается надежным признаком тяжелой передозировки циклических антидепрессантов?

Наиболее точно определить наличие передозировки ЦА позволяют данные ЭКГ. В одном проспективном исследовании самым чувствительным признаком тяжелого отравления признано удлинение комплекса QRS. У 30 % пациентов с длительностью QRS > 100 мс развились судороги и более чем у 50 % пациентов с длительностью QRS > 160 мс — сердечные аритмии. Ни у одного пациента с длительностью QRS меньше 100 мс судороги и аритмии не наблюдались. Менее чувствительным, но также надежным признаком передозировки считается смещение электрической оси сердца вправо в последние 40 мс комплекса QRS, наиболее убедительно демонстрируемое в отведении aVR. К сожалению, других лабораторных или инструментальных критериев передозировки ЦА нет.

7. С чего начинают оказание помощи при передозировке ЦА?

Главное внимание уделяют поддержанию проходимости дыхательных путей, обеспечению нормального газообмена и адекватной работы системы кровообращения, поскольку состояние таких пациентов может ухудшиться очень быстро. Сразу же после поступления больного ему устанавливают в/в катетер и начинают мониторировать сердечную деятельность. Чтобы выявить, нет ли удлинения комплекса QRS и смещения электрической оси сердца вправо, снимают ЭКГ в 12 отведениях. Иногда целесообразно сделать скрининговый анализ мочи и сыворотки крови для возможного обнаружения других принятых препаратов. После стабилизации состояния больного и завершения первичного обследования ему промывают желудок с использованием активированного угля. Данная процедура выполняется в том случае, когда с момента отравления прошло не более 1 ч. Если есть сомнения относительно проходимости дыхательных путей, то перед промыванием желудка пациента нужно интубировать. Противопоказано применение сиропа ипекакуаны (противорвотное средство). Известно, что промывание кишечника не влияет существенным образом на исход интоксикации[1].

[1] По меньшей мере спорно суждение авторов о неэффективности промывания кишечника при отравлениях циклическими антидепрессантами. По нашим данным, в поздние сроки после любого лекарственного отравления (3—5 ч) в тонком кишечнике при его зондировании всегда находится токсикант в гораздо более высокой концентрации, чем в крови. Поэтому ликвидация этого депо при помощи лаважа, особенно у пожилых больных, может стать основным способом экстренной детоксикации, возможным для проведения даже в условиях развития сердечно-сосудистой недостаточности (шок, коллапс).

8. Что нужно предпринять, если длительность комплекса QRS по данным ЭКГ превышает 100 мс?

При передозировке ЦА ширину комплекса QRS можно считать нормальной, если она составляет не более 100 мс, хотя примерно у 20 % людей в норме она равна 100—120 мс. При увеличенной продолжительности комплекса QRS требуется назначить бикарбонат натрия. Точный механизм положительного действия бикарбоната натрия неизвестен, но предполагается, что он обусловлен натриевой нагрузкой и ощелачиванием мочи. Как и хинидин, ЦА блокируют натриевые каналы миокарда, поэтому считается, что нагрузка натрием — это эффективное средство борьбы с расширением комплекса QRS и профилактики возникновения аритмий. Установлено, что при увеличении щелочности сыворотки крови усиливается связывание ЦА белками плазмы, за счет чего количество свободного активного лекарства уменьшается. Более того, известно, что при ацидозе возрастает сердечная возбудимость.

9. Как лечить больного, у которого на ЭКГ есть признаки аритмии, но нет расширения комплекса QRS?

Аритмическое средство выбора при передозировке ЦА — бикарбонат натрия. Расширение комплекса QRS считается ранним признаком отсроченных фатальных аритмий — желудочковой и наджелудочковой тахикардий, атриовентрикулярной диссоциации. Поэтому пациенту, у которого наблюдается тахикардия с расширением комплекса QRS, необходимо в первую очередь ввести бикарбонат натрия. Антиаритмические препараты классов IA и 1C противопоказаны, поскольку они потенцируют блокаду натриевых каналов. В качестве вспомогательного средства назначают лидокаин, но только как препарат второго ряда при устойчивых аритмиях.

10. Как вводить бикарбонат натрия?

Рекомендации противоречивы, даже когда они касаются способа инфузии. Широко практикуется введение 1-2 мЭкв в/в болюсом до уменьшения ширины комплекса QRS и достижения величины pH артериальной крови 7,50-7,55. Некоторые врачи традиционно после первичной болюсной терапии добавляют во вводимый в/в 1 л раствора 5 % глюкозы 150 мЭкв бикарбоната натрия (3 ампулы по 50 мЭкв). Раствор инфузируют со скоростью 150-200 мл/ч в течение 4-6 ч. Однако более целесообразно вводить отдельно содержимое одной ампулы бикарбоната натрия, поскольку при ощелачивании также возрастает сердечная возбудимость. Процесс ощелачивания с целью повышения связывания ЦА с белками крови можно ускорить гипервентиляцией интубированного больного.

11. Как устранять судороги при передозировке ЦА?

Обусловленная судорогами гипоксия вызывает развитие ацидоза, поэтому продолжительные судороги необходимо незамедлительно устранить, ибо при них увеличивается токсическое действие препаратов на сердце. Наиболее эффективны для этого бензодиазепины — диазепам или лоразепам. Если судороги устойчивы к бензодиазепинам, то применяют фенобарбитал.

12. При передозировке ЦА возникают признаки, во многом напоминающие таковые при отравлении антихолинергическими ядами. Можно ли использовать в качестве антидота физостигмин?

Физостигмин — это обратимый ингибитор холинэстеразы. Он очень быстро устраняет галлюцинации и изменения психического статуса, обусловленные действием «чистых» антихолинергических ядов. Ранее препарат входил в состав литического коктейля, который назначали на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи.

Однако у пациентов, антихолинергическая симптоматика которых вызвана действием ЦА, физостигмин усиливает судорожную активность и повышает вероятность развития асистолии. В настоящее время его не применяют для лечения интоксикаций циклическими антидепрессантами. Физостигмин считается эффективным антидотом при правильном использовании для купирования антихолинергического синдрома, причиной которого послужило потребление других препаратов, но не ЦА[1]. Однако врач должен быть абсолютно убежден, что пациент одновременно не принимал ЦА.

13. Назовите торговое название физостигмина.

Антилирий (*Antilirium*).

14. Нужно ли при лечении ориентироваться на величину содержания ЦА в сыворотке крови?

Высокой корреляции между концентрацией ЦА в сыворотке и тяжестью интоксикации нет. Однако, поскольку и другие лекарственные препараты способны увеличивать продолжительность комплекса QRS, обнаружение ЦА в сыворотке крови позволяет подтвердить факт отравления именно этими препаратами.

15. Когда можно выписывать пациента, получавшего лечение или наблюдавшегося по поводу передозировки ЦА, не опасаясь за его состояние?

Тяжелая симптоматика обычно наблюдается вскоре после отравления ЦА. Большинство летальных исходов отмечается в первые 2 ч после отравления, а основные признаки интоксикации появляются в течение 6 ч. Поэтому большинство пациентов, принявших ЦА, могут быть выписаны из отделения неотложной помощи через 6 ч мониторинга их сердечной деятельности. Важно помнить, что в дальнейшем они нуждаются в осмотре и наблюдении психиатром. Небезынтересен тот факт, что «правило 6 часов» четко соблюдается только при лечении отравлений ЦА. При интоксикации другими химическими соединениями период наблюдения увеличивают, хотя достоверного обоснования этому нет.

[1] Вместо физостигмина, обладающего сильной антихолинэстеразной активностью, может быть рекомендован препарат Нивалин (см. прим, к стр. 69). Это единственный препарат галантамина, полученный из растительного сырья, имеющий минимальный риск развития побочных эффектов при постепенном увеличении дозы, абсолютно безопасный и поэтому разрешенный для использования у детей от года. Нивалин является препаратом с низкой токсичностью, чем обусловлен его более широкий в сравнении с другими обратимыми ингибиторами ацетилхолинэстеразы терапевтический индекс. Рекомендуемая дозировка составляет 1-2 мл 0,25% раствора одномоментно.

Литература

Boehnert M., Lovejoy E M. Value of QRS duration versus serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants// N. Engl. J. Med., 1985; 313: 474-479.

Crone O. Poisoning due to tricyclic antidepressant overdosage. Clinical presentation and treatment//Med. Toxicol., 1986; 1: 261-288.

Ellison D. W., Pentel P. R. Clinical features and consequences of seizures due to cyclic antidepressant overdose//Am. J. Emerg. Med., 1989; 7: 5.

Foulke G. E. Identification of toxicity risk early after antidepressant overdose//Am. J. Emerg. Med., 1995; 13: 123-126.

Liebelt E. I., Francis P. D., Woolf A. D. ECG lead AVR versus QRS interval in predicting seizures and arrhythmias in acute tricyclic antidepressant toxicity//Ann. Emerg. Med., 1995; 26: 195-205.

McCabe J. L., Cobaugh D. J., Menegazzi J. J., Fata J. Experimental tricyclic antidepressant toxicity. A randomized, controlled comparison of hypertonic saline solution, sodium bicarbonate, and hyperventilation//Ann. Emerg. Med., 1998; 32: 329-333.

Rosenstein D. L., Nelson J. C., Jacobs S. C. Seizures associated with antidepressants. A review//J. Clin. Psychiatry, 1993; 54: 289-299.

Pimentel L., Trommer L. Cyclic antidepressant overdoses//Emerg. Med. Clin. North Am., 1994; 12: 533-549.

ГЛАВА 22. СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

Evan L. Kahn, M. D., Mark B. Мусук, M. O. [1 2 3]

1. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗ) считаются довольно безопасными средствами. Если это действительно так, почему же мы посвятили этим препаратам целую главу?

Современные СИОЗ серотонина — это безопасные препараты, созданные в связи с большим числом случаев возникновения неблагоприятных эффектов, вызванных применением трициклических антидепрессантов (ТЦА известны также как циклические антидепрессанты первого поколения). Широта терапевтического действия («окно безопасности») СИОЗ серотонина настолько велика, что, по мнению некоторых врачей, наибольший риск, связанный с этими препаратами, обусловлен их *неиспользованием* у психически больных или находящихся в состоянии депрессии людей. За период с 1987 по 1996 г. зарегистрировано только 16 случаев передозировки СИОЗ серотонина, закончившихся летально (за тот же период погибли 100-150 человек от передозировки ТЦА). Но, естественно, СИОЗ серотонина не относятся к абсолютно безопасным препаратам, особенно если учесть лавинообразное нарастание количества пациентов, принимающих их. Эти лекарства дают потенциально летальные осложнения, развивающиеся при передозировке, а также при приеме с другими фармакологическими агентами. К обследованию и лечению пациентов с передозировкой СИОЗ серотонина нельзя относиться поверхностно.

2. Опишите механизм антидепрессивного действия СИОЗ серотонина.

Эффект всех препаратов данной группы объясняется их назначением: они тормозят пресинаптический обратный захват (*reuptake*) серотонина в нейронах. Считается, что депрессивные состояния возникают вследствие относительного дефицита нейротрансмиттеров, а серотонин относится к категории важнейших из них. В отличие от ТЦА СИОЗ серотонина имеют весьма избирательную активность и действуют очень слабо (практически незаметно) на рецепторные поля других нейротрансмиттеров. Тразолон и нефазодон являются антагонистами а-адренорецепторов, венлафаксин тормозит обратный захват норадреналина и дофамина, а бупропион блокирует дофаминергические рецепторы.

3. Какова общая картина передозировки СИОЗ серотонина?

В большинстве случаев даже прием нескольких дневных доз редко сопровождается возникновением какой-либо симптоматики. Брадикардия — распространенный при-

знак при применении препаратов в терапевтических или чуть превышающих их дозах. При однократном приеме препарата в количестве 50 и более дневных доз наблюдаются тошнота, рвота, сонливость, тремор, головокружение и угнетение ЦНС. Однократный прием препарата в дозе, превышающей 150 рекомендуемых дневных доз, обычно приводит к гибели человека. Исследования на животных и отдельные наблюдения на человеке позволили заключить, что судороги при отравлении СИОЗ серотонина возникают чаще, чем было принято думать, хотя их частота все-таки весьма невелика. Установлено, что в подавляющем числе случаев гибели от СИОЗ серотонина пациенты принимали и другие препараты.

4. Как оказывать помощь при передозировке СИОЗ серотонина?

Лечение в основном поддерживающее, но особое внимание уделяют обеспечению проходимости дыхательных путей, функции дыхания и сердечно-сосудистой деятельности. При остром отравлении однократно вводят перорально активированный уголь. Передозировка СИОЗ серотонина редко завершается смертью, тем не менее рекомендуется определять концентрацию препарата в крови и моче, регистрировать ЭКГ для исключения наличия в организме более токсичного лекарственного средства.

5. Что такое серотониновый синдром?

Серотониновый синдром (известный также как серотониновый поведенческий синдром или синдром гиперактивности) — это реакция, наблюдающаяся, как правило, при действии нескольких препаратов, повышающих посредством различных механизмов пресинаптическую концентрацию серотонина. При передозировке какого-то одного препарата он возникает крайне редко (см. таблицу). Выявленный еще в 1950-х гг. в опытах на животных и идентифицированный в 1960-х гг. у людей, принимавших ингибиторы МАО вместе с СИОЗ серотонина, данный синдром получил свое название только в 1982 г. Для него характерна триада признаков в виде изменений когнитивных функций, нарушений вегетативной и нервно-мышечной систем при употреблении препаратов, повышающих содержание серотонина в синапсе. В типичных случаях синдром развивается в течение 24 ч после увеличения дозы длительно принимаемого препарата ил pi добавления в схему лечения другого средства (действующего на метаболизм нейротрансмиттеров). Клинические проявления синдрома — нарушение сознания, возбуждение, дезориентация, тремор, тошнота, рвота, слабая дрожь, миоьслонические подергивания, потливость, атаксия, гиперрефлексия, бред, угнетение сознания, мидриаз, гипертермия и нестабильность кровяного давления. Общепринятые критерии диагностики данного синдрома до сего дня все еще не разработаны, но многие специалисты полагают, что если пациент лечится серотонинергическими средствами и у него имеют место изменения психического статуса, вегетативная лабильность и нервно-мышечные нарушения, то диагноз «Серотониновый синдром» правомочен.

Лекарственные препараты, изменяющие содержание серотонина

ЭФФЕКТ	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
Тормозят разрушение серотонина	Ингибиторы МАО, кокаин
Томозят обратный захват серотонина	СИОЗ серотонина, меперидин, декстрометорфан
Способствуют выделению серотонина	МДМА * («экстази»)

* МДМА — метилендиоксиметамфетамин.

6. Как правильно лечить пациента с признаками серотонинового синдрома?

Основные направления — поддерживающая терапия, диагностирование синдрома, прекращение приема препарата, который вызвал симптоматику. При острой передозировке целесообразно дать внутрь активированный уголь. При наличии гипертермии и ригидности мышц начинать нужно с введения бензодиазепинов, поскольку в случае серотонинового синдрома гипертермия — признак плохого прогноза. В некоторых еще разрабатываемых схемах лечения используют ципрогептадин, митизергид и пропранолол. Ципрогептадин, как антигистаминный препарат, хорошо тормозящий серотонинергическую активность, считается самым перспективным средством ускорения клинического выздоровления. Но даже при проведении только поддерживающей терапии симптоматика обычно исчезает в течение 24 ч.

7. Чем серотониновый синдром отличается от злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС)?

Клинические проявления обоих синдромов во многом схожи, но серотониновый возникает из-за избытка серотонина, а ЗНС — недостатка дофамина. Некоторые авторы полагают, что эти синдромы — две клинические составляющие одного патофизиологического процесса, поскольку избыток серотонина может вызвать недостаток дофамина, а агонисты дофамина способствуют значительному пресинаптическому высвобождению серотонина. Но, в отличие от серотонинового синдрома, ЗНС практически всегда сопровождается развитием гипертермии и длится несколько дней. Важно то, что лечение от того и другого синдрома включает быстрое их распознавание, прекращение приема больным провоцирующего препарата и поддерживающую терапию, т. е. практически одинаковое.

8. Какие другие атипичные эффекты наблюдались при приеме СИОЗ серотонина?

Рецепторы к серотонину обнаружены не только в нейронах, они есть и в тромбоцитах. Согласно результатам нескольких исследований у людей, принимавших СИОЗ серотонина, отмечается повышение частоты развития кровотечений. Точный механизм этого явления не ясен, но предполагается, что имеет место торможение процесса выделения оксида азота тромбоцитами или возникновение агонизма с серотонином на уровне рецепторов тромбоцитов. Периодически сообщается о случаях формирования синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона у пациентов, длительно принимавших СИОЗ серотонина. Кроме того, при избытке серотонина возникает дефицит дофамина, опубликованы также сведения о развитии паркинсонизма у пациентов, ранее лечившихся СИОЗ серотонина.

9. Какое лекарственное растение обладает свойствами СИОЗ серотонина?

Зверобой.

Литература

Barbey J. T., Roose S. P. SSRI safety in overdose//J. Clin. Psychiatry, 1998; 59: 42-48.

DiRocco A., Brannan T., Prikhojan A., Yahr M. D. Sertraline-induced parkinsonism. A care report and an in vivo study of the effect of sertraline on dopamine metabolism//J. Neurol. Transm., 1998; 105: 247-251.

Friel P. N., Logan B. K., Fligier C. L. Three fatal drug overdoses involving bupropion//J. Anal. Toxicol., 1993; 17: 436-438.

Graudins A., Stearman A., Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine// J. Emerg. Med., 1998; 16: 615-619.

Martin T. G. Serotonin syndrome//Ann. Emerg. Med., 1996; 28: 520-526.

Pentel P. R., Keyler D. E., Haddad L. M. Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. In: Haddad L. M., Shannon M. W., Winchester J. F. (eds): Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1998, pp. 447-451.

Settle E. C. Antidepressant drugs. Disturbing and potentially dangerous adverse effects// J. Clin. Psychiatry, 1998; 59: 25-30.

Stoner S. C., Marken P. A., Watson W. A. et al. Antidepressant overdoses and resultant emergency department services. The impact of SSRIs//Psychopharmacol. Bull., 1997; 33: 667-670.

Stork C. Selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds): Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998, pp. 935-942.

ГЛАВА 23. НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

John Alexis, M. D., Anthony Burda, R. Ph. [1]

1. Что такое нейролептические средства?

Термином *нейролептики* заменили *большие транквилизаторы* и *антипсихотические средства*, которые часто использовали для лечения разнообразных психических расстройств и состояний, характеризовавшихся возбуждением. Ранее нейролептиками называли все лекарственные препараты, антипсихотические свойства которых сопровождались экстрапирамидными расстройствами (ригидность, тремор, брадикинезия и акатизия). Более современные «атипичные» нейролептики лишены пропаркинсонических свойств.

2. Какое лекарство было впервые применено в 1950-х гг. для лечения двигательного возбуждения при психических расстройствах?

Прометазин.

3. Как классифицируют нейролептические средства? Назовите несколько препаратов из каждого класса.

Со времени синтеза хлорпромазина и прометазина в 1950-х гг. удалось создать и внедрить в медицинскую и ветеринарную практику несколько десятков препаратов. Их разделяют на группы в зависимости от химической структуры. Внутри каждой группы препараты отличаются по фармакологической мощности и спектру побочных эффектов (выраженность седативного и антихолинергического действия, неблагоприятные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, появление экстрапирамидной симптоматики при их применении).

Некоторые нейролептические средства

КЛАСС НЕЙРОЛЕПТИКОВ	ПРЕПАРАТ	ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ
Фенотиазины		
Алифатические	Хлорпромазин	Торазин
	Прометазин	Фенерган
Пиперазины	Трифторперазин	Стелазин
	Прохлорперазин	Компазин
	Перфеназин	Трилафон
	флуфеназин	Проликсин
Пиперидины	Тиоридазин	Мелларил
	Мезоридазин	Серентил
Тиоксантены	Тиотиксен	Наван
Бутирофеноны	Дроперидол	Инапсин
	Галоперидол	Галдол
Индолы	Молиндол	Мобан
Дибензоксазепины	Локсапин	Локситан
Дифенилбутилпиперидины	Пимозид	Орап
Дибензодиазепины	Клозапин	Клозарил
	Оланзапин	Зипрекса
Бензизоксазолы	Рисперидон	Риспердал
Дибензотиазепины	Кветиапин	Сероквел

4. Когда применяют нейролептики?

Нейролептики известны как эффективные антипсихотические препараты, устраняющие или уменьшающие выраженность галлюцинаций, бреда и возбуждения. Многие из них обладают противорвотным действием (прохлорперазин) и назначаются для купирования тошноты, рвоты и дискомфорта, возникающего при поездках в транспорте (укачивание). У некоторых препаратов отмечается антагонизм к Нгрецепторам (прометазин), что позволяет их использовать как антигистаминные средства. Дроперидол применяется для индукции анестезии. Нейролептики входят в состав многих комплексных лекарств для приема внутрь и парентерального введения.

5. Каковы наиболее значимые токсические эффекты нейролептических средств?

- При передозировке они *угнетают ЦНС.*
- Возможно возникновение экстрапирамидных расстройств, в частности *острых дистонических реакций.*
- За счет снижения судорожного порога провоцируется развитие *судорог.*
- Иногда наблюдаются признаки и симптоматика *антимускаринового-антигистаминного действия* (тахикардия, сухость слизистых оболочек, снижение моторики кишечника).
- Блокада периферических $а_г$рецепторов может сопровождаться *гипотензией.*
- Хинидиноподобное действие на сердце приводит к возникновению различных *электрокардиографических нарушений и сердечных аритмий.*
- Нарушения терморегуляции проявляются *гипо-* или *гипертермией.*

6. Расскажите о гипотензии, развивающейся при приеме нейролептиков.

Индуцированная нейролептиками гипотензия обусловлена блокадой периферических а-рецепторов. Лечение заключается во в/в введении жидкостей и вазопрессорных средств. Чистые а-агонисты (норадреналин и фенилэфрин) более эффективно устраняют гипотензию, нежели смешанные а-, ß-адренергические препараты, потому что неконтролируемая ß-стимуляция может вызвать расширение сосудов, которое только утяжелит гипотензию.

7. Как лечить сердечные аритмии, обусловленные приемом нейролептиков?

Смертельные исходы при передозировке нейролептиков отмечаются редко, однако сердечные аритмии, вызванные этими препаратами, могут стать фатальными. Вследствие хинидиноподобного действия нарушается сердечная проводимость с развитием блокады сердца, расширением комплекса QRS, удлинением интервала QT. Чаще желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков наблюдаются при передозировке фенотиазинов пиперидинового ряда. Аритмии опасны для жизни и трудно поддаются лечению. При желудочковых аритмиях используют лидокаин, фибрилляцию желудочков устраняют с помощью кардиоверсии. При веретенообразной желудочковой тахикардии (torsades de pointes) в/в вводят хлористый магний, изопротеренол или устанавливают пейсмекер на предсердия, одновременно корригируя электролитные нарушения. Как и в случае передозировки трициклических антидепрессантов, расширение комплекса QRS можно лечить бикарбонатом натрия. Не рекомендуется назначать антиаритмические препараты класса IA — хинидин, прокаинамид, дизопирамид, поскольку они усиливают нарушения проводимости. Бретилий не показан из-за его способности блокировать а-рецепторы, что в результате утяжеляет гипотензию.

8. При наличии каких факторов повышается смертность при острых передозировках нейролептиков?

Напомним, что при острой передозировке нейролептиков редко наблюдается летальный исход, и он, как правило, обусловлен действием другого одновременно принятого препарата. Именно поэтому больные с шизоаффективными расстройствами, которые лечатся нейролептиками и антидепрессантами, имеют повышенный риск гибели при совершении попытки самоубийства данными лекарственными средствами. Чаще случаи смерти регистрируются при передозировке тиоридазина и мезоридазина по причине их более выраженного проаритмогенного эффекта.

9. Больной шизофренией доставлен в отделение неотложной помощи через 1 ч после того, как принял неизвестное количество галоперидола. Необходимо ли пациенту сделать промывание желудка?

Угнетение ЦНС, дистонические реакции и судороги повышают риск возникновения аспирации при промывании желудка. Сироп ипекакуаны также не рекомендуется. Предпочтительно выполнить промывание желудка через назогастральный зонд в течение первого часа после отравления, при условии, что количество принятого лекарства очень велико[1]. В зависимости от состояния больного в суспензию с активированным углем добавляют слабительное. Некоторые препараты фенотиазинового ряда визуализируются при рентгенологическом обследовании на уровне «почки-мочеточники-мочевой пузырь» в ранние сроки после их приема.

10. Назовите поддерживающие мероприятия при передозировке нейролептиков.

Пациентам с признаками сильного угнетения ЦНС и дыхания требуется обеспечить хорошую проходимость дыхательных путей и вентиляционную поддержку. При появлении судорог им назначают антиконвульсанты — бензодиазепины или фенобарбитал. При наличии антихолинергической симптоматики физостигмин вводить нельзя. Применение экстракорпоральных методов детоксикации — гемодиализа

[1] При промывании желудка из-за возможной аспирации назогастральный зонд более опасен, чем обычный желудочный зонд.

и гемоперфузии — нецелесообразно, поскольку у нейролептических препаратов большой объем распределения и они хорошо связываются с белками плазмы крови[1]. При использовании данных методов детоксикации из организма элиминируется весьма незначительное количество лекарственного средства.

11. Какие наиболее распространенные экстрапирамидные симптомы (ЭПС) наблюдаются при приеме нейролептиков?

Нейролептики — это антагонисты дофаминовых рецепторов. Если антидофаминергическая активность превышает антихолинергическую, развивается дистония. Чем меньше антихолинергических свойств у препарата, тем больше вероятность возникновения ЭПС, поэтому чаще всего ЭПС наблюдаются при лечении пиперазинами, фенотиазинами и бутерофенонами. Ниже дано краткое описание некоторых ЭПС.

Дистонические реакции включают окулогирный криз (невозможность посмотреть вверх), кривошею, ретроколлис (переразгибание шеи), сколиоз, спазм мускулатуры передней брюшной стенки. В 95 % случаев острая дистония возникает в течение первых четырех дней после начала лечения или увеличения дозы препарата. При приеме нейролептиков она развивается, как правило, в течение 60 дней. К факторам риска ее формирования относятся молодой возраст, мужской пол, потребление кокаина и случавшиеся ранее приступы заболевания.

Акатизия проявляется постоянным стремлением к движениям, неспособностью сидеть неподвижно и мышечным дискомфортом. Данное состояние отмечается преимущественно у пожилых пациентов в первые 5-60 дней от начала лечения. При снижении дозы препарата частота возникновения акатизии уменьшается.

Паркинсонизм (акинезия) характеризуется замедленными движениями (брадикинезия), шаркающей походкой, тремором в покое, маскообразным лицом и периорбитальным тремором. Это заболевание поражает до 72 % чувствительных к нейролептикам больных, и выраженность его проявлений снижается при уменьшении дозы препарата.

12. Каковы оптимальные способы устранения побочной экстрапирамидной симптоматики?

Во-первых, не паниковать! Дистонии могут быть опасны, но редко становятся причиной гибели больного. Обычные средства лечения — антихолинергические препараты и бензодиазепины. Последние особенно эффективны при назначении у больных с гипертермией. Для устранения острых дистонических реакций потребуется несколько дней лечения. Лекарственные средства при этом вводят в/м, а при возникновении стридора — в/в. Для предотвращения развития ЭПС можно использовать антихолинергические препараты.

ПРЕПАРАТ	ДОЗА
Дифенгидрамин (Бенадрил)	50-100 мг или 1-2 мг/кг
Бензотропина мезилат (Когентин)	1-2 мг в/м
Тригексифенидил (Артан)	1-3 мг в/в или в/м
Диазепам (Валиум)	5-10 мг в/в или в/м

13. Что такое поздняя (тардивная) дискинезия? Чем она отличается от других ЭПС?

Поздняя дискинезия представляет для пациентов (и врачей) гораздо более серьезную проблему, чем другие ЭПС. Отсроченные нарушения (поздняя дискинезия

[1] Даже небольшие количества удаляемого из крови токсиканта при гемосорбции имеют большое значение для прогноза отравления, поскольку это снижает биодоступность препарата, т.е. концентрацию на рецепторах токсичности и белках.

и поздняя дистония) формируются на фоне многолетнего лечения нейролептиками и часто необратимы. Обычные симптомы — непроизвольные повторяющиеся подергивания лица, движения языка и губ. Хореоатетозные движения конечностей более характерны для тардивной дистонии.

Эти патологические состояния нередко рассматриваются как сходные заболевания, но у них различная эпидемиология. Дискинезия чаще поражает пожилых женщин, тогда как дистония — молодых мужчин. Считается, что при длительном приеме нейролептиков увеличивается количество дофаминовых рецепторов в стриатуме (up-регуляция), поэтому тардивная дискинезия возникает при отмене лекарственного препарата и увеличении дофаминергической активности.

14. Как лечить тардивную дискинезию?

Четкой схемы лечения тардивной дистонии или дискинезии нет. При появлении дискинезии необходимо в первую очередь выяснить, действительно ли пациент нуждается в лечении нейролептиками. Если нет, то ему назначают клозапин или другие атипичные нейролептики. Если симптомы дистонии сохраняются, то в схему лечения включают инъекции ботулинического токсина. Когда клозапин и ботулинический токсин не помогают, в качестве альтернативных средств применяют тетрабеназин и резерпин. Кроме того, установлено, что определенным терапевтическим эффектом обладает витамин Е. В нескольких исследованиях (в четырех на сегодняшний день) обнаружено положительное влияние на состояние больных электросудорожной терапии. Используют также и другие препараты — замещенный сульпирид бензамида, тиаприд (tiapride) и ремоксиприд, однако в США они не разрешены к применению. Об эффективности блокаторов кальциевых каналов в этих случаях данных нет.

15. В отделение неотложной помощи поступил мужчина в заторможенном состоянии, с судорогами и температурой тела 40,5 °С. Известно, что он страдает шизофренией и лечится фторфеназином.

Дифференциальный диагноз должен включать в себя менингит, поражение ЦНС, отравление антихолинергическими средствами. Нейролептический злокачественный синдром (НЗС) — редкое, но потенциально смертельное осложнение терапии нейролептиками. Впервые его описали в I960 г. Делей и Лемперьер. Для данного синдрома характерны развитие «свинцовой» мышечной ригидности, тяжелой гипертермии, изменение психического статуса (летаргия, заторможенность), нестабильность вегетативной нервной системы — профузный пот, колебания сердечного ритма и кровяного давления. Все это может приводить к акинезии, хореоатетозу, тремору и генерализованным судорогам. В крови увеличивается активность КФК, печеночных ферментов и содержание лейкоцитов.

НЗС — это идиосинкратическая реакция, отмечающаяся приблизительно у 2 % пациентов, принимающих нейролептики. Она считается чрезвычайно сильной экстрапирамидной реакцией, вызванной избыточной блокадой дофаминовых рецепторов. Данная реакция наблюдается и при лечении другими блокаторами дофаминовых рецепторов, например метоклопрамидом, при резкой отмене агонистов дофаминовых рецепторов, таких как бромокриптин и /-допа, а также при длительном применении лития. НЗС возникает также после быстрого повышения дозы нейролептика или отмены антихолинергических препаратов.

16. Как лечить НЗС?

Лихорадка при НЗС часто устойчива к действию антипиретиков, поэтому обязательно нужно начать быстро охлаждать больного с помощью увлажняющих вентиляторов или размещения на теле мешочков со льдом в зонах расположения крупных кровеносных сосудов. При выраженной мышечной ригидности вводят миорелаксанты и бензодиазепины. Установлено, что использование бромокриптина и дантролена натрия сокращает продолжительность НЗС. Бромокриптин, антагонист дофамина, показан по 5 мг внутрь 3 раза в день. Дантролен натрия снижает мышечную ригидность за счет действия на саркоплазматический ретикулум и блокирования процесса высвобождения кальция. Его назначают в дозах от 2,5 до 10 мг/кг в/в, а затем в поддерживающей дозе 2,5 мг/кг каждые 6 ч. Применения антихолинергических препаратов нужно избегать. Проявления НЗС сохраняются до 10 дней, поэтому нейролептические препараты необходимо отменить не меньше чем на две недели. Сообщалось о положительном эффекте при НЗС электросудорожной терапии. Если в дальнейшем больному требуется продолжить лечение нейролептиками, то надо использовать препарат с меньшим количеством экстрапирамидных эффектов, например атипичный нейролептик клозапин.

17. Что такое новые «атипичные нейролептики»? Чем они отличаются от препаратов первого поколения, например фенотиазинов?

В последние годы особую популярность завоевали несколько новых препаратов — клозапин, оланзапин, рисперидон и кветиапин. Ряд препаратов находится на стадии изучения — сертиндол, зипразидон и ремоксиприд. Основное преимущество перечисленных средств состоит в том, что они обладают антипсихотическим эффектом, но при их приеме редко развиваются ЭПС. При применении клозапина могут исчезать проявления тардивной дискинезии. Предполагается, что препараты этой группы избирательно действуют на 5НТ- и дофаминовые $Э_2$-рецепторы мезолибической зоны, а не стриатума, как традиционные нейролептики.

При передозировке *клозапина* возможны угнетение сознания или возникновение комы с тяжелым подавлением дыхательной функции, антихолинергической симптоматикой, тахикардией и аритмией, гипотензией, судорогами и НЗС. В крови обнаруживаются нейтропения и агранулоцитоз, которые считаются признаками идиосинкратических реакций на терапевтическую дозу и наблюдаются также при передозировке.

Оланзапин и *кветиапин* имеют химическое строение, близкое с клозапином, однако в отличие от него они не оказывают токсического действия на костный мозг. При передозировке этих препаратов наблюдаются угнетение ЦНС, тахикардия, гипотензия, ЭКГ-изменения, ЭПС, судороги и увеличение активности печеночных ферментов. При лечении оланзапином могут отмечаться антихолинергические эффекты, а кветиапином — НЗС.

Передозировка*рисперидона* сопровождается умеренным угнетением ЦНС, гипотензией или гипертензией, тахикардией, ажитацией, электролитными нарушениями — гипонатриемией или гипокалиемией, нарушением сердечной проводимости, ЭПС и НЗС.

Литература

Baldessarini R. J. Drugs and treatment of psychiatric disordes. In: Hardman J. G., Limbird L. E., Molinoff P. B. et al. (eds). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp. 399-420.

Buckley R, Hutchinson M. Neuroleptic malignant syndrome//J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1995; 58: 271-273.

Dawkins K., Lieberman J. A., Lebowitz B. D., Hsiao J. K. Antipsychotics. Past and future. National Institute of Mental Health Division of Serviced and Intervention Research Workshop, July 14, 1998//Schizophr. Bull., 1999; 25: 395-405.

Gupta S., Mosnik D., Black D. W. et al. Tardive dyskinesia. Review of treatments past, present, and future//Ann. Clin. Psychiatry, 1999; 11: 257-265.

Lewin N. A. Neuroleptic agents. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds). Goldfrank's Toxicological Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998; pp. 943-953.

Littrell K. H., Johnson C. G., Littrell S., Peabody C. D. Marked reductoin of tardive dyskinesia with olanzapine//Arch. Gen. Psychiatry, 1998; 55: 279-280.

Meitzer H. Y., McGurk S. R. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia//Schizophr. Bull., 1999; 25: 233-255.

Raja M. Managing antipsychotic-induced acute and tardive dystonia//Drug. Safety, 1998; 19: 57-72.

Toll L. L, Hulbut K. M. (eds). Poisondex System. Engelwood, CO, Micromedex, 2000.

Van Harten P. N., Hoek H., Kahn R. S. Acute dystonia induced by drug treatment//Br. Med. J., 1999; 319: 623-626.

ГЛАВА 24. ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

Paul Böiger; M. D., Andrea G. Carlson, M. D. [1]

1. Каков механизм действия ингибиторов МАО?

Моноаминоксидаза (МАО) — это внутриклеточный фермент, который разрушает моноамины, имеющиеся в организме человека и поступающие извне. При его ингибиции в окончаниях симпатических нервов повышаются концентрации норадреналина, адреналина, дофамина и серотонина. Именно этим возрастанием содержания катехоламинов объясняется антидепрессивный эффект ингибиторов МАО (ИМАО).

Ингибиторы МАО тормозят активность ферментов, локализованных как в ЦНС, так и на периферии. Существует два подтипа МАО: МАО-А обнаруживается в печени и ЖКТ, а МАО-В — в ЦНС и тромбоцитах. Определенные ингибиторы тормозят один тип МАО, для каждого подтипа фермента существует свой субстрат. Ингибиторы МАО способны снижать активность многих других ферментов, в частности содержащих в качестве кофермента витамин B_6.

ИМАО обладают амфетаминоподобной активностью, поскольку структурно они схожи с амфетаминами. Некоторые ИМАО метаболизируются с образованием амфетамина и метамфетамина.

2. Какой препарат стали применять в психиатрии в 1957 г. в качестве «психического энергизатора^?

Ипрониазид был впервые предложен для лечения туберкулеза. Пациенты, принимавшие его, отмечали значительное улучшение настроения. На специально сделанных многочисленных фотографиях тех лет больные пляшут в коридорах стационаров

по поводу «выздоровления» от туберкулеза. В действительности же у них имели место проявления побочного возбуждающего эффекта ипрониазида. В дальнейшем установлено, что ипрониазид тормозит активность МАО и устраняет депрессивное действие резерпина. К сожалению, наличие других неблагоприятных побочных эффектов у ипрониазида потребовало его замены на изониазид, который очень слабо влияет на активность МАО.

3. Какие ингибиторы МАО разрешены к применению в США?

ИМАО	ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ	ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ	ИНГИБИРУЕМЫЙ ПОДТИП МАО
Фенелзина сульфат	Нардил	Лечение депрессии	Необратимый ингибитор МАО-А и МАО-В
Транилципромина сульфат	Парнат	Лечение депрессии	Необратимый ингибитор МАО-А и МАО-В
Прокарбазин	Матулан	Противоопухолевый препарат при болезни Ходжкина	Необратимый ингибитор МАО-А и МАО-В
Селеджилин	Элдеприл	Лечение паркинсонизма	Необратимый ингибитор МАО-В

За пределами США используют в том числе и другие обратимые и необратимые ИМАО.

4. Каковы клинические проявления передозировки ИМАО?

Симптоматика при передозировке ИМАО обусловлена повышением активности симпатической нервной системы, вызванным увеличением концентрации катехоламинов в нервных окончаниях в ЦНС. Симптомы развиваются отсроченно, поэтому у людей, принявших даже большие дозы препаратов, первоначально признаки отравления порой отсутствуют.

Клиническая картина включает головную боль, возбуждение, гипертензию, тахикардию, тахипноэ, покраснение кожи, потливость, мышечную ригидность, миоклонические подергивания, судороги, кому, мидриаз и нистагм. При тяжелых отравлениях могут развиться гипотензия, брадикардия и асистолия. Это происходит преимущественно из-за снижения количества нейротрансмиттеров, необходимых для передачи нервных импульсов. Поздние проявления интоксикации — отек легких, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, рабдомиолиз и миоглобинурическая почечная недостаточность.

5. Расскажите о лечении при передозировке ИМАО.

Начинают со стандартного обследования больного, как и при любом другом отравлении, обращая особое внимание на состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

В первую очередь устраняют нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС). Тяжелую гипертензию купируют в/в быстрым введением нитропруссида. Отметим, что вслед за гипертензией может развиться выраженная гипотензия, поэтому назначения гипотензивных препаратов длительного действия нужно избегать. Не рекомендуется использовать ß-блокаторы из-за возможной неконтролируемой а-стимуляции. Рефлекторную брадикардию нельзя лечить ваголитиками, например атропином, поскольку они способны усилить гипертензию. При сочетании брадикардии с гипотензией иногда требуется временная установка пейсмекера.

Гипотензию лучше устранять в/в инфузией жидкостей. При устойчивой гипотензии назначают вазопрессорные препараты — норадреналин и адреналин.

При аритмиях помощь оказывают по расширенному алгоритму поддержки сердечной деятельности, за исключением применения бретилия, который облегчает высвобождение эндогенных катехоламинов и, соответственно, утяжеляет гипертензию.

Судороги, ригидность мышц и двигательное возбуждение купируют бензодиазепинами. В ряде случаев требуется выполнить пассивное охлаждение больного с помощью увлажняющих вентиляторов для предотвращения или уменьшения гипертермии. При возникновении рабдомиолиза необходима интенсивная регидратация на фоне введения мочегонных средств[1].

6. Какова тактика лечения больного, принявшего внутрь большую дозу ИМАО?

Симптомы отравления появляются не сразу, обычно не раньше чем через 12 ч. Более того, иногда они возникают через несколько суток. Смерть пациента также может произойти через несколько суток. Поэтому все пациенты, у которых подозревается передозировка ИМАО, должны находиться под наблюдением в отделении неотложной помощи не менее 24 ч. И «правило 6 часов» к ним неприменимо.

7. Целесообразен ли гемодиализ при передозировке ИМАО?

При передозировке ИМАО не применяют ни гемо-, ни перитонеальный диализ, поскольку эти препараты хорошо связываются с белками плазмы и имеют большой объем распределения. Только очень малое количество препарата остается в крови после распределения. Соответственно, выведение лекарства из плазмы крови не вызывает значительного уменьшения общего его содержания в организме в целом и в нервных окончаниях в частности.

8. Какая информация, полученная при скрининговом анализе мочи на наркотические препараты, позволяет предположить прием пациентом ингибиторов МАО?

Транилципромин и селеджилин имеют активные метаболиты — амфетамин и метам - фетамин. Поэтому при их употреблении больным результат на данные наркотические препараты бывает ложноположительным.

9. Помогает ли знание величины сывороточной концентрации ингибитора МАО в лечении передозировки?

Нет. Выявление ингибитора МАО в сыворотке подтверждает факт приема препарата, не более того. Количество ингибитора в сыворотке крови плохо коррелирует с эффективностью лечения и не позволяет достоверно предсказать исход отравления.

10. Чья смерть, возможно обусловленная взаимодействием ингибитора МАО с лекарственными препаратами и получившая широкую огласку, серьезно повлияла на систему медицинского образования в США?

Необъяснимая гибель 18-летней Либби Зион в нью-йоркском госпитале в 1984 г. стала предметом общенациональных дебатов по поводу системы обучения врачей-резидентов, условий их работы и руководства подготовкой. По результатам аутопсии и разбора прописанных больной процедур не удалось однозначно установить причину смерти, однако согласно одному предположению пациентке был введен

[1] При определении миоглобина в моче (розовая окраска) необходимы в/в введение гидрокарбоната натрия и плазмоферез.

меперидин, когда она находилась в состоянии возбуждения. Меперидин, как известно, потенцирует неблагоприятные эффекты ингибиторов МАО, например фенелзина. И именно фенелзин длительно принимала лечившаяся от депрессии мисс Зион. Приблизительно через час после применения меперидина у пациентки возник рецидив возбуждения и резко повысилась температура тела. Спустя 2 ч произошла остановка сердца.

11. Назовите другие распространенные лекарственные препараты, токсические эффекты которых проявляются на фоне приема ингибиторов МАО?

Любой симпатомиметик, высвобождая катехоламины в ЦНС и парасимпатической нервной системе (ПНС), может стать токсичным. Ингибиторы МАО увеличивают пул катехоламинов в нервных окончаниях за счет торможения их метаболизма.

Распространенные симпатомиметические средства:

Альбутерол
Адреналин
Метилфенидат
Фенилпропаноламин
Амфетамины
Изоэтарин
Норадреналин
Псевдоэфедрин
Кокаин
Изопротеренол
Пемолин
Резерпин
Допамин
Кетамин
Фентермин
Сальметерол
Эфедрин
Метилдопа
Фенилэфрин
Тербуталин

Практически все препараты, повышающие концентрацию серотонина, например кодеин и декстрометорфан, могут вызвать серотониновый синдром. Ингибиторы МАО способны также потенцировать гипогликемический эффект инсулина и производных сульфонилмочевины.

12. Молодая женщина после вечеринки, на которой подавались вино и сыр, поступила в отделение неотложной помощи с сильнейшей головной болью. При обследовании выявлена выраженная гипертензия. Согласно анамнезу пациентка страдала депрессией, по поводу которой лечилась фенелзином. Она сообщила, что принимала препарат в дозе, предписанной врачом. Как можно объяснить имеющуюся у больной симптоматику?

Возможная причина возникновения таких симптомов — употребление продуктов и спиртных напитков, содержащих тирамин. Эффект тирамина аналогичен таковому

у симпатомиметических препаратов непрямого действия, которые высвобождают катехоламины в ЦНС и парасимпатической нервной системе. Как и при передозировке ингибиторов МАО, у пациентов наблюдаются гипертензия, головная боль, тахикардия, брадикардия, гипертермия, нарушение сознания, судороги, внутричерепное кровотечение или серотониновый синдром. Но, в отличие от передозировки ингибиторов МАО, симптоматика развивается в течение нескольких минут или часов после приема пищевого продукта (или препарата).

Установлено, что более 17 видов различных пищевых продуктов способны вызвать описанную выше симптоматику. Соответственно, сформулированы и диетические ограничения для пациентов, принимающих ингибиторы МАО. В последнее время, опираясь на клинические наблюдения и определение действительного содержания тирамина в отдельных пищевых продуктах, эти ограничения стали пересматривать.

Пищевые продукты с повышенным содержанием тирамина:

выдержанные сыры,
вяленое или копченое мясо,
концентрированные дрожжевые экстракты,
сухие колбасы,
неправильно приготовленное или хранившееся мясо,
квашеная капуста,
соевое молоко,
соевый соус,
бочковое пиво.

Вино и пиво домашнего приготовления, традиционно причислявшиеся к главным виновникам развития реакций между ингибиторами МАО и тирамином, сегодня относят к безопасным продуктам при условии их потребления в умеренном количестве.

13. Как лечить пациента, если предполагается, что у него имеет место взаимодействие лекарственного препарата или пищевого продукта с МАО?

Лечение в основном поддерживающее. Способы устранения нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы те же, что и при передозировке ингибиторов МАО. При появлении даже слабовыраженной симптоматики больного необходимо поместить для наблюдения в отделение неотложной помощи на 24 ч. При отсутствии симптомов его можно через б ч выписать домой.

Литература

Asch D. A., Parker R. M. The Libbi Zion case: One step forward or two steps backward?// N. Engl. J. Med., 1988; 318: 771-775.

Bosse G. M., Matyunas N. J. Delayed toxidromes//J. Emerg. Med., 1999; 17: 679-690.

Gardner D. M., Shulman K. I., Walker S. E., Tailor S. A. The making of a user friendly MAOI diet//J. Clin. Psychiatry, 1996; 57: 99-104.

Jacobsen E. The early history of psychotherapeutic drugs//Psychopharmacology, 1986; 89: 138-144.

Livingston M. G., Livingston H. M. Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions//Drug Safety, 1996; 14: 219-227.

Sauter D. Monoamine oxidase inhibitors. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998, pp. 955-965.

ГЛАВА 25. ЛИТИЙ

Helen Choi, M. D., Frank P. Paloucek, Pharm. D. [1]

1. **Литий имеет свойства, весьма схожие со свойствами двух присутствующих в большом количестве в человеческом организме анионов. Какие это анионы?**

Натрий и калий. Валентность лития равна +1, это третий элемент периодической таблицы. И он принадлежит к тому же семейству металлов, что натрий и калий.

2. **При каких расстройствах обычно назначают литий?**

При маниакально-депрессивном психозе (биполярное расстройство психики) и некоторых других аффективных состояниях.

3. **При каких еще заболеваниях применяют литий?**

В XIX в. литий использовали для лечения артритов и нефролитиаза. В настоящее время его назначают для лечения кластерных (локальных) головных болей и для стимуляции лейкопоэза у пациентов с нейтропенией.

4. **В 1930 г. был выпущен содержащий литий напиток (Bib-Label Lithiated Lemon-Lime Soda), который рекомендовали для снятия депрессии, обусловленной синдромом похмелья. Этот напиток продается до сих пор, но в нем уже нет лития. Как он называется?**

7-Up (Севен-ап).

5. **В 1940-1950-х гг. литий применяли в качестве заместителя важного пищевого продукта, что вызвало многочисленные отравления, и это средство из продажи изъяли. Какой продукт пытались заменить солью лития?**

Столовую соль (NaCl).

6. **Какова фармакокинетика лития?**

Почками выводится до 95 % лития , поэтому его клиренс зависит от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). С потом или со слюной удаляется из организма 5 % лития. Период полуэлиминации равен 20-24 ч, но он возрастает, если человек принимает литий постоянно. Литий преимущественно реабсорбируется после фильтрации в проксимальных канальцах, однако некоторое его количество дистально подвергается обратному всасыванию на уровне петли Генле и дистальных канальцев. Литий реабсорбируется лучше, чем натрий, поэтому при снижении внутрисосудистого объема крови или дегидратации он накапливается в организме. В равновесном

состоянии объем распределения равен 0,6-0,9 л/кг, а период полураспределения — длительный (12 ч для ЦНС).

7. Есть ли зависимость между содержанием лития в сыворотке крови и его токсичностью?

Нет. По величине содержания лития в сыворотке невозможно предсказать или провести корреляцию с клиническими проявлениями токсического действия. Это объясняется отчасти продолжительным временем распределения аниона. Считается, что терапевтический уровень лития в сыворотке крови равен 0,6-1,2 мЭкв/л.

8. Какие системы организма поражает литий?

При острых и хронических отравлениях преобладают признаки поражения нервной системы. Сначала возникает легкий тремор, однако по мере прогрессирования интоксикации развиваются гиперрефлексия и ажитация, за которыми следуют фасцикуляции, мышечное возбуждение, хореоатетоз, клонические подергивания и судороги, а также нарушения психического статуса — помрачение сознания, летаргия и даже кома. Иногда наблюдаются нистагм, дизартрия и атаксия.

9. Каков механизм действия лития?

Точный механизм действия неизвестен, но предполагаются следующие варианты:

- Конкуренция с натрием и калием (см. вопросы 1 и 6).
- Вмешательство в метаболизм магния, поскольку у обоих ионов одинаковый атомный радиус.
- Взаимодействие с протеинкиназой С и G-белком, что сопровождается значительным снижением концентрации инозитола в головном мозгу (инозитол — важный регулятор внутриклеточного высвобождения кальция).
- Уменьшение эффектов норадреналина за счет взаимодействия с вторичным мессенджером — цАМФ.

10. Каковы клинические проявления острого отравления литием?

Помимо неврологических признаков имеется симптоматика со стороны Ж КТ — тошнота, рвота и диарея. Из-за потери жидкости развиваются головокружение, шум в ушах и ортостатическая гипотензия. На ЭКГ выявляются неспецифические изменения зубца Т. Литий не обладает прямым кардиотоксическим эффектом, поэтому злокачественные аритмии и нарушения сердечной функции возникают редко.

11. Какова клиническая картина хронической интоксикации литием?

У пациентов, которые принимают литий постоянно, при передозировке могут наблюдаться признаки острого и хронического отравления одновременно, что затрудняет диагностику. Симптомы поражения ЖКТ, свойственные острому отравлению, при хроническом встречаются редко. Основные нарушения, которые требуют врачебного контроля и вмешательства, отмечаются со стороны нервной системы.

Признаки острого и хронического отравления литием

ТИП ОТРАВЛЕНИЯ	ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ	НАЧАЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ	ПРОЯВЛЕНИЯ
Острое	Отсутствуют	Поражение ЖКТ (тошнота, рвота, диарея)	Сначала наблюдаются минимальные невроло-

(Продолжение таблицы)

ТИП ОТРАВЛЕНИЯ	ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ	НАЧАЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ	ПРОЯВЛЕНИЯ
			гические проявления или тремор и гиперрефлексия, затем возникает возбуждение, переходящее в судороги, энцефалопатию и кому
Хроническое	Превышение дозы, дегидратация, лекарственные взаимодействия (нестероидные противовоспалительные средства — НПВС, ингибиторы АПФ), заболевания почек и сердца	Неврологические, такие же как в поздней стадии острого отравления, часто отмечается нистагм	Умереннные неврологические признаки прогрессируют: тремор переходит в фасцикуляции, судороги и кому, заканчивающуюся смертью

Отдаленные последствия длительного лечения литием включают дефицит памяти, болезнь Паркинсона и личностные изменения. Возможные отсроченные осложнения — нефрогенный несахарный диабет и гипотиреоз.

12. Как оказывать помощь при отравлении литием?

Начинают с оценки проходимости дыхательных путей, состояния ССС и функции дыхания, хотя при интоксикации литием не возникает серьезных проблем со стороны органов дыхания. Затем пациенту устанавливают постоянный венозный катетер и обеспечивают ЭКГ-мониторинг, поскольку иногда наблюдается увеличение интервала QT. Не исключено развитие кардиогенного шока и аритмий вследствие избыточных потерь жидкости через Ж КТ и почки и сопутствующих электролитных расстройств. При поступлении больного ему необходимо определить концентрацию лития в сыворотке крови, а также сделать основные лабораторные анализы. В дальнейшем анализ на содержание лития повторяют каждые 2 ч для того, чтобы проверить, продолжается абсорбция лития или нет. В случае острой передозировки, когда концентрация начинает снижаться, ожидаемое время полувыведения лития составит менее 12 ч. Это отражает распределение вещества в тканях.

13. Нужно ли выполнять очищение ЖКТ?

Если больной не принимал других препаратов, то активированный уголь для ускорения выведения лития из организма не используют. При отсутствии у пациента диареи рекомендуется дать ему слабительное, например сорбитол. Целесообразно наладить постоянное орошение кишечника раствором электролитов, содержащим полиэтиленгликоль, особенно если больной принял препарат с медленным высвобождением лития (литобид).

14. Как ускорить выведение лития почками?

Для увеличения экскреции лития самое важное — устранение дегидратации и электролитных расстройств. Петлевые диуретики и менее сильные препараты — тиазиды — не рекомендуются. Сначала они усиливают экскрецию, но по мере развития дефицита воды и натрия в организме реабсорбция лития возрастает и токсические явления усиливаются. Аналогично маннитол, ингибиторы карбоангидразы

и фосфодиэстеразы сперва повышают экскрецию, но затем вызывают задержку лития, поэтому данные препараты не применяются.

15. Расскажите о других методах лечения отравлений литием.

Литий — это маленький ион, он не связывается с белками, имеет относительно небольшой объем распределения и поэтому хорошо выводится из организма с помощью диализа. При гемодиализе удаляется 70-170 мл/мин, что в 10-15 раз превышает клиренс лития при перитонеальном диализе. Показания к назначению гемодиализа — тяжелые неврологические нарушения и угроза развития почечной недостаточности. Кандидатами на выполнение гемодиализа также считаются пациенты с гипонатриемией, отеками (застойная сердечная недостаточность, анасарка, отек легких), состояние которых может ухудшиться при выведении натрия из организма. Эта процедура особенно эффективна при острой передозировке, а также при значительном превышении дозы при постоянном приеме лития, когда возрастает период его полураспределения. Но при отсутствии других показаний при хроническом приеме препарата гемодиализ не имеет преимуществ перед остальными методами лечения.

16. При какой концентрации лития в крови требуется гемодиализ?

Цель данной процедуры заключается в снижении вероятности развития отдаленных неврологических осложнений. Если концентрация лития в крови превышает значение 4,0 мЭкв/л в 2-4 раза, пациент нуждается в гемодиализе, ибо скорость естественного выведения не настолько высока, чтобы предотвратить накопление лития в ЦНС.

17. Почему нужно определять уровень лития в крови через 6 ч после выполнения диализа?

При диализе литий удаляется из плазмы, и поскольку концентрация этого иона в плазме и внутри клеток уравнивается, то может произойти рикошетное возрастание содержания иона в плазме. Если концентрация по-прежнему остается высокой или у пациента наблюдается неврологическая симптоматика, то ему показан повторный гемодиализ.

18. Какова роль натрия полистиролсульфоната (кайексалат) в лечении отравлений литием?

Кайексалат — это ионообменная смола, которую обычно применяют для лечения гиперкалиемии, назначая внутрь ее суспензию в 70 % сорбитоле. Теоретически данное средство должно помогать при отравлении литием, однако исследования на животных показали, что необходимо назначать очень большие дозы (до 10 г/кг). При таких дозах существует опасность возникновения гипокалиемии. Данные о развитии гипокалиемии у людей, которых лечили кайексалатом, противоречивы. Кроме того, надо помнить, что сорбитол вызывает диарею и, соответственно, снижение О ЦК, а это приводит к усилению реабсорбции лития.

Литература

Bosinski T., Bailie G. R., Eisele G. Massive and extended rebound of serum lithium concentrations following hemodialysis in two chronic overdose cases//Am. J. Emerg. Med., 1998; 16: 98-100.

Dupuis R. E., Cooper A. A., Rosamond L. J. et al. Multiple delayed peak lithium concentrations following acute intoxication with an extended-release product//Ann. Pharmacother., 1996; 30: 356-360.

Leblanc M., Raymond M., Bonnardeaux A. et al. Lithium poisoning treated by high-performance continuous arteriovenous and venovenous hemodiafiltration//Am. J. Kidney Dis., 1996; 27: 365-372.

Scharman E. J. Methods used to decrease lithium absorption or enhance elimination//}. Toxicol. Clin. Toxicol., 1997; 35: 601-608.

Timmer R. T, Sands J. M. Lithium intoxication//}. Am. Soc. Nephrol., 1999; 10: 666-674.

ГЛАВА 26. ОПИОИДЫ

David D. Gum min, M. D., Bryan Finke, M. D., Joseph B. Reuben, M. D. [1]

1. Назовите основные опиоидные рецепторы.

Мю (р), каппа (к) и дельта (5) — вот основные классы опиоидных рецепторов. Также были описаны эпсилон (е) и зета (Q, относящиеся к минорным типам, однако их роль в человеческом организме не установлена. Главные рецепторы, ответственные за угнетение дыхания,— это мю-рецепторы. Воздействие на каппа-рецепторы не сопровождается столь сильным подавлением дыхательной функции. В свое время к опиоидным причисляли сигма-рецепторы, поскольку они стимулируются пентазоцином и другими смешанными агонистами-антагонистами. Агонисты опиоидных рецепторов способны вызвать развитие дисфории и острого психоза.

2. Чем отличаются опиоиды от опиатов?

К опиоидам относят химические соединения, которые воздействуют на опиоидные рецепторы. Вещества данного типа включают опиоидные агонисты, антагонисты и смешанные агонисты-антагонисты. Кроме того, к опиоидам принадлежат эндогенные морфины (эндорфины). Опиаты — это алкалоиды, выделяемые из опиумного мака *Papaver somniferum* (морфин, кодеин, тебаин). Опиаты являются опиоидами, но не все опиоиды — опиаты.

3. В ипекакуану добавляют до 10 % опиума и получают лекарство для усиления потливости при лихорадке. Как называется это средство?

Dover’s Powders (порошки Дувра).

4. Какова офтальмологическая симптоматика при отравлении опиоидами?

Классическим проявлением считается миоз, обусловленный воздействием на мю-рецепторы, расположенные в ядре Эдингера-Вестфаля третьего черепного нерва. В развитии миоза принимают участие и каппа-рецепторы. При передозировке опиоидами иногда наблюдается мидриаз, но он вызван гипоксемией, гипотензией, ацидозом и тяжелой брадикардией. Описано возникновение мидриаза при приеме опиоидов вместе с другими средствами — меперидином, пропоксифеном или ломоти-

лом (дифеноксилат-атропин), а также при добавлении в героин фальсификаторов, например скополамина. При отравлении опиоидами иногда развивается нистагм, который хорошо устраняется налоксоном.

5. При отравлении какими препаратами может наблюдаться миоз?

Мнемоническое слово COPS (полицейские) облегчает проведение дифференциальной диагностики миоза:

C (K) Клонидин, холинергические препараты (cholinergic),
(O) Опиоиды, фосфорорганические соединения (organophosphate compounds),
P (П) Фенотиазины (phenothiasins), фенциклидин (phencyclidine), кровоизлияние в варолиев мост (pontine hemorrhage),
S (C) Седативно-гипнотические средства, субарахноидальное кровотечение.

6. Почему передозировка опиоидов опасна для жизни?

Все опиоиды угнетают дыхание. В частности, сильные агонисты мю-рецепторов угнетают дыхание дозозависимо. Отравление практически любым опиоидом чревато развитием некардиогенного отека легких, который считается осложнением процесса подавления дыхательной функции и сопутствующей гипоксии. Некоторые препараты (пропоксифен, пентазоцин) обладают кардиотоксическим эффектом. Пропоксифен и его метаболит норпропоксифен вызывают дозозависимое расширение комплекса QRS на ЭКГ, аналогично тому, как это происходит при действии трициклических антидепрессантов. Данные соединения блокируют быстрые натриевые каналы в проводящей системе сердца. Это так называемый хинидиноподобный эффект. В результате могут возникать тахиаритмии, которые удается купировать бикарбонатом натрия или лидокаином.

Многие опиоиды способны индуцировать развитие судорог, часто обусловленных гипоксемией, хотя фентанилы, меперидин и пропоксифен относятся к эпилептогенным средствам. При передозировке опиоидов сердечные нарушения и судороги редко угрожают жизни больного (если вообще угрожают), основная опасность связана с угнетением дыхания. Искусственная вентиляция легких и оксигенация — вот главные мероприятия при лечении передозировки опиоидов.

7. Каков механизм развития индуцированного опиоидами отека легких?

Некардиогенный отек легких отмечается в 50 % случаев передозировки опиоидов и служит основной причиной смерти при отравлении. Как гемодинамические данные, так и состав отечной жидкости подтверждают, что отек по своей природе некардиогенный. На фоне отека большинство пациентов находится в бессознательном состоянии, а его возникновению предшествует тяжелая гиповентиляция. Механизм формирования отека связан с гипоксическим увеличением проницаемости стенок капиллярного русла легких. Данные, свидетельствующие о рецепторном влиянии на процесс развития отека, отсутствуют. Известно, что налоксон не способен купировать отек легких при передозировке опиоидов. Более того, в опытах на животных установлено, что налоксон в условиях гиперкарбии может только ухудшить состояние. Лечение заключается в проведении вентиляции легких и оксигенации, положительный эффект оказывают диуретики.

8. Что такое МФТИ?

1-Метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин. В начале 1980-х гг. у опиоидных наркоманов в Калифорнии был описан синдром, неотличимый от идиопатического

паркинсонизма. Позднее появился термин «замороженные наркоманы». В дальнейшем обнаружилось, что в одной подпольной лаборатории пытались синтезировать производное меперидина, но из-за плохой технологии получился МФТП, который избирательно окисляется до нейротоксического препарата МФФ+ моноаминоксидазой в клетках *substantia nigra*. МФФ+ необратимо повреждает клетки данного образования, что и обусловливает развитие синдрома.

9. В 1980-х гг. в Северной Америке появилась новая разновидность героина из Мексики. По цвету и консистенции он напоминал рубероид. Как это соединение называют наркоманы?

Черный героин *(Black tar heroin).*

10. Какие опиоиды дают ложноположительную реакцию при скрининговом анализе мочи на наркотики?

Есть два ответа на этот вопрос. При проведении большинства токсикологических скрининговых тестов мочи используются иммунологические методы, позволяющие обнаружить *опиаты*, но не *опиоиды*. Эти пробы разработаны на основе морфинового антигена, поэтому велика вероятность возникновения перекрестных реакций с морфиноподобными опиоидами, содержащими фенантреновое кольцо (морфин, кодеин, героин, гидроморфон, гидрокодон). В зернах опийного мака находится достаточное количество кодеина и морфина, для того чтобы реакция была положительная *(не* ложноположительная) при стандартном пороге определения опиоидов, равном 300 нг/мл. Поэтому при тестировании для приема на работу и службу в некоторые организации, в Вооруженные силы и государственные транспортные организации США положительным результатом считается показатель выше 2000 нг/мл. Несколько лекарственных препаратов (папаверин, рифампин, офлоксацин и фенотиазины) дают ложноположительную реакцию.

Некоторые тесты позволяют выполнять специфический иммуноферментный анализ на синтетические опиоиды — метадон, пропоксифен, меперидин и фентанил. Когда данные тесты применяют «в обойме», то они обеспечивают специфическое определение синтетических препаратов. И все же не исключено получение перекрестной реакции. Например, дифенгидрамин дает положительную реакцию при выявлении пропоксифена, а дизопирамид и верапамил — метадона. Антагонисты опиоидов налоксон и налмефен *не дают* ложноположительных реакций при применении в терапевтических дозах. [11]

11. Какой антагонист опиоидов считается препаратом выбора при острой передозировке?

В настоящее время самым надежным средством, которое купирует в неотложных случаях неблагоприятные эффекты передозировки опиоидов, является налоксон. Налтрексон и налмефен также относятся к антагонистам опиоидов, но они действуют дольше. При острых отравлениях налмефен не имеет преимуществ перед налоксоном. Оба препарата используются для устранения эффекта опиоидов после анестезии. Сложнее определить целесообразность применения длительно действующего антагониста у пациента, находящегося в отделении неотложной помощи. Опасность обусловлена тем, что при введении такого препарата у больного могут возникнуть еще более тяжелые симптомы интоксикации после того, как он будет выписан оттуда.

12. В каких дозах назначают налоксон при остром отравлении опиоидами?

Синдром отмены опиоидов у человека, постоянно употребляющего наркотики, протекает чрезвычайно тяжело. Нелегко приходится и врачу, оказывающему помощь. Кроме того, все манипуляции требуют много времени и дорогостоящи. Поэтому нужно использовать минимальные дозы антагониста, при которых сознание восстанавливается до приемлемого уровня. Можно вводить препарат малыми дозами по 0,4 мг в/в болюсно каждые 2-3 мин до достижения минимальной «пробуждающей» дозы. Если после применения 2 мг нет адекватной реакции, то вводят в/в болюсом по 2 мг каждые 2-3 мин до момента восстановления сознания. При приеме (и передозировке) пациентом пропоксифена, меперидина, метадона, фентанила и ломотила (дифеноксилат и атропин), а также смешанных антагонистов-агонистов необходимо использовать большие дозы агонистов. Чтобы прийти к заключению, что пациент не реагирует на лечение налоксоном, ему нужно ввести до 10 мг препарата.

Статус пациента, который после применения 10 мг налоксона остается без сознания, вряд ли обусловлен интоксикацией только лишь опиоидами; следует искать другие причины комы. Если не удается ввести налоксон в/в, его назначают в/м, п/к и внутритрахеально. При в/м и п/к путях введения начало действия препарата отсрочено.

Период полусуществования налоксона составляет примерно 1 ч. У пациентов с тяжелой передозировкой или принявших пролонгированные агонисты не исключен рецидив симптоматики угнетения ЦНС и дыхательной системы по завершении действия налоксона. В этом случае препарат инфузируют в/в капельно в течение 1 ч приблизительно по $^2/_3$ «пробуждающей» дозы. Для этого сначала рассчитывают «пробуждающую» дозу, затем $^2/_3$ ее умножают на 10, и полученное количество налоксона добавляют в 1 л 5 % раствора глюкозы, который вводят со скоростью 100 мл/ч.

13. По каким критериям принимают решение о содержании пациента с передозировкой опиоидов в отделении неотложной помощи?

Пациента с отравлением героином, введенным в/в, проявления которого снимаются стандартной дозой налоксона, наблюдают в течение 4 ч после последней инфузии налоксона. Если симптоматика не возобновляется и нет признаков отека легких, пациента можно выписать или передать для дальнейшего обследования (психиатром или врачом-наркологом). При приеме опиоидов внутрь больному требуется более длительное наблюдение; обычно его помещают в стационар, особенно если имела место передозировка пролонгированными препаратами или препаратами, медленно высвобождающими активную субстанцию (метадон, ломотил). Пациентов, нуждающихся в капельном введении налоксона для поддержания их в сознании, или тех, кому были введены пролонгированные антагонисты (налтрексон и налмефен), оставляют под наблюдением в условиях стационара. Любого больного с признаками некардиогенного отека легких (тахипноэ, хрипы, гипоксемия и наличие рентгенологической картины отека легких) помещают в отделение интенсивной терапии для наблюдения или выполнения ИВ Л с положительным давлением в конце выдоха.

14. Что такое трамадол?

Трамадол — это анальгетик центрального действия, который является синтетическим аналогом кодеина с очень низкой аффинностью к опиоидным рецепторам

(аффинность к мю-рецепторам в 10 раз ниже, чем у кодеина). Его применяют для лечения умеренной и умеренно сильной боли. Кроме того, препарат безопасен при желудочно-кишечном кровотечении и нарушении функции тромбоцитов, поскольку он не тормозит синтез простагландинов. Ведущим механизмом действия трамадола считается изменение метаболизма моноаминов в ЦНС, в частности блокирование обратного захвата 5-гидрокситриптамина (серотонина) и норадреналина. При передозировке трамадола клиническая картина такая же, как при передозировке опиоидов. У восприимчивых людей могут развиться судороги, поэтому трамадол не рекомендуют назначать больным эпилепсией.

15. Чем различаются *body packers* и *body stuffers*?

Body packers (слэнг — пеккеры) — это люди, перевозящие упаковки (от англ, *to pack* — упаковывать) с контрабандным героином в желудке (кишечнике), а *body stuffers* (слэнг — стафферы) — в прямой кишке, во влагалище, в полости рта (от англ. *to stuff* — набивать, заполнять). Первых называют иногда «мулами», поскольку они заранее преднамеренно проглатывают большое количество контейнеров, содержащих наркотические средства, для того чтобы переправить их через границу. *Body stuffers* помещают контейнеры с наркотиками в естественные полости тела незадолго до прохождения таможенного контроля. «Мулы» проглатывают в очень большом количестве хорошо закрытые контейнеры или пакеты, устойчивые к повреждению и протечкам наркотика наружу. Стафферы транспортируют наркотики в гораздо меньших количествах, но в упаковках худшего качества. В обоих случаях обнаружить наркотики непросто, хотя контейнеры могут подтекать или разрываться. Диагностика отравления при повреждении контейнера сложна и должна основываться не только на данных рентгенографии и компьютерной томографии, но и на результатах мануального обследования.

Порядок оказания помощи таким пациентам:

- обследование полостей тела, естественных отверстий и выполнение рентгенографии;
- обеззараживание посредством введения внутрь активированного угля;
- наблюдение пациента в отделении неотложной помощи, поскольку не исключено развитие токсических эффектов.

Для уменьшения времени прохождения контейнеров по ЖКТ при отсутствии симптоматики вводят внутрь раствор полиэтиленгликоля. При разрыве пакетов с наркотиком состояние пациента может ухудшиться очень быстро, и в этом случае, как правило, требуется хирургическое вмешательство — энтеротомия. При обструкции кишечника контейнерами или пакетами также показана операция. Если развивается клиническая картина отравления, может понадобиться длительная непрерывная инфузия налоксона.

16. Почему передозировку клонидина можно спутать с передозировкой опиоидов?

Клонидин — это a_2-адренергический агонист, использующийся для лечения гипертензии и различных синдромов отмены. Фармакологические свойства клонидина и клинические проявления вызванного им отравления напоминают таковые у опиоидов. При активации как $<x_2$-, так и р-рецепторов происходит зависящее от G-белка поступление калия в клетку с последующей гиперполяризацией нейронов в ЦНС. При передозировке клонидин и мю-агонисты приводят к развитию миоза, комы, угнетению дыхания. Интересно отметить, что иногда налоксон устраняет гиповентиляцию и угнетение ЦНС, обусловленные передозировкой клонидина и других имидазолов.

Литература

Ballard R A., Tetrud J. W., Langston J. W. Permanent human parkinsonism due to l-methyl-4-phenyl-l, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP): Seven cases//Neurology, 1985; 35: 949-956.

Bamigade T. A., Langford R. M. Tramadol hydrochloride. An overview of current use//Hosp. Med., 1998; 59: 373-376.

Goldfrank L., Weisman R. S., Errick J. K. et al. A dosing monogram for continuous infusion intravenous naloxone//Ann. Emerg. Med., 1986; 15: 566-570.

Hine C. H., Wright J. A., Allison D. J. et al. Analysis of fatalities from acute narcotism in a major urban area//J. Forensic. Sei., 1982; 27: 372-384.

Kaplan J. L., Marx J. A., Calabro J. J. et al. Double-blind, randomized study of nalmefene and naloxone in emergency department patients with suspected narcotic overdose//Ann. Emerg. Med., 1999; 34: 42-50.

Levine B. Principles of Forensic Toxicology. Washington, DC, American Association for Clinical Chemistry, 1999, pp. 217-220.

McCarron M. M., Challoner K. R., Thompson G. A. Diphenoxylate-atropine (Lomotil) overdose in children: An update//Pediatrics, 1991; 87: 694-700.

Perrone J., Hamilton R., Nelson L. et al. Scopolamine poisoning among heroin users//MMWR, 1996; 45: 457-460.

Nelson L. S. Opioids. In: Goldfrank L. R. et al. (eds): Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998, pp. 975-995.

Reisene T., Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists//In: Hardman J. G., Limbird L. E., Mikubiff P. B. et al. (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp. 521-556.

Robinson T., Birrer R., Mandava N. et al. Body smuggling of illicit drugs. Two cases requiring surgical intervention//Surgery, 1993; 113: 709-711.

Schug S. A., Zech D., Grond S. Adverse effects of systemic opioid analgesics//Drug Safety, 1992; 7: 200-213.

Sporer K. A. Acute heroin overdose//Ann. Intern. Med., 1999; 130: 584-590.

Storrow A. B., Wians F. H. Jr., Mikkelsen S. L. et al. Dose naloxone cause a positive urine opiate screen?//Ann. Emerg. Med., 1994; 24: 1151-1153.

ГЛАВА 27. СЕДАТИВНО-ГИПНОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Leon M. Gussow, M. D. [1]

1. Что такое седативно-гипнотические средства?

Седативные препараты уменьшают возбудимость нервной системы, вызывают состояние спокойствия и расслабленности. *Гипнотические* средства не имеют ничего общего с гипнозом и манипуляциями с сознанием человека, они просто вызывают сон. На практике оба термина используются как взаимозаменяемые. Седативно-гипнотические средства показаны для лечения судорожных состояний, мышечных спазмов,

возбуждения, бессонницы, двигательной гиперактивности и синдрома отмены алкоголя (абстинентного синдрома).

2. Назовите некоторые типы препаратов из этой группы.

Барбитураты
Бензодиазепины
Бромиды
Хлоралгидрат
Этхлорвинол (Пласидил)
Мепробамат (Милтаун)
Метаквалон (Кваалюд)
Буспирон
Золпидем (Амбиен)

3. Каков механизм действия барбитуратов?

Барбитураты усиливают действие у-аминомасляной кислоты (ГАМК) — основного тормозного медиатора ЦНС. Им присущи также и периферические эффекты (которые особенно ярко проявляются при передозировке): угнетение миокарда и функции Ж КТ, снижение активности вегетативной нервной системы, развитие слабости скелетной мускулатуры.

4. Назовите классы барбитуратов.

Обычно барбитураты разделяют по длительности действия, которая зависит от их фармакокинетики.

ГРУППА БАРБИТУРАТОВ	НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ	П РОДОЛЖИТЕЛ ьн ОСТЬ ДЕЙСТВИЯ
Ультракороткого действия	Сразу после в/в введения	Минуты
Короткого действия	Через 10-15 мин после приема внутрь	6-8 ч
Промежуточной длительности действия	Через 45-60 мин	10-12 ч
Длительного действия	Через 1 ч	10-12 Ч

Некоторые фармакологи классифицируют барбитураты по их предназначению: анестезирующего действия, седативно-гипнотические, противосудорожные.

5. У пациентки в коматозном состоянии, развившемся после приема большой дозы барбитуратов, концентрация фенобарбитала в крови составила 80 мкг/мл. Как можно увеличить клиренс препарата?

При ощелачивании мочи до pH 7,5-8,0 клиренс длительно действующих барбитуратов, например фенобарбитала, возрастает. Скорость элиминации препаратов короткой и промежуточной длительности действия, например секобарбитала (секонал), которые почти полностью метаболизируются в печени, при ощелачивании мочи не увеличивается. Ощелачивания можно добиться назначением бикарбоната натрия в дозе 1-2 мЭкв/кг массы тела в/в болюсом, а затем вводить 5 % раствор глюкозы, в который добавлено содержимое одной-двух ампул стандартного раствора бикарбоната натрия. При этом необходимо избегать перегрузки пациента жидкостью, развития гипокалиемии и системного алкалоза (уровень pH артериальной крови не должен превышать 7,55). Многократное пероральное применение активированного угля также ускоряет элиминацию препарата и снижает период его полусуществования в организме. Доза активированного угля для взрослого составляет 25 г каждые 2 ч после введения начальной дозы, равной 50-100 г.

Почти все последствия передозировки фенобарбиталом удается устранить с помощью тщательной коррекции состояния ССС и неинвазивных процедур, описанных выше, хотя при крайне тяжелых отравлениях могут потребоваться гемоперфузия и гемодиализ. Показаниями к их выполнению являются тяжелое отравление с развитием сердечной и почечной недостаточности, нарушения кислотно-основного равновесия и электролитного баланса, нестабильность сердечной деятельности и дыхания, безуспешность проведения стандартных детоксицирующих процедур[1]. Однако с помощью гемоперфузии и гемодиализа как правило не удастся удалить из организма значительные количества препаратов короткого и промежуточного действия, поскольку они прочно связываются с белками крови и лучше распределяются в тканях (но не в крови).

6. Есть сведения, что многократное использование больших доз активированного угля ускоряет элиминацию фенобарбитала у интубированных больных, находящихся в отделении интенсивной терапии, однако не изменяет течение отравления (Pond и соавт.). Можно ли прибегать к этому методу детоксикации?

Можно. Несмотря на то что на исследование Pond и соавт. часто ссылаются, не обращают внимание на то, что в него была включена весьма немногочисленная группа пациентов (10 человек) и применялись неадекватно низкие дозы активированного угля. Именно поэтому получены неудовлетворительные результаты. Данный метод лечения относительно безопасен и показан пациентам с отравлениями барбитуратами.

7. Какие препараты менее опасны — барбитураты или бензодиазепины?

Бензодиазепины не столь опасны, как барбитураты, поскольку меньше угнетают дыхание и слабо действуют на сердце. Гибель от передозировки только бензодиазепинов отмечается крайне редко.

8. Какие бензодиазепины можно назначать внутримышечно?

Лоразепам и мидазолам относительно хорошо всасываются при в/м введении. Однако не рекомендуется делать в/м инъекции хлордиазэпоксида (либриум) и диазепама (валиум), поскольку скорость их всасывания непредсказуема.

9. Назовите признаки и симптомы передозировки бензодиазепинов.

Они, как правило, неспецифичны. Выраженность угнетения ЦНС колеблется от умеренной сонливости до комы. Дыхание угнетается редко, главным образом при тяжелых передозировках. Гипотензия не развивается. По данным одного анализа случаев изолированных отравлений бензодиазепинами у детей, основным проявлением интоксикации была атаксия.

10. У доставленного в отделение неотложной помощи пациента в коматозном состоянии подозревается отравление бензодиазепинами. Нужно ли ему вводить флумазенил?

Флумазенил — это неспецифический конкурентный антагонист бензодиазепинов. При изолированной передозировке бензодиазепинов он нормализует психический

[1] «Безуспешность проведения стандартных детоксицирующих процедур» нельзя считать оправданным показанием к применению методов активной искусственной детоксикации (гемосорбция, гемодиализ, гемофильтрация). При тяжелой клинике отравления, подтвержденной определением смертельной или критической концентрации токсикантов в крови, лечение следует начинать с активной детоксикации, а не ждать очевидных признаков неэффективности «стандартной терапии».

статус и устраняет кому в течение нескольких минут. К сожалению, при применении этого препарата по неотложным показаниям возможны осложнения. Есть несколько ситуаций, в которых использование флумазенила опасно, например если больной принял бензодиазепины вместе с препаратами, вызывающими судороги (кокаин или амфетамины), или когда одновременно с бензодиазепинами принимаются трициклические антидепрессанты (ТЦА). Осторожно нужно применять флумазенил у людей, постоянно принимающих бензодиазепины, поскольку у них развивается синдром отмены. У большинства пациентов, поступающих с отравлениями в отделение неотложной помощи, трудно установить, какие именно препараты они приняли, поэтому рутинное использование флумазенила у больных с передозировкой лекарственных средств или находящихся в коме не всегда может быть эффективно.

И. Может ли у больного развиться синдром отмены, если он постоянно принимает бензодиазепины или барбитураты?

Да, наверняка. Проявления синдрома отмены этих препаратов те же, что при алкогольном абстинентном синдроме: тахикардия, гипертензия, гипертермия, потливость, возбуждение, изменение психического статуса и судороги. Начало абстинентного синдрома при отмене барбитуратов и бензодиазепинов иногда может быть отсрочено до двух недель, поскольку многие препараты имеют большой период полусуществования. Для лечения используют диазепам и фенобарбитал.

12. Что такое флунитразепам (рогипнол)?

Флунитразепам относится к бензодиазепиновым препаратам, не одобренным к применению в США, но приобрести его все-таки можно (незаконными путями). Препарат действует быстро и вызывает угнетение ЦНС уже через 30 мин после приема. Из-за его медленной элиминации коматозное состояние сохраняется длительно. При приеме вместе с алкоголем он становится причиной растормаживания и амнезии. Флунитразепам используется как средство приведения человека в недееспособное состояние. Он не определяется стандартными скрининговыми методами исследования мочи[1].

13. Что такое буспирон?

Буспирон — это относительно новое средство, назначаемое для снятия возбуждения. Он не действует на рецепторы ГАМК, а является парциальным антагонистом серотонина и не обладает снотворным, противосудорожным или миорелаксирующим эффектами. При приеме вместе с этанолом вызывает незначительное угнетение ЦНС, его потребление не сопровождается развитием привыкания и синдрома отмены. Есть сообщение только об одном случае передозировки буспирона.

14. Что такое золпидем (амбиен)?

Золпидем — это седативное средство, которое не снимает возбуждение, не обладает миорелаксирующим и противосудорожным свойствами. Он практически не усиливает эффект других седативных лекарственных средств и не потенцирует действие алкоголя. При передозировке развивается сонливость, но кома или дыхательная недостаточность практически никогда не наблюдаются даже при потреблении препарата в очень больших дозах.

[1] Отечественный препарат подобного действия носит название лепонекс (азалептин). Следует знать, что он может использоваться в криминальных целях для создания беспомощного состояния у пострадавшего.

15. Хлоралгидрат считают безопасным седативным средством. Так ли это?

Не совсем. У хлоралгидрата очень узкий терапевтический диапазон, в связи с чем возможны тяжелые и даже смертельные отравления. Токсические проявления включают угнетение ЦНС, признаки раздражения ЖКТ, атаксию, лабильность ССС, гепатит и протеинурию. При глубокой коме и сердечной аритмии у пациента нужно предполагать передозировку хлоралгидрата. Депрессия обусловлена наличием в организме длительно действующего метаболита — трихлорэтанола.

16. Какой препарат считается средством выбора при сердечно-сосудистых проявлениях токсического действия хлоралгидрата?

Хлоралгидрат снижает сердечную сократимость, укорачивает рефрактерный период и повышает чувствительность миокарда к катехоламинам. Последняя особенность действия препарата может стать причиной развития аритмий — фибрилляции предсердий, суправентрикулярной и желудочковой тахикардии, мультифокальной желудочковой экстрасистолии, веретенообразной желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков и остановки сердца. Появление аритмии увеличивает риск смертельного исхода. Препараты выбора при лечении передозировки хлоралгидрата — ß-блокаторы[1].

Литература

Bertino J. S., Reed M. D. Barbiturate and nonbarbiturate sedative hypnotic intoxication in children//Pediatr. Clin. North Am., 1986; 33: 703-722.

Doyon S., Roberts J. R. Reappraisal of the «coma cocktail». Dextrose, flumazenil, naloxone, and thiamine//Emerg. Med. Clin. North Am., 1994; 12: 301-316.

Frenia M. L. et al. Multiple-dose activated charcoal compared to urinary alkalinization for the enhancement of phenobarbital ellimination//J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1996; 34: 169-175.

Hojer J., Baehrendtz S., Gustafsson L. Benzodiazepine poisoning. Experience of 702 admissions to an intensive care unit during a 14-year period//J. Intern. Med., 1989; 226: 117-122.

Lindberg M. C., Cunningham A., Lindberg N. H. Acute phenobarbital intoxication//Southern. Med. J., 1992; 85: 803-807.

Pond S. M. et al. Randomized study of the treatment of phenobarbital overdose with repeated doses of activated charcoal//JAMA, 1984; 251: 3104-3108.

Sellers E. M. Alcohol, barbiturate and benzodiazepine withdrawal syndromes. Clinical Management//CMAJ, 1988; 139: 113-120.

Shubin H., Weil M. H. Shock associated with barbiturate intoxication//JAMA, 1971; 215: 263-268.

Waltzman M. L. Flunitrazepam. A rewiev of «roofies»//Pediatr. Emerg. Care, 1999; 15: 59-60.

Weinbroum A. A. et al. A risk-benefit assessment of flumazenil in the management of benzodiazepine overdose//Drug Safety, 1997; 17: 181-196.

[1] Следует отметить, что в связи с выраженной токсичностью в России хлоралгидрат не применяется.

VII. ВЕЩЕСТВА, К КОТОРЫМ РАЗВИВАЕТСЯ ПРИСТРАСТИЕ

ГЛАВА 28. ЭТАНОЛ

Jennifer M. Owens, M. D., Leon M. Gussow, M. D. [1 2 3]

1. Какой простой, но чрезвычайно важный анализ надо незамедлительно провести больному, у которого подозревается отравление этанолом?

У всех пациентов с признаками отравления необходимо сразу же определить концентрацию глюкозы в сыворотке крови. Гипогликемия способна вызвать нарушения психического статуса и судороги, которые нередко относят исключительно к проявлениям интоксикации этанолом. У людей, хронически злоупотребляющих алкоголем, часто имеется дефицит питания и снижен запас гликогена. Кроме того, при метаболизме этанола усиливается процесс превращения пирувата в лактат, что затрудняет глюконеогенез. Особенно чувствительны к этанолиндуцированной гипогликемии дети. Она может развиться у них даже при проглатывании небольшого количества содержащего спирт средства, отпускаемого без рецепта, например раствора для полоскания рта.

2. Как оказывать помощь пациенту с отравлением, который находится в состоянии гипогликемии? Нужно ли сначала ввести ему тиамин, а только затем 50 % раствор глюкозы?

Тяжелая и длительно сохраняющаяся гипогликемия (содержание глюкозы в сыворотке ниже 400 мг/л) может стать причиной развития судорог и повреждения ЦНС. При наличии признаков гипогликемии или нарушений психического статуса всем пациентам, у которых не был определен уровень глюкозы в сыворотке, назначают внутривенно раствор глюкозы: взрослым — приблизительно 50 мл 50 % раствора, детям — 2 мл/кг 25 % раствора. Важно помнить, что у некоторых больных при содержании глюкозы на нижней границе нормы нарушения психического статуса развиваются из-за недостатка глюкозы только в головном мозгу. Поэтому состояние больных, у которых есть признаки отравления при уровне глюкозы в сыворотке крови менее 700-1000 мг/л, улучшится после в/в введения глюкозы. Тиамин (100 мг в/в) может предотвратить возникновение отсроченной энцефалопатии Вернике, его назначают всем пациентам с дефицитом питания, которые получают глюкозу. Отметим еще раз, что больным с гипогликемией откладывать введение глюкозы нельзя, а мнение, что тиамин нужно применять *до* в/в инфузии глюкозы, ошибочно.

3. О чем могут свидетельствовать результаты определения электролитов сыворотки крови у пациента с отравлением?

При потреблении метанола и этиленгликоля у человека развивается отравление.
В отличие от этанола эти ядовитые спирты увеличивают анионную разницу:

Анионная разница = сывороточный натрий - (хлорид + бикарбонат).

В норме анионная разница равна 8-12 мЭкв/л. Повышенная анионная разница говорит о метаболическом ацидозе, при котором уровень бикарбоната в сыворотке обычно снижен. Другие возможные причины увеличенной анионной разницы при метаболическом ацидозе у пациентов с отравлениями включают почечную недостаточность, интоксикацию салицилатами, алкогольный кетоацидоз, диабетический кетоацидоз, недавно перенесенный приступ судорог, отравление угарным газом (монооксидом углерода). Повышенный уровень креатинина в моче — это признак почечной недостаточности, которая может быть обусловлена приемом внутрь этиленгликоля и рабдомиолизом. Результаты микроскопического исследования мочи позволяют иногда выяснить причину почечной недостаточности: при отравлении этиленгликолем обнаруживаются кристаллы оксалата кальция, а при рабдомиолизе — миоглобин (большое количество крови при осмотре пробы, но очень малое количество эритроцитов при микроскопии) (см. главу 29).

4. В 1951 г. в Атланте, штат Джорджия, произошло массовое отравление фальсифицированным виски. Пострадало более 300 человек, и 40 из них умерли. Какое химическое соединение содержалось в 60 галлонах этого напитка?

Метанол.

5. Каковы проявления, причины и методы лечения алкогольного кетоацидоза[1]?

Алкогольный кетоацидоз (АКА) обычно наблюдается у хронических алкоголиков. В типичных случаях в анамнезе пациента отмечается многодневный запой, который прекратился за несколько дней до его поступления в клинику но поводу рвоты и расстройства функции ЖКТ. У таких больных, как правило, на фоне дефицита питания имеется очень небольшой запас гликогена, поэтому энергию организм получает за счет метаболизма жиров, что приводит к образованию большого количества ацетоацетата и ß-оксимасляной кислоты. У пациента обнаруживаются кетонурия и метаболический ацидоз с увеличенной анионной разницей. Содержание глюкозы в сыворотке обычно не превышает нормальное. Из-за тяжелой рвоты, которая была у пациента до поступления, может наблюдаться сопутствующий метаболический алкалоз с нормальным или увеличенным содержанием бикарбоната в сыворотке крови, несмотря на выраженный ацидоз. Всех больных с АКА обследуют на предмет отравления метанолом или этиленгликолем, поскольку клинические проявления при интоксикациях этими веществами такие же. Лечение АКА включает в себя регидратацию, назначение глюкозы и тиамина.

6. Пациент в состоянии опьянения — частый «гость» отделения неотложной помощи. Нужно ли при проведении дифференциальной диагностики рассматривать какие-нибудь другие диагнозы, кроме отравления алкоголем?

Конечно! Врачи, которые не способны обнаружить у явно пьяного пациента какое-то другое или сопутствующее заболевание, часто становятся ответчиками в суде. Как минимум, пациенту с отравлением делают анализ крови на содержание глюкозы и проводят тщательное обследование, имеющее целью выявление черепно-мозговой травмы или инфекции (пневмония, менингит, сепсис). Важно также пронаблюдать и задокументировать процесс постепенного улучшения состояния больного, что должно происходить при отравлении алкоголем. Другие состояния и заболевания, которые учитываются при дифференциальной диагностике,— гипоксия, печеночная энцефалопатия, отравления барбитуратами, бензодиазепинами или спиртами, синдром Вернике-Корсакова.

[1] Лучший способ лечения алкогольного кетоацидоза — гемодиафильтрация с увеличенным содержанием гидрокарбоната натрия в диализирующем растворе.

7. Что такое «Микки Финн» (Mickey Finn)?

Так в США называют смесь этилового спирта и хлоралгидрата, известную еще как «нокаутирующие капли», поскольку оба вещества потенцируют действие друг друга. Аналогичный эффект наблюдается при употреблении этанола с другими препаратами, угнетающими ЦНС,— опиатами, бензодиазепинами, антигистаминными средствами, фенотиазидами, барбитуратами и лекарствами, приводящими человека в недееспособное состояние (см. главу 37).

8. Что такое дисульфирамовая реакция?

Известно, что взаимодействие алкоголя и дисульфирама (антабуса) потенциально опасно для жизни человека. Антабус блокирует окисление ацетальдегида в уксусную кислоту за счет торможения активности альдегиддегидрогеназы. При накоплении в организме ацетальдегида наблюдаются «приливы», тахикардия, повышенная потливость, тошнота, рвота, сердцебиение, головная боль и боль в груди. Дисульфирамподобная реакция отмечается при лечении хлорпропамидом, метронидазолом, хлорамфениколом и употреблении грибов *Coprinus atramentaris* (чернильный гриб). Дисульфирам применяли для облегчения пьющим людям отказа от алкоголя.

9. Взаимодействуют ли этанол и кокаин?

Да. При приеме этанола вместе с кокаином в печени образуется кокаэтилен — соединение, действующее так же, как кокаин, но дольше и с более выраженным кардиотоксическим эффектом. В ряде случаев употребление такого «коктейля» приводит к летальному исходу.

10. Назовите неблагоприятные эффекты, отмечающиеся при хроническом злоупотреблении алкоголем.

Продолжительность жизни хронических алкоголиков по сравнению с мало- или непьющими людьми на 10-15 лет меньше. Практически этанол поражает все органы и системы. Повышенная смертность обусловлена в первую очередь болезнями сердца, печени и травмами. У много пьющих людей развиваются кардиомиопатия и гипертензия, наблюдается увеличение частоты возникновения варикозного расширения вен органов ЖКТ, гастритов, панкреатитов, жирового перерождения печени, алкогольных гепатитов и циррозов. Этанол подавляет функцию костного мозга, вызывает дефицит питания и прогрессирующее нарушение когнитивных функций.

11. Каковы клинические проявления синдрома отмены этанола и как его лечить[1]?

Выраженность синдрома отмены у хронических алкоголиков (абстинентный синдром) может быть различной. При нетяжелом абстинентном синдроме через 6 ч после последнего приема алкоголя возникает тремор, повышается двигательная активность, отмечаются возбуждение, слабость и рвота. Галлюцинации обычно зрительные и наблюдаются через 24-36 ч после последнего употребления алкоголя, тогда как судороги — через 2-3 сут. Большинство эпизодов слабовыраженной абстиненции непродолжительны, и судорожные приступы при них единичные. При лечении препаратами выбора являются бензодиазепины. Белая горячка *(delirium tremens)* начинается через 3-5 дней после того, как пациент прекратил пить, с глубокого

[1] По опыту лечения многих сотен больных с абстинентным синдромом, для которых характерно резкое повышение в крови дофамина и молекул среднемолекулярной массы (эндогенный токсикоз), им показано внутривенное вливание 0,6% раствора гипохлорита натрия и гемосорбция, что гораздо эффективнее бензодиазепиновой седативной терапии. В восстановительный период применяется реамберина 1,5% раствор по 400 мл внутривенно капельно.

нарушения сознания, бреда, ярких галлюцинаций, возбуждения вегетативной нервной системы и развития агрессивности. У пациента отмечаются тахикардия, повышение температуры тела, гипертензия, усиленное потоотделение и дрожь. Симптоматика данного состояния весьма характерная, и тем не менее необходимо исключать другие или сопутствующие (инфекционные, метаболические) заболевания, а также травматические повреждения (см. главу 35).

12. В 1991 г. на слушаниях в Сенате США в Комитете по делам индейцев было заявлено, что основной проблемой молодых коренных жителей Америки, проживающих в резервациях, стало потребление алкогольсодержащего непищевого продукта. Назовите этот продукт.

Средство для борьбы с насекомыми *Lysol Disinfectant Spray*, в котором содержится 79 % этанола по объему.

13. Назовите другие источники этанола помимо алкогольных напитков.

Этанол в значительном количестве входит в большое число отпускаемых без рецепта средств: лосьоны для полоскания рта, лосьоны после бритья, лаки для волос, препараты от простуды и кашля. Раствор для полоскания рта *Listerine* содержит 27 % этанола — больше, чем пиво и многие вина; средство от простуды *Nyquil* — 25 % этанола. Ряд коммерческих продуктов содержат, кроме этанола, метанол (например, жидкость для походных печек *Stemo).* Потребление этих продуктов и средств обусловлено или дороговизной коммерческих алкогольных напитков, или невозможностью их покупки (например, людьми, находящимися в тюрьме).

Литература

Gentilello L. M., Villaveces A., Ries R. R. et al. Detection of acute alcohol intoxication and chronic alcohol dependence by trauma center staff//J. Trauma, 1999; 47: 1311-1335.

Hoffman R. S., Goldfrank L. R. The poisoned patient with altered consciousness. Controversies in the use of a «coma cocktail»//JAMA, 1995; 274: 562-569.

Khan E, Alagappan K., Cardell K. Overlooked sources of ethanol//J. Emerg. Med., 1999; 17: 985-988.

McMicken D. B., Freedland E. S. Alcohol-related seizures. Pathophysiology, differential diagnosis, evaluation, and treatment//Emerg. Med. Clin. Nort Am., 1994; 12: 1057-1078.

ГЛАВА 29. ЯДОВИТЫЕ СПИРТЫ

Shahrzad Rafiee, M. D., Timothy B. Erickson, M. D. [1]

ИЗОПРОПИЛОВЫЙ СПИРТ

1. В каких жидкостях, применяемых в быту, содержится этот спирт?

Изопропиловый спирт входит в состав чистящих жидкостей, жидкости для снятия лака с ногтей и клеев, его также широко используют в промышленности в качестве растворителя.

2. Какова токсическая доза изопропилового спирта?

Для взрослого человека — приблизительно 2-4 мл/кг.

3. Расскажите о клинических проявлениях отравления.

Через несколько часов после приема изопропилового спирта внутрь наблюдаются признаки поражения органов ЖКТ и ЦНС. Патология со стороны ЦНС в основном такая же, что и при отравлении этанолом, но считается, что изопропиловый спирт примерно в 2 раза токсичнее этилового. Могут развиться атаксия, дизартрия, нарушение сознания, ступор и кома. Зрачки обычно сужены, но этот признак не относится к надежным. Изопропиловый и этиловый спирты способны вызвать глубокое угнетение ствола мозга с последующим подавлением дыхания и/или тяжелой гипотензией. Для поражения органов ЖКТ характерно возникновение гастрита и кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта.

4. Каков основной метаболит изопропанола?

До 20-50 % спирта выводится через почки в неизмененном виде. Остальные 50 % метаболизируются в печени алкогольдегидрогеназой до ацетона, который затем экскретируется легкими и почками. В результате превращений изопропилового спирта в организме не образуются токсичные кислоты, так как ацетон — стабильное соединение. Поэтому у человека при отравлении ацидоз развивается только на фоне тяжелой гипотензии или угнетения дыхания.

5. Назовите главные лабораторные признаки при отравлении изопропиловым спиртом.

Кетоз на фоне отсутствия или минимального ацидоза. Кетоз возникает из-за образования ацетона, который можно обнаружить уже через 15 мин после употребления спирта.

6. Показана ли очистка ЖКТ при отравлении изопропиловым спиртом?

Изопропанол очень быстро всасывается через слизистую ЖКТ, поэтому анализ промывных вод нередко дает отрицательный результат. Активированный уголь плохо сорбирует этанол и другие спирты, его назначают в тех случаях, когда пациент принял еще какие-то препараты.

7. Имеет ли смысл вводить в/в капельно этиловый спирт при отравлении изопропанолом?

Нет, поскольку нет необходимости в блокировании метаболизма изопропанола алкогольдегидрогеназой. Конечный продукт превращения — ацетон — стабилен и хорошо экскретируется почками и легкими.

ЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ

8. В каких бытовых жидкостях содержится этиленгликоль?

Этиленгликоль входит в состав антифризов, жидкостей для автомобильных кондиционеров и тормозных жидкостей, а также широко используется в качестве растворителя в различных промышленных процессах. Это прозрачная бесцветная сладкая жидкость, не имеющая запаха, напоминающая по консистенции сироп.

9. Кто имеет максимальный риск отравления этиленгликолем?

Чаще всего отравления этим соединением происходят из-за случайного приема его внутрь *детьми*, хотя описаны случаи умышленного насильственного спаивания детей, в результате чего у них развивался рецидивирующий ацидоз. *Хронические алкоголики* нередко выпивают этиленгликоль вместо этилового спирта. Иногда его используют *самоубийцы.*

10. Какова токсическая доза этиленгликоля для взрослых?

Для взрослого человека смертельная доза равна 100 мл (1,0-1,5 мл/кг), а смертельная концентрация в крови (без лечения) — 2000 мг/л. Этиленгликоль очень быстро всасывается из ЖКТ и широко распределяется по тканям, пик концентрации в крови отмечается через 1-4 ч после приема внутрь.

11. Каковы клинические проявления отравления этиленгликолем?

Классическое отравление протекает в три фазы.

1. Фаза черепно-мозговых явлений, длящаяся от 1 до 12 ч после приема спирта. Для нее характерны атаксия, нистагм, кома, миоклонические подергивания, местные или генерализованные судороги. Иногда развивается отек мозга. Кроме того, наблюдаются симптомы со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, раздражение брюшины.

2. Фаза сердечно-сосудистых проявлений, наблюдаемая через 12-72 ч после приема этиленгликоля. У больного возникают умеренная гипертензия, тахикардия, тахипноэ и гипотермия. При тяжелом отравлении развиваются отек легких, пневмонит, застойная сердечная недостаточность и шок.

3. Почечная фаза обычно наблюдается через 24-72 ч. Пациент жалуется на боли в боку и болезненность в реберно-позвоночных углах, отмечается также острая олигурическая почечная недостаточность. Если в этот период пациенту не будет оказана адекватная помощь, почечная недостаточность может стать необратимой.

Важно помнить, что при отравлении этиленгликолем не всегда имеют место все три фазы.

12. Назовите основные метаболиты этиленгликоля.

Первый метаболит этиленгликоля — это ***гликолевый альдегид*** (соединение осмотически активное, но не вызывающее развитие ацидоза). Он образуется при участии алкогольдегидрогеназы. Следующий метаболит — ***гликолевая кислота,*** которая приводит к развитию ацидоза, но осмотически неактивна. В процессе ее накопления в организме увеличивается содержание молочной кислоты (лактат). Затем происходит образование ***щавелевой кислоты,*** которая при связывании с кальцием в почках формирует кристаллы оксалата кальция, затрудняющие функционирование почечных канальцев. Кристаллы оксалата кальция повреждают и другие органы — мозг, печень, стенки сосудов, перикард, а также служат причиной развития гипокальциемии.

13. Каковы возможные ЭКГ-признаки тяжелого отравления этиленгликолем?

Примерно у Уз пациентов развивается вторичная, вследствие образования оксалата кальция, гипокальциемия, проявляющаяся классическими признаками — удлинением интервала QT и возникновением у больного мышечных судорог. Эти признаки отмечаются уже в фазе угнетения ЦНС. Кроме того, иногда наблюдаются

типичные ЭКГ-признаки гиперкалиемии, особенно на фоне острой почечной недостаточности.

14. Какие данные лабораторных исследований помогают в диагностике отравления этиленгликолем?

Предположить отравление этиленгликолем позволяют наличие ацидоза с большой анионной разницей и высокая осмолярная разница. Многие соединения способны увеличивать либо анионную, либо осмолярную разницу, но только при алкогольном и диабетическом кетоацидозе возрастают оба показателя. В англоязычной литературе, чтобы лучше запомнить эти вещества, используют мнемоническое правило ***METAL ACID GAP***:

M — метанол, метформин,
E — этиленгликоль (ethylene glycol),
T — толуол,
A — алкогольный кетоацидоз,
L — лактат-ацидоз,

A — аспирин,
C — цианид, оксид углерода (carbon monoxide),
/ — изониазид, препараты железа (isoniazid, iron),
D — диабетический кетоацидоз,

G — генерализованные судороги (токсические),
A — аминогликозиды (препараты, вызывающие уремию),
P — паральдегид, фенформин (phenformin).

15. Как рассчитывается анионная разница?

Анионная разница = Na - (Cl + $C0_2$).
В норме анионная разница составляет менее 12-16 мЭкв/л.

16. Что такое осмоляльность и чем она отличается от осмолярности?

Под *осмолялъностъю* понимают количество частиц (в осмолях), растворенное в одном килограмме растворителя; под *осмолярностью* — количество частиц (в осмолях), содержащееся в одном литре раствора.

Осмолялъная разница — это разница между осмоляльностью сыворотки крови, которую определили лабораторными методами, и осмоляльностью, подсчитанной по содержанию в ней основных осмотически активных молекул (натрий хлористый, глюкоза и мочевина). Известно, что количество растворителя в биологических жидкостях организма человека настолько превосходит количество растворенных веществ (т. е. концентрации компонентов в растворе очень малы), что величины осмоляльности и осмолярности практически равны, в связи с чем их можно считать при использовании для клинических нужд одинаковыми. В медицинской литературе термины *осмоляльность* и *осмолярность* относятся к взаимозаменяемым.

17. Что такое осмолялъная разница и как она определяется?

Рассчитанная осмоляльность равна:

(1,86 Na) + (глюкоза крови/18) + (АМК/2,8) + (этанол крови/4,6).

Применяемые в этой формуле величины коэффициентов можно округлить, и тогда она будет выглядеть следующим образом:

Рассчитанная осмоляльность = (2 Na) + (глюкоза крови/18) + (АМК/3) + + (этанол крови/5).

Осмоляльная разница = осмоляльность (по результатам анализа в лаборатории) - - рассчитанная осмоляльность (по вышеприведенной формуле).

Осмоляльная разница более 10 мОсм обычно свидетельствует о присутствии в сыворотке крови неизвестного низкомолекулярного осмотически активного соединения (например, какого-то спирта).

18. Какие вещества вызывают увеличение осмоляльной разницы?

В американской медицинской литературе применяют мнемоническое правило *ME DIE* (я умираю), позволяющее легко запоминать перечень таких веществ:

M — Метанол,
E — этанол (ethanol),

D — диуретики (diurethics),
/ — изопропанол (isopropanol),
E — этиленгликоль (ethylene glycol).

19. Как, используя величину осмоляльной разницы, определить содержание этиленгликоля в крови?

Содержание этиленгликоля (мг/л) = осмоляльная разница х 62.

Однако величины, получаемые по этой формуле, нельзя считать точными, особенно если пациент вместе с этиленгликолем выпил этанол. Осмоляльная разница может быть заниженной из-за конкурентного торможения метаболизма этиленгликоля этанолом. При приеме этиленгликоля вместе с этанолом последний в раннюю фазу отравления тормозит ферментативное образование токсичных метаболитов, ответственных за возникновение метаболического ацидоза. В результате имеет место увеличенная осмолярная разница, но нет роста анионной разницы. Врач должен помнить, что увеличение любого из показателей (анионной или осмолярной разницы) может свидетельствовать об отравлении этиленгликолем или метанолом.

20. Есть ли какие-нибудь специфические показатели анализа мочи, подтверждающие факт отравления этиленгликолем?

Да. Кристаллурия. Наличие кристаллов в моче наблюдается не всегда, но их обнаружение служит надежным признаком отравления этиленгликолем. Кристаллы могут быть двоякопреломляющими, октаэдральной, игольчатой или гантелеподобной формы. Кроме того, при анализе мочи выявляются гематурия, повышенное количество клеток эпителия мочевыводящих путей и протеинурия.

21. Результат какого быстрого прикроватного анализа мочи позволяет диагностировать отравление этиленгликолем?

В большинство этиленгликольсодержащих антифризов добавляют флюоресцеин. Наличие флюоресценции при исследовании пробы мочи с применением ультрафиолетовых лучей подтверждает отравление.

22. Существуют ли методы определения концентрации этиленгликоля в сыворотке крови?

Да, однако результаты, как правило, получают слишком поздно, поскольку анализ выполняется в специализированной лаборатории. Метод определения ^сложный и нередко дает ложноположительные результаты. У хронических алкоголиков в сыворотке крови выявляется 2,3-бутандиол, который ошибочно принимают за этиленгликоль. При оценке данных анализа важно обращать внимание на единицы измерения концентрации этиленгликоля в сыворотке — мг/л или мг/дл, поскольку неправильная интерпретация чревата назначением неадекватной терапии.

23. Есть ли смысл очищать больному желудок при отравлении этиленгликолем?

Относительными противопоказаниями к использованию сиропа ипекакуаны являются раннее возникновение признаков поражения ЦНС и судороги. Удаление содержимого желудка дает положительный эффект, если это делается в первый час с момента приема этиленгликоля. Активированный уголь плохо сорбирует данное вещество, поэтому его не применяют, если нет сведений о приеме этиленгликоля с каким-то другим препаратом. Назначение слабительных средств не улучшает течение отравления.

24. Каковы основные направления в лечении пациента с тяжелым отравлением этиленгликолем?

1. ***Поддерживающая терапия.*** Требуется обеспечить проходимость дыхательных путей. Судороги купируют использованием противосудорожных средств. При выраженной гипокальциемии в/в назначают или глюконат, или хлорид кальция. Метаболический ацидоз компенсируют бикарбонатом натрия, особенно при pH крови ниже 7,20. При в/в инфузии жидкостей для поддержания достаточного уровня мочевыведения обязательно контролируют количество суточной мочи. При адекватном объеме циркулирующей крови можно применять петлевые диуретики.
2. ***Применение антидотов.*** Этанол — надежное противоядие при отравлении этиленгликолем. Сродство алкогольдегидрогеназы к этанолу в 100 раз выше, чем к этиленгликолю, поэтому при использовании этанола практически полностью блокируется метаболическое превращение этиленгликоля в более токсичные продукты, что позволяет обеспечить постепенное выведение этиленгликоля с мочой. Период полусуществования этиленгликоля в норме составляет 2,5-5,0 ч, а при лечении этанолом он возрастает до 17-18 ч за счет блокирования метаболизма. Как указывалось ранее, большая часть этиленгликоля у пациентов, не получающих лечения, превращается в токсические метаболиты, период полусуществования которых может достигать 12 ч.

25. Как приготовить раствор этанола для внутривенного введения?

Коммерческий препарат 5 % раствора этанола имеет слишком большой объем. Поэтому готовят 10 % раствор, для чего к 900 мл 5 % водного раствора глюкозы добавляют 100 мл абсолютного этанола.

Ниже приведены используемые дозировки этанола при лечении отравлений этиленгликолем.

Нагрузочная доза: 600-800 мг/кг (для 10 % раствора — 6,0-8,0 мл/кг).

Поддерживающая доза:

обычный человек — 110 мг/кг/ч,

хронический алкоголик — 154 мг/кг/ч,

непьющий человек — 66 мг/кг/ч.

Цель лечения. Согласно результатам многих исследований, рекомендуется поддерживать концентрацию этанола в крови на уровне 1,0-1,5 г/л, однако и при концентрации 0,7 г/л практически полностью блокируется метаболизм этиленгликоля. Содержание глюкозы и этанола в крови необходимо контролировать ежечасно после начала введения нагрузочной дозы, особенно у детей, поскольку у них выше вероятность развития гипогликемического состояния из-за небольшого запаса гликогена в организме.

26. Что можно предпринять, если нет этанола?

При отсутствии возможности доставки пациента в отделение неотложной помощи ему дают выпить 100-120 мл водки или любого другого крепкого алкогольного напитка (коньяк, виски).

27. Когда показано в/в введение раствора этанола?

- Если есть данные о приеме больным внутрь этиленгликоля, но нет возможности определить его содержание в крови
- При метаболическом ацидозе с увеличенной анионной разницей
- При концентрации этиленгликоля в крови выше 200 мг/л

28. Существуют ли другие антидоты при отравлении этиленгликолем?

Недавно в США был одобрен к применению для лечения отравлений этиленгликолем 4-метилпиразол (4-МП). Это эффективное средство, обладающее минимальными побочными эффектами, можно давать внутрь и вводить в/в. Оно относится к ингибиторам алкогольдегидрогеназы и известно под названиями *антизол* и *фомепизол*.

29. Что лучше — назначение в/в этанола или использование 4-МП?

Согласно рекомендациям Американской академии клинической токсикологии (ААКТ), применение фомепизола (4-МП) предпочтительнее потому, что его эффективность достоверно подтверждена, фармакокинетика предсказуема, его легко вводить и ему присущи очень слабые побочные эффекты. Преимущества же этанола заключаются в наличии большого опыта его использования и дешевизне лечения.

30. Каковы показания к выполнению гемодиализа?

Гемодиализ — очень действенный метод лечения, поскольку из организма пациента удаляются не только этиленгликоль, но и его токсические метаболиты. Данная процедура показана при тяжелом метаболическом ацидозе, нарушении функции почек и при концентрации этиленгликоля в крови выше 250-500 мг/л. Детей с отравлением этиленгликолем рекомендуется лечить в центрах, где есть условия для проведения диализа. Гемодиализ продолжают до тех пор, пока концентрация этиленгликоля в крови не упадет ниже 100 мг/л.

МЕТАНОЛ

31. Какие бытовые средства содержат метанол?

Метанол — это прозрачная бесцветная горючая жидкость со слабым запахом спирта. Он часто входит в состав средств для мытья окон, автомобильных зеркал, добавля-

ется в моторное топливо в качестве антифриза или для повышения октанового числа, а также используется как топливо для переносных печей и осветительных приборов. Метанол широко применяется в промышленности в качестве растворителя и вместо бензина.

32. Каковы токсические дозы метанола для взрослых и детей?

Отравления случаются в основном при приеме метанола внутрь. Однако тяжелое отравление может также развиться при чрескожном всасывании, особенно через раневую поверхность. У больного, не получающего лечение, смертельной считается концентрация метанола в крови около 800 мг/л. Зарегистрированные «смертельные» дозы очень сильно отличаются. Так, описаны случаи летального исхода при приеме внутрь 40 мл 15 % раствора метанола и выживания после приема 500 мл. Если метанол был выпит без этанола, смертельная доза варьируется от 30 до 240 мл. Минимальная доза, при которой развиваются нарушения зрения, не установлена. Метанол быстро всасывается из ЖКТ, его пиковая концентрация в крови отмечается уже через 30-90 мин после приема.

33. Опишите клиническую картину отравления метанолом.

Признаки отравления возникают обычно через 1 ч после приема метанола внутрь. Иногда наблюдается длительный (до 30 ч) период без какой-либо симптоматики. Первичное отсутствие признаков отравления не означает, что в дальнейшем не разовьется тяжелая интоксикация. Симптомы со стороны ЖКТ — тошнота, рвота, боли в животе и диарея. Не исключен геморрагический гастрит. Ранние признаки поражения глаз — затуманенность и снижение остроты зрения, «хлопья» перед глазами и фотофобия. При обследовании глазного дна выявляются отек сетчатки и гиперемия зрительного диска. Головокружение и головная боль часто предшествуют возникновению метаболического ацидоза. Другие возможные проявления — кома, судороги, слепота, олигурическая почечная недостаточность, гипер- или гипотермия, сердечная недостаточность, отек легких, гипотензия и остановка дыхания.

34. Какие специфические данные лабораторного исследования свидетельствуют об отравлении метанолом?

Ключ к диагнозу — наличие большой анионной и осмоляльной разницы (как и при отравлении этиленгликолем). В случае сочетанного приема метанола с этанолом последний блокирует метаболизм метанола и, соответственно, развитие метаболического ацидоза. У таких пациентов регистрируется увеличение осмоляльной разницы и отсутствие роста анионной разницы.

Полезно определить концентрацию метанола в крови. Если ее пиковый уровень менее 200 мг/л, то пациент, как правило, асимптоматичен; при уровне более 500 мг/л развивается ацидоз; более 1000 мг/л — нарушения зрения; пиковая концентрация более 1500 мг/л является смертельно опасной.

35. Расскажите об основном токсичном метаболите метанола.

Нарушения зрения при отравлении метанолом возникают по причине действия муравьиной кислоты (формиата), которая тормозит активность цитохромоксидазы в зрительном нерве. Сначала отмечаются гиперемия зрительного диска и перикапиллярный отек, затем — отечность окончания зрительного нерва и сосудов сетчатки. В тяжелых случаях наблюдаются атрофия зрительного нерва и слепота.

Токсические эффекты метанола обусловлены действием образовавшейся из формальдегида в печени муравьиной кислоты. Из-за наличия большого количества муравьиной кислоты развивается тяжелый метаболический ацидоз. В поздних стадиях интоксикации в крови увеличивается концентрация молочной кислоты. Это происходит из-за гипотензии и тканевой гипоксии в результате анаэробного метаболизма глюкозы.

36. Как оказывать помощь при отравлении метанолом?

Назначают поддерживающее лечение (обеспечение проходимости дыхательных путей, полноценного дыхания, устранение судорог антиконвульсантами) и антидотную терапию, как при отравлении этиленгликолем. Эффективным средством является этанол. Важно начать введение этанола и гемодиализ до возникновения офтальмологической симптоматики. Показания к выполнению гемодиализа — наличие признаков отравления метанолом, употребление более 30 мл (0,4 мл/кг) этого спирта, содержание метанола в крови более 200 мг/л, наличие признаков поражения органа зрения и тяжелые электролитные нарушения.

37. Каковы показатели инвалидизации и смертности при отравлении метанолом?

Несмотря на интенсивное лечение, смертность при отравлениях достигает 20 %, а у 20-25 % выживших сохраняются постоянные дефекты зрения (снижение остроты зрения или полная слепота). Согласно современным представлениям, клиническое течение, исход и развитие постоянных дефектов зрения коррелируют с несколькими ведущими факторами: тяжестью ацидоза, моментом начала лечения и уровнем формиата в крови.

При отравлении метанолом часто отмечаются отдаленные неврологические нарушения. Отек мозга возникает в 10% случаев. Могут также сформироваться псевдобульбарный паралич и дефицит корковых функций, развиться примитивные рефлексы, боковой миелит, а также устойчивое вегетативное состояние. (При токсической энцефалопатии можно рекомендовать реамберина 1,5% раствор 400 мл в/в капельно в течение 3-4 суток. — *Прим, ред.*)

38. Как по величине осмоляльной разницы рассчитать концентрацию метанола в сыворотке крови?

Концентрация метанола (мг/л) = осмоляльная разница х 26.

Литература

American Academy of Clinical Toxicology Ad. Hoc. Committee. Guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning//J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1999; 37: 537-560.

Brent J., McMartin K., Phillips S. et al. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group//N. Engl. J. Med., 1999; 340: 832-838.

Trummel J., Ford M., Austin P. Ingestion of an unknown alcohol//Ann. Emerg. Med., 1996; 27: 368-374.

ГЛАВА 30. КОКАИН

Leon M. Gussow, M. D.

1. Опишите биологические эффекты кокаина.

Кокаин — это вещество симпатомиметического действия. Он нарушает обратный захват адреналина и норадреналина в периферических ганглиях. В центральной нервной системе усиливает высвобождение норадреналина и ингибирует обратный захват дофамина и серотонина. Кроме того, кокаин блокирует быстрые натриевые каналы, так же как это делают антиаритмические средства класса IA и трициклические антидепрессанты, стабилизирует мембраны нервных клеток и вызывает местную анестезию.

2. Какие два потенциально токсичные вещества были обнаружены недавно в ходе раскопок древних египетских погребений?

Кокаин и никотин.

3. Правда ли, что когда-то в состав кока-колы входил кокаин?

Да. В начале 1900-х гг. кокаин был важным компонентом напитка, который продавали исключительно как медицинское средство для «тонизирования мозгов».

4. В 1800-х гг. популярный напиток, содержавший кокаин, пили многие знаменитые люди, и даже Римский Папа, Лев XII, официально одобрил его употребление. Как назывался этот продукт?

Vin Mariani (вино Девы Марии).

5. Как кокаин действует на сердечно-сосудистую систему?

Кокаин повышает симпатическую активность, что приводит к спазму коронарных артерий и увеличению адгезии тромбоцитов к стенкам сосудов. Как следствие, ухудшаются кровоснабжение миокарда и доставка к нему кислорода. Одновременно он повышает кровяное давление и ЧСС, что увеличивает нагрузку на миокард и его потребность в кислороде. Такой «двойной удар» сопровождается развитием ишемии или инфаркта миокарда. Кроме того, кокаин способен вызвать нарушение функции левого желудочка, суправентрикулярные и желудочковые аритмии, а также расслоение аорты. У кокаиновых наркоманов очень быстро развиваются атеросклероз сосудов, миокардит и кардиомиопатия.

6. Почему при употреблении кокаина поражается ЦНС?

Кокаин увеличивает высвобождение катехоламинов в ЦНС. Перевозбуждение нервной системы проявляется тахикардией, гипертензией, гипертермией, двигательным и психическим возбуждением, а также судорогами. Иногда при употреблении кокаина развивается ишемический или геморрагический инсульт, ошибочно принимаемый за признак психического расстройства и васкулит сосудов мозга. При обследовании больного-кокаиниста важно не относить головную боль и измененный умственный статус к признакам прямого действия кокаина, дабы не пропустить осложнение, которое необходимо и можно лечить.

7. Нарушается ли функция легких при употреблении кокаина?

Да, и очень сильно. При курении крэка усиливается вероятность развития приступа бронхиальной астмы и обострения хронического обструктивного заболевания легких. Иногда возникает кардиогенный или некардиогенный отек легких. Интенсивное вдыхание наркотика, что характерно для потребляющих крэк, способно привести к баротравме легких (пневмотораксу или пневмомедиастиниту). Тяжелое термическое поражение верхних дыхательных путей отмечается при курении порошка крэка с использованием трубки. Нередко у таких наркоманов во время курения появляются боль во рту или гортани, слюнотечение, охриплость голоса. При данной симптоматике подчас можно сделать ложный вывод об ожоге щелочью или ларингите.

8. Какова вероятность наличия инфаркта миокарда у пациента, у которого во время или вскоре после употребления кокаина возникла боль в груди?

Низкая, но реальная. Согласно данным многочисленных исследований, приблизительно у 6-31 % пациентов с болью в груди, развившейся после приема кокаина, диагностируется инфаркт миокарда, хотя в действительности величина этого показателя наверняка больше. Другие причины болей — пневмоторакс, расслоение аорты, инфаркт легкого и мышечно-скелетные нарушения.

9. Что такое «крэковая пляска»?

При употреблении крэка наблюдаются острая дискинезия, проявляющаяся хореоатетоидными движениями, причмокиванием, частым морганием. Эта симптоматика возникает через несколько минут или часов после потребления кокаина и сохраняется в течение нескольких дней. Предполагается, что двигательные расстройства обусловлены повышенной чувствительностью к эффектам дофамина. Они относятся к «доброкачественным» ограниченным нарушениям, которые разрешаются самостоятельно. В США наркоманы называют это состояние *boca torcida*, или «род отходняка».

10. Почему при потреблении кокаина поражаются почки?

Острая почечная недостаточность развивается вследствие рабдомиолиза, проявляющегося мышечной болью, повышенной активностью креатинфосфокиназы (КФК) и миоглобинурией. Часто, но не всегда рабдомиолизу предшествуют приступы судорог, гипотензия или тяжелая гипертермия. Описаны также случаи возникновения инфаркта почек.

11. Опасно ли употреблять кокаин во время беременности?

Очень опасно, поскольку при приеме кокаина повышается риск самопроизвольного выкидыша, отслоения плаценты, замедления роста плода и недоношенности новорожденного.

12. Какой класс лекарственных препаратов вы выберете для лечения интоксикации кокаином?

Возбуждение, лабильность ССС и нервно-психические нарушения при потреблении кокаина обусловлены или усиливаются в результате повышения симпатической активности ЦНС. Бензодиазепины обладают седативным эффектом и прерывают выброс симпатомиметиков в ЦНС. Многие элементы токсического действия кокаина на сердце (гипертензия, тахикардия, боль в груди, ишемия миокарда) исчезают или их выраженность снижается при введении больших доз бензодиазепинов.

13. Как лечить пациента с судорогами, вызванными кокаином?

Первое условие — это обеспечение проходимости дыхательных путей с целью поддержания на требуемом уровне и сохранения нормальной функции сердца и дыхания. Дыхательные пути должны быть проходимы для вентиляции и оксигенации. Диазепам и лоразепам способны при в/в введении в достаточных дозах устранить судорожный приступ. Если бензодиазепины не дают эффекта, то в/в применяют фенобарбитал. Фенитоин не относится к надежным и безопасным препаратам при большинстве судорожных приступов, обусловленных действием токсичных веществ. При некупируемых судорогах могут понадобиться назначение миорелаксантов, искусственная вентиляция легких и общая анестезия. Важно помнить, что даже если больной пребывает в состоянии полного мышечного паралича, у него сохраняется судорожная активность в ЦНС, что приводит к развитию отдаленных неврологических нарушений и при отсутствии двигательной активности. Поэтому у таких пациентов обязателен постоянный ЭЭГ-мониторинг. Миорелаксант сукцинилхолин не показан, поскольку он в начале действия усиливает сократимость мышц и, соответственно, утяжеляет гипертермию и гиперкалиемию. Рекомендуется вместо сукцинилхолина использовать деполяризующие средства. Для исключения внутричерепной патологии выполняют компьютерную томографию (КТ) головы.

14. Что такое синдром «кокаинового амока»?

Иногда бред, развивающийся на фоне гипертермии, рабдомиолиза и острой почечной недостаточности, резко утяжеляет течение отравления кокаином. В таких случаях больные часто погибают, особенно если не удается быстро купировать гипертермию. У любого пациента с кокаиновым отравлением и бредом обязательно измеряют ректальную температуру, определяют уровень КФК в крови и миоглобина в моче, он также нуждается в интенсивном охлаждении.

15. Как устранять гипертермию у пациента с отравлением кокаином?

Температура тела выше 40-40,5° С при отравлении кокаином считается опасной для жизни, и ее необходимо немедленно снизить. Для этого пациента полностью раздевают, опрыскивают охлаждающими растворами и обдувают с помощью вентиляторов. В качестве дополнительных мер кладут в область паха и в подмышки пакеты со льдом, проводят постоянное орошение желудка холодным физиологическим раствором, благодаря чему температура тела быстро падает. При сопутствующих судорогах или повышенной нейромышечной активности показано назначение миорелаксантов и деполяризующих препаратов. Контроль ректальной температуры должен быть постоянным.

16. Как лечить больного с ишемическими болями в области сердца, возникшими вскоре после употребления кокаина? Отличается ли терапия при этом состоянии от стандартной, применяемой при стенокардии?

Как и при любом приступе стенокардии, показаны кислород, нитраты и аспирин. Бензодиазепины, снижающие центральную симпатическую активность, способствуют устранению гипертензии и тахикардии. Индуцированная кокаином гипертензия и спазм коронарных артерий обусловлены активацией а-адренергической системы, в силу чего использование в этой ситуации ß-блокаторов может вызвать ее несдерживаемое доминирование, что сопровождается увеличением потребности миокарда в кислороде, ухудшением его снабжения кислородом и повышением вероятности

гибели пациента. Поэтому при отравлении кокаином ß-блокаторы противопоказаны. Для лечения гипертензии применяют фентоламин (а-блокатор), нитроглицерин или нитропруссид. Тромболитические препараты назначают очень осторожно и только при наличии явных признаков инфаркта миокарда, вызванного действием кокаина. Обычно течение инфаркта у таких пациентов, благоприятное, и у них не возникает большого количества осложнений даже без использования тромболитических агентов. Кроме того, почти у 45 % больных со спровоцированной приемом кокаина болью в области сердца на исходной ЭКГ наблюдаются изменения, обусловленные ранней реполяризацией, которые напоминают подъем зубца ST как при инфаркте миокарда. При применении у них тромболитических агентов возрастает риск геморрагических осложнений. Некоторые специалисты рекомендуют проводить тромболитическую терапию только в случае явных стенокардитических болей и обнаружении очевидных признаков ишемии миокарда на ЭКГ.

17. Взаимодействует ли кокаин с этанолом?

Да. При совместном употреблении кокаина и этанола в печени образуется активный метаболит — кокаэтилен. Он действует так же, как кокаин, но дольше, он более кардиотоксичен и чаще вызывает летальный исход.

18. Какие вещества иногда добавляют в нелегально продаваемый кокаин?

Лактозу, маннитол, сахарозу, кофеин, тальк, героин, фенциклидин, лидокаин, прокаин и стрихнин.

19. Кто такие *body stuffing* (стафферы) и *body packing* (пеккеры)?

Некоторые пациенты, попадающие в отделение неотложной помощи, будучи задержанными полицией, проглатывают улики — упаковки с кокаином. Обычно выраженность симптоматики у таких больных (стафферов) средней интенсивности и продолжительности. Иногда у них развивается судорожный синдром, начало которого может быть отсрочено на 12 ч. Лечение предусматривает наблюдение, назначение активированного угля и орошение кишечника раствором полиэтиленгликоля. Пеккеры проглатывают наркотики (часто и кокаин), которые упакованы в пластиковые контейнеры, презервативы, резиновые перчатки. Нередко они принимают внутрь более ста контейнеров. При столь внушительном количестве наркотика любое повреждение упаковки чревато тяжелой интоксикацией и даже смертью. Лечение пеккеров в целом такое же, как и стафферов. При разрыве контейнера или обструкции ЖКТ может возникнуть необходимость в хирургическом вмешательстве.

20. Какое произведение писатель Роберт Льюис Стивенсон написал, как утверждают, за три дня, проходя кокаиновую «терапию» по поводу туберкулеза?

«Доктор Джекилл и мистер Гайд» («Dr. Jekyll and Mr. Hyde»).

Литература

Daras M., Koppel B. S., Atos-Radzion E. Cocaine-induced choreoathetoid movements («crack dancing»)//Neurology, 1994; 44: 751-752.

Fines R. E., Brady W. J., DeBehnke D. J. Cocaine-associated dystonic reaction//Am. J. Emerg. Med., 1997; 15: 513-516.

Goldfrank L. R., Hoffman R. S. The cardiovascular effects of cocaine//Ann. Emerg. Med., 1991; 20: 165-175.

Haim D. Y., Lippmann M. L., Goldberg S. K., Walkenstein M. D. The pulmonary complications of crack cocaine. A comprehensive review//Chest, 1995; 107: 233-240.

Henning R. J., Wilson L. D., Glauser J. M. Cocaine plus ethanol is more cardiotoxic than cocaine or ethanol alone//Crit. Care Med., 1994; 22: 1896-1906.

Hollander J. E., Lozano M., Fairweather P. et al. «Abnormal» electrocardiograms in patients with cocaine-associated chest paint are due to «normal» variants//J. Emerg. Med., 1994; 12: 199-205.

Hollander J. E., Hoffman R. S., Burstein J. L. et al. Cocaine-associated myocardial infarction. Mortality and complications//Arch. Intern. Med., 1995; 155: 1081.

Hollander J. E., Wilson L. D., Leo P. J., Shih R. D. Complications from the use of thrombolytic agents in patients with cocaine-associated chest pain//J. Emerg. Med., 1996; 14: 731-736.

McCarron M. M., Wood J. D. The cocaine «body packer» syndrome//JAMA, 1983; 250: 1417-1420.

Merigian K. S., Roberts J. R. Cocaine intoxication. Hyperpyrexia, rhabdomyolysis, and acute renal failure//J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1987; 25: 135-148.

Mouhaffel A. H., Madu E. C., Satmary W. A., Fraker T. D. Jr. Cardiovascular complications of cocaine//Chest, 1995; 107: 1426-1434.

Rose J. S. Cocaethylene. A current understanding of the active metabolite of cocaine and ethanol//Am. J. Emerg. Med., 1994; 12: 489-490.

Shannon M. Clinical toxity of cocaine adulterants//Ann. Emerg. Med., 1988; 17: 1243-1247.

Sporer K. A., Firestone J. Clinical course of crack cocaine body stuffers//Ann. Emerg. Med., 1997; 29: 596-601.

ГЛАВА 31. АМФЕТАМИНЫ

Joseph B. Reuben, M. D., Timothy B. Erickson, M.D.

1. Что такое амфетамины?

Это синтетические стимуляторы нервной системы, обладающие симпатомиметическим действием.

2. Назовите эффекты симпатомиметических агентов, например амфетаминов (по системам органов).

Амфетамины дают реакцию «возбуждения и отлета».

МИШЕНЬ	ЭФФЕКТЫ
ЦНС	Повышение умственной активности, галлюцинации, судороги
Дыхательная система	Бронходилатация
Сердечно-сосудистая система	Тахикардия, гипертензия

(Продолжение таблицы)

МИШЕНЬ	ЭФФЕКТЫ
ЖКТ	Усиление перистальтики
Зрачок	Дилатационный мидриаз
Железы	Усиленное потоотделение, сухость слизистой оболочки полости рта
Основной метаболизм	Гипертермия

3. Назовите некоторые амфетамины, их производные и галлюциногенные амфетамины.

- Декстроамфетамин (декседрин)
- Метамфетамин (жаргонные названия — *ice, glass, crank, meth*)
- Метилфенидат (риталин)
- Фенилизопропиламин (бензедрин)
- Диметоксиметиламфетамин, тиопентал натрия (ДОМ-НТП; жаргонные названия — *serenity* [просветление], *tranquility* [спокойствие*],peace* [умиротворение])
- 3,4-Метилендиоксиамфетамин (МДА; жаргонное название — *harmony* [гармония])
- Метилендиоксиметамфетамин (МДМА; жаргонные названия — экстази, XTC, «Адам»)
- 3,4-Метилендиоксиэтамфетамин (МДЭА; жаргонное название — «Ева»)

4. Какая актриса, сыгравшая главную роль в фильме «Волшебник из страны Оз», вышедшем на экраны в 1939 г., начала принимать амфетамины с целью похудения, затем барбитураты для устранения бессонницы и скончалась от передозировки этих препаратов?

Джуди Гарланд (Judy Garland).

5. В какой стране после Второй мировой войны была первая эпидемия амфетаминовой наркомании?

В Японии.

6. Как в американском сленге появилось слово *crank*?

В 1960-х гг. члены банды «Ангелы ада» и другие мотоциклисты, владевшие «Харлеями-Дэвидсонами», контрабандно перевозили амфетамины *{«speed»)* в коленчатых валах (англ, *crankshaft*) своих мотоциклов.

7. Назовите пути введения амфетаминов.

Внутрь, ингаляционно (курение), внутривенно и местно — аппликация на слизистые оболочки.

8. Назовите основные последствия токсического действия амфетаминов на сердечно-сосудистую систему.

Боль в груди
Сердцебиение/тахикард ия
Кардиомиопатия
Миокардит

Гипертензия
Внезапная смерть
Аритмия
Инфаркт миокарда

9. Поддаются ли лечению нарушения сердечной деятельности, вызванные амфетаминами?

Лечение амфетамининдуцированной патологии сердечно-сосудистой системы

НАРУШЕНИЕ	ЛЕЧЕНИЕ	КОММЕНТАРИИ
Гипертензия/психическое возбуждение	Уменьшение действия любых раздражителей. Назначение седативных средств (бензодиазепины), блокаторов кальциевых каналов, нитропруссида в/в	Не применять ß-блокаторы, поскольку несдерживаемая а-активность может привести к сильному спазму сосудов и возникновению парадоксальной гипертензии
Боль в груди (вследствие прямого кардиотоксического действия [миокардит], спазма сосудов и тромбообразования)	Назначение бензодиазепинов, нитроглицерина, морфина или аспирина	Не применять ß-блокаторы
Сердцебиение/аритмия	Назначение бензодиазепинов, блокаторов кальциевых каналов, лидокаина. Устранение гипоксии и электролитных нарушений	
Кардиомиопатия	Назначение диуретиков, дигоксина, снижение постнагрузки	

10. Назовите основные неврологические нарушения, обусловленные токсическим действием амфетаминов.

Двигательное и психическое возбуждение
Бред/галлюцинации
Агрессивность/гиперактивность
Эйфория
Головная боль
Судороги
Инсульт
Геморрагические поражения и отек мозга

11. Как лечить неврологические нарушения, возникшие в результате токсического действия амфетаминов?

Лечение амфетамининдуцированных неврологических нарушений

НАРУШЕНИЕ	ЛЕЧЕНИЕ
Возбуждение, агрессивность, галлюцинации	Назначение бензодиазепинов, антипсихотических средств (галдол), уменьшение воздействия внешних раздражителей, физическое ограничение подвижности (при необходимости)
Судороги	Назначение бензодиазепинов, фенобарбитала

(Продолжение таблицы)

НАРУШЕНИЕ	ЛЕЧЕНИЕ
Головная боль, внутричерепное кровотечение, инсульт	Устранение гипертензии, нейрохирургическое вмешательство

12. Перечислите другие системные проявления токсического действия амфетаминов и методы их лечения.

- *Гипертермия.* Быстрое охлаждение, орошение холодным раствором, прикладывание пузырей со льдом, применение дантролена.
- *Рабдомиолиз.* Устранение гипертермии. Введение щелочных растворов, возмещение дефицита кальция, инфузия жидкостей, диуретиков и маннитола.
- *Почечная недостаточность.* Устранение рабдомиолиза, проведение гемодиализа.
- *Гинекологические осложнения* (спазмы мускулатуры матки, ухудшение плацентарного кровотока, внутриутробная гибель плода, выкидыш). Лечение с привлечением акушера-гинеколога.
- *Осложнения, вызванные в/в введением наркотических препаратов* (эндокардит, ВИЧ-инфекция, целлюлит). Антибиотикотерапия, хирургическое лечение ран, консультация сосудистого хирурга.
- *Анорексия, потеря веса.* Лечение с привлечением психиатра или психолога.

13. Показана ли ацидификация мочи при лечении амфетаминовой интоксикации?
Нет. Более того, введение кислых растворов способно утяжелить течение рабдомиолиза, особенно на фоне выраженной гипертермии.

14. Какой галлюциногенный амфетамин принимают наиболее часто?
Амфетамины получили широкое распространение среди молодежи, участвующей в рейвах — длительных марафонских танцах (хотя то, что там происходит, трудно назвать «танцами»). Жаргонные наименования препартов, которые потребляют молодые люди,— экстази, «Адам» и «Ева». Нередко на таких вечеринках используют гамма-оксибутират и кетамин.

15. Перечислите электролитные расстройства, возникающие при приеме амфетаминов.
1. *Гиперкалиемия* (вследствие гипертермии и рабдомиолиза)
2. *Гипернатриемия* (вследствие дегидратации)
3. *Гипонатриемия* (вследствие избыточного потребления воды)

16. Можно ли лабораторными методами установить факт приема амфетаминов?
Да. Количественный скрининговый тест обнаруживает типичные амфетамины в моче в течение 72 ч после их употребления. Однако выявить новые галлюциногенные препараты этой группы удается не всегда. Кроме того, результат может быть ложноотрицательным, если в пробу мочи добавить хлорную известь, таблетку хлористого натрия. Подозрение о фальсификации пробы должно возникать, если моча слишком щелочная или имеет высокую (более 1,035) плотность.

17. Назовите причину получения ложноположительного результата анализа.
Прием пациентом эфедрина, псевдоэфедрина или фенилпропаноламина, которые содержатся в некоторых лекарствах, отпускаемых без рецепта.

18. Назовите симптомы и явления, возникающие при амфетаминовом синдроме отмены.

Психическое возбуждение
Беспокойство
Стремление найти наркотик
Депрессия
Усталость
Психическая истощенность
Раздражительность
Летаргия
Дисфория
Переменчивость настроения
Прием других наркотиков и алкоголя
Паранойя
Нарушения сна
Суицидальные мысли

Литература

Aaron C. K. Sympathomimetics//Emerg. Med. Clin. North Am., 1990; 8: 513-526.
Chan P., Chen J. H., Lee M. H., Deng J. F. Fatal and nonfatal metamphetamine intoxication in the intensive care unit//Clin. Toxicol., 1994; 32: 147-155.
Dar K. J., McBrien M. E. MDMA-induced hyperthermia. Report of a fatality and review of the current literature//Intensive Care Med., 1996; 22: 995-996.
Ellenhorn M. J., Schonwald S., Ordog G. et al. (eds): Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996.
Milroy C. M. Ten years of ecstasy//J. R. Soc. Med., 1999; 92: 68-72.
Schwartz R. H., Miller N. S. MDMA (ecstasy) and the rave. A review//Pediatrics, 1997; 100: 705-708.

ГЛАВА 32. ФЕНЦИКЛИДИН

Michele Zell-Kanter, Pharm. D. [1]

1. Расскажите об истории применения фенциклидина в качестве наркотического средства.

В качестве наркотика фенциклидин (PCP) приобрел популярность в середине 1970-х гг. Это соединение легко синтезируется из недорогих веществ. PCP нередко продавали как наркотик вместо марихуаны, мескалина, псилоцибина и использовали для фальсификации других наркотических препаратов. Аббревиатура PCP происхо-

дит от «PeaCe Pili» («мирная таблетка») — такое название дали этому средству в 1960-х гг. наркоманы в Сан-Франциско.

2. **Какая крупная фармацевтическая компания в конце 1950-х гг. выпустила PCP в качестве седативного и анальгезирующего средства?**

Park-Davis. Предполагалось, что, в отличие от других анестетиков, PCP не угнетает дыхание и сердечную деятельность. Однако у пациентов, которым препарат давали при анестезии, развивались дисфория и возбуждение, что и послужило причиной его изъятия с фармацевтического рынка. Сегодня PCP используют в ветеринарии для анестезии, а также применяют как нелегальное наркотическое средство.

3. **В 1988 г. известный американский музыкант был арестован и предстал перед судом за управление автомобилем в состоянии наркотического опьянения после употребления PCP. Нередко этого человека называли «Властитель души» (the Godfather of Soul).** А **как его настоящее имя?**

Джеймс Джо Браун Младший (James Joe Braun, jr.).

4. **В каком виде можно принимать PCP?**

Его можно принимать внутрь, курить, нюхать и вводить парентерально. Препарат существует в форме таблеток, порошка, раствора, кристаллов и в капсулах.

5. **Что такое «шерман» (*sherman*)?**

Это одно из жаргонных названий PCP, которых очень много в различных регионах США («ангельская пыль», «доза», «дурь» и ироч.). В прошлом на жаргоне PCP звучало как «*embalming fluid*» (близкое к русскому «первач»); сейчас этим термином обозначают смесь PCP, марихуаны и чайного листа, замоченных в формальдегиде.

6. **Каковы признаки и симптомы отравления PCP?**

Признаки интоксикации весьма вариабельны и могут проявляться стимуляцией или угнетением ЦНС, антихолинергическими, холинергическими или адренергическими эффектами. Клиническая симптоматика в процессе развития интоксикации способна усиливаться и ослабляться. Обычно у пациента отмечаются неадекватное поведение, дисфория, нарушение мышления и сознания. Порой наблюдаются заторможенность, бред, дезориентация, зрительные и слуховые галлюцинации. Сообщалось о возникновении в некоторых случаях кататонии, миоклонии, дистонии и хореоатетозных движений. Пациенты иногда становятся агрессивными, что требует их связывания и применения седативных препаратов. При тяжелых передозировках не исключены судороги. Специфическими признаками отравления PCP считаются гипертензия и нистагм (горизонтальный, вертикальный или ротационный). Иногда у больного развивается кратковременная кома, после которой возбуждение и психоз разрешаются. Вероятно возникновение гипертермии и рабдомиолиза.

7. **В чем причины инвалидизации и гибели пациентов с отравлениями PCP?**

В основном неблагоприятные исходы обусловлены крайне опасными поступками, которые люди совершают под влиянием наркотика (выпрыгивание из окна, падение с высоты, внезапное появление на улице перед транспортом), а также попытками самоубийства. Кроме того, у таких пациентов могут развиться угнетение или остановка дыхания, а также внутримозговое кровоизлияние.

8. Каковы особенности отравления PCP у детей?

У детей отравление развивается при пассивном вдыхании дыма, а также при жевании окурков сигарет, содержащих PCP. Обычно дети младше пяти лет поступают на лечение в летаргическом состоянии, с тяжелым угнетением ЦНС, атаксией, нистагмом и периодической остановкой взгляда. К другим признакам интоксикации относятся апноэ, судороги, необычное положение тела и миоз.

9. Назовите важные фармакокинетические параметры PCP.

PCP хорошо всасывается при любом пути поступления и даже чрескожно, если препарат держать в руках. В зависимости от способа поступления клиническая картина отравления развивается в течение нескольких минут (при курении) или первого часа (при приеме внутрь). Симптомы и признаки интоксикации сохраняются 4-6 ч после однократного приема и полностью разрешаются через 24-48 ч. Симптоматика у хронических потребителей PCP, которые проглатывают пакетики с наркотиком, не исчезает на протяжении нескольких дней или недель. PCP — это липофильное основание (pK_a = 8,6), которое ионизируется в кислой среде, в том числе в спинномозговой жидкости. Объем распределения PCP равен 6,0 л/кг, а 80 % находящегося в организме вещества связано с белками плазмы. Период полусуществования составляет от 7 ч до 3 сут. PCP метаболизируется в печени оксидазами со смешанной функцией и подвергается глюкуронизации. Метаболиты и до 10 % неизмененного вещества выводятся с мочой.

10. Нужно ли определять содержание PCP в крови для подтверждения диагноза?

Количественно установить содержание PCP в крови сложно, и, кроме того, величина концентрации наркотика в биосредах плохо коррелирует с тяжестью клинической симптоматики. У хронических наркоманов препарат обнаруживается в моче через 4 нед после последнего употребления. Кетамин дает ложноположительную реакцию при скрининге на PCP.

11. Какие другие лабораторные исследования необходимо выполнять при отравлении PCP?

Определение электролитов сыворотки, азота мочевины крови, креатинина, глюкозы, КФК. Кроме того, важно следить за возможным развитием рабдомиолиза и почечной недостаточности.

12. Есть ли антидот для PCP?

Антидотов нет. Показаны поддерживающая терапия и использование активированного угля. Пациента помещают в тихую затемненную комнату. Из-за большого объема распределения PCP гемодиализ и гемоперфузия не эффективны.

13. Полезно ли проводить подкисление мочи?

Нет, потому что: 1) только небольшое количество препарата экскретируется из организма с мочой, а 2) подкисление мочи повышает риск развития миоглобинурической почечной недостаточности.

14. Как вести возбужденного и агрессивного пациента?

Необходимо минимизировать количество внешних раздражителей. Если применяется физическое ограничение, то надо помнить, что у таких больных повышен риск развития рабдомиолиза и гипертермии. Эффективны бензодиазепины и галоперидол.

15. Что делать при судорогах и гипертензии, возникших после приема PCP?
Препаратами выбора для купирования судорог являются бензодиазепины. Незначительная или умеренная гипертензия проходит без лечения. Приступ тяжелой гипертензии, который может завершиться внутримозговым кровоизлиянием, нужно активно купировать.

16. Что такое *Special K?* Какое отношение этот препарат имеет к PCP?
Special K — жаргонное (в США) название кетамина. Кетамин химически близок к PCP и нередко употребляется подростками. У данного препарата не столь сильное и продолжительное действие, как у PCP, но при многократном приеме он вызывает психоз. При совместном применении кетамина с каким-либо другим препаратом наблюдаются рецидивы галлюцинаций.

Литература

Baldridge E. B., Bessen H. A. Phencyclidine//Emerg. Med. Clin. North Am., 1990; 8: 541-550.
Holland J. A., Nelson L, Ravikumar P. R. et al. Embalming fluid-soaked marijuana. New high or new guise for PCP7//J. Psychoactive Drugs, 1998; 30: 215-219.
Shannon M. [Letter to the editor]//Pediatr. Emerg. Care, 1998; 14: 180.
U. S. Food and Drug Administration. Ketamine abuse//FDA Drug Bull., 1979; 9: 24.
Weiner A. L., Vieira L., McKay C. A., Bayer M. J. Ketamine abusers presenting to the emergency department. A case series//J. Emerg. Med., 2000; 18: 447-451.
Wright R. O., Woolf A. D. Phencyclidine. In: Haddad L. M., Shannon M. W., Winchester J. F. (eds): Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1998, pp. 552-558.
Young J. D., Crapo L. M. Protracted phencyclidine coma from an intestinal deposit//Arch. Intern. Med., 1992; 152: 859-860.

ГЛАВА 33. ЛСД И ДРУГИЕ ГАЛЛЮЦИНОГЕНЫ

Leon M. Gussow, M. D. [1]

1. Что такое галлюциноген?
Это препарат, вызывающий галлюцинации, при которых человек видит и слышит то, чего в реальности не существует. Многие уличные наркотики, которые относят к галлюциногенам, в действительности таковыми не являются. Скорее всего их прием приводит к нарушению восприятия, поэтому их причисляют к «иллюзиогенам».

2. Какие же тогда наркотики являются галлюциногенами?
Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), мескалин, псилоцибин, ипомея и мускатный орех — все они способны вызывать галлюцинации. Фенциклидин, дурман вонючий и синтетические производные амфетамина обладают иллюзиогенными свойствами.

3. От чего происходит аббревиатура ЛСД?

От нем. *Lyserge Saure Diethylamid.* Швейцарский ученый Хофманн в 1943 г. впервые синтезировал ЛСД из алкалоидов спорыньи и обнаружил его мощные галлюциногенные свойства, случайно приняв это вещество внутрь.

4. Какой тип галлюцинаций возникает при действии ЛСД?

При остром отравлении ЛСД повышается звуковое и цветовое восприятие. Кажется, что у предметов появляется ореол ***{гало).*** Изменяются чувство времени, восприятие формы и расстояния. К типичным перцептивным расстройствам принадлежит ***синестезия*** — состояние, при котором стимул для одного из пяти органов чувств воспринимается также посредством остальных. Например, музыка может быть «увидена» в форме изменчивых цветных полос (это в определенной степени легло в основу световых шоу, которыми часто сопровождались концерты рок-музыки в «психоделические» 60-е годы прошлого столетия). Кроме того, предметы, перемещающиеся перед человеком, принявшим ЛСД, оставляют хвост ***(след)*** послевидения. Процесс мышления нарушается, поэтому нередко индивидууму «открываются» смысл жизни и секреты мироздания. Иногда развиваются депрессия, психическое беспокойство и паранойя с чувствами *деперсонализации и раздвоения личности.* Эти реакции порой чрезвычайно устрашающи, и обычно их считают «плохим приходом». Но в большинстве случаев человек, принявший препарат, встревожен, ориентирован в обстановке и понимает, что перцептивные и психические отклонения обусловлены действием наркотика. Наибольшая выраженность описанных эффектов наблюдается через 2-4 ч после приема ЛСД, а их продолжительность составляет 6-12 ч.

5. Каково происхождение слова «психоделический»?

«The Psychedelic Sounds of the 13th Floor Elevators» — так назывался дебютный альбом легендарной рок-группы из Техаса «13th Floor Elevator», которой руководил Роки Эриксон. Он и придумал это слово.

6. В одном из рок-мюзиклов 1968 г. ЛСД называли ЭсТиПи (STP). Что это был за мюзикл?

«Волосы».

7. В какой популярной песне группы «Битлз» неоднократно, как полагают, упоминается ЛСД?

«Lucy in the Sky with Diamonds».

8. У 17-летнего юноши, доставленного в отделение неотложной помощи с рок-концерта,— галлюцинации и иллюзии. Что необходимо включать в дифференциальный диагноз помимо интоксикации ЛСД?

Как и во всех случаях нарушения психического статуса, первое, что нужно сделать,— это определить содержание глюкозы в крови, чтобы исключить гипогликемию. Другие причины возникновения галлюцинаций — синдромы отмены алкоголя или седативно-гипнотических средств, амфетаминов, фенциклидина или антихолинергических препаратов. Важно обследовать пациента на предмет обнаружения у него инфекционных заболеваний — менингита и энцефалита, а также метаболических расстройств — гипертермии, электролитных нарушений, гипер- или гипотиреоза.

Изменение психического статуса и возбуждение наблюдаются при гипоксии. Наконец, нужно исключить психические заболевания — шизофрению, психоз, клинические проявления которых схожи с таковыми при интоксикации ЛСД.

9. Какие еще эффекты наблюдаются при приеме ЛСД помимо нарушения восприятия (перцепции)?

Уже через несколько минут после употребления наркотика развивается симпатомиметическая симптоматика — тахикардия, гипертензия, выраженный мидриаз, тремор, тошнота, покраснение кожи и озноб.

10. Вызывает ли прием ЛСД развитие хронических эффектов?

Да. У некоторых хронических наркоманов возникают повторные (flashbacks — флэшбэке) перцептивные и психические нарушения в периоды, когда они препарат не принимают. Со временем выраженность и яркость данных нарушений снижается. Причины появления флэшбэксов не известны, но отмечено, что их развитие провоцируется ингибиторами обратного захвата серотонина, которые используют при лечении ЛСД-наркоманов. Кроме того, известно, что ЛСД вызывает личностные изменения, психозы, депрессию и утрату мотивации, хотя не ясно, обусловлены ли эти состояния прямым действием наркотика или он демаскирует уже имевшиеся психические расстройства.

11. В каком виде применяют и распространяют ЛСД?

В капсулах, в порошке или таблетках. Иногда наркотиком пропитывают промокательную бумагу (или салфетки) с ярким специфическим рисунком. ЛСД распространяют в виде желатиновых пластинок, таблеток и кусочков сахара, содержащих наркотик.

12. Как оказывать помощь при остром отравлении ЛСД?

При угрожающих галлюцинациях необходимо снять возбуждение, объяснить пациенту, что через некоторое время наркотик перестанет действовать, и создать спокойную, не тревожащую его обстановку. Для достижения седации можно использовать бензодиазепины. Не рекомендуется назначать фенотиазины, поскольку они снижают судорожный порог и провоцируют возникновение дистонических реакций. Если тяжелую симпатомиметическую симптоматику, например гипертензию, не удается снять бензодиазепинами, то вводят фентоламин или нитропруссид. Желудок не промывают, так как ЛСД всасывается из ЖКТ очень быстро; более того, эта процедура может только усугубить дисфорию. Физическую активность больного по возможности не ограничивают.

13. Каковы самые ранние проявления действия ЛСД?

Симпатомиметическая симптоматика возникает уже через 5-10 мин. Она включает мидриаз, тахикардию и возбуждение. Галлюцинации и психические изменения наблюдаются спустя 30-60 мин.

14. Может ли употребление ЛСД вызвать гибель человека?

Да, но обычно наркоман погибает не в результате фармакологического эффекта препарата, а из-за обусловленных делириозным состоянием поступков — самоповреждения, травмы, последующей депрессии и самоубийства.

15. Как ЛСД действует на психику?

Психическая симптоматика интоксикации не является дозозависимой и включает возбуждение, паранойю, агрессивное поведение, галлюцинации, психотические и депрессивные реакции.

16. В отделение неотложной помощи доставлена еще одна зрительница рок-концерта. У нее яркие галлюцинации и мидриаз. При приеме каких токсинов, кроме ЛСД, может возникнуть такое состояние?

Мидриаз часто наблюдается при отравлении ЛСД, но его не относят к диагностическим признакам. При дифференциальной диагностике учитывают интоксикацию дурманом вонючим *(Datura stramonium*), атропином, содержащими псилоцибин грибами и психоделическими амфетаминами (3,4-метилендиоксиамфетамин [МДА], метилендиоксиметамфетамин [МДМА]).

17. Что происходит при длительном употреблении ЛСД?

Хроническое применение ЛСД сопровождается развитием разнообразных психических расстройств (психозов, шизофрении), ухудшением уже имеющихся у человека психических заболеваний, появлением флэшбэксов.

18. На концертах какой из рок-групп — «Rolling Stones»-, «Pink Floyd» или «Grateful Dead» — зрители чаще употребляют ЛСД?

По результатам исследования, проведенного на стадионе Soldier Field в Чикаго в 1994 г., зрители группы «Grateful Dead» нередко становились пациентами станций неотложной помощи, тогда как фанаты «Rolling Stones» и «Pink Floyd» этот наркотик практически не употребляли.

19. Может ли у человека возникнуть «приход», если он будет слизывать секрет жаб рода *Bufo?*

У этих жаб на коже имеются железы, вырабатывающие биологически активные соединения. Несмотря на устоявшееся мнение, что буфотенин, обнаруживаемый в ядовитом секрете, относится к веществам галлюциногенного действия, научного подтверждения этому нет. Однако 5-метокси-K,K-диметилтриптамин, который содержится в секрете только *Bufo alvaris*, является сильным галлюциногеном, вызывающим развитие саливации, судорог и сердечных аритмий. В ядах других представителей рода *Bufo* присутствуют дигоксиноподобные вещества, способные вызвать синдром, близкий по клинической картине к отравлению дигоксином.

Литература

Brown R. T., Braden N. J. Hallucinogens//Pediatr. Clin. North Am., 1987; 34: 341-347.

Erickson T. B., Aks S. E., Koenigsberg M. et al. Drug use patterns at major rock concert events//Ann. Emerg. Med., 1996; 28: 22-26.

Ingram A. L. Morning glory seed reaction//JAMA, 1964; 190: 107-108.

Lyttle T., Goldstein D., Gartz J. Bufo toads and bufotenine. Fast and fiction surrounding an alleged psychedelic//J. Psychoactive Drugs, 1996; 28: 267-290.

Markei H., Lee A., Homes R. D. et al. LSD flashback syndrome exacerbated by selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants in adolescents//J. Pediatr., 1994; 125; 817-819.

Schwartz R. H. LSD. Its rise, fall, and renewed popularity among high school students// Pediatr. Clin. North Am., 1995; 42: 403-413.

ГЛАВА 34. МАРИХУАНА

Maeggy L. Lee, M. D., Timothy B. Erickson, M. D.

1. Что такое галлюциногены?

Препараты, применяемые с целью получения удовольствия. Галлюциногены обладают способностью нарушать сознание. К ним относятся марихуана, фенциклидин (PCP), диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), 3,4-метилендиоксиамфетамин (МДА) и 3,4-метилендиоксиметамфетамин (МДМА), которые известны также под названиями «Адам», «экстази», «Ева» и «ИксТиСи» (XTC).

2. Что такое марихуана?

Марихуана — это психоактивное вещество (тетрагидроканнабинол [ТГК]), которое получают из листьев и плодов сорной травы *Canabis sativa.* Марихуана считается самым распространенным из нелегально потребляемых в США растений. Доход от продажи марихуаны достигает 32 млрд долларов в год. Гашиш — это продукт переработки каннабиссодержащих растений, в нем выше концентрация ТГК.

3. Назовите наиболее распространенные жаргонные названия марихуаны.

Нижеприведенные названия используются в США. (О том, какие жаргонные названия распространены в России, читатель может узнать из книги С. Б. Белогурова «Популярно о наркотиках и наркоманиях» (СПб.: Невский Диалект, 2001.) — *Прим, ред.)*

Ace	Mary Jane
Brick	MJ
Bush	Macohna
Colombian gold	Panama red
Dope	Pot
Ganja	Puff the magic dragon
Hagga	Reefer
Hashish	Rope
Indiana hay	Smoke
Kif	Tea
Jamaican	Weed
Joint	Yerba

4. Каковы острые эффекты при приеме марихуаны?

Острые эффекты включают нарушение чувствительности, восприятия, когнитивных и психомоторных функций. Развиваются эйфория, расслабление и различные сенсорные изменения. Как правило, отмечаются гиперемия конъюнктивы, повышение аппетита, сухость во рту, снижение внутриглазного давления, уменьшение уровня тестостерона в крови и задержка мочи. Теряются координация движений и способность к правильному мышлению. При выкуривании большого количества марихуаны возможно наличие широкого спектра нарушений: эйфория, параноидальное поведе-

ние, острый психоз, неадекватное восприятие окружающей обстановки, возникновение навязчивых мыслей, обусловленных характером иллюзий, галлюцинаций, а также эксцентричное поведение.

5. Как долго сохраняются острые эффекты?

Биодоступность ТГК зависит от пути его поступления в организм. При курении всасывание происходит через легкие и уже через 15 с ТГК достигает мозга. Максимальная интенсивность действия наблюдается через 10-30 мин, а продолжительность эффекта составляет 1-3 ч.

6. Каковы временны2е пределы обнаружения марихуаны, принимаемой постоянно или периодически, в скрининговых исследованиях проб мочи?

Не менее трех недель и до восьми недель при постоянном употреблении и три дня — при периодическом.

7. Будет ли положительным анализ мочи у человека, пассивно вдыхавшего дым марихуаны (например, при посещении концерта рок-музыки)?

Нет. Порог чувствительности теста достаточно высокий, что позволяет избежать получения ложноположительных результатов.

8. Наблюдаются ли какие-нибудь отдаленные последствия у людей, постоянно употребляющих марихуану?

Да. **в** 6 раз повышается вероятность развития шизофрении, а также рака полости рта, костей челюстей и языка у курильщиков в возрасте 19-30 лет. Увеличивается опасность возникновения нелимфобластной лейкемии у детей, матери которых курят марихуану. Отмечается снижение подвижности и количества сперматозоидов, а также изменение их морфологии. ТГК угнетает активность Т- и В-лимфоцитов.

9. Назовите проявления синдрома отмены марихуаны.

- Нарушения сна
- Повышенная возбудимость
- Ухудшение аппетита
- Тошнота
- Беспокойство

10. Опасно ли для жизни отравление марихуаной?

У детей потребление этого наркотика может вызвать развитие комы. Для взрослых опасность курения обусловлена нарушением способности адекватной оценки окружающей обстановки и координации движений. Вождение автомобиля или другого транспортного средства в состоянии наркотического опьянения чревато тяжелой травмой или гибелью человека.

Кроме того, марихуану нередко потребляют с другими наркотиками, что также опасно для жизни. Часто таким наркотиком является PCP, который усиливает галлюцинаторный эффект марихуаны. [11]

11. Есть ли какие-то важные особенности, о которых надо помнить при оказании помощи человеку, отравившемуся марихуаной?

У пациента может неожиданно развиться острая *психотическая реакция* с галлюцинациями, бредом, иллюзиями и сильным возбуждением. Такие реакции обычно

наблюдаются у неопытных курильщиков или людей, принявших слишком большую дозу. Психоз, как правило, временный и устраняется с помощью бензодиазепинов. Если у больного генотипически имеется шизофрения, то даже малая доза наркотика способна вызвать психоз шизофренического типа. В этом случае лечение предусматривает назначение средств, используемых при шизофрении. Отмечается также возникновение *пневмомедиастинума*, обусловленного перерастяжением и разрывом альвеол вследствие очень глубоких вдохов, которые делают наркоманы при курении марихуаны.

12. Существуют ли методы ускорения выведения каннабинола из организма?

Нет. ТГК накапливается в жировой ткани, связывается с белками и подвержен печеночно-кишечной рециркуляции. Он очень медленно удаляется из организма.

13. Какие препараты дают ложноположительный результат при скрининговом анализе мочи на наличие марихуаны?

Ибупрофен, фенопрофен и напроксен, но это наблюдается редко, поскольку порог чувствительности метода весьма высок.

14. Как можно добиться ложноотрицательного результата анализа мочи на наличие марихуаны?

С помощью разбавления пробы, добавления в нее детергентов, поваренной соли, уксуса и некоторых других веществ.

15. Во время Второй мировой войны в Бирме солдаты знаменитого отряда «Мародеры Мерилла» (MerrilPs Marauders) готовили питье, содержащее марихуану, после употребления которого человек становился практически неуправляемым. Как этот напиток назывался?

Бренди «Бой быков» («Bullfight brandy»).

16. Какой пестицид однажды использовали для устранения токсических эффектов марихуаны в период ее вегетации?

Паракват.

Литература

Cone E. J. In vivo adulteration: Excess fluid ingestion causes false-negative marijuana and cocaine urine test results//J. Anat. Toxicol., 1998; 22: 460-473.

Cone E. J., Johnson R. E. Contact highs and urinary cannabis excretion after passive exposure to marijuana smoke//Clin. Parmacol. Ther., 1986; 40: 247-256.

Heishman S. J., Huestis M. A., Henningfield J. E., Cone E. J. Acute and residual effects of marijuana: Profiles of plasma THC levels, physiological, subjective and performance measures// Pharmacol. Biochem. Behav., 1990; 37: 561-565.

Huestis M. Pharmacology and toxicology of marijuana//Ther. Drug Monit., 1993; 14: 131-138.

Liu R. J. H. Important considerations in the interpretation of urine drug tests//Forensic. Sei. Rev., 1992; 4: 51-65.

Mathers D. C., Ghodse A. H. Cannabis and psychotic illness//Br. J. Psychiatry, 1992; 161: 648-653.

Naha G., Latour C. The human toxicity of marijuana//Med. J. Aust., 1992; 15: 495-497.

Perez-Reyes M. Marijuan smoking. Factors that influence the bioavailability of tetrahydrocannabinol. In: Chiang C. N., Hawks R. L. (eds). Research Findings on Smoking of Abused Substances. Washington, DC, U. S. Department of Health and Human Services, 1990, pp. 42-62, NIDA research monograph 99.

Pollan M. How pot has grown. NY Times Magazine, Feb. 19, 1995, pp. 31-57.

Pope H. G., Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students//JAMA, 1996; 275: 521-527.

Schonberg S. K. Marijuana//Pediatr. Rev., 1997; 18: 27-29.

Schwartz R. H., Hawks R. L. Laboratory detection of marijuana use//JAMA, 1985; 254: 788-792.

ГЛАВА 35. СИНДРОМ ОТМЕНЫ

Rotem Friede, M. D., Timothy B. Erickson, M. D. [*•]

i. Что характерно для синдрома отмены (абстинентного синдрома)?

- Адаптация к лекарственному препарату или токсину, длительное присутствие которого в организме предотвращает возникновение физиологических нарушений.
- Уменьшение в организме концентрации вещества, к которому сформировалась толерантность.

ЭТАНОЛ

2. Назовите варианты течения алкогольного абстинентного синдрома и сроки их возникновения.

Алкогольный галлюциноз развивается через 24-36 ч, судороги могут начаться через 7-48 ч, а белая горячка *(delirium tremens,* DT) наблюдается через 3-5 дней, но иногда и через 14 дней после последнего употребления этанола.

3. Что характерно для алкогольного галлюциноза?

Преимущественно развиваются зрительные нарушения, которым в основном подвержены пациенты с дефицитом тиамина. Другой характерный признак — чувство «ползания мурашек», «ползания насекомых по коже». В результате у больного появляется зуд и образуются расчесы.

4. Когда обычно у больных наблюдается судорожный приступ?

У хронических алкоголиков — в течение 48 ч после последнего приема этанола.

5. Каковы особенности судорожного приступа при алкогольном абстинентном синдроме?

Судороги обычно представляют собой кратковременные тонико-клонические сокращения с непродолжительным межсудорожным интервалом. Иногда они рецидивиру-

ют. Но эпилептический статус развивается редко (в 40 % случаев наблюдаются единичные судороги и только в 3 % — эпилептический статус). Все пациенты с впервые зарегистрированным судорожным приступом нуждаются в тщательном обследовании, включающем проведение полного анализа крови, измерение электролитов, кальция и магния в крови, рентгенографию грудной клетки, анализ мочи, компьютерную томографию головы и спинномозговую пункцию. Значимость этих исследований чрезвычайно велика. Примерно у Уз пациентов с белой горячкой как осложнение возникает судорожный приступ. Судороги могут быть и при наличии этанола в крови.

6. Какие симптомы характерны для белой горячки?

Глубокая дезориентация, возбуждение и симпатическая буря (тахикардия, гипертензия, сильный тремор).

7. При какой комбинации синдромов прогноз неблагоприятный?

Гипертермия, повышенная двигательная активность и обезвоживание.

8. Какова смертность от белой горячки?

При наличии сопутствующей патологии, замерзании, отсутствии поддерживающей терапии и без восполнения жидкости этот показатель составляет 5 %.

9. При отравлении какими химическими соединениями и лекарствами клиническая картина напоминает таковую при белой горячке?

При передозировке амфетамина, PCP, антихолинергических препаратов, кокаина, при взаимодействии ингибиторов МАО с меперидином или серотонином, а также при передозировке самих ингибиторов МАО.

ОПИОИДЫ

10. Опишите стадии синдрома отмены опиоидов.

Стадии синдрома отмены опиоидов

СТАДИЯ	ВРЕМЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ	ХАРАКТЕРИСТИКА
Предвестников	3-4 ч после последнего приема наркотика	Страх развития синдрома отмены, чувство тоски, стремление достать наркотик
Ранняя	8-10 ч	Возбуждение, беспокойство, зевота, тошнота, усиленное потоотделение, заложенность носа, слезотечение, выделения из носа, расширение зрачков, спастические боли в животе, стремление достать наркотик
	1-3 сут	Сильное беспокойство, тремор, возбуждение, пилоэрекция, тошнота, рвота, понос, мышечные спазмы, боли в мышцах, жар, озноб, неконтролируемое желание достать наркотик
Отдаленная (поздняя) абстиненция	6 мес	Гипотензия, брадикардия, бессонница, утрата активности и аппетита, желание добыть наркотик

И. Каково происхождение словосочетания *going cold turkey* («ходячая мороженая индюшка»)?

При синдроме отмены опиатов возникает пилоэрекция и кожа человека приобретает характерный вид.

12. Посредством каких механизмов реализуется синдром отмены опиоидов? Какой адренергический агент отвечает за его проявление?

В формировании данного синдрома задействованы центральные и периферические механизмы. Отмечено, что при его развитии повышается содержание норадреналина в *locus caeruleus.*

13. Как лечить синдром отмены опиоидов?

Ввести опиоид длительного действия, например метадон.

Использовать препараты центрального действия для снятия неприятных ощущений.

Постепенно уменьшать дозировку, если пациенту назначен препарат из группы опиоидов.

14. Какова роль клонидина в лечении синдрома отмены опиоидов?

Клонидин действует на центральные a_2-адренорецепторы, что приводит к снижению возбуждения в *locus caeruleus* и последующему уменьшению выделения норадреналина.

СЕДАТИВНО-ГИПНОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

15. Какие вещества относятся к седативно-гипнотическим?

Барбитураты
Этанол
Этхлорвинол
Мепробамат
Метаквалон
Бензодиазепины

16. Опишите синдром отмены ГАМК-ергических препаратов.

Синаптическая активность ГАМК снижается настолько, что тормозный контроль над возбуждающими нейромедиаторами — глутаматом, М-метил-^-аспартатом (НМДА), норадреналином и дофамином — и соответствующимим системами утрачивается. Клинические проявления синдрома обусловлены в этом случае возбуждением ЦНС (судороги, тремор, галлюцинации) и стимуляцией вегетативной нервной системы (тахикардия, гипертермия, усиленное потоотделение).

17. Назовите начальные признаки возбуждения ЦНС при синдроме отмены седативно-гипнотических средств.

Очень мелкий тремор, который можно обнаружить, попросив больного вытянуть руки и растопырить пальцы или высунуть язык.

18. Как лечить данный синдром отмены?

Необходимо восстановить тормозный контроль за счет применения агонистов ГАМК. Идеальный способ — использовать препараты длительного действия, назначая их в нагрузочной дозе. Из бензодиазепинов средством выбора считается диазепам, но пригоден любой препарат этой группы, который можно ввести внутривенно. Хоро-

шим средством является и фенобарбитал, поскольку он имеет очень длительный период полусуществования и широкий диапазон терапевтического действия. При рефрактерных к лечению случаях показаны барбитураты в/в в больших дозах, так как они способны непосредственно открывать ГАМК-зависимые хлорные каналы. Важно также нормализовать жидкостный, электролитный и питательный дефицит, выявить возможные инфекционные заболевания и лечить их. Пациент должен быть помещен в затемненную палату с минимальным уровнем внешних раздражителей.

19. Чем различаются синдромы отмены седативно-гипнотических средств (бензодиазепинов, барбитуратов) и алкоголя?

Симптоматика при синдроме отмены седативно-гипнотических средств иногда возникает через 2 нед после отмены препарата, что зависит от его фармакокинетического профиля. Алкогольный синдром отмены развивается быстро — через 48 ч после последнего приема этанола.

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

20. Какие симптомы позволяют дифференцировать синдром отмены бензодиазепинов от состояния возбуждения?

Для синдрома отмены бензодиазепинов характерны:

- наличие шума в ушах
- непроизвольные движения
- изменение восприятия

21. Назовите два наиболее часто встречающихся признака синдрома отмены бензодиазепинов.

Переменчивость настроения и судороги.

22. Перечислите варианты клинического течения бензодиазепинового синдрома отмены.

1. *Острый седативно-гипнотический тип* синдрома обычно наблюдается через 1-2 дня после прекращения приема короткодействующих бензодиазепинов или через 2-4 дня — действующих длительно. У пациента отмечаются возбуждение, бессонница, ночные кошмары, судороги, психоз и гиперпирексия. Не исключен неблагоприятный исход.
2. *Подострый пролонгированный* тип синдрома начинается приблизительно через сутки после прекращения приема бензодиазепинов. Причем состояние пациента постепенно улучшается. Для данного типа синдрома характерны возбуждение, бессонница, ночные кошмары, мышечные спазмы и психоз.
3. *Рецидивирование симптоматики* основного заболевания после отмены бензодиазепинов. При этом варианте синдрома у больного наблюдаются те же симптомы, которые были до начала лечения бензодиазепинами.

БАКЛОФЕН

23. Что такое баклофен? При каких заболеваниях его назначают?

Баклофен относится к спазмолитическим препаратам. Он уменьшает выраженность спастического сокращения мышц. Препарат используют в качестве миорелаксанта и применяют при рассеянном склерозе.

24. Каковы проявления синдрома отмены баклофена?

Синдром отмены развивается при внезапном прекращении многомесячного курса лечения препаратом и продолжается до 8 сут. Он возникает через 12-96 ч после последнего приема баклофена и сопровождается судорожными приступами типа *grand mal*, слуховыми и зрительными галлюцинациями, параноидальными идеями, бессонницей, букколингвальной дискинезией, гиперактивностью и манией величия.

25. Как лечить синдром отмены баклофена?

Возобновить прием препарата и постепенно уменьшать его дозу.

КОКАИН

26. Назовите три фазы кокаинового абстинентного синдрома.

ФАЗА	ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ	ПРОЯВЛЕНИЯ
Первая («ломка»)	0- 4 сут	Дисфория, депрессия, повышенная возбудимость, беспокойство, бессонница, вслед за которой развиваются гиперсомния, упадок сил и стремление добыть наркотик
Вторая	1- 10 нед	Анергия, тревожность, апатия, стремление добыть наркотик
Третья («угасание»)	Неопределенно долго	Нормализация настроения и поведения, но с периодическим возникновением желания достать наркотик, причем происходит это под действием внешних провоцирующих стимулов

27. Какие признаки наиболее выражены при синдроме отмены кокаина?

Сильная психологическая депрессия и стремление добыть наркотик.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

28. Перечислите симптомы, возникающие при синдроме отмены трициклических антидепрессантов.

Активация холинергической системы с развитием анорексии, тошноты, рвоты, диареи, усиленного потоотделения, миалгии, головной боли, озноба, бессонницы с яркими сновидениями, акатизии или паркинсонизма, гипо- или маниакального состояния.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

29. При лечении какими антигипертензивными средствами возможно развитие синдрома отмены?

- Клонидин
- а-Метилдопа
- Пропранолол
- Метопролол
- Окспренолол

Гуанетидин

Резерпин

30. Назовите признаки и симптомы, которые обычно возникают при резком прекращении приема антигипертензивных средств.

- Кровяное давление остается в течение нескольких дней нормальным, а затем повышается до величины, которая была до лечения. Появления другой симптоматики не отмечается.
- Кровяное давление остается нормальным или постепенно повышается, но у больного развиваются признаки и симптомы, обусловленные активацией симпатической нервной системы — гипервозбудимость, усиленный тремор, тахикардия, головная боль и бессонница.
- Кровяное давление поднимается быстро и останавливается близко к уровню, наблюдавшемуся до начала лечения (возвратная гипертензия).
- Кровяное давление превышает уровень, наблюдавшийся до лечения.

31. Какие редкие последствия могут развиться при резком прекращении лечения антигипертензивными средствами? Когда они наблюдаются?

Злокачественная гипертензия

Утяжеление течения или появление стенокардии

Инфаркт миокарда

Желудочковая аритмия

Недостаточность левого желудочка

Обычно вышеперечисленные проявления возникают через 24-72 ч после отмены препарата

32. Каково лечение при синдроме отмены антигипертензивных средств?

Незамедлительное назначение препарата, который был отменен, а также седативных средств. Если гипертензия тяжелая, то лекарственные средства вводят внутривенно.

33. Что характерно для синдрома отмены клонидина?

Гипертензия, тахикардия, потливость, повышенная возбудимость, бессонница, боли в животе, тошнота и сердцебиение, которые возникают через 2-3 дня после отмены препарата. В редких случаях развиваются злокачественная гипертензия и сердечные аритмии.

34. Антигипертензивные препараты какого класса пациент должен немедленно прекратить принимать, если ему назначен клонидин?

ß-Блокаторы, поскольку при лечении ими может произойти неконтролируемая а-адренергическая активация, в результате которой еще больше повышается кровяное давление при синдроме отмены.

КОФЕИН

35. Каковы признаки и симптомы синдрома отмены кофеина?

Головная боль

Сонливость

Сомноленция
Нарушение способности к концентрации внимания
Снижение работоспособности
Гриппоподобное состояние

36. Что определяет тяжесть течения синдрома отмены?
Доза кофеина, которую принимал пациент.

37. Когда возникает синдром отмены?
Приблизительно через 12-24 ч после последнего приема кофеина, продолжительность синдрома — 2-4 дня.

38. Какая бывшая первая леди США длительно страдала пристрастием к алкоголю и лекарственным препаратам, но сумела излечиться?
Бэтти Форд.

Литература

Erwin W. E., Williams D. B., Speir W. A. Delirium tremens//South Med. J., 1998; 91: 425-432.
Farrell M. Opiate withdrawal//Addiction, 1994; 89: 1471-1475.
Geenberg O. A. Ethanol and sedatives//Neurol. Clin., 1993; 11: 523-534.
Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 5th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1994.
Miller N. S., Gold M. S. Management of withdrawal syndromes and relapse prevention in drug and alcohol dependence//Am. Fam. Physician., 1998; 58: 139-146.
Roy-Byrne P. P., Sullivan M. D., Cowley D. S., Ries R. K. Adjunctive treatment of benzodiazepine discontinuation syndrome. A review//!. Psychiatric Res., 1993; 27 (Suppl. 1): 143-153.

ГЛАВА 36. ТОКСИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ИНГАЛЯЦИОННО

Steven E. Aks, D. O. [*1]

ЛЕТУЧИЕ ВЕЩЕСТВА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ПРИСТРАСТИЯ

1. Что такое внезапная смерть от «нюхания»?
Причиной внезапной смерти может стать вдыхание летучих ингаляционных веществ (ингалянтов), способных привести к развитию пристрастия. После вдыхания паров растворителя или другого летучего вещества у человека отмечается возбуждение или резко возрастает двигательная активность. Затем возникают аритмия и коллапс. Летучие вещества могут вызывать поверхностную анестезию. Как и многие уже вы-

шедшие из употребления анестетики, они опасны, поскольку повышают чувствительность миокарда к эндогенным катехоламинам. Из-за сенситизации увеличиваются возбудимость миокарда, вероятность появления желудочковых аритмий и даже асистолии при внезапном выбросе катехоламинов в кровь.

2. Какие методы применяют наркоманы для вдыхания летучих ингалянтов?

Среди наркоманов распространены три основных способа. Первый — нюхание из контейнера, в котором изначально содержится вещество, например клей. Второй — дыхание через помещенные на рот и нос салфетку или тряпку, пропитанные веществом. Третий способ состоит в следующем: летучее вещество наливается в какой-нибудь пластиковый пакет или контейнер, и человек дышит парами, поместив рот и нос в отверстие этой емкости. В последнем случае, помимо действия самого летучего вещества, имеет место риск развития гипоксии, поскольку вдох и выдох осуществляются в замкнутое пространство.

3. Какие специфические летучие вещества используют в качестве ингалянтов?

ПРОДУКТ	ВЕЩЕСТВО
Корригирующая жидкость	Фреоны (фторуглероды), бензол
Клей	1,1,1 -трихлорэтан
Маркеры	Трихлорэтилен
Краска	Четыреххлористый углерод
Жидкость для удаления краски	Толуол
Бензин	Смесь углеводородов (алканы, бутан)

4. Кто изобрел жидкую бумагу (корригирующую жидкость)?

Корригирующую жидкость для исправления ошибок при машинописи изобрела Бетти Несмит, мать Майкла Несмита, телеведущего программы «Monkeys» и члена поп-группы под таким же названием. Вы можете познакомиться с этой группой, заглянув на их web-страницу: http://www. flexquaters.com/nesmith/bio.htm.

5. Каковы признаки и симптомы острого отравления ингалянтами?

Люди, которые пристрастились к вдыханию летучих растворителей, стремятся достичь эйфории (получить «приход»). При этом у них нарушается мышление, речь становится невнятной и бессвязной, ухудшается координация движений и развивается атаксия. Человек может неадекватно оценивать окружающую обстановку, и у него возникают галлюцинации. Симптоматика со стороны органов ЖКТ включает боль в животе, тошноту и рвоту. Нарушения дыхательной функции проявляются кашлем и одышкой, которые особенно выражены при аспирации вещества. Как уже отмечалось в вопросе 1, если после вдыхания ингалянтов у человека наступает возбужденное состояние, у него могут развиться сердечные аритмии, в том числе предсердные и желудочковые, и асистолия.

6. Чем обусловлена токсичность метиленхлорида?

Метиленхлорид входит в состав многих пятновыводителей. В организме человека он медленно метаболизируется с образованием оксида углерода. Тяжелые проявления интоксикации отмечаются при вдыхании метиленхлорида в замкнутом пространстве и после приема внутрь. Помимо токсических эффектов оксида углерода наблюдается развитие признаков, обусловленных действием данного вещества как растворителя (угнетение ЦНС, нарушение функции органов дыхания).

7. Каковы специфические особенности токсического действия различных ингалянтов?

У типичных ингалянтов, например фреонов (фторуглеродов) и 1,1,1-трихлорэтана, эффекты те же, что и описанные в вопросе 5. Однако в действии некоторых веществ есть определенная специфичность, о которой необходимо знать.

Бензол может вызвать апластическую анемию.

$CC1_4$ (четыреххлористый углерод) относится к веществам с сильным гепатотоксическим эффектом и приводит к формированию центролобулярного некроза. Раньше его широко использовали для сухой чистки и обезжиривания поверхности изделий из резины, однако в настоящее время четыреххлористый углерод заменен менее токсичными веществами. К другим гепатотоксичным веществам принадлежат хлороформ, толуол и трихлорэтилен.

Метиленхлорид метаболизируется до монооксида углерода.

Толуол вызывает развитие метаболического ацидоза с большой анионной разницей за счет накопления в организме бензойной кислоты. Кроме того, при отравлении толуолом может возникать почечный канальцевый ацидоз I типа, который сохраняется длительно. При формировании данного синдрома наблюдаются метаболический ацидоз, нормальная анионная разница, гиперхлоремия и диспропорционально высокий pH мочи.

8. Кто обычно потребляет летучие вещества?

Как правило, подростки и молодые люди, большинству из которых не исполнилось 20 лет. Продукты, в которых содержатся летучие органические вещества, продаются повсеместно и поэтому весьма доступны. Многие из подростков живут в семьях со средним достатком. В одном из исследований установлена связь между наркотизацией летучими соединениями и грубым обращением взрослых с ребенком.

9. Что способствует усилению кардиотоксических эффектов?

Неожиданное стрессорное воздействие	Гипоксия
Гиперкапния	Гипокалиемия

10. Что такое *poppers* («бусины»)?

Жаргонный термин, которым обозначают стеклянные ампулы, содержащие органическое летучее вещество, в структуре которого имеется нитритная группа. Препараты используют для получения наркотического эффекта. Обычно применяют ампулы с амилнитритом, а иногда — бутилнитритом, популярными среди подростков средствами для достижения «прихода». Кроме того, данные препараты используют гомосексуалисты для половой стимуляции. Приобрести эти средства можно в так называемых «*head-shop*'ах» (магазинах, где продаются приспособления для употребления наркотиков) под такими названиями: *Rush, Bolt, Hardware, Heart On, Joe Aroma, Locker Room, Quick Silver, Satan's Scent.* При передозировке возникают тремор, судороги, головная боль, тахикардия, гипотензия и обморок. Нитриты обладают выраженным сосудорасширяющим и окислительным действием, в результате последнего развивается метгемоглобинемия. [11]

11. Как лечить отравление летучими ингалянтами?

Лечение в основном поддерживающее, поскольку для большинства этих веществ специфические антидоты отсутствуют. В первую очередь требуется прекратить поступление яда в организм человека. При чрескожном воздействии выполняется санитарная обработка (мытье в душе с мылом). Пациенту устанавливают систему

для внутривенного введения, обеспечивают постоянный мониторинг функции дыхания и сердца, при нарушении дыхания и сознания дают кислород. Отношение к необходимости лечения аритмий неоднозначное. Имеются теоретические предпосылки к тому, чтобы не применять адреналин при данном состоянии, так как летучие ингалянты повышают чувствительность сердца к эндогенным катехоламинам. В целом рекомендуется проводить лечение по расширенной схеме поддержания сердечной деятельности, но с осторожностью использовать адреналин. При наличии у больного цианоза обязательно определяют содержание метгемоглобина в крови; если его уровень превышает 20-25 %, то назначают метиленовый синий. При нарушении функции печени и появлении признаков поражения нервной системы осуществляют соответствующее лечение[1].

12. Каковы типичные отдаленные последствия длительного потребления ингалянтов?

При длительном применении летучих органических веществ развиваются неврологические, сердечные, желудочно-кишечные и метаболические расстройства. Наиболее серьезные неврологические эффекты — изменение когнитивных способностей, чувствительности и моторной функции. Описано формирование хронической кардиомиопатии. В ряде случаев наблюдаются анорексия, похудение и поражается печень. В вопросе 7 описаны нарушения со стороны почек (дистальный почечный канальцевый ацидоз) при потреблении толуола.

ДРУГИЕ ТОКСИЧНЫЕ ИНГАЛЯНТЫ

13. Что такое простые асфиксанты?

Токсический эффект простых асфиксантов обусловлен тем, что они замещают кислород в воздухе. При очень высокой концентрации этих соединений во вдыхаемом воздухе у человека развивается гипоксический инсульт. К веществам, называемым «простыми асфиксантами», относятся:

- Диоксид углерода (углекислый газ)
- Азот
- Гелий
- Пропан
- Природный газ (метан)

14. Какие токсические вещества поражают верхние дыхательные пути?

Газы *раздражающего действия (ирританты).* В каком участке воздуховодных путей будет наблюдаться максимально тяжелое повреждение, зависит от водорастворимости соединения. При высокой растворимости в воде (диоксид серы, хлористый водород, аммиак) вещество осаждается в верхних дыхательных путях и вызывает сильное раздражение.

15. Какие токсичные вещества поражают нижние дыхательные пути при ингаляционном поступлении?

Вещества, плохо растворимые в воде: оксиды азота (вызывают развитие болезни силосовальщиков), фосген и озон. Повреждение легких возможно при попадании в них некоторых металлов в форме пыли (оксиды ртути, медь, кадмий, цинк).

[1] Применение гипохлорита натрия (0,6% раствор — 400 мл в/в) при метгемоглобинемии более эффективно и безопасно древнего «метиленового синего», который сам является обратимым метгемоглобинообразователем и временно увеличивает гипоксию. Хорошо помогает гипербарическая оксигенация.

16. Какие асфиксанты действуют ингаляционно?

Окись углерода — газ без цвета и запаха. *Метилешлорид* в организме метаболизируется до оксида углерода. *Сернистый водород*, обладающий запахом тухлых яиц, известен как вещество, вызывающее быструю потерю сознания. *Цианистый водород (синильная кислота)* тоже действует ингаляционно. *Акролеин* может поступать в организм при дыхании, а затем метаболизироваться до цианида.

17. Что такое лихорадка, вызванная вдыханием дыма металлов?

Это профессиональное заболевание, обусловленное вдыханием дыма, содержащего оксиды металлов, чаще всего цинка, железа и меди. Как правило, им страдают сварщики, контактирующие с этими металлами. Симптомы часто появляются в понедельник утром («утренняя понедельничная лихорадка»), когда сварщик возобновляет работу после отдыха в субботу и воскресенье, и представлены лихорадкой, одышкой, кашлем, болью в груди, сухостью в горле и распространенными миалгиями[1]. Нередко такое состояние ошибочно принимают за вирусную инфекцию. Заболевание преимущественно протекает доброкачественно и разрешается в течение нескольких дней после прекращения контакта человека с источником дыма. Основное в лечении болезни — своевременное ее распознавание и применение средств защиты органов дыхания при проведении сварочных работ.

Литература

Bass M. Sudden sniffing death//JAMA, 1970; 212: 2075-2079.

Brady W. J., Stremski E., Eljaiek L., Aufderheide T. P. Freon inhalational abuse presenting with ventricular fibrillation//Am. J. Emerg. Med., 1994; 12: 533-536.

Fendrich M., Mackesy-Amiti M. E., Wislar J. S. et al. Child abuse and the use of inhalants. Differences by degree of use//Am. J. Pub. Health, 1997; 87: 765-769.

King G. S., Smialek J. E., Troutman W. G. Sudden death in adolescents resulting from the inhalation of typewriter correction fluid//JAMA, 1985; 253: 1604-1606.

McLeod A. A., Marjot R., Monaghan M. J. et al. Chronic cardiac toxicity after inhalation of l,l,l-trichloroethane//Br. Med. J., 1987; 294: 727.

O'Brien E. T., Yeoman W. B., Hobby J. A. Hepatorenal damage in a «glue sniffer»//BMJ, 1971; 2: 29-30.

Reinhardt C. F., Azar A., Maxfield M. E. et al. Cardiac arrhythmias and aerosol «sniffing»// Arch. Environ. Health, 1971; 21: 265-279.

Shesser R., Mitchell J., Edelstein S. Methemoglobinemia from isobutyl nitrite preparations/ /Ann. Emerg. Med., 1981; 10: 262-264.

Taher S. M., Anderson R. J., McCartney R. Renal tubular acidosis associated with toluene «sniffing»//N. Engl. J. Med., 1974; 290: 765-768.

Wason S., Gibler W. B., Hassan M. Ventricular tachycardia associated with non-freon aerosol propellants//JAMA, 1986; 256: 78-80.

White J. F., Carlson G. P. Epinephrine-induced cardiac arrhythmias in rabbits exposed to trichloroethylene: Potentiation by ethanol//Toxicol. Appl. Pharmacol., 1981; 60: 466-471.

В отечественной литературе этот синдром имеет название — «острая литейная лихорадка».

ГЛАВА 37. ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРИВЕДЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА В НЕДЕЕСПОСОБНОЕ СОСТОЯНИЕ (ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ «СВИДАНИЯ»)

Kirk L Cumpston, D. O., Steven E. Aks, D. O.

1. Что такое «насилие на свидании»* (при знакомстве)?

В соответствии с заключением Департамента юстиции (США) это «насилие с применением лекарственных препаратов». Например, мужчина умышленно подмешивает лекарственное средство в спиртной напиток, женщина выпивает его и становится недееспособной или теряет сознание. В этом состоянии над ней совершается насилие.

У жертвы таких поступков могут наблюдаться признаки нарушения сознания, утрата памяти о произошедших событиях, головокружение, сонливость, ухудшение координации движений, нарушение способности правильно оценивать обстановку, снижение торможения, невнятная речь и многие другие симптомы.

2. Когда можно подозревать насилие на свидании?

- При наличии у пациента признаков интоксикации, нарушения сознания, амнезии после пробуждения в частично или полностью обнаженном виде.
- Если пациент проснулся в неизвестном ему месте.
- Если пациент сообщает о сексуальном насилии, которое произошло после употребления спиртного напитка или наркотика (это очевидный случай).

3. Какие препараты используют для совершения насилия при свидании?

1. *Флунитрозепам* (Rohypnol) — мощный бензодиазепиновый препарат, который доступен в Мексике, Южной Америке, Азии и Австралии в качестве средства для выполнения вводной анестезии (препарат обладает снотворным действием). Его применяют также для лечения бессонницы, поскольку флунитрозепам сокращает период засыпания, увеличивает глубину сна, снижает вероятность пробуждения и повышает продолжительность стадии быстрого сна. Для предотвращения использования данного препарата с криминальной целью фирма «Roche Pharmaceuticals» включила в состав таблетки вещества, которые любой светлый спиртной напиток окрашивают в голубой цвет, а темный делают мутным.
2. *Гамма-гидроксибутират (ГГБ)* был синтезирован в 1960 г., а начали его использовать в 1970-х гг. для лечения бессонницы. Препарат способствует увеличению фазы быстрого сна. В Европе данное средство применяли в качестве анестезирующего агента до тех пор, пока не обнаружили у него свойство вызывать судорожную активность и не установили, что глубина анестезии при его приеме небольшая. В 1977 г. выявлено, что ГГБ усиливает эффекты гормона роста, и хотя в дальнейшем этот факт не подтвердился, некоторые атлеты продолжают принимать его для увеличения мышечной массы. ГГБ изучался на предмет использования при лечении алкогольного и опиатного синдромов отмены.

3. *Кетамин* применяли в качестве анестетика при неотложных состояниях и в ветеринарной медицине. Его клинические эффекты как наркотического средства те же, что и у фенциклидина.

4. Почему вышеперечисленные препараты удобно использовать для приведения человека в недееспособное состояние?

Флунитрозепам можно вводить внутривенно, внутриназально, внутримышечно или перорально. Большинство потребителей приобретают его в таблетках стоимостью 1-5 долларов каждая. Это средство не имеет вкуса, запаха и быстро растворяется в алкогольных напитках. При его приеме развиваются эйфория, галлюцинации и появляется чувство раскрепощенности. Героиновые наркоманы применяют его для усиления эффекта низкокачественного героина, а потребляющие кокаин и крэк — для снятия неблагоприятных последствий длительного приема этих наркотиков.

ГГБ доступен в виде бесцветной и ничем не пахнущей жидкости или геля, а также кристаллического порошка солоноватого или мыльного вкуса. Его обычный вкус маскируется алкоголем, марихуаной и другими наркотиками, которые усиливают эффекты ГГБ, в том числе, возможно, его способность повышать потенцию. Препарат действует быстро, его очень просто купить незаконно и даже изготовить в домашних условиях, к тому же для достижения требуемого эффекта нужно весьма незначительное количество. У жертвы применения ГГБ, как правило, развиваются галлюцинации и амнезия, что делает ее плохим свидетелем.

Кетамин можно использовать внутрь, внутривенно, внутриназально и ингаляционно. Он действует быстро, вызывая разнообразные галлюцинации, поэтому жертве трудно противостоять насильнику и дать впоследствии достоверное описание событий.

5. К каким группам фармакологических агентов принадлежат рассматриваемые препараты?

Флунитрозепам, согласно международным соглашениям,— это препарат IV группы. Однако в восьми штатах США он отнесен к препаратам I группы, и наказание за его хранение такое же, как за хранение героина. Ввоз препарата в США запрещен с 1996 г., поэтому его не разрешается назначать, продавать или импортировать.

ГГБ рассматривается как исследовательское средство для лечения нарколепсии, поэтому иметь у себя ГГБ можно, но его продажа запрещена. Комитет по контролю за наркотиками причисляет ГГБ к средствам, подлежащим федеральному регулированию, поскольку возможно незаконное производство и применение его в качестве наркотика. В 20 штатах использование ГГБ контролируется, а за незаконное владение им предусмотрено такое же наказание, как за хранение марихуаны.

Кетамин легально производится в США для оказания неотложной помощи и в ветеринарии. В 18 штатах осуществляется контроль за его применением как препаратом III группы. Министерство здравоохранения США рекомендует во всех штатах относить это средство к лекарствам III группы.

6. Какие препараты наиболее часто используют в криминальных целях для приведения человека в недееспособное состояние?

Согласно результатам исследования более 1000 проб мочи людей, подвергшихся сексуальному насилию с применением лекарственных препаратов, 40 % анализов

были отрицательными, а 60 % — положительными. В пробах обнаружены следующие вещества:

Алкоголь (40 %)	Кокаин (10 %)
Марихуана (20 %)	Амфетамины (5 %)
Бензодиазепины (6-флунитрозепам; 10 %)	ГГБ (5 %)

Кетамин в пробах не определяли. Таким образом, судя по представленным данным, с целью приведения человека в недееспособное состояние применяются разные вещества[1].

7. На основании чего принимается решение об исследовании проб мочи на наличие лекарственных средств, используемых для совершения насилия?

Предположение о совершении насилия с применением лекарственных препаратов основывается на данных анамнеза и осмотра пациента. Обычный анализ мочи на лекарственные препараты и сыворотки крови на алкоголь может выявить большинство средств, однако для обнаружения новых препаратов (ГГБ, флунитрозепама и кетамина) требуются специфические исследования.

8. Какова роль лабораторных тестов в установлении случаев насилия с использованием лекарственных препаратов?

Флунитрозепам. Большинство доступных токсикологических скрининговых тестов не позволяют определить малые количества этого препарата. Во многих лабораториях выявляют только структурно-родственные бензодиазепины. Наиболее точный метод детекции флунитрозепама — газохроматографический-масс-спектрометрический (ГМС) анализ. В моче препарат удается обнаружить через 72 ч после приема дозы 2 мг. Как и в случае с ГГБ, в большинстве штатов США имеются или разрабатываются программы по выполнению анализов на это соединение наряду с применением специализированного набора для обследования человека, подвергшегося сексуальному насилию.

ГГБ иногда сложно определить в биосредах, поскольку период его полусуществования в организме равен 20 хМин-1 ч, а через 12 ч он в моче не обнаруживается. В старом методе для выявления ГГБ требовалось сначала перевести его в гамма-бутиролактон (ГБЛ), сегодня чаще прибегают к методу ГМС. К сожалению, в подавляющем числе госпиталей отсутствует необходимое оборудование.

Кетамин структурно близок к PCP, и иногда его ошибочно принимают за фенциклидин при токсикологическом исследовании мочи. Отметим, что тест на кетамин недоступен во многих лечебных учреждениях.

9. Чем обусловлена токсичность флунитрозепама?

Флунитрозепам действует на рецепторы ГАМК приблизительно в 10 раз сильнее, чем диазепам. Он растворим в липидах и быстро пересекает гемато-энцефалический барьер. Седативный эффект после его приема отмечается через 20-30 мин и сохраняется в течение 6-12 ч. Как у всех производных бензодиазепина, период полувыведения приблизительно равен 24 ч. Препарат интенсивно метаболизируется в печени. У человека при приеме флунитрозепама наблюдаются сонливость,

[1] В России с криминальной целью приведения человека в недееспособное состояние чаще всего используются клофелин и лепонекс, обладающие кроме того способностью вызывать стойкую амнезию.

дезориентация, головокружение, невнятная речь, неустойчивая вегетативная симптоматика (бросает в жар и холод), тошнота. Это состояние может стремительно прогрессировать до комы, амнезии, нарушения психомоторных функций и угнетения дыхания.

10. Опишите токсические проявления действия ГГБ.

ГГБ как нейротрансмиттер содержится в норме в головном мозгу; полагают, что он воздействует на рецепторы ГГБ и ГАМК-В, что приводит к угнетению ЦНС. ГГБ повышает содержание в ЦНС дофамина и влияет на функции опиоидной системы. Эффект от препарата отмечается через 15-30 мин и проявляется сонливостью, головокружением, дезориентацией. Длительность эффекта ГГБ составляет приблизительно 3 ч, а период полувыведения — от 20 мин до 1 ч. ГГБ метаболизируется в печени до ГБЛ и углекислого газа окислительными ферментами и в цикле трикарбоновых кислот. Характерный признак действия ГГБ после приема внутрь — сильное психическое возбуждение, несмотря на апноэ и гипоксию. Тяжесть симптоматики зависит от дозы. При дозе 10 мг/кг наблюдаются тошнота, развитие комы в самое кратчайшее время, а в дальнейшем — амнезия. Циклы быстрого и медленного сна возникают при дозе 20-30 мг/кг. При высоких дозах (50 мг/кг) угнетается дыхание, развиваются брадикардия, клонические сокращения мышц, анестезия и уменьшается сердечный выброс.

11. Какова токсичность кетамина?

Химически кетамин близок к фенциклидину, и люди, принимающие его, иногда считают, что его действие «лучше», чем у ЛСД и PCP. В высоких дозах препарат вызывает развитие диссоциативной анестезии, галлюцинаций, угнетения дыхания, бреда, судорог, аритмии и остановку сердца. Длительность эффекта составляет 20-45 мин. Препарат распределяется так же, как тиопентал: сначала в органы с высокой перфузией — сердце, мозг и легкие, а затем в периферические ткани, мышцы и жир. Кетамин практически полностью метаболизируется в печени.

12. Что такое «Микки Финн»?

Так называют коктейль, состоящий из алкогольного напитка и хлоралгидрата («нокаутирующие капли»). Его придумал в 1890-х гг. некий Микки Финн, владелец баров «Lone Star» и «Palm Garden» в Чикаго. Он добавлял хлоралгидрат в напитки некоторых посетителей своих заведений, а когда они теряли сознание, грабил их. Время от времени «изобретатель» лишался лицензии на торговлю спиртными напитками.

Хлоралгидрат метаболизируется до трихлорэтанола, который обладает снотворным эффектом. Период полусуществования трихлорэтанола — 4-14 ч. Этанол и трихлорэтанол потенцируют действие друг друга.

13. Каковы жаргонные названия лекарственных препаратов, применяемых для приведения человека в состояние недееспособности?

ГГБ	ФЛУНИТРАЗЕПАМ	КЕТАМИН
Biosky	Circles	K
Cherry menth	Darkene	Green
Coke	The drop drug	Jet
Easy lay	Flunitrozepam	Kay
Everclear	Forget pill	Keets
Gammo-OH	La roche	Mauve
GBH	Mexican valium	Purple

(Продолжение таблицы)

ГГБ	ФЛУНИТРАЗЕПАМ	КЕТАМИН
Gib	**Mind erasers**	**Special** K
Goops	**Pappas**	**Special LA**
Great hormone at bedtime	**Pastas**	**Super acid**
Grievous bodily harm	**Peanuts**	**Super C**
G-riffick	**Poples**	
Liquid ecstasy	**R05-4200**	
Liquid X	**R-2**	
Natural sleep-500	**Reynol**	
Nature's quaalude	**Rib**	
Organic quaalude	**Roaches**	
Oxy-sleep	**Roachies**	
Poor man's heroin	**Robinol**	
Salt water	**Roches**	
Scoop	**Rohibitol**	
Soap	**Rohypnol**	
Somatomax PM	**Rofenol**	
Somsanit	**Roofies**	
Vita-G	**Ropanol**	
Water	**Rophies**	
Wolfies	**Ropes**	
Zonked	**Row-shay**	
	Rubies	
	Ruffies	
	Trip and fall	
	Whiteys	
	Wolfies	

14. Каково лечение при отравлении флунитразепамом, ГГБ и кетамином?

Флунитразепам. Обеспечивают проходимость дыхательных путей и поддержание дыхательной и сердечной деятельности. При приеме больших доз назначают активированный уголь.

ГГБ. Обеспечивают проходимость дыхательных путей, быстро заинтубировав больного (для этого достаточно введения только сукцинилхолина) или установив отсос для удаления жидкости из дыхательных путей, а также дают кислород. При брадикардии можно назначить атропин. Активированный уголь при отравлении ГГБ не применяют, но он показан в том случае, если пациент принял еще какой-то препарат.

Кетамин. Поддерживающая терапия — обеспечение проходимости дыхательных путей, поддержание деятельности сердца, нормальной величины кровяного давления и частоты дыхания. Пациента помещают в тихую палату и исключают стимулирующие воздействия.

15. Существуют ли антидоты при отравлениях вышеперечисленными средствами?

Антидотов к ГГБ и кетамину нет. При отравлении флунитразепамом и угнетении дыхания используют флумазенил. Начальная доза — 0,2 мг в/в. При отсутствии реакции через 1 мин вводят еще 0,3 мг, повышая дозу до 0,5 мг/мин до общей дозы 3 мг. Если предполагается прием пациентом и других препаратов (например, трицик-

лических антидепрессантов или любых средств, способных вызывать судороги и аритмии), то флумазенил назначать не рекомендуется.

16. Существуют ли другие формы ГГБ?

ГГБ образуется при добавлении к ГБЛ раствора едкого натра. На момент написания этой книги ГБЛ можно было приобрести через Интернет. Препарат называется *Renewtrient.* В химической промышленности в качестве реагента применяют 1,4-бутандиол. В организме человека он превращается в ГГБ и, соответственно, обладает всеми эффектами данного соединения.

17. Что можно порекомендовать человеку, дабы он не стал жертвой насилия с применением лекарственных средств?

1. Не употребляйте алкогольные напитки, которые какое-то время находились вне вашего внимания.
2. На общественных мероприятиях употребляйте только напитки, по возможности принесенные с собой.
3. Внимательно наблюдайте за человеком, поведение которого якобы обусловлено действием лекарственного препарата, и не отвечайте ему взаимностью.
4. Следите, не появились ли у вас сонливость, головокружение, нарушение ориентации, снижение чувствительности или забывчивость.
5. Не пейте напитков из уже открытых бутылок, если они не были принесены официантом или прислугой.
6. Не пейте из одного бокала с другими людьми.
7. Не пейте напитки из емкости, которой пользовались другие лица.
8. Не пейте напитки, вкус или запах которых кажутся вам необычными. Флунитрозепам, производимый в настоящее время, имеет в составе рецептуры вещества, которые светлые напитки окрашивают в голубой цвет, а темные делают мутными.

Литература

Brandt P. Drinking in 1800s Chicago//Barfly Newspaper, March 17-31, 1999; 6: 10-19.

Calhoun S. R., Wesson D. R., Galloway G. R, Smith D. E. Abuse of flunitrazepam (Rohypnol) and other benzodiazepines in Austin and South Texas//J. Psychoactive Subst., 1996; 28: 183-189.

Clin M.-Y., Kreutzer R. A., Dyer J. E. Acute poisoning from gamma hydroxybutyrate in California//West. J. Med., 1992; 156: 380-384.

Dyer J. E. Gamma hydroxybutyrate: A health-food product producing coma and seizurelike activity//Am. J. Emerg. Med., 1991; 9: 321-324.

El Sohly M. A., Salamone S. J. Prevalence of drugs used in cases of alleged sexual assault//J. Anal. Toxicol., 1999; 23: 141-146.

Ropero-Miller J. D., Goldberger B. A. Recreational drugs. Current trends of the 90s//Clin. Lab. Med., 1998; 18: 727-746.

Sellers E. M., Lang M., Koch-Weser J. et al. Interaction of chloral hydrate and ethanol in man//Clin. Pharm. Ther., 1971; 13: 37-49.

Simmons M. M., Cupp M. J. Use and abuse of flu nitrazepam//Ann. Pharmacother., 1998; 32: 117-119.

Smith K. M. Drugs used in acquaintance rape//J. Am. Pharm. Assoc., 1999; 39: 519-525.

U. S. Department of Justice. Memo to Rape Crisis Professionals, Healthcare Providers, Law Enforcement Personnel. Washington, DC, Narcotic and Dangerous Drug Section, Criminal Division, U. S. Department of Justice, 1999.

VIII. МЕТАЛЛЫ

ГЛАВА 38. МЫШЬЯК

Shahrzad Rafiee, M. D., Timothy B. Erickson, M. D. [*•]

1. Что такое мышьяк и где он обнаруживается?

Мышьяк, 33-й элемент периодической таблицы, встречается в органическом виде (арсин) и неорганическом (арсениты, арсенаты и элементарный мышьяк). Он обнаруживается:

- ***В горных породах и почве.*** Наибольшее количество мышьяка, содержащегося в тех элементах, из которых состоит наша планета, находится именно в горных породах и в почве. Мышьяк в составе грунтовых и поверхностных вод— это смесь арсенитов и арсенатов.
- ***В пищевых продуктах.*** Мышьяк очень часто выявляется в морепродуктах, особенно в ракообразных.
- ***В побочных продуктах человеческой деятельности*** — в дыме, образующемся при сгорании угля, плавлении неметаллических руд и сжигании сельскохозяйственных отходов, содержащих мышьяк.
- ***В промышленных изделиях.*** Мышьяк может входить в состав гербицидов, фунгицидов, пищевых консервантов, красителей, препаратов для уничтожения паразитов в шерсти овец и ягнят. Данный элемент используют в качестве красителя при изготовлении стекла, а также полупроводников и других электронных устройств.

2. Под каким названием был известен яд, который в 1400-х гг. добывали так: жаб кормили мышьяком, а потом из тел погибших животных получали ядовитую жидкость?

Venin de сгарау.

3. Ранним утром в приемное отделение поступил 80-летний мужчина, вечером съевший большое количество деликатесных морепродуктов. При лабораторном исследовании мочи в ней определяется высокое содержание мышьяка. Можно ли полагать, что пациента пыталась отравить его 25-летняя жена?

Не обязательно. Мышьяк довольно часто обнаруживается в пищевых продуктах, особенно морских. Недавно были разработаны методы, позволяющие отличать токсичные неорганические соединения от нетоксичных органических соединений мышьяка, содержащихся в морепродуктах.

4. Применяется ли мышьяк в медицине?

Мышьяк использовали еще в Древней Греции и Риме. Гиппократ применял пасты, содержащие мышьяк, для лечения язв. В 1800-х гг. раствор мышьяка (жидкость

Фулера, 1 % арсенит) использовали для лечения лейкемии, псориаза и астмы. К помощи жидкости Фулера прибегали в своей практике врачи в США вплоть до 1950-х гг. Более 1000 мышьяксодержащих препаратов для лечения сифилиса производила фирма «Erlich & Berthein». В настоящее время лекарственный препарат *Mel B*, содержащий мышьяк, считается препаратом выбора для лечения менингоэнцефалитной стадии африканского трипаносомоза.

5. Есть ли у мышьяка криминальное прошлое?

Поскольку мышьяк не имеет вкуса и по внешнему виду напоминает сахар, с его помощью нередко совершали убийства.

6. В каком фильме 1944 г., где играл Кэри Грант, были показаны две маленькие старые дамы, которые занимались «эвтаназией» с использованием мышьяка?

«Мышьяк и старое кружево» («Arsenic and Old Lace»).

7. Каковы пути проникновения мышьяка в организм человека?

Энтеральный
Чрескожный
Ингаляционный

8. Расскажите о патофизиологических механизмах токсического действия мышьяка.

Мышьяк быстро перемещается из плазмы крови в эритроциты и связывается с белковой частью молекулы гемоглобина — глобином. В течение 24 ч идет его перераспределение в печень, селезенку, почки и органы желудочно-кишечного тракта. Мышьяк нарушает клеточное дыхание посредством ингибирования митохондриальных ферментов и разобщения окислительного фосфорилирования; кроме того, он блокирует пируватдегидрогеназу, что сопровождается торможением реакций цикла Кребса.

9. Опишите клиническую картину токсического действия мышьяка.

Симптомы возникают через 30 мин после попадания яда внутрь. Однако при приеме мышьяка вместе с пищей начало появления симптомов отравления может быть отсрочено. Признаки интоксикации неспецифичны и включают головную боль, слабость, тошноту, рвоту, спастические боли в животе. Часто у пострадавшего развиваются гипотензия и тахикардия. Стул при отравлении мышьяком выглядит как «рисовый отвар» (холероподобная диарея). Иногда наблюдается веретенообразная желудочковая тахиаритмия (torsades de points). Одним из характерных признаков считается чесночный запах при дыхании. Спустя несколько часов после отравления моча становится темной, а желтуха отмечается через 1-2 дня.

- *Центральная нервная система.* Симптоматика поражения ЦНС — делирий, судороги, развитие коматозного состояния и последующая гибель больного. Мышьяк вызывает атрофию коры головного мозга, что приводит к энцефалопатии.
- *Парасимпатическая нервная система.* Периферическая нейропатия формируется через 1-2 нед после отравления. В основном поражаются нервы нижних конечностей.

- ***Сердечно-сосудистая система***. Отмечаются многочисленные ЭКГ-изменения в виде нарушений проводимости, удлинения интервала QT и деформации зубца Т. При хроническом отравлении развиваются миокардит и перикардит. Мышьяк вызывает дилатацию кровеносных сосудов и нарушает функцию эндотелия, что сопровождается гипотензией и скоплением жидкости в «третьем пространстве». Это приводит к прогрессирующим гемодинамическим нарушениям и шоку.
- ***Легкие***. При остром отравлении развиваются отек легких, острый респираторный дистресс-синдром и дыхательная недостаточность, обусловленная мышечной слабостью.
- ***Желудочно-кишечный тракт***. Обезвоживание, жажда и коррозионное повреждение слизистых оболочек ЖКТ, клинически проявляющиеся геморрагическим гастритом. Иногда формируется токсический гепатит.
- ***Кровь***. При остром отравлении наблюдается гемолиз, в ряде случаев — панцитопения и абсолютная эозинофилия.
- ***Кожные покровы***. При системном воздействии мышьяка отмечаются признаки поражения кожи: эритема, сопровождающаяся гиперпигментацией, гиперкератозом, затвердеванием и десквамацией эпителия, переходящими в эксфолиативный дерматит. Гиперпигментация наиболее выражена на веках, висках, шее, в подмышечных областях, на сосках и мошонке.

10. В приемное отделение поступил пациент с жалобами на боль в животе, гематурию, желтушность. Сознание нарушено. Эти явления развились после воздействия неизвестного газа. Каков может быть диагноз?

Триада симптомов — боль в животе, гематурия и желтуха — характерна для отравления арсином. Это соединение образуется при взаимодействии мышьяксодержащих веществ с металлами, что происходит при чистке растворами кислот емкости, в которой находились пестициды, содержащие мышьяк. Арсин при взаимодействии с эритроцитами вызывает их гемолиз с последующими развитием острой почечной недостаточности и гибелью больного. Арсин — бесцветный, чрезвычайно ядовитый газ, обладающий чесночным запахом.

11. Что такое линии Мийе (Mee)?

Это белые линии на ногтевом ложе, наличие которых позволяет предположить, что рост ногтя прекратился по причине хронического отравления мышьяком.

12. Какие исследования необходимо назначить при подозрении на отравление мышьяком?

Установление уровня содержания мышьяка в крови и моче. В норме концентрация мышьяка в крови <70 мкг/л. Для определения концентрации мышьяка желательно брать суточную порцию мочи. При отравлении рентгеноконтрастным веществом, содержащим мышьяк, нужно сделать рентгенографию органов мочеполового тракта (почки-мочеточники-мочевой пузырь).

13. Какое распространенное соединение может давать ложноположительный результат определения мышьяка по методу Рейнша (Reinch)?

Сульфид.

14. Каково лечение при отравлении мышьяком?

Если токсическая доза мышьяка была принята внутрь недавно, необходимо промыть желудок. Активированный уголь поглощает мышьяк плохо. Важно контролировать и поддерживать на нормальном уровне внутрисосудистый объем жидкости. Мочу нужно ощелачивать для предотвращения отложения продуктов деградации эритроцитов в почечных канальцах. При обнаружении рентгеноконтрастных остатков мышьяка в просвете мочевыводящих путей выполняется полное орошение кишечника.

Хелатирующие агенты, например британский антилюизит, связывают и ускоряют выведение ядовитых металлов из организма. Применяется также D-пеницилламин. Установлено, что димеркаптоянтарная кислота (сукцимер) лучше, чем БАЛ, связывает мышьяк, свинец и ртуть.

15. Когда показано использование хелатирующих агентов?

При обнаружении признаков отравления мышьяком и в случаях, когда его концентрация в крови превышает 2 мг/л. При наличии или опасности развития острой почечной недостаточности помимо хелатирующей терапии назначают гемодиализ.

16. Почему БАЛ вводят только внутримышечно?

БАЛ растворяют в арахисовом масле, поэтому его нельзя вводить внутривенно. У пациентов с аллергией на арахисовое масло использование препарата противопоказано.

17. Что такое люизит?

Люизит — это отравляющее вещество кожно-нарывного действия, в состав которого входит мышьяк. Применялось в Первую мировую войну. В ходе Второй мировой войны существовала угроза использования люизита противоборствующими сторонами, поэтому был разработан антидот, британский антилюизит, БАЛ. Данный антидот в тот период предполагалось применять в основном местно.

18. При каком заболевании становятся черными стопы (болезнь «черной стопы»)?

При сухой гангрене, развивающейся в результате атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей. Это редкое заболевание периферических артерий встречается преимущественно в эндемичных по хроническому арсенизму районах юго-западного побережья Тайваня. Вероятно, главной причиной возникновения заболевания являются гуминовые кислоты, содержащиеся в колодезной воде.

Литература

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Arsenic (Update). Washington, DC, U. S. Health Service, 1998.

Chen G. J. Blackfoot disease//Lancet, 1990; 336 (8712): 442.

DiNapoli J., Hall A. H., Drake R., Rumack B. H. Cyanide and arsenic poisoning by intravenous injection//Ann. Emerg. Med., 1989; 18: 308-311.

Ford M. D. Arsenic. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & lange, 1998, pp. 1261-1273. [1]

1 При отравлении мышьяком и ртутью может использоваться отечественный препарат унитиол (5% раствор в ампулах по 10 мл) — донатор сульфгидрильных групп.

Goyer R. A. Toxic effects of metals. In: Klaassen C. D. (ed.). Toxicology: The Basic Science of Poisons, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp. 691-736.

Graeme K., Pollack C. Heavy metal toxicity. Part I: Arsenic and mercury//J. Emerg. Med., 1998; 16: 45-46.

Lee D. C., Roberts J. R., Kelly J. J. et al. Whole-bowel irrigation as an adjunct in the treatment of radiopaque arsenic [letter]//Am. J. Emerg. Med., 1995; 13: 244-245.

Mukter H., Bernhard L, Reichl F. X. et al. Are we ready to replace dimercaprol (BAL) as an arsenic antidote?//Hum. Exp. Toxicol., 1997; 16: 460-465.

ГЛАВА 39. СВИНЕЦ

Michael Wahl, M. D., Rotem Friede, M. D. [*,•]

1. Каково происхождение английского слова *plumbing* (слесарно-водопроводное дело)?

От лат. *plumbum* — свинец. Этот металл использовали в древнейшие времена при строительстве водопроводов. Многие специалисты считают, что падение Римской империи обусловлено эндемичным хроническим отравлением ее населения свинцом. Кроме того, римляне применяли кухонную посуду, кубки для вина и воды, изготовленные из этого металла. Свинец попадал в воду и пищу, что также приводило к отравлению.

2. При смешивании олова и свинца образуется соединение, которое широко использовали в колониальные времена для изготовления кухонной утвари. Как оно называется?

Пьютер (сплав олова и свинца).

3. Когда можно предполагать у пациента отравление свинцом?

В случаях, когда у больного есть симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, нервно-мышечной и центральной нервной системы, особенно если пациент — ребенок.

4. Какие признаки поражения ЦНС (нарушения когнитивной функции) наблюдаются у детей при хронической интоксикации свинцом?

- Пониженное умственное развитие.
- Нарушение поведения и способности к обучению.
- Низкие способности к абстрактному мышлению, недостаточность чувственной интеграции и зрительно-моторная дисфункция.

5. Назовите основные пути попадания свинца в организм.

- Через ЖКТ (пероральный).
- При дыхании (ингаляционный).
- Абсорбция через кожу в случае контакта с органическими соединениями свинца.

6. Как распределяется свинец после попадания в организм?

Распределение свинца в организме описывается трехкомпартментной моделью:

1. Первоначально свинец циркулирует с кровью, причем до 95 % находится в эритроцитах.
2. Затем свинец перераспределяется в мягкие ткани — почки, костный мозг, органы нервной системы и печень. Основные мишени — почки и нервная система.
3. В конце концов свинец откладывается в костях, где он включается в состав гидроксиапатитной решетчатой основы.

7. У кого отмечается наибольший риск отравления свинцом?

У малолетних детей с недостаточностью питания, проживающих в не соответствующих современным стандартам домах, в которых имеются покрытия, окрашенные краской, содержащей свинец.

У взрослых, работающих на предприятиях по производству электрических батарей, ремонту автомобильных радиаторов, выплавке свинца, занимающихся строительством и разрушением зданий, а также работников стрельбищ.

8. В каких случаях содержащая свинец краска опасна для здоровья человека?

Опасность представляют строения, возведенные до 1977 г., поскольку до тех пор часто использовали краску, изготовленную из оксидов свинца. Как правило, такая краска отваливается кусочками, вероятность проглатывания которых вовсе не исключена. Применение свинцовых белил для побелки сопровождается образованием пыли, которая может попадать в организм человека при дыхании. В старых домах, подлежащих реконструкции, содержащая свинец краска может стать причиной отравления людей из социально-экономических групп, у которых в обычной жизни угроза поражения свинцом отсутствует. Потребление керамической глазури считается признанным фактором риска отравления свинцом у умственно неполноценных людей, проживающих в домах престарелых и участвующих в программах по профессиональной и физической реабилитации, с обучением покрытию керамики глазурью.

9. Какие народные лекарственные средства содержат свинец в высоких конце!* трациях (США)?

ЭТНИЧЕСКАЯ ГРУППА	НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВА	ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ
Мексиканцы (американцы мексиканского происхождения)	Arzacon (rueda, coral, Maria Luisa, alacaron, liga)	Оба препарата назначают при болезнях кишечника, и они могут содержать почти 100 % свинца
	Greta	
Выходцы из Юго-Восточной Азии	Pay-loo-ah (pelua или pejluam)	Лечение сыпи и лихорадки
Индусы	Ghasard	Порошок для улучшения пищеварения
	Kandu	Порошок красного цвета для улучшения пищеварения
	Bali goli	Растворенные в специальной жидкости черные бобы используются для лечения желудочных колик

(Продолжение таблицы)

ЭТНИЧЕСКАЯ ГРУППА	НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВА	ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ
Китайцы	Surma (сурьма)	Порошок, используемый для макияжа, а также для местного лечения кожных инфекций
	Poying tan, mai ge fen (порошок из раковин моллюсков)	

10. Может ли в огнестрельных ранах содержаться повышенное количество свинца?
Да, если пуля остается в ране. Свинец наиболее интенсивно всасывается из плевральной и синовиальной жидкостей и слабо — из жировой и мышечной тканей. Поэтому пули, находящиеся в суставных полостях, нужно извлечь, а попавшие в жировую ткань и мышцы можно оставить.

11. Где в организме человека накапливается свинец? Может ли этот процесс проявляться симптомами отравления?
У взрослых 95 %, а у детей 70 % свинца откладывается в костях. Если взрослый человек длительно иммобилизован, то костная ткань резорбируется, что сопровождается значительным повышением уровня содержания свинца в крови.

12. Каковы признаки, симптомы и диагностические критерии острого отравления свинцом?

- Признаки и симптомы — анорексия, запоры, боли в животе, изменение поведения, рвота, повышенная активность и утомляемость, сонливость, атаксия, судорожные приступы и коматозное состояние
- Показатели лабораторных исследований — базофильная зернистость лейкоцитов, увеличение содержания копропорфиринов в моче, гемолиз
- При рентгенографии органов брюшной полости могут обнаруживаться участки снижения прозрачности (просветления на рентгенограмме)
- Содержание свинца в крови более 0,6 мг/л считается диагностическим признаком острого отравления

13. Каковы признаки, симптомы и диагностические критерии хронического отравления свинцом?
Признаки хронической интоксикации — боли неопределенного характера, нефрит и периферическая нейропатия. При лабораторном обследовании выявляются анемия, базофильная зернистость лейкоцитов, повышенная концентрация в моче аминолевулиновой кислоты (АЛК). На рентгенограммах костей можно обнаружить «свинцовые» линии. Концентрация свинца в крови в диапазоне 0,3-0,6 мг/л и наличие вышеперечисленных симптомов говорят в пользу хронической интоксикации.

14. Как свинец влияет на синтез гема?
Свинец блокирует действие АЛК-синтетазы, дегидратазы дельта-аминолевулиновой кислоты (АЛК), копропорфириногендекарбоксилазы и ферролхелатазы. Дельта-АЛ К и копропорфирин накапливаются в моче, что служит маркером отравления.

Свинец тормозит транспорт железа через митохондриальные мембраны в созревающих нормобластах, поэтому в них увеличивается содержание протопорфирина. Кроме того, повышается хрупкость и снижается продолжительность жизни эритроцитов в результате прямого повреждающего действия на их мембраны.

15. Какой классический признак отравления свинцом обнаруживается при исследовании мазков крови?

Базофильная зернистость лейкоцитов. Она возникает из-за торможения активности 5'-пиримидиннуклеотидазы, вследствие чего утрачивается способность клеток удалять из цитоплазмы продукты деградации РНК, а также из-за агрегации рибосом на мембранах эритроцитов.

16. Чем обусловлено появление «свинцовых» линий на рентгенограммах?

Свинец способствует гиперминерализации, так что «свинцовые» линии — это свидетельство прекращения роста кости. По толщине линий судят о продолжительности воздействия свинца. Обычно линии расположены в наиболее быстро растущих костях — бедренной, берцовой и лучевой, но они не являются местом непосредственного отложения данного элемента.

17. Верно ли утверждение, что снижение содержания свинца в крови у граждан США — это результат проведения интенсивных скрининговых обследований?

Нет. Этому способствовало устранение наиболее важных источников воздействия свинца на человека — прекращение применения этилированного бензина и удаление свинецсодержащей краски из жилых строений.

18. По какому показателю специалисты Центров по контролю за заболеваемостью (ЦКЗ) устанавливают наличие у детей отравления свинцом?

По содержанию свинца в крови. При уровне более 0,1 мг/л ставится диагноз «Отравление свинцом». Определение других показателей — уровня протопорфирина в эритроцитах (ППЭ) и цинка протопорфирина (ЦПП) — в настоящее время не рекомендуется. Измерение количества ППЭ и ЦПП используется для выявления хронической интоксикации свинцом у взрослых.

19. Какие вопросы, согласно рекомендациям специалистов ЦКЗ, необходимо задать при обследовании на предмет вероятного отравления ребенка свинцом?

- Живет ли ребенок в доме, построенном до 1950 г., или регулярно посещает такие дома?
- Живет ли ребенок в доме, построенном до 1978 г., или регулярно посещает такие дома, подвергающиеся капитальному ремонту?
- Специфические вопросы, связанные с воздействием свинцом:
  - Было ли у ребенка или членов семьи отравление свинцом?
  - Какова причина возможного отравления — воздействие в месте проживания, промышленное воздействие или воздействие, связанное с другими источниками?
  - Близко ли от дороги находится дом, в котором живет ребенок?
  - Часто ли (или регулярно) ребенок пьет горячую водопроводную воду?

- Было ли у ребенка железодефицитное состояние? Потреблял ли он кусочки краски или грязи?
- Подвергался ли ребенок воздействию свинцом из других источников, как то: применение «народных» лекарственных или косметических средств, прием пищи из керамической посуды?
- Не являются ли родители ребенка сезонными сельхозрабочими?
- Получают ли родители ребенка социальные пособия для малоимущих семей?

20. Какие мероприятия предусматривает обследование на предмет возможного отравления свинцом?

1. Определение вероятной опасности воздействия свинца в высоких концентрациях. Для этого проводится опрос согласно рекомендациям ЦКЗ (см. вопрос 19) и уточняется, не проживает ли ребенок в районе, где риск воздействия свинцом высокий. Район считается неблагоприятным, если у 12 % проживающих там детей содержание свинца в крови повышено или если 27 % строений, расположенных в нем, построены до 1950 г.
2. Определение содержания свинца в крови у детей, имеющих высокий риск воздействия свинца.
3. Выборочное определение содержания свинца в крови у детей, имеющих высокий риск воздействия (согласно результатам опроса, см. вопрос 19), но проживающих в благополучных районах.
4. Проведение последующего диспансерного наблюдения.

21. Как можно выяснить, что пациент проживает в районе, где высок риск отравления свинцом?

Интоксикация свинцом относится к заболеваниям, подлежащим обязательной регистрации в ЦКЗ. Департамент здравоохранения собирает и систематизирует эти сведения, определяя по почтовому коду районы с высоким риском.

22. Что рекомендуется делать, если содержание свинца в крови у детей, проживающих в определенном районе, повышено?

СОДЕРЖАНИЕ СВИНЦА В КРОВИ, МГ/Л	МЕРОПРИЯТИЯ
< 0, 09	Повторный анализ через 1 год
0,1-0,14	Повторный анализ через 3-6 мес. Разъяснение правил предотвращения отравления (обучение)
0,15-0,19	Повторный анализ через 2 мес. Если показатель сохраняется на уровне 0,15-0,19 мг/л, то анализ выполняют дважды. Обучение
0,2-0,44	Клиническое обследование. Обучение. Повторный тест через 1 нед
0,45-0,69	Клиническое обследование. Обучение. Обследование условий и среды проживания. Назначение хелатирующих препаратов
0,7	Стационарное лечение, в том числе с применением хелатирующих препаратов. Обучение. Обследование условий и среды проживания

23. Расскажите о хелатирующих препаратах, используемых при повышенном содержании свинца в крови.

1. *БАЛ (димеркапрол)* связывает свинец, находящийся внутри- и внеклеточно. Две молекулы БАЛ присоединяются к одной молекуле свинца с образованием комплекса, который выводится с желчью или с мочой. При почечной недостаточности БАЛ считается препаратом выбора, поскольку основной путь его элиминации из организма — с желчью. Препарат назначают внутримышечно не чаще чем 1 раз в 4 ч. Он противопоказан пациентам с аллергией к арахису, так как в качестве растворителя берется арахисовое масло. Побочные реакции средней выраженности — боль в месте инъекции, сильный запах серы в выдыхаемом воздухе, фебрилитет, тошнота, рвота, головная боль, конъюнктивит, повышенное слезо- и слюнотечение, ринорея, гипертензия, тахикардия, болезненные асептические абсцессы, увеличение активности аминотрансфераз.
2. *$CaNa_2$-этилендиаминтетрауксусная кислота ($CaNa_2$ЭДТА)* удаляет свинец из внеклеточного компартмента и увеличивает его экскрецию с мочой в 20-50 раз. За счет снижения концентрации свинца вне клеток происходит его перемещение из мягких тканей, центральной нервной системы и эритроцитов в плазму крови. Соответственно, концентрация свинца в перечисленных выше тканях падает. $CaKa_2$ЭДТА вводят преимущественно внутривенно (длительная непрерывная инфузия), хотя он пригоден для внутримышечного применения. Наилучший эффект наблюдается при введении препарата в течение 6 ч, хотя допустима однократная инфузия в течение 15-20 мин. Длительность лечения не должна составлять более 5 дней, так как организм должен восстановить запасы других металлов. Повторные курсы целесообразны спустя 2-5 дней после восстановительного периода. Токсическое действие препарата при использовании его в неадекватно высоких дозах проявляется канальцевым некрозом, а также сыпью, фебрильными реакциями, жаждой, миалгиями и ознобом.
3. *Димеркаптоянтарная кислота (ДМЯК, или сукцимер)* — это водорастворимое хелатирующее соединение для перорального применения. ДМЯК удаляет свинец из костей и мягких тканей. В отличие от БАЛ и $CaKa_2$ЭДТА ДМЯК не снижает содержание в крови других металлов, не увеличивает пул свинца в ЦНС, и, более того, комплекс ДМЯК-свинец элиминируется из крови при диализе.

24. Какова цель назначения хелатирующих препаратов?

Связать неорганический свинец, увеличить его выведение через ЖКТ и с мочой и, в идеале, уменьшить содержание свинца в мягких тканях, в том числе в ЦНС.

25. Каковы рекомендации ЦКЗ по лечению детей хелатирующими препаратами?

СИМПТОМЫ/ КОНЦЕНТРАЦИЯ РЬ	ДОЗА	СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ
Энцефалопатия	БАЛ, 450 мг/м²/сут $CaNa_2$ЭДТА, 1500 мг/м²/сут ЭДТА начинают вводить через 4 ч после первой дозы БАЛ	75 мг/м² каждые 4 ч в течение 5 дней в виде длительной инфузии *или* 2-4 раза/сут в течение 5 дней

(Продолжение таблицы)

СИМПТОМЫ/ КОНЦЕНТРАЦИЯ РЬ	ДОЗА	СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ
Наличие симптомов интоксикации или концентрация РЬ > 0,7 мг/л	БАЛ, 300-450 мг/м²/сут $CaNa_2$ЗАТА, 1000-1500 мг/м²/сут	50-70 мг/м²/сут в течение 5 дней в виде длительной инфузии *или* 2-4 раза/сут в течение 5 дней ЭДТА начинают вводить через 4 ч после первой дозы БАЛ
Отсутствие симптомов отравления или концентрация РЬ 0,45-0,69 мг/л	Сукцимер, 700-1050 мг/м²/сут *или* ЭДТА, 1000 мг/м²/сут	350 мг/м² 3 раза/сут в течение 5 дней, затем 2 раза/сут в виде длительной инфузии или 2-4 раза/сут
Концентрация РЬ 0,20-0,44 мг/л	Хелатирующие препараты не применяют Возможно назначение сукцимера при концентрации РЬ 0,35-0,44 мг/л, а также если ребенку меньше 2 лет или содержание свинца в крови повышается, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия	Сукцимер используют по схеме, представленной выше

26. Какое лечение рекомендуется назначать детям с острой энцефалопатией, развившейся вследствие отравления свинцом?

БАЛ в дозе 75 мг/м² вводят глубоко в/м каждые 4 ч до суммарной дневной дозы 450 мг/м². После достижения адекватного уровня выхода мочи и по прошествии 4 ч начинают непрерывную в/в инфузию $CaKa_2$ЭДТА в дозе 1500 мг/м²/сут (максимальная суточная доза 2000 мг). Такое комбинированное лечение продолжают 5 дней, затем делают перерыв на 2 дня, и лечение возобновляют, если концентрация свинца в крови превышает 0,5 мг/л.

27. Чем объясняется тенденция к проведению более интенсивного лечения детей с повышенным уровнем содержания свинца в крови, особенно тех, у кого величина этого показателя находится в пределах 0,20-0,45 мг/л?

Все большим числом свидетельств того, что неблагоприятные эффекты наблюдаются у детей при нетоксичных, но повышенных концентрациях свинца в крови. Возможно, это обусловлено незрелостью гематоэнцефалического барьера. Принять решение о назначении лечения сложно, поскольку до настоящего времени данных о его отдаленных результатах мало. Установлено, что через 1 мес после хелатирующей терапии с использованием ДМЯК концентрация свинца в крови у пациентов ниже, чем в контрольной группе, однако через 6 мес она одинакова у детей, получавших плацебо или ДМЯК. Считается, что улучшение состояния окружающей среды дает более хорошие результаты.

28. Что вы знаете об отравлении органическими соединениями свинца?

Данный тип отравления возникает вследствие воздействия тетраэтилсвинца (ТЭС), который содержится в этилированном бензине, в процессе производственной деятельности человека или преднамеренного вдыхания паров бензина для достижения

состояния опьянения. Токсические эффекты обусловлены действием метаболитов — триэтилсвинца и неорганического свинца, а не самого ТЭС. При повышенной концентрации неорганического свинца в крови проводят лечение хелатирующими препаратами. В других же случаях необходимо устранить источник интоксикации. Как правило, по содержанию неорганического свинца в крови невозможно судить о тяжести отравления органическими соединениями свинца. Симптоматика напоминает таковую при поражении ЦНС неорганическим свинцом.

Литература

Berlin C. M. Lead poisoning in children//Curr. Opin. Pediatr., 1997; 9: 173-177.

Besunder J. B., Super D. M., Anderson R. L. Comparison of dimercaptosuccinic acid and calcium disodium ethylenediaminetetraacetic acid versus dimercaptopropanol and ethylenediaminetetraacetic acid in children with lead poisoning//J. Pediatr., 1997; 130: 966-971.

Centers for Disease Control and Prevention: Preventing Lead Poisoning in Young Children. A Statement by the Centers for Disease Control. Atlanta, CDC, 1991.

Committee on Drugs. Treatment guidelines for lead exposure in children//Pediatrics, 1995; 96: 155-160.

Gilfillan S. C. Lead poisoning and the fall of Rome//J. Occup. Environ. Med., 1965; 7: 53-60.

Haddad L. M., Shannon M. W., Winchester J. F. (eds). Poisoning and Drug Overdose, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1997.

Ibels L. S., Pollock C. A. Lead intoxication//Med. Toxicol., 1986; 1: 387-410.

Illinois Department of Public Health. Guidelines for the Detection and Management of Lead Poisoning for Physicians and Health Care Providers. Springfield, IL, Illinois Dept, of Public Health, 1996.

Illinois Department of Public Health. Lead Screening and Case Follow-up Guidelines for Local Health Departments. Springfield, IL, Illinois Dept, of Public Health, 1998.

Landrigan P. J., Todd A. C. Lead poisoning//West J. Med., 1994; 161: 153-159.

Lees R. E., Scott G. D., Miles C. G. Subacute lead poisoning from retained lead shot//Can. Med. Assoc. J., 1988; 138: 130-131.

Magos L. Lead poisoning from retained lead projectiles. A critical review of case reports//Hum. Exp. Toxicol., 1994; 13: 735-742.

O'Connor M. E., Rich D. Children with moderately elevated lead levels. Is chelation with DMSA helpful?//Clin. Pediatr., 1999; 38: 325-331.

ГЛАВА 40. РТУТЬ

Michael Wahl, M. D., Bryan Finke, M. D. [1]

1. Каково происхождение символа, которым обозначают ртуть (Hg)?

В 77 г. н. э. Плиний назвал ртуть *hydrargyrum* («жидкое серебро»), поэтому стали использовать символ Hg. Кроме того, Плиний впервые связал воздействие ртути

с токсическими эффектами, наблюдавшимися у рабов и каторжников, добывавших ее в рудниках, и предположил, что вдыхание ртути опасно для человека. Он рекомендовал рабочим закрывать лица тонким материалом, изготовленным из мочевого пузыря животных.

2. Какой известный итальянский скульптор и ювелир XVI в. отравился парами ртути?

Бенвенуто Челлини (Benvenuto Cellini).

3. Какой известный американский патриот скончался в 1799 г. после того, как его пытались лечить ртутью?

Патрик Генри (Patrick Henry).

4. В каких формах ртуть может действовать?

1. В форме элементарной ртути
2. Органических соединений
3. Неорганических соединени

5. Расскажите об основных путях поступления и токсических эффектах элементарной ртути.

Основной путь поступления в организм человека и животных — ингаляционный. Элементарная ртуть — это единственный металл, который находится в жидком состоянии при комнатной температуре. Пролитая ртуть очень быстро испаряется и может всасываться через легкие при дыхании зараженным воздухом. При попадании в кровь она быстро распределяется по организму и преодолевает плацентарный и гематоэнцефалический барьеры (ее концентрация там длительное время остается повышенной). Острое отравление парами ртути в высоких концентрациях сопровождается развитием симптомов, наблюдаемых при отравлении парами других металлов: лихорадкой, ознобом, одышкой, металлическим привкусом во рту. Кратковременное воздействие в высоких концентрациях или хроническая интоксикация характеризуются классической триадой симптомов — тремором, гингивитом и эритизмом. Эритизм — это симптомокомплекс, состоящий из бессонницы, патологической застенчивости, потери (ухудшения) памяти, эмоциональной лабильности и депрессии. Элементарная ртуть плохо адсорбируется из ЖКТ, поэтому отравления при поступлении ее внутрь возникают редко. Почти вся ртуть в таких случаях (а это, как правило, ртуть из термометров) удаляется из организма вместе с калом, так что пероральные отравления в большинстве случаев не опасны для жизни.

6. Каков основной путь попадания в организм органических соединений ртути и каковы признаки интоксикации?

Органические соединения ртути преимущественно попадают в организм перорально. Большие вспышки отравления связаны с употреблением в пищу злаковых, обработанных фунгицидами на основе органических производных ртути, или морепродуктов и рыбы, зараженных этими соединениями. Морские животные способны переводить элементарную ртуть в органические соединения, которые накапливаются в их тканях. Самый известный случай отравления произошел в местечке Минимата, Япония, в 1940-х гг. в результате многолетнего заражения залива, где распо-

ложено это селение, отходами производства винилхлорида. В данной местности рождалось большое количество детей с дефектами развития, причиной которых, как позднее установили, служило внутриутробное отравление органическими соединениями ртути. Другой пример массового отравления — случай в Ираке (1971 г.), когда около 6000 человек пострадали от того, что питались хлебом, выпеченным из муки, сделанной из зерна, обработанного метилртутью. Это зерно предназначалось только для посева. Главные признаки интоксикации обусловлены поражением нервной системы и представлены изменением полей зрения, ухудшением слуха, тремором, дизартрией, поражением головного мозга.

7. Каковы основные пути поступления неорганических соединений ртути и как проявляется их токсическое действие?

Неорганические соединения ртути всасываются в ЖКТ, а также проникают через кожу. Соли ртути могут нарушать целостность слизистых оболочек (коррозионный эффект), ухудшая деятельность ЖКТ. Главными органами-мишенями, помимо пищеварительной системы, выступают нервная система и почки. Неврологическая симптоматика включает в себя тремор, нервозность, возбудимость, бессонницу и личностные нарушения. Ведущее проявление поражения почек — острый канальцевый некроз, который развивается через 1 день-2 нед после приема внутрь солей ртути. Смертельная доза ртути для человека — в пределах 1-3 г.

8. Что такое акродиния (синонимы — полинейропатическая эритродермия, синдром Свифта, болезнь Феера)?

Акродиния, известная также под названием «розовая болезнь»,— это редкая идиосинкратическая реакция, возникающая в результате хронического отравления ртутью. Она наблюдалась при длительном применении каломельсодержащих (неорганическое соединение ртути) кремов, которые часто назначали педиатры в 1950-х гг. У детей кончики пальцев, большие пальцы, запястья и лодыжки становились розового цвета. Сходное состояние отмечается и при хроническом ингаляционном отравлении элементарной ртутью. Данное заболевание регистрируется, как правило, у детей.

9. Расскажите о поражении органа зрения при отравлении ртутью.

Считается, что ртуть способна непосредственно откладываться в тканях глаза (в переднем отделе глазного яблока), вследствие чего развивается желто-коричневое окрашивание роговицы. Данный симптом считается признаком воздействия, но не отравления.

10. Каково происхождение выражения «сумасшедший, как шляпник»?

Денбари, штат Коннектикут, был в XIX в. центром по производству шляп из фетра. Для изготовления фетра использовали нитрат ртути, который способствовал распрямлению шерсти животных. Соответственно, рабочие, занятые на этих производствах, получали большие дозы неорганического соединения ртути, поступавшего через кожу. О людях, у которых в конечном итоге развивался психоз, говорили «сумасшедший, как шляпник». [11]

11. Какие исследования необходимо выполнить для постановки диагноза «Отравление ртутью»?

Скрининговые тесты включают исследование суточной пробы мочи, определение электролитов, содержания креатинина и азота мочевины в крови. При подозрении

на передозировку рекомендуется анализ на содержание ртути в крови. Нормальный уровень должен составлять менее 10 мг/л.

12. Перечислите специфические антидоты, применяемые для лечения отравлений ртутью[1].

- Элементарная ртуть. Сукцимер, внутрь, повышает почечную экскрецию ртути при приеме в первые 2 ч после отравления.
- Неорганические соли ртути. Немедленно внутримышечно ввести БАЛ, это позволяет предотвратить поражение почек. Не ждать результатов определения концентрации ртути в крови!
- Органические соединения ртути. Предполагается, что прием ДМЯК внутрь уменьшает тяжесть поражения ЦНС.

Итоговая таблица

ФОРМА РТУТИ	ПУТЬ ПОСТУПЛЕНИЯ	ОРГАН-МИШЕНЬ	ЛЕЧЕНИЕ
Элементарная	Ингаляционный	ЦНС, легкие, кожа	Сукцимер
Неорганическая	Пероральный	ЖКТ, слизистые оболочки, почки, кожа	БАЛ, сукцимер
Органическая	Пероральный	ЦНС, плод	Сукцимер

Литература

Centers for Disease Control and Prevention. Mercury poisoning associated with beauty cream: Arizona, California, New Mexico, and Texas, 1996//MMWR, 1996; 45: 633-635.

Clarkson T. W., Amin-Zaki L., Al-Tikriti S. K. An outbreak of methylmercury poisoning due to consumption of contaminated grain//Fed. Proc., 1976; 35: 2395-2399.

Gerstner H. B., Huff J. E. Clinical toxicology of mercury//}. Toxicol. Environ. Health, 1977; 2: 491-526.

Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds). Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998.

Grant K. et al. Toxicology of the Eye, 3rd ed. Springfield, IL, Charles C. Thomas, 1986.

Harada M. Minimata disease. Methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution//Crit. Rev. Toxicol., 1995; 25: 1-24.

Sunderman F. W. Perils of mercury//Ann. Clin. Lab. Sei., 1988; 18: 89-101.

United States Department of Health and Human Services. Toxicologic Profile for Mercury (Update). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Washington, DC, USDHHS, 1994.

1 См. сноску на стр. 203.

ГЛАВА 41. ЖЕЛЕЗО

Andrea G. Carlson, M. D., Jean L Martinucci, M. D.

1. Греческие врачи в древности давали бледным, анемичным пациентам пить воду, которая содержала растворимые соединения железа. А что служило источником железа?

Вода, в которой ржавели старые мечи.

2. Насколько часто встречаются случаи передозировки железа?

Это довольно распространенное явление. Американская ассоциация центров по лечению отравлений сообщила, что в 1998 г. зарегистрировано 26 612 случаев передозировки препаратов, содержащих железо. Большинство случаев приходится на детей, причем 80 % из них были в возрасте младше 6 лет; 94 % всех случаев рассматриваются как непреднамеренные. Поскольку дети съедают эти средства, как правило, в незначительных количествах, то в основном развиваются отравления легкой степени тяжести или же клинической симптоматики интоксикации не наблюдается. Поэтому, несмотря на то что железо — потенциально ядовитое вещество, случаи тяжелых поражений или гибели от его употребления редки.

3. Какова токсическая доза железа?

При приеме внутрь дозы менее 40 мг/кг вероятность возникновения тяжелого отравления низка. В некоторых токсикологических центрах эту дозу рассматривают как ориентировочную для принятия решения о проведении лечения. Однако в исследованиях на добровольцах установлено, что при приеме препаратов железа в дозах выше терапевтических (10 мг/кг) появляются рвота и диарея.

4. Одинаковое ли количество элементарного железа содержится в разных препаратах?

Нет. В многочисленных лекарственных средствах, имеющихся в продаже, количество железа неодинаково. Наиболее распространены соли — глюконат, сульфат и фумарат, в которых содержится по массе, соответственно, 12, 20 и 33 % элементарного железа.

5. Что такое ФСГ359?

Это мнемоническое правило, позволяющее подсчитывать количество элементарного железа в часто применяемых солях: фумарате (33 %, или $У_3$), сульфате (20 %, или $У_5$), глюконате (12 %, или %).

6. Сколько надо съесть витаминов-драже трехлетнему ребенку с массой тела 15 кг, чтобы у него развились признаки отравления железом?

Слабая симптоматика отравления железом отмечена у детей при дозе элементарного железа 20 мг/кг. В витаминных драже для жевания содержится до 15 мг железа в каждом, поэтому ребенку с такой массой тела нужно съесть 20 таблеток, чтобы суммарная доза составила 300 мг, или 20 мг/кг.

7. В отделение неотложной помощи поступила 17-летняя девушка, 6 ч назад принявшая внутрь одну упаковку препарата, в который входит элементарное железо. Пациентка предъявляла жалобы на боли в животе, тошноту, рвоту и диарею, но в настоящее время чувствует себя лучше. Что нужно предпринять?

Опираясь на клинические проявления, можно сделать вывод, что больная находится в стадии разрешения отравления легкой степени. Однако не исключено, что основные проблемы с ее состоянием еще впереди. Вполне вероятно, что она пребывает во второй стадии («мнимого благополучия») передозировки железа, поэтому врач должен быть очень осторожен при принятии решения. Ниже представлено описание фаз течения отравления железом.

1-я фаза (0-12 ч). Прямое коррозионное воздействие на слизистую оболочку ЖКТ, в результате которого возможно сильное кровотечение. Симптомы включают рвоту, кровавую рвоту, боль в животе, гематошизию (неизмененная кровь в кале) и развитие летаргического состояния. Шок формируется из-за потери жидкости или крови, вследствие чего ухудшается перфузия внутренних органов и может возникнуть метаболический ацидоз. Блокирование железом протромбина чревато ранней коагулопатией на фоне неизмененной функции печени.

2-я фаза (6-24 ч). Ослабление симптоматики со стороны органов ЖКТ может создать впечатление, что пациент выздоравливает. Однако на самом деле в этот период отравление продолжает развиваться, поскольку всасывание железа из кишечника не прекращается. Это так называемая фаза «мнимого благополучия», когда при обследовании пациента редко удается обнаружить какие-либо значительные отклонения от нормы. Но гиповолемия и заторможенность сохраняются, как и метаболический ацидоз. Показано длительное наблюдение и лечение.

3-я фаза (6-48 ч). Для данной стадии отравления характерно быстрое возникновение полиорганной недостаточности. Поражение ЦНС может варьироваться от коматозного до судорожного состояний. Сердечная недостаточность вызывает глубокий шок, на фоне которого утяжеляется метаболический ацидоз. Почечная и печеночная недостаточность могут быть обусловлены прямым токсическим действием железа. Смерть при отравлении железом наступает в любую фазу, но чаще всего именно в 3-ю. Больным требуется интенсивное лечение с применением антидотов и поддержанием деятельности сердечно-сосудистой системы.

4-я фаза (2-4 дня). В эту фазу может развиться молниеносная печеночная недостаточность, как правило из-за прямого токсического действия железа на митохондрии гепатоцитов, вследствие того что оно было захвачено клетками ретикуло-эндотелиальной системы.

5-я фаза (несколько недель). Не исключено рубцевание желудка, особенно его пилорического отдела, с развитием вторичной непроходимости ЖКТ. Данная фаза отравления отмечается редко.

8. Облегчает ли диагностику отравления знание концентрации железа в сыворотке крови?

В определенной степени, да. Как правило, концентрацию железа в сыворотке крови измеряют для того, чтобы выяснить, есть ли отравление и необходимо ли лечение. В норме концентрация железа в сыворотке крови колеблется от 0,5 до 1, 5 мг/л. Раньше считалось, что лечение нужно начинать, если концентрация железа в сыворотке крови больного превышает этот уровень. Согласно современным данным, пациента допустимо оставлять под наблюдением, не прибегая к каким-либо вмеша-

тельствам, если величина данного показателя ниже 5 мг/л. При тяжелых отравлениях концентрация железа в сыворотке крови находится в пределах 5-10 мг/л. При уровне более 10 мг/л больные часто погибают.

Высокая концентрация железа в сыворотке — это, как правило, свидетельство необходимости проведения интенсивной терапии, однако низкая концентрация не всегда позволяет заключить, что у пациента нет тяжелого отравления железом. Выраженные признаки отравления иногда наблюдаются у больных, у которых концентрация железа меньше 3,5 мг/л. Вариабельность времени достижения пиковой концентрации при отравлении различными препаратами железа уменьшает диагностическое значение данного теста, поскольку существует риск пропустить период наибольшего содержания железа в крови (максимальной концентрации). Вот почему величину этого показателя оценивают только в совокупности с клиническими проявлениями отравления.

9. Информативно ли определение общей железосвязывающей емкости сыворотки крови при лечении пациента с подозрением на передозировку препаратов железа?

Нет. Ранее измерение величины этого показателя (количество железа, которое может быть связано трансферрином в определенном объеме сыворотки) считали обязательным при лечении отравлений. Предполагалось, что если концентрация железа в сыворотке ниже ее железосвязывающей емкости, то это является признаком наличия свободных сайтов связывания, что якобы свидетельствует о малой вероятности развития токсических эффектов. Однако впоследствии удалось установить, что данный диагностический тест имеет ряд ограничений. Как выяснилось, при повышенном содержании железа или дефероксамина в крови результат определения железосвязывающей емкости получается ложноположительным. В многочисленных клинических наблюдениях обнаружено, что признаки интоксикации отмечаются у пациентов, у которых железосвязывающая емкость сыворотки крови не достигает 100 %. Кроме того, анализ случаев острых отравлений показал, что более чем у 40 % пациентов, у которых концентрация железа в крови *превышала* железосвязывающую емкость сыворотки, не имелось проявлений токсического действия. Таким образом, рассматриваемый показатель нельзя считать ни чувствительным, ни специфическим маркером токсичности иона железа, в связи с чем определять его не рекомендуется.

10. Какие еще лабораторные показатели изменяются при отравлении препаратами железа?

Классические признаки передозировки железа — гипергликемия и лейкоцитоз. Однако, согласно анализу клинических случаев отравления, они не являются чувствительными индикаторами, поскольку признаки интоксикации наблюдаются и при их нормальном уровне. Может возникать метаболический ацидоз с увеличенной анионной разницей, что обусловлено в основном лактат-ацидозом, а также анемия из-за кровотечения в ЖКТ. В целом считается, что изменение любого лабораторного показателя должно оцениваться только с учетом клинического состояния больного — выраженности у него признаков токсического эффекта железа. [11]

11. За счет чего при отравлении железом развивается метаболический ацидоз с увеличенной анионной разницей?

Предполагается, что в этом процессе участвуют четыре механизма. Во-первых, при окислении двухвалентного железа в трехвалентное высвобождается протон, который не забуферивается. Во-вторых, железо в избыточном количестве действует как

вазодилататор. Возникающая при этом гипотензия сопровождается ухудшением перфузии внутренних органов. Прямой отрицательный инотропный эффект железа на сердце вследствие развития шока еще более усугубляет лактат-ацидоз (третий механизм). Наконец, железо действует как клеточный яд, разобщая окислительное фосфорилирование. Клетки переходят в режим анаэробного метаболизма, при котором возрастает продукция молочной кислоты.

12. Исключает ли отсутствие положительного результата при проведении рентгенографии органов брюшной полости диагноз отравления железом?

Нет. Препараты железа относятся к рентгеноконтрастным средствам. Однако отсутствие патологических зон просветления при рентгенографии брюшной полости не позволяет исключить факт отравления. Даже таблетки, полностью состоящие из железа, иногда не выявляются, если, было достаточно времени для их растворения. Тип препарата также влияет на степень его рентгеноконтрастности. Так, в ходе клинических исследований установлено, что только у одного пациента из 30 можно на рентгенограмме увидеть жевательные таблетки, содержащие железо. Если железо принимают в жидкой форме или в составе поливитаминов, то определить его при рентгенографии сложно. Поэтому обнаружение таблеток при рентгенографии свидетельствует об их приеме и необходимости очищения ЖКТ, однако их отсутствие не отрицает факта отравления препаратами железа.

13. Назовите эффективные методы детоксикации.

Ни рвота, спровоцированная приемом сиропа ипекакуаны, ни промывание желудка не позволяют удалить из организма значительные количества железа. Кроме того, использование сиропа ипекакуаны может смазать клиническую картину, поскольку трудно определить проявление ли это действия лекарственного препарата или токсичности железа. Имели место попытки использования специальных растворов, содержащих бикарбонат натрия и фосфаты, для уменьшения растворимости и, соответственно, всасывания солей железа. Однако насколько эффективны эти средства, неизвестно, к тому же они способны вызвать тяжелые электролитные расстройства. Можно применять раствор гидроксида магния, при взаимодействии с ним образуется нерастворимый гидроксид железа. Но при назначении больших доз гидроксида магния существует опасность развития гипермагниемии. Активированный уголь железо не абсорбирует. Сообщалось о нескольких случаях успешного использования полного орошения кишечника при отравлении железом. Данный метод особенно эффективен, когда таблетки препаратов железа обнаруживаются при рентгенографии брюшной полости. Имеется также небольшой опыт хирургического удаления таблеток, содержащих железо, методом гастротомии.

14. Какой антидот применяют при отравлении железом? Как он действует?

Дефероксамин (ДФА), будучи побочным продуктом жизнедеятельности бактерий *Streptomyces pilorus*, хелатирует железо, облегчая его захват бактериальной клеткой. В клинической практике ДФА назначают для связывания железа, присутствующего в крови в количествах, при которых развивается отравление. ДФА прочно соединяется со свободным железом с образованием ферриоксамина. Кроме того, он способен удалять железо, связанное с трансферрином, и предотвращать передачу железа с трансферрина на ферритин. ДФА хорошо преодолевает клеточные мембраны, извлекая железо из цитоплазмы и митохондрий.

15. Каковы показания к применению дефероксамина?

Диагноз «Отравление железом» ставят на основании клинических проявлений. Поэтому наличие симптомов, свидетельствующих о тяжелом отравлении, и служит показанием к использованию препарата. Кроме того, есть данные, что ДФА необходимо давать пациентам, у которых концентрация железа в крови превышает 5 г/л.

16. Какая доза ДФА требуется для получения оптимального результата лечения?

В настоящее время ответ на этот вопрос никто не знает. Производители препарата рекомендуют первоначально выполнять внутривенную инфузию в дозе 15 мг/кг/ч до максимальной суточной дозы 6 г, вне зависимости от массы тела пациента. Дозировка установлена произвольно, без какого-либо клинического обоснования. На практике суточная доза препарата нередко превышает 6 г, причем неблагоприятных эффектов при этом не наблюдается.

17. Почему, если цель введения ДФА — связывание всех ионов железа, дозу антидота не рассчитывают по количеству принятого больным железа?

ДФА не способен связать все избыточное железо. В действительности количество хелатированного железа весьма мало — только 9,35 мг железа на каждые 1000 мг ДФА. Поэтому при применении суточной дозы, равной 6 г, свяжется всего 56 мг элементарного железа. Это количество лишь не намного больше того, что содержится в одной таблетке препарата глюконата железа. Несоответствие между принятой дозой препарата железа и хелатирующей способностью ДФА заставляет задуматься о механизмах действия антидота и целесообразности его клинического использования.

Существует несколько теорий, объясняющих такую несоразмерность. Поскольку биодоступность железа относительно низкая, большая часть дозы никогда не всосется. Кроме того, всосавшееся железо накапливается преимущественно в различных депо, например в комплексах с трансферрином и ферритином, а значит, не будет оказывать токсического действия. В крови, вероятно, присутствует довольно малое количество свободного железа, и хелатирование этой фракции, которая ответственна за развитие токсических эффектов, не требует больших количеств ДФА.

18. Расскажите о неблагоприятных эффектах применения ДФА.

Описаны случаи возникновения острой почечной недостаточности, особенно часто они наблюдаются у пациентов со сниженным внутрисосудистым объемом крови, обусловленным желудочно-кишечным кровотечением или шоком. При внутривенной инфузии ДФА может развиться гипотензия, как правило из-за неадекватного введения жидкостей. Чем выше скорость инфузии препарата, тем больше риск спровоцировать гипотензию. Этих осложнений удается избежать, если интенсивно восстанавливать внутрисосудистый объем и медленно вводить антидот.

Особое внимание нужно уделять профилактике легочных осложнений, в частности респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ). Механизм его формирования не известен, но предполагается, что это происходит за счет образования свободных радикалов при введении ДФА. Чаще РДСВ отмечается при длительной (> 24 ч) инфузии, поэтому в настоящее время рекомендуют использовать высокие начальные дозы и относительно быстрое введение препарата.

19. Какая бактериальная инфекция часто развивается при лечении ДФА?

У пациентов, получавших ДФА по поводу отравления железом, описаны случаи септицемии, вызванной *Yersinia enterocolitica*. Именно лечение отравления становится

предрасполагающим фактором возникновения инфекции. Для захвата железа, естественного ростового фактора, бактерии требуется сидерофор — соединение, которое хелатирует железо и содействует его транспортировке в растворимой форме. *Yersinia* не может вырабатывать нужный ей сидерофор, а ДФА, введенный пациенту с отравлением, образует комплекс с железом. Это железо поглощается бактериями и способствует их росту.

20. Почему у пациентов, получающих ДФА, нередко моча становится розового цвета?

Причина розовой окраски мочи — присутствие в ней ферриоксамина, комплексного соединения, образующегося в результате связывания ДФА с железом. Раньше считалось, что если моча после применения антидота не розовеет, то у больного нет тяжелого отравления. На сегодняшний день установлено, что у некоторых пациентов цвет мочи не изменяется, несмотря на токсические концентрации железа в сыворотке крови. Поэтому отсутствие изменения окраски мочи после начала введения ДФА не служит основанием для прекращения антидотной терапии.

21. Когда можно прекращать введение ДФА?

Попытки определить объективные критерии времени прекращения лечения ДФА предпринимались неоднократно, однако этот вопрос решают исходя из клинических показателей состояния больного. Заметное ослабление симптомов интоксикации, уменьшение и исчезновение анионной разницы и ацидоза — вот те признаки, ориентируясь на которые можно отменить введение ДФА.

22. Опасно ли назначать дефероксамин беременным?

Нет. В исследованиях на животных установлено, что ни железо, ни ДФА в тканях плода не накапливаются. Плод страдает прежде всего из-за тяжелых гемодинамических нарушений, возникающих у матери. Помимо того что в 3-ю фазу отравления наиболее велика вероятность смертельного исхода, у беременных очень высока опасность выкидыша или преждевременных родов. Согласно данным, представленным в литературе, беременным требуется проводить очень интенсивное вмешательство по устранению интоксикации, опасность неблагоприятного развития которой гораздо серьезнее, чем побочные эффекты от использования ДФА. Описано несколько случаев успешного применения ДФА с одновременным восстановлением ОЦК у беременных при тяжелом отравлении железом.

Важно знать правильный ответ на этот вопрос, поскольку препараты железа стоят на втором месте по числу передозировок у беременных женщин. Отсрочка начала лечения дефероксамином из-за боязни токсических эффектов самого антидота только увеличивает риск серьезного отравления у матери и ее неродившегося ребенка.

23. Можно ли использовать другие пути введения ДФА?

Основной путь введения этого антидота — внутривенный. Однако традиционно при состояниях хронической передозировки железа (например, при гемохроматозах) препарат назначают внутримышечно. Как показывают результаты анализа острых случаев передозировки, при в/в применении ДФА железо быстрее экскретируется через почки.

ДФА хорошо хелатирует железо и при приеме внутрь, но образующийся ферриоксамин интенсивно всасывается из ЖКТ, за счет чего возможно фактическое уве-

личение количества железа в крови и появление признаков токсического действия ферриоксамина. Для лечения состояний, вызванных хронической перегрузкой железом, берут деферипрон — хелатирующий препарат для приема внутрь. В экспериментах на животных получены положительные результаты при лечении острых отравлений, однако людям его пока не назначают.

24. Трехлетний ребенок доставлен в отделение неотложной помощи матерью после того, как она обнаружила, что он играл с открытой баночкой поливитаминов. Ребенок находился без присмотра примерно 15 мин. Она не знает, сколько драже мог съесть ребенок (и съел ли?). При рентгенографии органов брюшной полости участков затемнения не выявлено, при наблюдении в течение 6 ч не обнаружено патологических изменений в крови и содержания в ней глюкозы. Ребенок ведет себя нормально, активен, рвоты у него не было. Результаты определения содержания железа в сыворотке крови еще не получены, но мать считает, что с ребенком все в порядке, и просит выписать его домой. Когда можно отпустить ребенка под наблюдение родителей?

Поскольку в течение 6 ч никаких признаков токсического действия железа не отмечалось, то, вероятно, ребенка можно выписывать не дожидаясь результата анализа на уровень железа в крови. Однако важно помнить, что даже при отрицательных результатах рентгенографии органов брюшной полости, отсутствии гипергликемии, лейкоцитоза и клинической картины интоксикации полностью исключить факт отравления нельзя. Родителей нужно предупредить о необходимости в дальнейшем хранить лекарственные препараты в недоступном для ребенка месте.

Литература

Berkovitch M., Livne A., Lushkov G. et al. The efficacy of oral deferiprone in acute iron poisoning//Am. J. Emerg. Med., 2000; 18: 36-40.

Chyka P. A., Butler A. Y., Holley J. E. Serum iron concentration and symptoms of acute iron poisoning in children//Pharmacotherapy, 1996; 16: 1053-1058.

Everson G. W., Oudjhane K., Young L. W., Krenzelok E. P. Effectiveness of abdominal radiographs in visualizing chewable iron supplements following overdose//Am. J. Emerg. Med., 1989; 7: 459-463.

Litovitz T. L., Klein-Schwartz W., Caravati E. M. et al. 1998 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System//Am. J. Emerg. Med., 1999; 17: 435-487.

Mills K. C., Curry S. C. Acute iron poisoning//Emerg. Med. Clin. North Am., 1994; 12: 397-413.

Mofenson H. C.,s Caraccio T. R., Sharieff N. Iron sepsis. Yersinia enterocolitica septicemia possibly caused by an overdose of iron//N. Engl. J. Med., 1987; 316: 1092-1093.

Palatnick W., Tenenbein M. Leukocytosis, hyperglycemia, vomiting, and positive x-rays are not indicators of severity of iron overdose in adults//Am. J. Emerg. Med., 1996; 14: 454-455.

Perrone J. Iron. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998; pp. 619-627.

Siff J. E., Meldon S. W., Tomassoni A. J. Usefulness of the total iron binding capacity in the evaluation and treatment of acute iron overdose//Ann. Emerg. Med., 1999; 33: 73-76.

Tenenbein M. Whole bowel irrigation in iron poisoning//J. Pediatr., 1987; 111: 142-144.

Tenenbein M., Kowalski S., Sienco A. et al. Pulmonary toxic effects of continuous desferrioxamine administration in acute iron poisoning//Lancet, 1992; 339: 699-701.

Tran T, Wax J. R., Philput C. et al. Intentional iron overdose in pregnancy. Management and outcome//J. Emerg. Med., 2000; 18: 225-228.

IX. БЫТОВЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ГЛАВА 42. УГЛЕВОДОРОДЫ

Manish M. Patel, M. D.

1. Почему врач должен знать о токсических свойствах углеводородов?

Отравления данными соединениями — наиболее частая причина смерти детей в возрасте до пяти лет. Кроме того, углеводороды широко применяются в быту и легко доступны. Ежегодно в США регистрируется около 65 000 случаев интоксикации углеводородами. Из них 95 % — непреднамеренные, причем 60 % — у детей. До 90 % всех погибших от приема внутрь или ингаляции углеводородов — это дети в возрасте до пяти лет. Количество отравлений можно снизить, если постоянно напоминать родителям о необходимости хранить бытовые химикаты, содержащие углеводороды, в недоступных для детей местах.

2. Дайте определение углеводородам.

Углеводородом считается любое соединение, состоящее из атомов углерода и водорода. Многие врачи слабо разбираются в токсикологии этих веществ. Углеводороды могут быть продуктами перегонки бензина или сырой нефти. К другим источникам относятся уголь, животный жир, растения (например, скипидар получают из сосновой смолы), в том числе цветы. Физические и химические свойства углеводородов зависят от их структуры — пространственного расположения атомов углерода и водорода в молекуле. Существуют ***алифатические***, ***ароматические*** и ***галогенизированные*** углеводороды, но часто в конечном продукте присутствует до 100 различных производных. Некоторые из них чрезвычайно токсичны, поскольку имеют в своем составе галогены (например, четыреххлористый углерод), металлы или обладают свойствами инсектицидов.

3. Какие широко используемые бытовые и другие средства содержат или являются углеводородами[1]?

Согласно данным региональных центров контроля за ядами, наиболее часто происходят отравления бензином (33 %), фреонами и бытовым газом (И %), чистящими средствами (9 %), моторными маслами (7 %), горючим для заправки зажигалок и нафталином (7 %), а также керосином (5 %). Ниже представлены препараты (в том числе применяемые в быту), имеющие в своем составе углеводороды.

Бытовые изделия, содержащие углеводороды:

- бензин
- жидкий цемент
- жидкость для зажигалок

[1] В нашей стране из токсических углеводородов чаще всего наблюдаются отравления дихлорэтаном (ингаляционные и пероральные).

- керосин
- клеи
- корригирующая жидкость
- масло для обработки кожи рук
- масло печени трески
- минеральные масла
- моторное масло
- нафталин
- нафталиновые шарики
- парафин
- политура *
- припой жидкий
- пятновыводители
- растворители *
- растворители для лака
- скипидар
- слабительные средства
- средства для полировки поверхности автомобилей
- средства для полировки мебели
- средства для удаления краски
- средства для чистки кухонной утвари
- топливо для печей

*** Продукты, способные действовать при их поступлении в организм человека ингаляционно. (По:** *Shih R. D. Hydrocarbons. In: Goldfrank L R., Flomenbaum N. E., Lewin N A. et al. (eds): Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998, p. 1384.)*

4. При каких путях поступления в организм проявляется токсическое действие углеводородов?

При приеме внутрь, ингаляции и абсорбции через кожу. Обычно к врачу обращаются пациенты, которые случайно приняли внутрь какое-либо бытовое химическое средство. Преднамеренное вдыхание летучих углеводородов для достижения состояния опьянения приводит к возникновению различных заболеваний и даже смерти. Отметим, что острую стадию отравления врачам удается наблюдать редко. Воздействие углеводородов через кожу при попадании на нее горячего битума или чрескожной инъекции веществ в процессе работы краскораспылителем, а также профессиональные ингаляционные отравления периодически происходят, но, как правило, они не угрожают жизни пострадавших. Редко, но бывают случаи умышленного приема внутрь или инъецирования углеводородов с целью самоубийства.

5. Назовите наиболее часто наблюдаемые признаки отравления при попадании углеводородов внутрь.

Чаще всего наблюдаются симптомы поражения дыхательной, пищеварительной и центральной нервной системы.

Дыхательная система. Пациент может предъявлять жалобы на кашель, одышку, появление в мокроте крови. Однако при отравлении углеводородами у большинства людей, особенно у детей, функция дыхания не нарушается. Отклонения от

нормы иногда выражены слабо, в форме незначительного тахипноэ, покраснения слизистой оболочки носа, покашливания, стридорозного дыхания и хрипов. При тяжелом отравлении наблюдаются респираторный дистресс-синдром, гипоксия и даже цианоз.

При поражении ***центральной нервной системы*** отмечаются сонливость и снижение уровня сознания. В ряде случаев развиваются судороги и коматозное состояние.

Пищеварительная система. Как правило, пациенты сообщают врачу, что у них была тошнота и рвота, что обусловлено местным раздражающим действием яда. Кровь в стуле обнаруживается редко.

Другие системы. Описано возникновение умеренного гемолиза при приеме углеводородов внутрь. Что очень важно, у подавляющего числа пациентов (> 50 %) при поступлении в отделение неотложной помощи имеют место незначительный фебрилитет и лейкоцитоз, из-за которых иногда неоправданно назначают антибиотики (см. вопрос 16).

6. Обусловлены ли нарушения со стороны ЦНС и дыхательной системы всасыванием углеводородов в желудочно-кишечном тракте при их приеме внутрь?

Нет. Поражения легких вызваны аспирацией углеводородов. Они не регистрируются у экспериментальных животных, которым вещество вводится непосредственно в желудок на фоне предварительно выполненной эзофаготомии и перевязки пищевода. При попадании в легкие углеводороды способны разрушать слой сурфактанта альвеол, что сопровождается ранним возникновением бронхиолоспазма, изменением вентиляционно-перфузионного соотношения и гипоксией. В дальнейшем, при развитии воспаления, повреждаются стенки кровеносных капилляров, формируется интерстициальный отек и кровотечение, не исключен некроз ткани легких. Механизм нарушения функции ЦНС при попадании углеводородов внутрь изучен плохо. В опытах на животных установлено, что для появления признаков поражения ЦНС из ЖКТ должно всосаться очень большое количество ядовитого соединения. Поэтому считается, что нарушения со стороны ЦНС обусловлены поражением дыхательной системы и гипоксией.

7. Опишите клиническую картину перорального отравления углеводородами.

Отравление может развиваться по одному из трех сценариев:

1. ***Бессимптомное.*** У большинства пациентов (> 80 %), принявших какой-либо технический или бытовой продукт, содержащий углеводород, признаков отравления не наблюдается. Таких пострадавших допустимо оставлять дома и не направлять в отделение неотложной помощи. По результатам одного исследования, у 120 пациентов, у которых симптомы изначально отсутствовали и которых не госпитализировали, признаки отравления не усиливались на протяжении 18 ч.
2. ***Наличие первичной симптоматики.*** Если больной сообщает, что в первые 30 мин после отравления у него были кашель, дискомфорт в области гортани и рвота, то можно предположить, что имеет место аспирация углеводородов, даже когда при осмотре врачом признаков интоксикации нет. Согласно данным, полученным в педиатрической практике, у половины таких пациентов выявляются отклонения от нормы при выполнении им рентгенографии, а у 10-15 % тяжесть симптоматики нарастает в течение последующих 6 ч.

3. *Устойчивая симптоматика.* Более чем 90 % пациентов, демонстрирующих при первичном осмотре устойчивую симптоматику, остаются «симптоматичными» в течение 6 ч после отравления, а при рентгенографии органов грудной клетки у них отмечаются отклонения от нормы.

8. Для каких пациентов с отравлениями углеводородами госпитализация в приемное отделение обязательна?

Если у больного нет признаков отравления, его можно оставить дома на период до 6 ч. Детям в этом случае необходимо тщательное наблюдение родителей. Остальные пациенты, имевшие начальные или устойчивые признаки отравления, доставляются в отделение неотложной помощи, где им делают рентгеновские снимки органов грудной клетки. Их наблюдают в отделении в течение 6 ч, после чего повторно выполняют рентгенографию. Стационарное лечение показано больным с патологией легких и устойчивыми признаками отравления. Согласно данным региональных центров по лечению отравлений, только 10-15 % лиц, отравившихся углеводородами, нуждаются в стационарном лечении. У большинства же (> 90 %) симптоматика не прогрессирует, что позволяет их выписыватьв течение 72 ч. Ухудшение состояния наблюдается только у немногих больных, и им нужна механическая вентиляция легких.

9. Каковы рентгенологические признаки аспирации углеводородов?

Двусторонняя прикорневая инфильтрация, инфильтрация основания легких, сливные инфильтраты и просветление легочного рисунка отмечаются в подавляющем числе случаев отравления углеводородами, когда имеется симптоматика поражения легких. Как правило, рентгенологические нарушения возникают уже через 30 мин после отравления или в первые 4 ч, но у некоторых больных они могут выявляться только лишь через 24 ч. Чаще инфильтрация наблюдается справа, хотя не исключена и двусторонняя. Улучшение клинического состояния происходит быстрее (за период от нескольких дней и до недель), чем разрешение в легких патологических очагов, которые обусловлены преимущественно разрушением сурфактанта.

10. Зависит ли токсичность углеводородов от их физических или химических свойств?

Вязкость, величина поверхностного натяжения и летучесть определяют вероятность аспирации углеводородов при отравлении. Вязкость — это способность вещества препятствовать смещению его внутренней структуры. Поверхностное натяжение описывает явление взаимосвязи между молекулами вещества, а летучесть — способность соединения переходить из жидкого состояния в газообразное. Вещества с очень низкой вязкостью и небольшим поверхностным натяжением обладают наибольшим «аспирационным потенциалом». Высоколетучие соединения при аспирации или ингаляции вызывают транзиторную гипоксию, замещая кислород в альвеолах. Если в молекуле углеводорода имеется боковая цепь, содержащая тяжелый металл (мышьяк в арсенидах), галогены (например, четыреххлористый углерод), или углеводород относится к группе ароматических соединений (толуол), то риск системного действия выше (см. таблицу). В англоязычной литературе используется мнемоническое правило для лучшего запоминания списка веществ с преимущественно системной токсичностью — CHAMP (сокращение от *Champion*):

C — *Camphor* (камфора),
H — *Halogenated hydrocarbons* (галогенизированные углеводороды),

A — *Aromatic hydrocarbons* (ароматические углеводороды),
M — *Metals* (углеводороды, содержащие металлы в молекуле),
P — *Pesticides* (пестициды).

Некоторые углеводороды, обладающие системной токсичностью

СОЕДИНЕНИЕ	СИСТЕМНЫЙ ЭФФЕКТ
Толуол (ароматический продукт, выделяемый в процессе дистилляции нефти)	Почечный канальцевый некроз
Бензол (ароматический продукт, выделяемый в процессе дистилляции нефти)	Апластическая анемия, лейкемия
Метиленхлорид (галогенизированный углеводород)	Образование оксида углерода в процессе метаболизма в организме
Четыреххлористый углеводород (галогенизированный углеводород)	Гепаторенальная токсичность

И. Существуют ли, кроме физических свойств углеводородов, другие критерии, по которым можно определить вероятность развития тяжелого отравления?

Совершенно очевидно, что тяжелые поражения легких и ЦНС диагностируются в основном у людей, которые приняли внутрь значительное количество углеводорода (> 30 мл). Однако и при меньшей дозе, но высоколетучего углеводорода (например, минерального масла) функция легких нарушается существенно. Согласно результатам нескольких исследований и отдельных наблюдений, установлено, что при возникновении после отравления самопроизвольной рвоты риск аспирации ядовитого вещества увеличивается. Большинство отравлений углеводородами со смертельным исходом отмечается у детей. У них процесс интоксикации развивается медленнее, поэтому маленьких пациентов в отделении неотложной помощи нужно наблюдать дольше, чем взрослых.

12. Используют ли углеводороды в качестве наркотиков?

Во многих странах токсикоманы применяют углеводороды с целью достижения «прихода», вдыхая их из пакета, фабричной упаковки и т. п. Как правило, это растворители красок и чистящие средства (толуол), бензин, жидкость для заправки зажигалок, корригирующая жидкость (трихлорэтан), амил- и бутилнитрил. Наибольшая опасность для человека при нецелевом использовании перечисленных веществ связана с развитием аритмий и внезапной смертью. Углеводороды, действуя в высоких концентрациях, повышают чувствительность проводящей системы сердца к эндогенным катехоламинам, в результате чего возрастает риск формирования аритмий при эпизодах неожиданного возбуждения и волнения, при физических упражнениях и сексуальной активности. Признаки поражения ЦНС варьируются от эйфории и расторможенности до угрожающих жизни бреда и галлюцинаций, ступора, ажитации, а также судорог.

13. Опасно ли попадание углеводородов на кожу?

Битум или асфальт вызывают ожог, к тому же они отвердевают по мере остывания, что затрудняет их удаление. Попытки механического разрушения застывшего продукта только утяжеляют поражение. Для очистки кожи от битума используют специальные мази — *De-Solv-it*, Полисорбат-80 и Твин-80. С этой же целью применяют бензин, моторное масло, мази с антибиотиками. Ожоги кожи лечат обычными методами. Важно помнить, что некоторые углеводороды после всасывания разрушают подкожную жировую клетчатку, что приводит к возникновению «обезжиривающего дерматита».

14. Есть ли антидоты для лечения отравлений углеводородами[1] ?

Нет. Основа лечения — поддерживающая терапия. Главное внимание уделяют обеспечению проходимости дыхательных путей и респираторной функции. Дыхательная недостаточность, развивающаяся в результате аспирации, должна быть своевременно и рано распознана и купирована с помощью ингаляции кислорода. В некоторых случаях пациенты нуждаются в ИВЛ. Клиническая картина отравления при ингаляции или аспирации углеводородов очень схожа с таковой при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). При лечении могут использоваться режим вентиляции пациента с высоким положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) и оксигенотерапия для ликвидирования значительного вентиляционно-перфузионного несоответствия. Данные об ингаляционном применении ß-агонистов (албутерол) для купирования бронхоспазма отсутствуют; по результатам отдельных наблюдений можно сделать вывод, что они безопасны для пациента до тех пор, пока у него не возрастает риск возникновения кардиотоксических эффектов вследствие сенситизации проводящей системы сердца. Сердечные аритмии при ингаляционном поражении углеводородами лечат общепринятыми методами. Установлено, что ß-адреноблокаторы (пропранолол и эсмолол) эффективно устраняют аритмии.

15. Показано ли при отравлениях углеводородами очищение ЖКТ[1]?

Как правило, промывание ЖКТ не выполняют, поскольку при отравлении углеводородами наибольшая опасность связана с их аспирацией. Необходимо сравнить степень риска возникновения рвоты и аспирации с преимуществами, получаемыми в результате быстрого удаления углеводорода из желудка.

Рвота считается фактором риска развития аспирации, поэтому у пациентов с энтеральным отравлением углеводородами ***сироп ипекакуаны*** не рекомендован.

Мнения о целесообразности ***промывания желудка*** противоречивы, поскольку во время этой процедуры иногда возникает рвота. Так что однозначно рекомендовать его нельзя. С другой стороны, у пациентов, принявших значительное количество ядовитого вещества, особенно обладающего высокой системной токсичностью, промывание может оказать благоприятное действие. Напомним, что его назначают только больным, находящимся в сознании при сохраненных защитных рефлексах дыхательных путей, или на фоне интубации и введенных миорелаксантов.

Активированный уголь при лечении отравлений углеводородами не используют.

16. Нужно ли назначать стероидные препараты и антибиотики каждому пациенту с отравлением углеводородами?

Согласно современным представлениям, при лечении пневмонитов, вызванных углеводородами, стероидные препараты не применяют. Они не только не ускоряют процесс разрешения патологического процесса, но, как продемонстрировано в экспериментах на животных, способны вызвать развитие суперинфекции, вне зависимости от использования антибиотиков.

Показания для назначения антибиотиков при аспирации углеводородов:

1. ***Профилактика возникновения суперинфекции.*** В экспериментах на животных не удалось обнаружить значительного положительного эффекта от использования антибиотиков с этой целью.

[1] Из препаратов специфического гепатозащитного действия в РФ применяются ацетилцистеин и Гептрал, а из методов активной искусственной детоксикации — гемодиализ и перитонеальный диализ. При развитии печеночной недостаточности с повышением в организме уровня аммиака рекомендуется препарат Гепа—Мерц (орнитин аспартат) по 5 г внутрь или в/в в 500 мл физраствора 2—3 раза в сутки.

2. *Лечение суперинфекции.* В ранний период развития пневмонита, вызванного приемом углеводородов, у пациентов отмечаются лихорадка, лейкоцитоз и воспалительная инфильтрация в легких, которые затрудняют диагностику суперинфекции. Считается, что в антибиотиках нуждаются все больные с тяжелыми отравлениями, у которых имеются лихорадка или лейкоцитоз по прошествии начального периода отравления (> 24 ч).

17. Отравление скипидаром лечат так же, как интоксикации другими углеводородами. Чем скипидар отличается от обычных углеводородов?

Скипидар получают из древесины сосны, а не при перегонке нефти.

Литература

Anas N., Namasonthi V., Ginsburg C. M. Criteria for hospitalizing children who have ingested products containing hydrocarbon//JAMA, 1981; 246: 840-843.

Flanagan R. J., Ruprah M., Meredith T. J. et al. An introduction to the clinical toxicology of volatile substances//Drug Safety, 1990; 5: 359-383.

Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1998.

Litovitz T. L., Felberg L., White S. et al. 1995 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System//Am. J. Emerg. Med., 1996; 14: 487-537.

Machado B., Cross K., Snodgrass W. R. Accidental hydrocarbon ingestion cases telephoned to a regional poison center//Ann. Emerg. Med., 1988; 17: 804-807.

Marks M. I., Chicoine L., Legere G. et al. Adrenocorticosteroid treatment of hydrocarbon pneumonia in children. A cooperative study//J. Pediatr., 1972; 81: 366-369.

Press E. Cooperative kerosene poisoning study. Evaluation of gastric lavage and other factors in the treatment of accidental ingestion of petroleum distillate products//Pediatrics, 1962; 29: 648-674.

Truemper E. Clinical characteristics, pathophysiology and management of hydrocarbon ingestion. Case report and review of the literature//Pediatr. Emerg. Care, 1987; 3: 187-193.

Wolfe B. M., Brodeur A. E., Shields J. B. The role of gastrointestinal absorption of kerosene in producing pneumonitis in dogs//J. Pediatr., 1970; 76: 867-873.

ГЛАВА 43. ЕДКИЕ ВЕЩЕСТВА И ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ БАТАРЕЙКИ

Fred P. Harchelroad, M. D.

1. Какие вещества называют едкими?

Едкими называют любые вещества, способные вызвать химические ожоги. Традиционно этим термином обозначали щелочи, однако сегодня он применим и к соединениям, обладающим свойствами кислот. Отдельные вещества, которые нельзя однозначно отнести к кислотам или щелочам, также могут быть едкими (детергенты и углеводороды, вызывающие тяжелые ожоги слизистых оболочек)[1].

[1] В отечественной практике нередки отравления нашатырным спиртом — водным раствором аммиака.

ЩЕЛОЧИ (ЕДКИЕ СОЕДИНЕНИЯ)	КИСЛОТЫ (КОРРОЗИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ)	УГЛЕВОДОРОДЫ И ДРУГИЕ СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБНЫЕ ВЫЗЫВАТЬ ХИМИЧЕСКИЕ ОЖОГИ
Кальция карбид	Уксусная кислота	Этилендихлорид
Кальция гидроксид	Хлористая медь	Монобутиловый эфир этиленгликоля
Кальция оксид	Сульфат меди	Ацетат моноэтилового эфира этиленгликоля
Калия гидроксид	Хлористое железо	Формальдегид
Диэтилентриамин	Соляная кислота	Бензин
Кальций углекислый	Плавиковая кислота	Нафталин
Каустическая сода	Изопропиловый спирт	Перхлорэтилен
Изопропиламин	Азотная кислота	Фенол
Изопропиламиноэтанол	Фосфорная кислота	Скипидар
Известь	Хлористый цинк	
Калия карбонат	Сульфат цинка	
Калия гидроксид	Ксилол	
Натрия карбонат		
Натрия гидроксид		
Натрия мета-салицилат		
Натрия оксид		
Натрия силикат		
Натрия триполифосфат		
Натрия фосфат		

2. Какие бытовые химические средства и изделия содержат едкие вещества?

Средства для чистки раковин
Электрические батарейки
Средства для чистки металлических предметов
Средства для чистки керамических плиток
Средства для прочистки канализационной системы
Припой
Дезинфицирующие средства для ванн
Жидкое мыло для посудомоечных машин
Косметические средства для волос
Клей
Отбеливатели

3. Опишите механизм развития ожога едкими веществами.

Едкие вещества повреждают структуру кожи и слизистых оболочек посредством изменения ионного состава биологических жидкостей и разрушения ковалентных связей в молекулах. За эффект кислот в водных растворах ответствен ион водорода (H^+), а щелочной обеспечивается присутствием гидроксильного иона (OH). Повреждение тканей вследствие коликвационного ожога (сапонизация жиров и солюбилизация белков) патогномонично для *воздействия щелочей*. Клетки погибают из-за эмульсифицирования и разрушения клеточных мембран. Гидроксильный ион очень быстро взаимодействует с коллагеном, вызывая его набухание. Развивается тромбоз мелких артериальных и венозных сосудов. Тяжелое угрожающее жизни повреждение может произойти при контакте с химическим агентом в течение менее чем одной минуты. Наиболее сильные повреждения наблюдаются при

действии щелочей на слизистые оболочки глотки и пищевода. Установлено, что при умышленном приеме щелочей внутрь время нахождения ядовитого вещества в желудке составляет всего 20 % от времени пребывания в организме.

Отравление кислотами сопровождается возникновением коагуляционного ожога («усыхание», или денатурация, белков поверхностных тканей) с последующим формированием струпа, или коагулянта, за счет чего распространенность ожога вглубь незначительна. Эпителий слизистых оболочек глотки и пищевода устойчивее к кислотам, нежели к щелочам. При отравлении кислотами желудок страдает в гораздо большей степени, чем при отравлении щелочами.

При попадании внутрь *едких углеводородов* вероятность серьезных повреждений верхних отделов пищеварительного тракта и желудка невелика. Однако если эти соединения воздействуют на кожу длительно, то они способны вызвать раздражение и химический ожог за счет проникновения в дермальный слой и развития обезжиривающего некроза. Наружный слой эпидермиса служит барьером многим веществам, но углеводороды преодолевают его быстро, что чревато появлением ожогов, дерматитов, аллергических реакций, термических повреждений, а также признаков системной токсичности. Патофизиология ожогов, вызываемых различными химическими веществами, практически одинакова. Степень повреждения тканей определяется различными свойствами и концентрацией химического агента, способом и длительностью аппликации, механизмом действия и глубиной проникновения вещества в кожу.

4. Опишите симптомы поражения едкими веществами.

После *случайного попадания* небольшого количества едкого вещества на кожу или слизистую оболочку некоторые пациенты предъявляют жалобы на жжение и раздражение в пораженной области. При воздействии на слизистые оболочки верхних дыхательных путей и глаз наблюдаются слезо- и слюнотечение, которые считаются элементами воспалительной реакции. У пострадавших затруднены глотание и дыхание, но выраженность нарушений зависит от количества и вязкости проглоченного вещества. Как правило, при случайном контакте объем едкого соединения незначительный, поэтому симптоматика отравления слабая. При аппликации едких веществ на слизистых оболочках глаз отмечается сильная боль, и может развиться слепота, если помощь не будет оказана быстро. Особое место занимает ожог плавиковой кислотой, при котором сильный болевой синдром возникает только через несколько часов. Задержка в появлении болей объясняется тем, что плавиковая кислота проникает через кожу в неионизированном состоянии, а диссоциация на ион водорода и анион фтора происходит уже в коже. Этим отравления плавиковой кислотой отличаются от отравлений другими едкими веществами, например соляной кислотой или едким калием, скорость диссоциации которых выше.

При *преднамеренном отравлении* едкие вещества, сильные кислоты или щелочи почти всегда принимают перорально. Симптоматика — тяжелый отек верхних отделов пищеварительного тракта и выраженный болевой синдром — развивается в течение нескольких минут. Часто голос у пациента становится глухим, он принимает классическое «высокомерное» положение (прямая спина, высоко поднятый подбородок), поскольку так легче дышать, и жалуется на сильные боли в горле, за грудиной и в области пищевода.

5. Каковы физикальные признаки отравления едкими веществами?

При отравлении большинством едких веществ ***нижние дыхательные пути*** не поражаются, поскольку аэрозольные частицы хорошо задерживаются в верхних отделах респираторной системы. Однако исключить возможность незначительного поражения паренхимы легких нельзя. Если такое происходит, то у больного наблюдаются тахипноэ, обусловленное гипоксией, возбуждение и цианоз. Тахикардия, вероятно, вторичная — вследствие дискомфортного состояния и гипоксемии. В редких случаях отмечается отек легких, о чем свидетельствуют выслушиваемые хрипы и наличие рентгенологических признаков.

Воздействие едких веществ на ***глаза*** сопровождается выраженной инъекцией конъюнктивальных оболочек и ожогом роговицы, которые возникают быстро при поражении щелочами, но могут быть и при воздействии кислот и углеводородов.

Контакт едких веществ с ***кожей*** характеризуется классическими чертами термического поражения: эритемой, образованием пузырей, полной утратой кожного покрова на травмированном участке.

При ***острых поражениях*** в начальный период клиническая картина бывает стертой, затем формируются сильное повреждение кожи и признаки системной токсичности. Химические ожоги кожи заживают, как правило, медленнее, чем термические.

При попадании едких веществ на ***слизистые оболочки*** полости рта и пищевода возникают выраженное слюнотечение и тахипноэ, обусловленные обструкцией дыхательных путей. Очень частое и опасное осложнение — отек надгортанника. При отравлении твердыми веществами, например порошками или таблетками для чистки ванн, повреждение глотки и пищевода тяжелое, поскольку гранулы или частички вещества фиксируются на поверхности слизистой оболочки.

6. Какие едкие вещества обладают системной токсичностью[1]?

Воздействия специфическими едкими веществами, обладающими системной токсичностью, случаются относительно редко. При отравлении плавиковой или щавелевой кислотами наблюдается тяжелая гипокальциемия, вслед за которой развивается гиперкалиемия, которая может стать причиной смерти больного. Таниновая, хромовая, муравьиная, пикриновая кислоты и фосфор способны вызвать формирование некроза печени и токсическое поражение почек. При отравлении крезолом возникают метгемоглобинемия и гемолиз. Нитраты натрия и калия также относятся к сильным метгемоглобинобразователям. При ингаляционном эффекте бензина иногда отмечаются тяжелая пневмония и неврологические осложнения.

7. Назовите мероприятия первой медицинской помощи при отравлении едкими веществами.

При воздействии на кожу и глаза необходимо сразу же начать обильное промывание пораженных органов и участков. Если на поверхности остается значительное количество твердого вещества, например извести, то, перед тем как приступить к обработке водой, его удаляют щеточкой. В противном случае не исключено термическое поражение за счет тепла, выделяющегося при контакте щелочи с водой. Щелочь проникает в кожу глубоко, и этот процесс идет длительно, в связи с чем после первичной очистки ее поверхности промывание водой проводят не менее 15 мин. Промывание глаз осуществляют еще дольше, особенно если pH слезной жидкости устойчиво остается щелочным. При воздействии кислот на кожу или глаза длительной ирригации пораженных поверхностей не требуется.

[1] Выраженным резорбтивным действием с развитием гемолиза и гемоглобинурийного нефроза обладает уксусная кислота, отравления крепким (76%) раствором которой (эссенцией) наиболее часто наблюдаются в России и странах СНГ.

Попадание едких веществ внутрь опасно для жизни. Если имеются хоть малейшие признаки обструкции дыхательных путей, то, вне зависимости от того, каким веществом произошло отравление — щелочью или кислотой, больного обязательно интубируют. В промывании желудка после отравления практически не бывает необходимости, поскольку к моменту доставки пациента в лечебное учреждение этот орган уже поврежден[1].

8. Каких пациентов с отравлениями щелочами можно выписывать из отделения неотложной помощи, не боясь, что их жизни что-то угрожает?

Выписывают больных, у которых при тщательном осмотре ротоглотки не выявляются отек, эритема или ожоги, а также если в течение четырех часов наблюдения не возникает симптоматика отравления. Скорее всего у этих пациентов не было сколько-нибудь значительного воздействия едкого вещества. Следует также обращать внимание на нарушения фонации, затруднение при глотании и наличие сильной боли в области пищевода. Если пациент ощущает сильный дискомфорт или жжение за грудиной, ему выполняют эндоскопическое обследование. При обнаружении ожога не выше I степени тяжести допустимо лечить больного амбулаторно.

9. Что важно знать о круглых электрических батарейках?

Нередко дети проглатывают круглые батарейки, и они застревают в желудочно-кишечном тракте. Размер батареек колеблется от 8 до 25 мм в диаметре, причем более крупные задерживаются в пищеводе. Ожог пищевода развивается уже через 4 ч. Известно, что литиевые батарейки вызывают более тяжелые повреждения, чем любые другие.

Если пациент проглотил батарейку и у него не нарушена проходимость дыхательных путей, то сначала проводят рентгенологическое обследование для определения локализации инородного тела. В том случае, когда батарейка миновала пищевод и у пациента нет симптомов отравления, ее не извлекают. Однако если батарейка застряла в пищеводе и если с момента проглатывания прошло более четырех часов, ее требуется удалить с помощью эндоскопа.

Родители могут не догадываться, что ребенок проглотил батарейку, поэтому важно задавать ему целенаправленные вопросы, уточнить, есть ли жалобы на трудности при глотании (дисфагию), и выполнить рентгенографическое обследование при возникновении подозрения, что это все-таки произошло.

10. Существует ли универсальный способ лечения пероральных отравлений едкими веществами[1]?

Нет. Одних пациентов, принявших едкие вещества внутрь, можно, не опасаясь за их жизнь, после первичного осмотра отпускать домой. Других доставляют с тяжелым нарушением проходимости дыхательных путей, обусловленным сильным отеком их верхнего отдела, что, как правило, наблюдается при приеме щелочей. В любом случае важно помнить, что самая частая причина ранней смерти больных с пероральными отравлениями едкими веществами — это нарушение проходимости дыхательных путей. Кроме того, у всех пациентов с очевидными признаками химического ожога кожи или слизистых оболочек во внеклеточном пространстве

[1] Раннее промывание желудка на месте происшествия при отравлении прижигающими жидкостями, проводимое в России еще с 60-х годов прошлого века, позволило снизить летальность сразу на 25-30% за счет уменьшения площади и глубины химического ожога. Основной причиной смерти больных у нас всегда были не нарушения дыхания, а (чаще всего) токсический шок в первые сутки, затем пищеводно-желудочные кровотечения и пневмонии. В настоящее время основной способ лечения химических ожогов пищевода и желудка — лечебно-диагностическая эзофагогастроскопия с местной лазерной терапией.

секвестируется большее количество жидкости, что приводит к гипотензии и дегидратации. Таким больным внутривенно вливают необходимое количество кровезамещающих растворов. В более поздние сроки смерть наступает из-за перфорации пищевода и, как следствие, развития медиастинита или тяжелого желудочно-кишечного кровотечения.

В вышеперечисленных случаях больного должен как можно раньше осмотреть хирург. Выжившие после приема внутрь щелочей или кислот пациенты страдают в дальнейшем от стриктуры пищевода, которая является причиной их инвалидизации. Некоторые специалисты рекомендуют выполнять в ранние сроки резекцию пищевода с наложением кишечного анастомоза.

11. Назовите другие лечебные мероприятия, назначаемые при отравлениях едкими веществами.

Есть данные, что H_2-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, и стероидные препараты предотвращают развитие таких отдаленных осложнений, как перфорация или стриктура пищевода или желудка. Теоретически полезно применять антибиотики у больных с подтвержденными томографией ожогами пищевода или наличием газа (воздуха) в мышечном слое пищевода. Предполагается, что если воздух попал в сильно поврежденный мышечный слой пищевода, то наверняка туда же проникнут бактерии, способные вызвать угрожающее жизни осложнение — медиастинит.

12. Противопоказано ли введение назогастрального катетера пациентам с пероральным отравлением едкими веществами?

Да, противопоказано, поскольку при введении катетера вслепую может произойти перфорация пищевода или желудка. Однако если с момента отравления прошло не более одного-двух часов, то омертвление тканей еще не достигает той степени, при которой установка катетера абсолютно недопустима. Известно, что когда при осмотре у больного не определяются признаки медиастинита или перитонита, то риск перфорации катетером стенки пищевода или желудка минимален. Если планируется эндоскопическое обследование, то катетер можно ввести под непосредственным визуальным контролем. Катетеризацию выполняют для обеспечения постоянного доступа в полость желудка и предотвращения тяжелой стриктуры и облитерации пищевода. Разработан новый метод — установка внутрипищеводного стента.

13. Кто из великих итальянских певцов в течение многих лет выплачивал деньги преступной организации (под названием «Черная рука»), угрожавшей лишить его голоса, подлив в какой-нибудь напиток щелочь (гидроксид натрия)?

Энрике Карузо. „

14. Популярный американский писатель сочинил опасный (и литературно бездарный) пассаж: «L *is also for Lye. Do you want a nice red lollipop? Go pour all the lye into the toilet. Now tell Mommy you have eaten the lye (that is a fib or a white lie). Mommy will take you to the doctor in a taxi cab. After the doctor pumps your stomachy he will hive you a nice red lollipop*». Построен пассаж на игре слов *Lye* — щелочь и *He* — ложь: «*Щ* — щелочь. Хочешь съесть прекрасный красный леде-

нец? Вылей щелочь в туалет. Потом скажи маме, что выпил ее (это вымысел, или «белая» ложь). Мама отвезет тебя на такси к врачу, который пощупает твой животик и даст вкусный леденец». Кто автор этих якобы остроумных виршей из книги «Uncle Shelby's ABZ Book» («Азбука дядюшки Шелби»)?

Шел Сильверстейн *(Shel Silversteiri).*

Литература

Anderson K. D., Rouse T., Randolph J. G. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus//N. Engl. J. Med., 1990; 323: 637-640.

Berkovits R. N., Bos C. E., Wijburg F. A., Holzki J. Caustic injury of the esophagus. Sixteen yearsr' experience, and introduction of a new model of esophageal stent//J. Laryngol. Otolaryngol., 1996; 110: 1041-1045.

Berthert B., Castellani P., Brioche M. I. et al. Early operation for corrosive injury to the upper gastrointestinal tract//Eur. J. Surg., 1996; 162: 951-953.

Blais B. R. Treating chemical eye injuries//Occup. Health Saf., 1996; 65: 23-26.

Gaudreault P., Parent M., McGuigan M. et al. Predictability of esophageal injury from signs and symptoms. A stady of caustic ingestion in 378 children//Pediatrics, 1983; 71: 767-770.

Gorman R. L., Khin-Maung-Gyi M. T., Klein-Schwartz W. et al. Initial symptoms as a predictor of esophageal injury in alkaline corrosive ingestions//Am. J. Emerg. Med., 1992; 10: 189-194.

Graundis A., Burns M. J., Aaron C. K. Regional intravenous infusion of calcium gluconate for hydrofluoric acid burns of the upper extremities//Ann. Emerg. Med., 1997; 30: 604-607.

Homan C. S., Singer A. J., Henry M. C., Thode H. C. Thermal effects of water and milk for acute injury of the esophagus//Acad. Emerg. Med., 1997; 4: 27-32.

Litovitz T., Schnitz B. F. Ingestion of cylindrical and button batteries. An analysis of 2382 cases//Pediatrics, 1992; 89: 747-757.

Zargar S. A., Kochhar R., Mehta S. K. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns//Gastrointest. Endosc., 1991; 37: 165-169.

ГЛАВА 44. МЕТГЕМОГЛОБИНОБРАЗОВАТЕЛИ

Saralyn R. Williams, M. D. [1]

1. Что такое метгемоглобин?

Метгемоглобин — это патологическая форма гемоглобина, в котором железо находится преимущественно в окисленной (Fe^{3+}), а не в восстановленной (Fe^{2+}) форме. Если железо в составе гемоглобина трехвалентно, то молекула неспособна к переносу кислорода или двуокиси углерода.

2. Как метгемоглобин нарушает кислородтранспортную функцию крови?

Белковая часть гемоглобина (глобин) состоит из четырех аминокислотных цепей. В гемоглобине взрослых чаще всего имеются две а- и две ß-цепи. Каждая из них заключает в гидрофобном кармане молекулу гема. Одна молекула гема способна к переносу одной молекулы кислорода, если железо гема находится в ферросостоянии (т. е. двухвалентно). По мере присоединения кислорода к гему а- и ß-цепи подвергаются конформационным изменениям, в результате которых возрастает или уменьшается сродство гемоглобина к кислороду. Когда кислород связывается с гемом, сродство молекулы гемоглобина к нему повышается. Этим объясняется сигмовидная форма кривой диссоциации оксигемоглобина. Присоединение и высвобождение кислорода из молекулы гемоглобина зависят от температуры окружающей среды (тела), уровня 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) и pH сыворотки крови. При подъеме температуры, снижении pH или содержании 2,3-ДФГ кривая диссоциации смещается вправо, за счет чего облегчается процесс отсоединения кислорода и связывания диоксида углерода.

Метгемоглобин уменьшает кислородную емкость крови посредством двух механизмов. Во-первых, он неспособен к переносу кислорода. Во-вторых, при наличии метгемоглобина кривая диссоциации оксигемоглобина смещается влево, благодаря чему сродство оставшегося гемоглобина к кислороду повышается. Этот гемоглобин может связываться с кислородом, однако хуже отдает его тканям.

3. Каков нормальный уровень метгемоглобина в крови?

У взрослых, не страдающих наследственной метгемоглобинемией, он равен приблизительно 1 % от уровня гемоглобина.

4. За счет чего снижается концентрация метгемоглобина в крови?

Эритроциты обладают двумя механизмами уменьшения уровня метгемоглобина. В ведущем из них задействован восстановленный никотинадениндинуклеотид (НАДН), который образуется при гликолизе — превращении глюкозы в пируват. НАДН является донором электрона для восстановления железа в метгемоглобине. Ранее считалось, что эта реакция протекает при участии фермента НАДН-метгемоглобинредуктазы. Относительно недавно было выяснено, что в процессе восстановления участвуют два фермента — цитохром $Ь_5$ и цитохром $Ь_5$-редуктаза. *In vivo* эта двухферментная система ответственна за восстановление более чем 95 % метгемоглобина.

Во втором механизме участвует восстановленный никотинадениндинуклеотидфосфат (НАДФН), образующийся в гексозомонофосфатном шунте, в котором глюкозо-6-фосфат (Г6Ф) превращается в 6-фосфоглюконат при участии глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) с одновременным восстановлением НАДФ до НАДФН. Последний используется НАДФН-метгемоглобинредуктазой для перевода железа метгемоглобина в двухвалентное (восстановленное) состояние. Данная ферментная система не столь эффективна, как указанная выше, и на нее приходится менее 5 % метгемоглобинвосстанавливающей способности эритроцитов.

5. В чем различие между приобретенной и наследственной метгемоглобинемией?

Приобретенная метгемоглобинемия наиболее распространена и возникает из-за воздействия лекарств или ядов, окисляющих железо гемоглобина. Наследственная метгемоглобинемия тоже встречается и обусловлена в основном присутствием в крови гемоглобина М или недостаточностью (дефицитом) НАДН-метгемогло-

бинредуктазы. В гемоглобине М железо постоянно трехвалентно. Один из типов этого аутосомно-доминантного заболевания связан с мутацией, в результате которой в а- или ß-субъединице белковой части молекулы гемоглобина гистидин замещен тирозином.

Еще один вариант наследственной метгемоглобинемии, развивающейся из-за недостаточности системы метгемоглобинредуктазы, вызван либо дефицитом цитохрома $Ь_5$, либо цитохром $Ь_5$-редуктазы. Это аутосомно-рецессивное состояние, поэтому клинически очевидный цианоз по причине метгемоглобинемии наблюдается только у гомозигот.

6. Назовите распространенные причины приобретенной метгемоглобинемии.

Наиболее часто приобретенная метгемоглобинемия возникает при использовании местных анестетиков, из которых самыми опасными считаются бензокаин, прилокаин и лидокаин. Бензокаининдуцированная метгемоглобинемия, как правило, связана с выполнением эндоскопического обследования, бронхоскопии или чреспищеводной ЭКГ. Бензокаин содержится во многих лекарствах, отпускаемых без рецепта, например в антигеморроидальных свечах и растворах для снятия зубной боли.

Метгемоглобинемию вызывают также нитриты. Отметим, что при лечении больных, отравленных цианидами, метгемоглобинемию вызывают искусственно. Наблюдались случаи метгемоглобинемии при потреблении колодезной воды, зараженной нитратами, которые *in vivo* превращаются в нитриты.

К другим метгемоглобинобразующим веществам относятся сульфонамидные препараты, феназопиридин, дапсон, анилиновые красители, хлорохин, примахин. Метгемоглобинемия развивается при приеме внутрь производных бензола, динитрофенола, хлоратов и любых окисляющих агентов, а также грибов из рода *Gyromitra.* Отсроченная метгемоглобинемия имеет место при попадании внутрь нитроэтана, содержащегося во многих средствах для снятия лака и искусственных ногтей.

7. Каковы признаки и симптоматика метгемоглобинемии?

Один из главных признаков — общий цианоз. Дача кислорода не обеспечивает его исчезновения. В целом же симптоматика весьма разнообразна и зависит от тяжести метгемоглобинемии и способности пациента переносить недостаточность кислородтранспортной емкости крови. Ранними симптомами считаются возбуждение и головокружение, переходящие в выраженную слабость и нарушение сознания при сильном отравлении. Тахикардия возникает уже при низких уровнях метгемоглобина, как и цианоз. При высоких уровнях развиваются тахипноэ, нарушения сознания, сердечные аритмии и ацидоз. Смерть наступает, когда содержание метгемоглобина составляет более 70 % от общего гемоглобина.

8. При каком уровне метгемоглобина у больных возникает цианоз?

Содержание метгемоглобина обычно выражают в процентах от общего количества гемоглобина крови. Абсолютная концентрация окисленного гемоглобина, при которой развивается цианоз, должна быть не ниже 15 г/л. В норме уровень гемоглобина колеблется в диапазоне от 120 до 150 г/л, следовательно, цианоз отмечается при концентрации метгемоглобина 10-15 %. Однако у анемичных больных при концентрации метгемоглобина 15 г/л его процентное содержание в крови будет выше. Например, у пациента с почечной недостаточностью уровень гемоглобина равен

80 г/л, поэтому цианоз у него возникнет при концентрации метгемоглобина, равной (приблизительно) 19 %.

9. Как установить, что у цианотичного больного имеется метгемоглобинемия?

Самый простой способ — проследить, исчезнет ли цианоз после подачи кислорода. Показатель сатурации крови кислородом у таких пациентов низкий, хотя он не всегда соответствует степени метгемоглобинемии. Кроме того, содержащая метгемоглобин кровь не приобретает алую окраску при ее насыщении кислородом. Капля крови пациента, помещенная на фильтровальную бумагу, сохраняет коричневый цвет, а не становится ярко-красной.

Второй показатель, помогающий диагностировать метгемоглобинемию,— это нормальное парциальное давление кислорода ($p0_2$) при исследовании газового состава артериальной крови. Этот анализ позволяет определить содержание кислорода, растворенного в сыворотке, а не кислородтранспортную емкость гемоглобина. Метгемоглобин не влияет на процесс диффузии кислорода из легких в кровь, поэтому величина $p0_2$ обычно нормальная.

Существует метод прямого определения метгемоглобина, который предусматривает исследование гепаринизированной артериальной или венозной крови с помощью кооксиметра, способного установить истинный уровень (или процентное содержание) метгемоглобина в образце крови.

10. Каково лечение при метгемоглобинемии[1]?

Начинают с поддерживающей терапии, обеспечивая больному дыхание кислородом в высокой концентрации. Если метгемоглобинемия развилась вследствие приема ядовитого вещества длительного действия, например дапсона, то применяют деконтаминацию активированным углем. При тяжелой симптоматике рекомендуется назначать метиленовый синий, ускоряющий восстановление метгемоглобина. Препарат вводят внутривенно в течение 3-5 мин в дозе 1 мг/кг. При необходимости (цианоз не исчезает) метиленовый синий назначают повторно через 30 мин. Как правило, уже через 1 ч после использования этого восстанавливающего агента уровень метгемоглобина в крови значительно снижается.

11. Почему метиленовый синий ускоряет процесс восстановления метгемоглобина?

Он действует в качестве кофактора НАДФН-метгемоглобинредуктазы. В норме на нее приходится 5 % восстанавливающей способности эритроцитов, а в присутствии метиленового синего этот путь становится основным. Метиленовый синий *in vivo* превращается в бесцветное вещество лейкометилен синий, который начинает выполнять роль донора электрона для окисленного железа, переводя его в восстановленную форму.

12. Есть ли противопоказания к назначению метиленового синего?

Да, и главное из них — недостаточность Г6ФДГ, фермента, задействованного на первом этапе гексозомонофосфатного шунта. В данной ферментативной реакции происходит восстановление НАДФ до НАДФН. В свою очередь НАДФН используется для восстановления метиленового синего. При недостаточности Г6ФДГ применение препарата бессмысленно, поскольку отсутствует НАДФН. Более того, метиленовый синий способен вызвать гемолиз эритроцитов вследствие окислительного стресса.

См. сноску на стр. 191.

13. Каков дифференциальный диагноз, если применение метиленового синего не устранило метгемоглобинемию?

Основное подозрение — недостаточность Г6ФДГ. Кроме того, необходимо исключать дефицит НАДФН-метгемоглобинредуктазы и сульфгемоглобинемию.

14. Что такое сульфгемоглобинемия?

Сульфгемоглобинемия возникает в результате включения атома серы в порфириновое кольцо гемоглобина. При наличии сульфгемоглобина у пациента может наблюдаться цианоз, что ошибочно трактуют как метгемоглобинемию. Такая форма гемоглобина не транспортирует кислород, однако пациенты переносят сульфгемоглобинемию легче, чем метгемоглобинемию. Цианоз отмечается при концентрации сульфгемоглобина в крови на уровне 5 г/л, кроме того, он вызывает сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, чем облегчается отдача кислорода в тканях. Длительность существования сульфгемоглобина равна продолжительности жизни эритроцита, и эта форма гемоглобина не изменяется при введении метиленового синего, поскольку процесс сульфурации необратим. Сульфгемоглобин определяют спектрофотометрическим методом.

15. Как лечить метгемоглобинемию, если метиленовый синий противопоказан или не эффективен?

Если у пациента наблюдается низкая активность Г6ФДГ или он не реагирует на введение метиленового синего, то ему назначают обменное переливание крови или инфузию эритроцитарной массы. Этот способ лечения целесообразен только у больных с очень высокой концентрацией метгемоглобина или крайне низким содержанием гемоглобина.

16. Показано ли длительное введение метиленового синего?

Рецидив метгемоглобинемии развивается при отравлении длительно действующими окислительными соединениями, например дапсоном, нитроэтаном и анилиновыми, красителями. В этих случаях для поддержания железа гемоглобина в восстановленном состоянии метиленовый синий вводят повторно или непрерывно капельно.

17. В 1947 г. Berton Roueche, один из авторов журнала «The New Yorker», написал медицинский детектив на основе классического происшествия, случившегося в 1944 г., когда несколько человек пострадали из-за того, что в овсянку вместо поваренной соли по ошибке был добавлен нитрит натрия. Что это за произведение?

«Одиннадцать синих мужчин» *{«Eleven Blue Men»).*

Литература

Curry S. Methemoglobinemia//Ann. Emerg. Med., 1982; 11: 214-221.

Dinneen S. E, Mohr D. N., Fairbanks V. F. Methemoglobinemia from topically applied anesthetic spray//Mayo Clin. Proc., 1994; 69: 886-888.

Hansen D. G., Challoner K. R., Smith D. E. Dapsone intoxication. Two case reports//J. Emerg. Med., 1994; 12: 347-351.

Mansouri A., Lurie A. A. Concise review. Methemoglobinemia//Am. J. Hematol., 1993; 42: 7-12.

Park C. M., Nagel R. L. Sulfhemoglobinemia clinical and molecular aspects//N. Engl. J. Med., 1984; , 310: 1579-1584.

Shepherd G., Grover J., Klein-Schwartz W. Prolonged formation of methemoglobin following nitroethane ingestion//Clin. Toxicol., 1998; 36: 613-616.

Wright R. O., Lewander W. J., Woolf A. D. Methemoglobin. Etiology, pharmacology, and clinical management//Ann. Emerg. Med., 1999; 34: 646-656.

X. ПЕСТИЦИДЫ

ГЛАВА 45. ИНСЕКТИЦИДЫ: ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИЕ И КАРБАМАТЫ

Summon Chomchai, M. D. [1]

1. Что такое фосфорорганические и карбаматные соединения?

Фосфорорганические (ФОС) и карбаматные соединения (карбаматы) — два наиболее широко применяемых класса инсектицидов. Представители этих классов являются ингибиторами карбоксиэстераз, включая ацетилхолинэстеразу (АцХЭ) и псевдохолинэстеразу. АцХЭ локализуется в нервной системе человека (и животных) и играет важную роль в регуляции сигнала в синапсах.

2. Каков механизм токсического действия ФОС и карбаматов?

Ацетилхолин — это нейротрансмиттер в нервно-мышечных пре- и постганглионарных парасимпатических, преганглионарных симпатических и центральных холинергических синапсах. При стимуляции нервного окончания потенциалом действия ацетилхолин высвобождается в синаптическую щель и связывается с постсинаптическим рецептором. Сразу после этого АцХЭ гидролизует ацетилхолин, прекращая его эффект, что предотвращает постоянную стимуляцию рецептора, которая может вызвать блокаду синапса.

Торможение активности АцХЭ сопровождается накоплением в синапсе ацетилхолина и избыточной стимуляцией вегетативной и соматической нервной системы, что является основным токсическим эффектом ФОС и карбаматов.

3. Чем отравления ФОС отличаются от отравлений карбаматами?

Карбаматы, в отличие от ФОС, обратимо ингибируют АцХЭ. Они связываются с активным центром холинэстеразы. Карбамоилированный фермент реактивируется в течение нескольких минут или часов. Поэтому отравление карбаматами разрешается через 2-8 ч. ФОС фосфорилируют АцХЭ, и этот комплекс (ФОС-фермент) разрушается длительное время — от нескольких дней до нескольких недель. Кроме того, в первые 24-48 ч от молекулы ФОС отсоединяется алкильная группа. Данный процесс называется *старением*; после него фермент неспособен к спонтанной реактивации. Его активность в крови нормализуется за счет синтеза новых молекул холинэстеразы.

Карбаматы плохо проникают через гематоэнцефалический барьер, благодаря чему их действие на ЦНС незначительно.

4. Насколько значимы отравления карбаматами и ФОС? Как эти соединения проникают в организм человека?

Карбаматы и ФОС широко используются в сельском хозяйстве и в быту, отравления ими часто регистрируются повсеместно. В США ежегодно регистрируется до

10 000 отравлений инсектицидами, иногда наблюдаются смертельные исходы. Количество отравлений и уровень смертности гораздо выше в развивающихся странах, где за их применением, хранением и продажей нет должного контроля. Данные ядовитые вещества могут поступать в организм через ЖКТ, ингаляционно и перкутанно. Отмечаются также отравления контаминированными продуктами, случайные профессиональные интоксикации и потребление инсектицидов с целью самоубийства.

5. Каковы основные клинические проявления интоксикации ФОС и карбаматами?

При избыточной стимуляции *мускариновых рецепторов* возникают:

понос,
недержание мочи,
миоз,
брадикардия,
бронхоспазм и бронхорея,
рвота,
сильная лакримация и саливация.

В дополнение к брадикардии наблюдаются, по причине повышения вагусного тонуса, нарушения сердечной проводимости.

Вследствие стимуляции *никотиновых рецепторов* в нервно-мышечных соединениях развиваются мышечная слабость, фасцикуляции и паралич. Действие на ганглионарные никотиновые рецепторы сопровождается потливостью, тахикардией, гипертензией, которые, однако, не относятся к ранним признакам отравления данными инсектицидами.

Эффекты со стороны ЦНС включают в себя возбуждение, беспокойство, летаргию, нарушение сознания, психоз, кому и судороги.

Смерть при отравлении ФОС и карбаматами наступает вследствие дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

6. Отличается ли течение отравления ФОС и карбаматами у детей и взрослых?

Согласно результатам анализа большого количества случаев отравлений у детей в возрасте от 3 месяцев до 8 лет, в этой возрастной группе преобладает симптоматика со стороны ЦНС. Обычно в госпиталь дети поступают с гипотонией, мышечной слабостью и миозом, в состоянии летаргии, ступора или комы. Другие признаки холинергического синдрома — избыточная саливация и слезотечение, холодная потная кожа, гастроэнтерит и мышечные подергивания, брадикардия — у детей наблюдаются реже, чем у взрослых. Поэтому, даже если нет классических эффектов активации мускариновых рецепторов, но имеется угнетение ЦНС, необходимо при дифференциальной диагностике помнить об отравлении ингибиторами холинэстеразы.

7. Назовите другие, помимо холинергического синдрома, проявления отравления ФОС или карбаматами.

Острый панкреатит с гиперамилаземией и гипергликемией.

На ЭКГ может также увеличиваться интервал QT на фоне или в отсутствие веретенообразной желудочковой тахикардии (torsades de pointes). Считается, что это обусловлено неадекватно интенсивной симпатической стимуляцией волокон миокарда. Данный тип аритмии успешно поддается лечению изопротеренолом, магния сульфатом или установкой желудочкового пейсмекера.

У некоторых пациентов, принявших внутрь и аспирировавших растворитель (бензин) инсектицида, развивается углеводородный пневмонит.

8. Как диагностировать отравление ФОС или карбаматами?

Диагноз ставится на основе факта воздействия инсектицидов (анамнез), наличия признаков избыточной холинергической стимуляции и низкой активности холинэстеразы в крови. В большинстве случаев лечение начинают до получения результатов анализа активности холинэстеразы. Диагноз подтверждается также быстрой положительной реакцией больного на введение атропина и пралидоксима.

9. Каково лечение при отравлениях ФОС и карбаматами?

Персонал, оказывающий помощь, должен быть в защитной одежде. До тех пор пока не закончено полное обеззараживание пораженного, используют нитриловые или неопреновые перчатки, поскольку латексные и виниловые перчатки не предохраняют от попадания пестицидов на кожу. Снятые с больного зараженную одежду и обувь обрабатывают как токсичные отходы. Кожу промывают большим количеством воды с мылом. При пероральном отравлении внутрь дают активированный уголь для очищения ЖКТ.

После нормализации проходимости дыхательных путей назначают холинолитический препарат атропин и реактиватор холинэстеразы пралидоксим.

10. Как интерпретировать величину активности холинэстеразы крови? Могут ли другие вещества, кроме ФОС и карбаматов, снижать ее активность?

В лабораторной практике определяют активность холинэстеразы (АцХЭ) в эритроцитах и в плазме крови. Как правило, ФОС и карбаматы снижают активность холинэстеразы обоих типов. Активность эритроцитарной холинэстеразы лучше коррелирует с активностью этого фермента в ЦНС, в связи с чем считается, что целесообразно измерять именно этот показатель. Однако в интерпретации результатов анализа имеются некоторые ограничения. Однократное измерение не всегда помогает поставить диагноз (за исключением случаев очень низкой активности), поскольку в норме разброс величин очень большой, к тому же неизвестен исходный уровень активности АцХЭ пациента. При острых отравлениях симптоматика развивается, когда активность холинэстеразы падает на 50 %. У людей, подвергавшихся воздействию низких доз инсектицида неоднократно, уровень АцХЭ может быть мал, а симптоматика отравления отсутствовать. Известно, что активность АцХЭ эритроцитов снижается при уменьшении продолжительности их жизни, например при гемоглобинопатиях и гемолитической анемии. Активность холинэстеразы плазмы низкая при циррозе печени, недостаточности питания, беременности или имеющейся наследственной предрасположенности. Поэтому при постановке диагноза отравления ориентироваться только на величину активности АцХЭ нельзя, нужно принимать во внимание и другие показатели. [11]

11. Расскажите о механизме антидотного эффекта атропина при отравлении ФОС и карбаматами. Когда и в каких дозах он показан?

Атропин — конкурентный антагонист ацетилхолина — действует на периферические и центральные мускариновые холинорецепторы. Он купирует избыточную секрецию желез и повышает частоту сердечных сокращений. Атропин не влияет на никотиновые рецепторы и не ликвидирует мышечную слабость.

Первичная доза атропина при «мускариновой» симптоматике — 1-2 мг внутривенно. Это дозу вводят повторно каждые 5-10 мин до исчезновения симптоматики отравления или до устранения бронхореи. Тахикардия не относится к противопоказаниям к его назначению. После ликвидации гиперсекреции бронхиальных желез препарат вливают в течение 24 ч и дольше внутривенно или болюсом, с постепенной отменой.

12. Что такое пралидоксим? Когда, как и сколько его вводят при отравлении антихолинэстеразными соединениями?

Пралидоксим — это единственный разрешенный к применению в США оксим-реактиватор холинэстеразы. Он способен, разрушая комплекс ФОС-АцХЭ, дефосфорилировать холинэстеразу, восстанавливая тем самым ее активность. Кроме того, пралидоксим выступает как акцептор оставшихся в крови молекул ФОС. Препарат регенерирует активность никотиновых, мускариновый и, возможно, центральных холинергических рецепторов. Его назначают как можно раньше после диагностирования отравления ингибиторами холинэстеразы вне зависимости от введения атропина, поскольку эффект препаратов синергичен. В опытах на животных установлено, что минимальная действующая концентрация пралидоксима в сыворотке крови равна 4 мкг/л. При однократном вливании болюсом такую концентрацию поддерживать не удается, поэтому рекомендуется постоянная инфузия. Взрослым больным препарат вводят в дозе 1-2 г внутривенно в течение 30 мин, в дальнейшем для поддержания терапевтического уровня — непрерывно в дозе 500 мг/ч. При таком режиме лечения побочные эффекты практически отсутствуют. Если же использовать более высокие дозы или вводить пралидоксим слишком быстро, то не исключены остановка дыхания и сердца, диастолическая гипертензия, головокружение и зрительные нарушения.

Как правило, пралидоксим при отравлении карбаматами не применяют, поскольку этот тип инсектицидов не вызывает старения холинэстеразы, но его используют при подозрении на смешанное отравление (карбаматы и ФОС)[1].

13. Что такое промежуточный синдром?

Промежуточный синдром — это состояние, возникающее через 24-96 ч после отравления ФОС. Для него характерны слабость мышц, иннервируемых черепными нервами (лицевым, наружным зрительным и нёбным), шейных сгибательных мышц, проксимальных мышц конечностей, дыхательных мышц, особенно диафрагмы. Данный синдром наблюдается при отравлении любыми ФОС и нервно-паралитическими газами (фосфорорганическими отравляющими веществами, ФОБ). Впервые он был описан как отсроченное осложнение отравления ФОС, развивающееся после устранения острой симптоматики. Позже установлено, что он обусловлен, вероятно, мускариноподобным действием ядов и длительным торможением активности холинэстеразы. При электромиографическом исследовании обнаруживаются пре- и постсинаптические нарушения нервно-мышечной передачи. Механизм возникновения синдрома *изучен* недостаточно, но считается, что его причина — избыточное накопление в синапсах ацетилхолина. Частота развития прямо коррелирует с тяжестью предшествовавшего холинергического криза и, соответственно, отравления ФОС. Он плохо поддается лечению атропином и пралидоксимом, но принято считать, что раннее назначение реактиватора холинэстеразы при отравлении предотвращает формирование синдрома. При обеспечении адекватной поддерживающей терапии, в том

[1] В настоящее время в России наиболее доступным реактиватором холинэстеразы является препарат Карбоксим 15% раствор в ампулах по 1,0 мл.

числе дыхательной, исход в целом благоприятный: большинство пациентов выздоравливают в течение 14-28 дней.

14. Расскажите о ФОС-индуцированной отсроченной нейропатии.

Это осложнение, возникающее через 1-3 нед после отравления ФОС. Симптоматика включает в себя спастическое сокращение мышц и симметричную слабость мышц нижних конечностей, парестезии в области стоп; в дальнейшем такие же нарушения развиваются на верхних конечностях. Изменяется чувствительность на ногах — появляются онемение и покалывание, то же отмечается на верхних конечностях. При электромиографии обнаруживаются признаки денервации. Последствия отсроченной нейропатии — утрата функций мелких мышц рук и голеней, развитие висячей стопы. Прогноз неоднозначный — от необратимых нарушений до постепенного восстановления функций в течение 6-15 мес. После уменьшения выраженности периферической нейропатии иногда возникает спастический парез за счет вовлечения проводящих путей спинного мозга или верхних моторных нейронов. Развитие данного синдрома связывают с торможением нейронального фермента — *нейротоксической эстеразы* (НТЭ), которое не всегда соответствует степени угнетения холинэстеразы при остром отравлении. Для возникновения синдрома, помимо ингибиции НТЭ, необходимо, чтобы произошло старение АцХЭ, связанной с ФОС. У человека отсроченная нейропатия наблюдается после отравления триортокрезилфосфатом (ТОКФ), паратионом, хлорпирофосом, дихлофосом, лептофосом, метамидофосом, мипафоксом, трихлорфоном, трихлорнатом, 4-нитрофенилфенилфосфонотионатом и различными нервно-паралитическими боевыми отравляющими газами. Специфического антидота, препятствующего развитию синдрома, нет, лечение — поддерживающее.

15. Что такое нервно-паралитические ОВ (нервные газы, фосфорорганические ОВ, ФОВ)?

ФОБ (зарин, табун, зоман и VX) — фосфорорганические соединения, предназначенные для применения в военных целях. Их основной механизм действия такой же, как у ФОС — торможение активности холинэстеразы за счет ее фосфорилирования и последующего старения. Основные пути поступления в организм человека — чрескожный и ингаляционный. При ингаляционном отравление возникает почти мгновенно, при чрескожном может быть отсрочено. Клинические проявления интоксикации обусловлены гиперактивацией периферических мускариновых, никотиновых и центральных холинергических рецепторов.

16. Каково лечение при отравлениях нервно-паралитическими газами (ФОВ)?

Оказывающий помощь персонал должен быть в защитных костюмах, предотвращающих возможность заражения. Кожные покровы подвергшихся поражению пациентов промывают большим количеством воды с мылом. При возникновении признаков отравления сразу же вводят атропин и пралидоксим. Пациентов, у которых симптомы отсутствуют, наблюдают не менее 18 ч, поскольку у них не исключено отсроченное развитие поражения при чрескожном поступлении отравляющих веществ.

17. Взаимодействуют ли ФОС и карбаматы с какими-нибудь лекарственными препаратами?

Известно, что у пораженных ФОС или карбаматами нервно-мышечная блокада, вызванная сукцинилхолином, более длительная и глубокая, чем обычно. Это обу-

словлено, во-первых, уменьшением степени гидролиза сукцинилхолина холинэстеразой, поскольку ее активность снижена. Во-вторых, действие препарата усиливается избыточным количеством ацетилхолина в синапсах. Поэтому сукцинилхолин при отравлениях ФОС и карбаматами не используют.

Значительное количество кокаина метаболизируется холинэстеразой плазмы до эфира — метилэкгонина. При отравлении ФОС и карбаматами чувствительность к этому наркотику возрастает.

18. Какой тип инсектицидов вызывает состояние, известное как «насморк сборщиков апельсинов»?

Фосфорорганические соединения.

19. Каково коммерческое название пестицида, которое звучит по-английски как слово «семь» *(seven)?*

Севин, генерическое название карбарила.

Литература

Aaron C. K., Howland M. A. Insecticides. Organophosphates and carbamates. In: Goldfrank L. R. et al. (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998; pp. 1429-1444.

Bardin P. G., Van Eeden S. F., Moolman J. A. et al. Organophosphate and carbamate poisoning//Arch. Intern. Med., 1994; 154: 1433-1441.

Bleeker J. D., Neucker K. V. D., Willems J. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning. Presentation of a case and a review of the literature//J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1992: 30: 321-329.

Bleeker J. D., Neucker K. V. D., Willems J. Neurological aspects of organophosphate poisoning// Clin. Neurol. Neurosurg., 1992; 94: 93-103.

Brown M. A., Brix K. A. Review of health consequences from high-, intrmediate-, and low-level exposure to organophosphorus nerve agents//J. Appl. Toxicol., 1998; 18: 393-408.

Ecobichon D. J. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen C. D. (ed.). Casarett & Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1995; pp. 643-689.

Frederick B. C., Simpson W. M., Haddad L. M. The organophosphates and other insecticides. In: Haddad L. M., Shannon M. W., Winchester J. F. (eds). Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1998, pp. 836-845.

Holstege C. P., Kirk M., Sidell F. R. Chemical warfare//Crit. Care Clin., 1997; 13: 923-942.

Karalliedde L., Senanayake N. Organophosphorus insecticide poisoning//Br. J. Anaesth., 1989; 63: 736-750.

Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia//Anaesthesia, 1999; 54: 1073-1088.

Marrs T. C. Organophosphate poisoning//Pharm. Ther., 1993; 58: 51-66.

Minton N. A., Murray V. S. G. A review of organophosphate poisoning//Med. Toxicol., 1988; 3: 350-375.

Schenker M. B., Louie S., Mehler L. N., Albertson T. E. Pesticides. In: Rom W. N. (ed.). Environmental and Occupational Medicine, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp. 1157-1172.

Tafuri J., Roberts J. Organophosphate poisoning//Ann. Emerg. Med., 1987; 16: 193-202.

ГЛАВА 46. ИНСЕКТИЦИДЫ: ХЛОРИРОВАННЫЕ УГЛЕВОДОРОДЫ, ПИРЕТРИНЫ И ДЭТА

Timothy E. Albertson, M. D., Ph. D., Thomas J. Ferguson, M. D., Ph. D.

1. Что такое хлорированные углеводородные пестициды?

Раньше эта группа циклических органических соединений широко применялась в сельском хозяйстве для уничтожения вредных насекомых, сдерживания роста популяции красных муравьев, комаров и москитов. Начиная с 1972 г. ДДТ (дихлордифенилтрихлорэтдн) и большинство других хлорорганических инсектицидов постепенно запрещались к использованию в США и других странах, поскольку они способны длительно неблагоприятно воздействовать на окружающую среду и накапливаться в организме животных определенных видов. Период полувыведения хлорорганических соединений из организма человека большой, так^как они хорошо растворяются в липидах. В настоящее время местно применяют линдан (гамма-изомер бензолгексахлорида) для уничтожения клещей, чесоточных клещей, вшей у людей и животных, а также в качестве неизбирательного садового инсектицида.

Хлорированные углеводороды, используемые в качестве пестицидов

СОЕДИНЕНИЕ	ТОКСИЧНОСТЬ	ПРИМЕНЕНИЕ В США И ,ДРУГИХ СТРАНАХ
Эндрин	Высокая	Запрещено в США
Алдрин	Высокая	Запрещено в США
Эндосульфан	Высокая	Запрещено в США
Диэлдрин	Высокая	Запрещено в США
Хлордан	Умеренная	Запрещено в США
ДДТ	Умеренная	Запрещено в США
Гептахлор	Умеренная	Запрещено в США
Кепон (хлордекон)	Умеренная	Запрещено в США
Линдан	Умеренная	Широкое
Мирекс	Умеренная	Запрещено в США
Токсафен	Умеренная	Ограниченное, строго по показаниям
Этилан	Низкая	Ограниченное, строго по показаниям
Гексахлорбензол	Низкая	Запрещено в США
Метоксихлор	Низкая	Ограниченное, строго по показаниям

2. Каковы клинические проявления токсического действия хлорорганических углеводородных пестицидов?

Симптомы отравления при действии всех пестицидов этой группы практически одинаковы, но токсичность различается существенно. Классическим веществом-прототипом считают линдан, который применяют и в наше время. Лекарственные препараты — кремы, шампуни, лосьоны — содержат его в концентрации 1 %. Линдан способен преодолевать плацентарный и гематоэнцефалический барьеры, проникать в молоко и накапливаться в жировой ткани. Он хорошо всасывается при ингаляционном и пероральном приеме. Чрескожное поступление линдана в организм человека возможно при длительной экспозиции, большой площади контакта и повреждении кожи. Метаболизируется данный инсектицид в печени и удаляется из организма с мочой, калом и грудным молоком. Смертельная доза для человека составляет от

10 до 48 г. Описано развитие судорог при попадании внутрь от 1,6 до 392 г препарата, а также при значительном загрязнении им кожных покровов. При местном воздействии пиковая концентрация в сыворотке крови отмечается в пределах 6 ч, с периодом полувыведения препарата 48 ч. Нейротоксичность линдана обусловлена блокированием эффекта нейромедиатора ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) на хлорные каналы барбитуратовых и бензодиазепиновых рецепторов. Утрата тормозного действия сопровождается возникновением центральной симптоматики — тревоги (страха), возбуждения, потери ориентации, головокружения, тремора, парестезий, комы и судорог. При действии линдана в очень больших дозах описаны угнетение дыхания, сердечные аритмии, тошнота, нарушение функции печени и почек, агранулоцитоз и апластическая анемия. При аспирации из-за наличия в препаратах растворителя — углеводорода — могут появиться кашель, одышка и хрипы в легких. В США с 1985 по 1990 г. произошло 20 000 отравлений хлорированными углеводородными инсектицидами, причем 6 случаев — со смертельным исходом.

3. Каково лечение при отравлениях хлорорганическими пестицидами?

Сначала с пострадавшего снимают зараженную одежду и промывают кожу большим количеством воды с мылом. При попадании инсектицида внутрь промывают желудок с введением активированного угля. При дыхательной, почечной или печеночной недостаточности обеспечивают поддерживающую терапию. Хлорорганические соединения, в том числе и пестициды, повышают чувствительность миокарда к эндогенным катехоламинам, что может стать причиной аритмий, которые устраняются внутривенным вливанием лидокаина или ß-блокаторов. Судороги купируют бензодиазепинами (диазепам или лоразепам) или барбитуратами, например фенобарбиталом. Для снижения содержания линдана в жировой ткани ежедневно назначают внутрь минеральное масло, а токсичность длительно присутствующего в организме инсектицида хлордекона уменьшается при лечении холестирамином (внутрь).

4. В чем различия между пиретринами и пиретроидами?

Инсектицид пиретрум получают из измельченных и высушенных цветков *Chrysanthemum cineriifolium.* Пиретрум состоит из шести активных пиретринов. Пиретроиды — это синтетические производные пиретринов, которые выпускают для замены последних из-за их относительно высокой стоимости, легкой биодеградации и неустойчивости к действию света. Существует два функциональных типа пиретроидов: в первый (I) входят аллетрин, перметрин и цисметрин, во второй (И) — фенвалерат, дельтаметрин и циперметрин. В коммерческих препаратах как пиретринов, так и пиретроидов содержатся соединения, усиливающие их проникновение через хитиновые покровы насекомых и снижающие метаболизм инсектицидов — пиперонилбутоксид (ПВО) и я-октилбициклогептандикарбоксимид (ОБЦГ). Оксидазы со смешанными функциями, которые метаболизируют инсектициды в организме человека, также могут быть заблокированы ПВО и ОБЦГ. Кроме того, многие применяемые в быту инсектициды на основе пиретринов (пиретроидов) включают в себя ФОС и карбаматы. Пиретрины (пиретроиды) обладают парализическим (нокаутирующим) действием, а ФОС и карбаматы приводят к гибели насекомых.

Синтетические пиретроиды

Аллетрин	Циперметрин	Фураметрин
Бартрин	Декаметрин	Перметрин
Биоаллетрин	Дельтаметрин	Фталтрин
Биорезметрин	Диметрин	Ресметрин
Цисметрин	Фенотрин	Суперметрин
Циметрин	Фенвалерат	Тетраметрин

Пиретроиды I типа вызывают повторяющиеся разряды аксона нервной клетки за счет того, что процесс инактивации натриевых каналов отсрочивается. Пиретроиды II типа способны еще в большей степени увеличивать время входа ионов натрия, что влечет за собой постоянную деполяризацию нервного волокна и прекращение аксонального проведения. Они также блокируют ингибиторные пути за счет связывания с ГАМК-зависимыми хлорными каналами и изменения их свойств. Пиретрум и пиретроиды выпускаются в аэрозольной, жидкой форме и в порошке, в качестве их растворителя используют углеводороды. Эти соединения низкотоксичны для млекопитающих, плохо всасываются через кожу и быстро инактивируются в реакциях гидролиза по эфирной связи. Они эффективны против москитов, мух и клещей. В отличие от пиретринов перметрин устойчив при действии высокой температуры, света и при растворении в воде, его применяют для обработки одежды и тентов, но не наносят на кожу непосредственно.

5. Расскажите о проявлениях токсического действия пиретринов и пиретроидов у человека.

Биодоступность тех и других соединений низкая, хотя они проникают в организм через интактную кожу, слизистую оболочку кишечника и легкие. По сравнению с остальными типами инсектицидов это самые безопасные препараты: токсические эффекты развиваются при дозах выше 100-1000 мг/кг, а смертельные отравления — при приеме внутрь 10-100 г. Описан случай смерти человека после того, как он поел бобов, приготовленных в 10 % растворе циперметрина. Наиболее часто отмечаются повышенная чувствительность, аллергические реакции, раздражение кожи и слизистых оболочек. Природный пиретрум, его производные и особенно грубые экстракты содержат большое количество кожных и респираторных аллергенов, вызывающих контактный дерматит, кашель, ринит и астматические приступы. Обусловленные действием пиретрина анафилактические или анафилактоидные реакции наблюдаются крайне редко. Синтетические пиретроиды также способны приводить к раздражению кожи, но они менее аллергенны, чем грубые природные экстракты. Описано раздражение роговицы вследствие непосредственного контакта. При приеме внутрь большой дозы пиретринов или пиретроидов возникают тошнота, рвота, диарея и схваткообразные боли в животе, а также неопределенная неврологическая симптоматика. Перметрин (пиретроид I типа) в больших дозах усиливает тремор конечностей и повышает температуру тела. Пиретроиды II типа (дельтаметрин), действуя в больших дозах, могут вызвать усиление тремора во всем теле, хореоатетоз, тошноту, диарею, судорожные припадки и, редко, смертельный исход. Так, у молодой женщины, принявшей внутрь 30 мл 2,5 % раствора дельтаметрина (750 мг), развились судороги. При загрязнении кожи большим количеством фенвалерата (препарат II типа) наблюдалась необычная парестезия с ощущением жжения. Небла-

гоприятная симптоматика сохраняется не более 12-18 ч. Парестезии обусловлены действием препаратов на окончания кожных чувствительных нервов. Отметим, что токсические эффекты пиретроидов и пиретринов в высоких концентрациях связаны также с присутствием в смеси других химических соединений и органических растворителей (углеводородов).

6. Каково лечение при отравлениях пиретрином или пиретроидами?

В подавляющем числе случаев исход отравления благоприятный, и от врача только требуется обеспечить проходимость дыхательных путей и предотвратить развитие анафилактических реакций. Естественно, загрязненную одежду с больного нужно снять, а кожные покровы очистить от инсектицида. При возникновении контактного дерматита назначают антигистаминные и кортикостероидные препараты внутрь и местно. Кожные парестезии (при действии пиретроидов II типа) поддаются лечению местной аппликацией масляного раствора витамцца Е. Описан случай смерти пациента с отравлением пиретроидом от передозировки атропином (всего лечение получили 9 человек), когда его назначали для устранения гиперсаливации и тремора, считая, что они вызваны действием ФОС. В опытах на животных установлено, что бензодиазепины и барбитураты хорошо купируют обусловленные пиретроидами тремор и судороги.

7. Что такое ДЭТА?

ДЭТА — это 95 % *m*-изомер Л^А-диэтил-3-метилбензамид (диэтилтолуамид), бесцветная или янтарного цвета жидкость, доступная в форме геля, аэрозолей, кремов, лосьонов и в виде импрегнированных салфеток с концентрациями от 5 до 100 %, мощный репеллент широкого спектра действия против мух, москитов, комаров, клещей и других насекомых. Военнослужащие армии США обеспечиваются препаратом, содержащим на полимерной основе 35 % раствор ДЭТА, который столь же эффективен, как и 75 % спиртовой раствор. От 5 до 9 % нанесенной на кожу дозы всасывается, при этом пиковая концентрация в крови достигается спустя 1-2 ч. Время полусуществования ДЭТА в плазме крови равно приблизительно 2,5 ч, причем 10-15 % дозы в неизмененном виде выводится с мочой. Препарат подвержен кишечно-печеночной рециркуляции и окисляется цитохром Р450-зависимой ферментной системой. ДЭТА и его метаболиты можно обнаружить в моче спустя несколько недель после применения, а в коже и жировой ткани — спустя несколько месяцев.

8. Каковы признаки отравления ДЭТА?

Сообщается примерно о двадцати случаях, когда нанесение избыточного количества препарата на кожу привело к появлению симптоматики со стороны ЦНС — летаргии, острого маниакального состояния (психоза), головной боли, атаксии, тремора, энцефалопатии и судорог. Через 1 ч после приема внутрь 50 мл и большего количества 50-90 % ДЭТА у пораженных развились судороги, гипотензия и кома, в дальнейшем три человека из шести, получивших отравление, скончались. При нанесении на кожу очень большого количества репеллента может возникнуть брадикардия. Имеются также сведения об аллергических реакциях с развитием анафилактического шока. Анализ более чем 9000 случаев отравления препаратами ДЭТА, проведенный Центрами по лечению отравлений в США, показал, что наиболее частый симптом поражения — раздражение слизистой оболочки глаз. Описаны также крапивница, геморрагические пузырьковые высыпания, контактные дерматиты, конъюнктивиты, утя-

желение течения себореи и акне. В целом ДЭТА — весьма безопасный препарат, запатентованный армией США в 1946 г.

9. Каково лечение при токсических поражениях ДЭТА?

Рекомендуется избегать применения ДЭТА в высоких концентрациях и продолжительное время. Детей можно приучить не брать обработанные препаратом пальцы в рот. Нужно стремиться наносить ДЭТА только на наружную поверхность одежды и открытые участки кожи. При попадании репеллента внутрь пострадавшему обязательно промывают желудок и дают активированный уголь, при условии что у пораженного нормальная проходимость дыхательных путей. Одежду, обработанную ДЭТА, заменяют чистой, а кожу обмывают большим количеством воды с мылом. Важно обеспечить поддерживающее симптоматическое лечение, для предотвращения развития судорог показано использование бензодиазепинов или барбитуратов. У некоторых пациентов с энцефалопатией мониторируют величину внутричерепного давления с целью своевременного обнаружения и лечения отека мозга.

10. Какое химическое соединение, которое можно синтезировать лабораторным способом, содержится в минеральных отложениях и применяется в качестве гербицида, инсектицида, антисептического средства и вещества, повышающего устойчивость материалов к воздействию огня?

Это вещество — борная кислота.

11. Предполагают, что еще 2000 лет назад в Китае изобрели первый инсектицид для борьбы с блохами. Какое растение являлось источником для приготовления препарата?

Хризантема, которую сушили и истирали в порошок.

Литература

Cohn W. J., Boylan J. J., Blanke R. V. et al. Treatment of chlordecone (Kepone) toxicity with cholestyramine. Results of a controlled clinical trial//N. Engl. J. Med., 1978; 398: 243-248.

Fischer T. F. Lindane toxicity in a 24-year-old woman//Ann. Emerg. Med., 1994; 24: 972-974.

Flannigan S. A., Tucker S. B. Variation in cutaneous sensation between synthetic pyrethroid insecticides//Contact. Dermatitis, 1985; 13: 140-147.

Fradin M. S. Mosquitoes and mosquito repellents. A clinician's guide//Ann. Intern. Med., 1998; 128: 931-940.

He F., Wang S., Liu L. et al. Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning//Arch. Toxicol., 1989; 63: 54-58.

Insect repellents//Med. Lett. Drugs Ther. 31: 45-47, 1989 [published erratum appears in Med. Lett Drugs Ther., 1989; 31: 68].

Klein-Schwartz W., Smith G. S. Agricultural and horticultural chemical poisoning. Mortality and morbidity in the United States//Ann. Emerg. Med., 1997; 29: 232-238.

Osimitz T. G., Murphy J. V. Neurological effects associated with use of the insect repellent *N,* JV-diethyl-m-toluamide (DEET)//J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1997; 35: 435-441.

Paton D. L., Walker J. S. Pyrethrin poisoning from commercial-strength flea and tick spray// Am. J. Emerg. Med., 1988; 6: 232-235.

Schenker M. D., Louie S., Mehler L. N. et al. Pesticides. In: Rom W. N. (ed.). Environmental and Occupational Medicine, 3rd ed, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp. 1157-1172.

Teich J., Jarvis D. A. Acute intoxication with lindane (gamma benzene hexachloride)//Can. Med. Assoc. J., 1982; 126: 662-663.

Tenenbein M. Severe toxic reactions and death following the ingestion of diethyltoluamide-containing insect repellents//JAMA, 1987; 258: 1509-1511.

ГЛАВА 47. РОДЕНТИЦИДЫ

Chulathida Greethong, M. D. [1]

1. Какой механизм действия позволяет использовать антикоагулянты в качестве родентицидов?

Варфарин и так называемые суперварфарины нарушают синтез факторов коагуляции в печени за счет вмешательства в витамин К-зависимое гамма-карбоксилирование белковых факторов-предшественников коагуляции (факторы II, VII, IX и X). Но для проявления клинических признаков антикоагуляционного действия необходимо, чтобы запасы витамина К в организме были снижены. После этого быстрее всех из крови исчезает фактор VII, поскольку у него самый короткий период полусуществования — 7 ч. Для повышения протромбинового времени (ПВ) содержание данного фактора должно уменьшиться до 25 % от исходного уровня, что совершается за время, равное двум-трем периодам полусуществования. Поэтому первые признаки отравления антикоагулянтными препаратами обнаруживаются не ранее чем через 21 ч после их приема.

2. В чем различие между варфариновыми родентицидами и препаратами на основе суперварфаринов?

Суперварфарины (бродифакоум, индандион) были созданы для уничтожения особей грызунов, резистентных к варфарину. Механизм их действия такой же, как у варфарина, но животные погибают после однократного потребления приманки с суперварфаринами, тогда как варфарин эффективен, если животное поедает его в течение 21 дня. Высокая токсичность суперварфаринов обусловлена их хорошей жирорастворимостью и способностью селективного накапливания в гепатоцитах. Кроме того, они блокируют ферменты печени при гораздо более низких сывороточных концентрациях, в связи с чем имеют больший период полусуществования в сыворотке крови (156 ч), чем варфарин (37 ч). Таким образом, бродифакоум является более эффективным родентицидом, для развития токсического эффекта которого требуются меньшие дозы и не требуется многократного применения.

3. Отличается ли клиническое течение случайного отравления от преднамеренного?

Случайное отравление обычно наблюдается у детей. Согласно анализу отравлений даже препаратами на основе суперварфаринов у большинства детей и взрослых пациентов симптомов не возникает и не требуется лечения. Коагуляционный про-

филь крайне редко отклоняется от нормы. Установлено, что прием одной упаковки приманки (25 г), содержащей 0,005 % бродифакоума, приведет к нарушению коагуляции у ребенка с массой тела 10 кг. В действительности дети съедают не больше одной-двух гранул препарата.

Преднамеренное отравление бродифакоумом связано с большим риском развития осложнений, поскольку пациенты обычно принимают высокую дозу препарата. Причины таких отравлений — либо попытка привлечь к себе внимание медицинского персонала (синдром Мюнхгаузена), либо самоубийство. Почти у всех пациентов, умышленно принявших высокую дозу суперварфарина, возрастает ПВ, легко возникают кровоподтеки, носовые кровотечения, гематурия, кровянистый стул и внутричерепные кровоизлияния.

4. Как лечить пациентов с отравлениями родентицидами на основе антикоагулянтов?

Если ребенок непреднамеренно (острый случай) съел менее одной упаковки приманки (25 г), то ему можно даже не промывать желудок. Раньше рекомендовали назначать рвотное средство — сироп ипекакуаны, при условии что с момента отравления прошло не более 1 ч. Сейчас от этого отказались.

Родентициды на основе антикоагулянтных препаратов действуют не сразу, поэтому исходное состояние системы коагуляции при первичном осмотре не дает информации о том, требуется лечение или нет. При подозрении на хроническое отравление важно знать о состоянии свертывающей системы крови. При острых отравлениях для выявления риска развития коагулопатии рекомендуют определять ПВ через 24-36 ч. Профилактически витамин К при первичном осмотре не вводят, поскольку это предотвращает естественное уменьшение содержания витамина К в организме и отодвигает момент возникновения коагулопатии. Из-за этого, в свою очередь, можно сделать ошибочное заключение о нормальном состоянии свертывающей системы крови у больного. Кроме того, одно-двукратного применения витамина К недостаточно для купирования эффекта суперварфарина на систему коагуляции, так как у этого яда очень большой период полусуществования в сыворотке крови.

В отличие от пациентов с острым случайным отравлением у больных, преднамеренно принявших высокую дозу яда, всегда велик риск развития коагулопатии. Как правило, они попадают к врачу через несколько, а иногда спустя много дней после употребления препарата, так что промывать им желудок не нужно. Если с момента отравления прошло не более 1-2 ч, в желудок вводят одну дозу активированного угля (0,1-0,5 г/кг массы тела). Пациента помещают в палату, где исключается возможность механической травмы. У него проверяют состояние свертывающей системы крови каждые 12 ч в течение приблизительно 36 ч.

5. Каково лечение при пероральных отравлениях антикоагулянтными родентицидами?

Цель лечения — устранить коагулопатию и восстановить потерю крови. При остром кровотечении препаратом выбора является свежезамороженная плазма. Использование витамина К показано, когда есть подозрение на отравление антикоагулянтом длительного действия.

Для ликвидации вызванного антикоагулянтом увеличения ПВ рекомендуется назначать только витамин K_1. Эта форма более активна, а значит, требует примене-

ния меньшей дозы; кроме того, она действует быстрее, чем другие модификации витамина К, например K_3 и K_4. Витамин можно вводить внутрь, подкожно и внутривенно, при последнем способе его эффект наступает скорее. Но важно помнить, что вероятность угнетения сердечной и дыхательной функций из-за возникновения анафилактической или анафилактоидной реакций также выше при внутривенной инфузии препарата. Поэтому такой способ резервируется для случаев, когда пероральное применение не дает положительного результата или необходимая доза превышает 5 мл, что максимально допустимо для подкожного введения.

6. Как происходят отравления стрихнинсодержащими родентицидами?

Стрихнин — это белое порошкообразное вещество, не имеющее запаха и вкуса, но чрезвычайно горькое. Данное средство использовали в качестве вермицида и родентицида начиная с XVI в. Есть сведения, что до сих пор стрихнин добавляют в минимальных количествах в некоторые слабительные рецептуры и тонизирующие напитки. Отравление стрихнином можно предполагать в следующих случаях:

- потребление детьми большого количества тонизирующих напитков домашнего приготовления, после чего они почувствовали себя плохо;
- попытки самоубийства с применением родентицидов и ветеринарных препаратов;
- прием фальсифицированных наркотических средств (кокаина, героина);
- отравление стрихнином должно быть включено в дифференциальную диагностику при наличии у больного судорожных мышечных подергиваний, но отсутствии нарушений сознания и послеприпадочной фазы эпилептического приступа.

Стрихнин быстро всасывается из ЖКТ, при в/в и интраназальном введении, и проявления токсичности начинаются резко и неожиданно. Он конкурирует с нейротрансмиттером глицином на уровне ствола головного мозга, спинного мозга и высших корковых центров. Глицин — это тормозный постсинаптический медиатор, поэтому при отравлении стрихнином усиливается стимуляция двигательных нейронов преимущественно на уровне спинного мозга.

7. Назовите типичные проявления интоксикации стрихнином.

Признаки отравления возникают через 15-30 мин после приема внутрь или в течение 5 мин при ингаляционном воздействии. К ним относятся:

- генерализованная гиперрефлексия и гиперчувствительность к внешним стимулам;
- сильные и повторяющиеся мышечные сокращения, длящиеся от 30 с до 2 мин;
- опистотонус;
- спазм жевательных мышц;
- сардоническая улыбка (подергивание лицевых мышц, гримасничанье);
- сохранение ясного сознания до момента развития гипоксических нарушений ЦНС.

Выраженность и характер осложнений зависят от длительности и интенсивности судорожных приступов. Это могут быть тяжелый молочный ацидоз, рабдомиолиз и гипертермия. Смерть в большинстве случаев наступает от паралича дыхательной мускулатуры.

8. Каково лечение при отравлениях стрихнином?

Главное в лечении — адекватное снабжение организма больного кислородом и поддержание вентиляции. При приеме внутрь большого количества яда рекомендуется профилактически заинтубировать пострадавшего, поскольку причиной летальных исходов служит преимущественно дыхательная недостаточность. Количество и тяжесть таких осложнений, как рабдомиолиз и острая почечная недостаточность, уменьшатся, если тщательно следить за мышечной активностью и не допускать развития судорожных приступов. Диазепам и другие бензодиазепины обеспечивают седацию пострадавшего и снижают его чувствительность к внешним раздражающим стимулам. В случаях крайне тяжелых отравлений могут потребоваться назначение миорелаксантов и ИВ Л.

9. Назовите источники бария.

Помимо использования в качестве родентицида барий широко применяется для изготовления керамической плитки, стекла, для отбеливания различных волокнистых материалов. Сульфат бария — это нерастворимая в воде соль, ее используют при радиологических обследованиях. Другие соли этого элемента растворимы в воде и ядовиты, поскольку при взаимодействии с кислотой желудочного сока образуется токсичный хлорид бария.

10. Каков механизм токсического действия бария?

Известно, что ион бария нарушает перемещение калия из клеток. Из-за увеличения концентрации калия происходит гиперполяризация клеточных мембран, в результате чего наблюдаются снижение сердечной проводимости и слабость скелетной мускулатуры. Уменьшение концентрации калия во внеклеточной среде вызывает тяжелую системную гипокалиемию. У пациентов при отравлении барием отмечается разнообразная симптоматика, в том числе рвота, понос, схваткообразные боли в животе. Кроме того, барий повышает тонус скелетных мышц и миокарда, вследствие чего развиваются миоклонус, ригидность, желудочковые тахиаритмии. Паралич мускулатуры вторичный, из-за гипокалиемии.

11. Каковы способы лечения отравления барием?

Их много. Если отравление произошло недавно, то промывают желудок, а затем дают внутрь раствор сульфата магния или натрия, поскольку образующийся сульфат бария нерастворим в воде. Но главное в лечении — поддержание баланса калия (устранение гипокалиемии), что позволяет улучшить сердечную деятельность, ликвидировать неврологическую симптоматику и нарушения функций ЖКТ.

12. В 1979 г. из продажи был изъят очень хороший родентицид — вакор (JV-3-пиридилметил-ЛУ-р-нитрофенилмочевина), поскольку происходили отравления им людей. Почему до сих пор сообщается о случаях интоксикации этим веществом?

Впервые вакор появился в продаже в США в 1975 г. Его внедряли в качестве почти идеального родентицида, так как предполагалось, что $ЛД_{50}$ препарата для человека гораздо выше, чем для грызунов. Кроме того, было известно, что вакор действует за счет нарушения метаболизма ниацинамида, и в этой связи считалось, что при отравлении человека или домашних животных ниацинамид удастся использовать как антидот. За время свободной продажи вакора сообщалось о многочисленных эпизо-

дах случайного и преднамеренного отравления. У пострадавших в течение нескольких часов значительно повышался уровень глюкозы крови и кетонов. Клиническая картина напоминала таковую при диабетическом кетоацидозе (ДКА). Кроме того, наблюдалось поражение вегетативной нервной системы с развитием тяжелой постуральной гипотензии, атонии мочевого пузыря и ухудшением перистальтики кишечника.

Производитель вакора прекратил его выпуск и продажу в 1979 г., однако уже реализованный препарат не был изъят у населения, определенное его количество имеется на складах в США и применяется за рубежом, что и обусловливает периодические случаи отравлений.

13. Есть ли антидот при отравлении вакором?

И есть, и нет. Ниацинамид эффективен как антидот, и его нужно вводить всем пациентам при подозрении на отравление вакором каждые 4 ч, а при нарастании тяжести симптоматики — каждые 2 ч. Но, к сожалению, в США ниацинамид не выпускается, а его заместитель — никотиновая кислота (ниацин) — не столь хорошо действует. Большинство пациентов, у которых развивается ДКА, нуждаются в долговременной заместительной терапии инсулином.

14. Что такое фосфидные родентициды? Почему они токсичны?

В данную группу родентицидов входят фосфид цинка и алюминия. Это очень ядовитые соединения, в связи с чем их применение в США строго регламентировано. В большинстве случаев интоксикация возникает по причине приема препаратов внутрь, однако возможны ингаляционное поражение при вдыхании порошкообразного препарата или его проникновении в организм через поврежденную кожу. Токсичность обоих веществ обусловлена образующимся при их контакте со слабыми кислотами газом — фосфином, который придает крысиным приманкам характерный рыбный запах. При отравлении выдыхаемый человеком воздух также имеет рыбный запах, поскольку кислая среда желудка способствует образованию фосфина.

15. Перечислите симптомы отравления фосфидными родентицидами.

РАННИЕ СИМПТОМЫ	ПОЗДНИЕ СИМПТОМЫ
Чувство усталости	Шоковое состояние (вследствие гипотензии)
Тошнота	Гипокальциемия
Кашель	Отек легких
Головная боль	Судороги
Головокружение	Кома
Тахипноэ (основание для предположения о тяжелом отравлении)	
Дрожание конечностей	
Гипотензия	
Рыбный запах	

16. Каково лечение при отравлении фосфидами?

Промывание желудка, нейтрализация его содержимого бикарбонатом натрия, введение внутрь активированного угля (хотя эффективность последнего мероприятия не доказана). Применять сироп ипекакуаны для стимуляции рвоты не рекомендуют — фосфиды способны раздражать слизистую оболочку пищевода и вызвать его ожог. Главное при оказании помощи — создание нормальных условий для функциониро-

вания сердечно-сосудистой системы, а именно поддержание адекватной перфузии и оксигенации крови, выполнение ранней эндотрахеальной интубации и механической вентиляции легких при развитии отека легких.

Обнаружено, что в большинстве случаев смерть от отравления наступила не ранее чем через 30 ч с момента воздействия яда, как правило по причине сердечной и дыхательной недостаточности.

17. Назовите химический элемент, ранее применявшийся в качестве родентицида, при отравлении которым у человека развивается облысение.

Таллий.

Литература

Clarkson T. W. Inorganic and organic pesticides. In: Hayes W. J., Laws E. D. (eds). Handbook of Pesticide Toxicology. San Diego, Academic Press, 1991, pp. 497-583.

Flomenbaum N. E. Rodenticides. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998, pp. 1459-1474.

Gallanosa A. G., Spyker D. A., Curnow R. T. Diabetes mellitus associated with autonomic and peripheral neuropathy after Vacor rodenticide poisoning. A review//Clin. Toxicol., 1981; 18: 441-449.

Johnson C. H., Van Tassell V. J. Acute barium poisoning with respiratory failure and rhabdomyolysis//Ann. Emerg. Med., 1991; 126: 1138-1142.

Katona B., Wason S. Superwarfarin poisoning//J. Emerg. Med., 1989; 7: 627-631.

Kruse J. A., Carlson R. W. Fatal rodenticide poisoning with brodifacoum//Ann. Emerg. Med., 1992; 21: 331-336.

Mulkey J. P., Oehme F. W. A review of thallium toxicity//Vet. Hum. Toxicol., 1993; 35: 446-453.

Pelfrene A. F. Synthetic organic rodenticides. In: Hayes W. J., Laws E. R. (eds). Handbook of Pesticide Toxicology. San Diego, Academic Press, 1991, pp. 497-583.

Pont A., Rubino J. M., Bishop D., Peal R. Diabetes mellitus and neuropathy following Vacor ingestion in man//Intern. Med., 1979; 139: 185-189.

Rodenberg H. D., Chang C. C., Watson W. A. Zinc phosphide ingestion. A case report and review//Vet. Hum. Toxicol., 1989; 31: 559-562.

Smith B. A. Strychnine poisoning//J. Emerg. Med., 1990; 8: 321-325.

ГЛАВА 48. ГЕРБИЦИДЫ

Thomas J. Ferguson, M. D., Ph. D., Timothy E. Albertson, M. D., Ph. D. [1]

1. Что такое гербициды?

Гербициды — это химические соединения, способные убивать или повреждать растения. Их классифицируют по механизму токсического действия или по химиче-

скому строению. Гербициды широко используются в сельском хозяйстве, их доля достигает 60 % в общем объеме продаж пестицидов в США. *Неселективные гербициды* поражают все растения, *селективные* — только определенные виды сорняков. *Контактные* гербициды действуют на ту часть растения, с которой они соприкасаются, *транслокационные* всасываются растением и повреждают отдаленные от места их проникновения участки. Причина наиболее тяжелых поражений гербицидами у человека — преднамеренное отравление, хотя случаются профессиональные интоксикации при приготовлении смесей или в ходе обработки растений. Самое большое распространение получили производные хлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-дихлорфеноксиуксусная и 2,4,5-трихлорфеноксиуксусная кислоты), дериваты бипиридила (паракват и дикват) и глифосат (раундап). Реже применяются производные бензонитрила (иоксинил, бромоксинил).

2. Назовите гербициды из группы хлорфеноксикислот.

Препараты на основе хлорфеноксикислот относятся к транслокационным гербицидам, которые вызывают неконтролируемый рост, а затем гибель всех широколистных растений. Наиболее широко используются 2,4-дихлорфеноксиуксусная (2,4-Д), 2,4,5-трихлорфеноксиуксусная (2,4,5-Т) и 2-метил-4-хлорфеноксиуксусная (МХФУ) кислоты.

3. Каков самый вероятный вариант воздействия хлорфеноксигербицидов на человека?

Чаще всего отравление развивается из-за умышленного приема гербицида внутрь, но, несмотря на широкое применение и относительную доступность этих средств, смертельные интоксикации редки. Всасывание через кожу незначительное, и обработка мыльным водным раствором загрязненных наружных покровов весьма эффективна. Средства на основе хлорфеноксикислот быстро разрушаются в окружающей среде, поэтому опасность заражения воды не столь велика.

4. Что такое «Оранжевый агент»?

В период войны во Вьетнаме свыше 11 млн галлонов (около 42 тыс. тонн) смеси 2,4-Д и 2,4,5-Т было распылено над джунглями для дефолиации. Позднее выяснилось, что данная смесь содержала в незначительной концентрации (менее 50 мкг/г) диоксин, естественный компонент процесса производства дефолианта. В экспериментах на животных установлено, что воздействие диоксина приводит к возникновению врожденных уродств и злокачественных опухолей. Это дало основание предполагать появление такой же патологии у людей (и их потомства), которые работали со смесью, известной под названием «Оранжевый агент», или подвергались ее воздействию. Эпидемиологический анализ состояния здоровья бывших военнослужащих из Новой Зеландии, Австралии и США, участвовавших во вьетнамском конфликте, не позволил дать однозначного заключения о неблагоприятном воздействии на них «Оранжевого агента». В некоторых исследованиях обнаружено увеличение частоты развития саркомы мягких тканей, хотя, согласно современным данным, этот вывод может быть оспорен. Таким образом, несмотря на утверждения, что состояние здоровья человека после контакта с диоксинсодержащими гербицидами ухудшается, нельзя сделать однозначного заключения о наличии отдаленных последствий воздействия диоксина в низких дозах.

5. Откуда произошло название «Оранжевый агент»?

Двухсотлитровые бочки, в которых перевозили смесь, имели посередине маркировку в виде широкой оранжевой полосы.

6. Каковы острые проявления перорального отравления гербицидами на основе хлорфеноксикислот?

Данные гербициды представляют собой смесь, исходный раствор которой содержит значительные количества бензина или другого органического растворителя. Поэтому при интоксикации наблюдаются признаки отравления бензином и гербицидом. При приеме внутрь развиваются анорексия, раздражение слизистых оболочек, изъязвление органов ЖКТ, тошнота и рвота, диарея и слабость. Если доза гербицида высокая, не исключено разобщение окислительного фосфорилирования с возникновением пирексии, тахикардии, гипервентиляции и сильного возбуждения. О поражении ЦНС свидетельствуют мышечные подергивания, атаксия и кома. Впоследствии может произойти демиелинизация волокон периферических нервов.

7. Отмечаются ли другие неблагоприятные эффекты при действии хлорфеноксигербицидов?

Описаны появление нарушений со стороны органов дыхания и развитие дерматитов. Эти гербициды через интактную кожу всасываются плохо. Сообщалось о возникновении периферической нейропатии.

8. Как лечить пациентов с острыми отравлениями хлорфеноксигербицидами?

Для большинства пациентов, принявших внутрь какое-то количество гербицида и не имеющих признаков поражения ЦНС, приемлема консервативная терапия. Вероятность смертельного исхода или развития отдаленных последствий очень мала. Рекомендуется применение внутрь активированного угля или другого сорбента, но эффективность этого мероприятия не проверена в контролируемых исследованиях. Целесообразно выполнить анализ электролитов крови, снять ЭКГ и контролировать уровень сознания и дыхания. Важно помнить, что гербициды содержат определенное количество дистиллятов нефти или других органических растворителей. По данным неконтролируемых исследований, при ощелачивании мочи и усилении диуреза возрастает элиминация из организма некоторых соединений, обладающих свойствами слабых кислот. Есть сведения о применении при тяжелом отравлении гемодиализа и гемоперфузии через смолы для удаления 2,4-Д, но это соединение быстро выводится почками при их нормальном функционировании.

9. Токсичны ли гербициды, являющиеся производными бензонитрила (иоксинил и бромоксинил)?

Да. Эти вещества способны разобщать окислительное фосфорилирование. Смерть при отравлении развивается от остановки сердца. Клинические проявления острого отравления — сильное потоотделение, жажда, пирексия, возбуждение, тахикардия и гипервентиляция. Надо помнить, что производные бензонитрила могут входить в состав гербицидов на основе феноксикислот.

10. Каково лечение при отравлении бензонитрилами?

Больному требуется наблюдение в отделении интенсивной терапии. Для уменьшения всасывания яда рекомендуется промыть желудок введением активированного угля. Гиперпирексию нужно устранить как можно быстрее. [11]

11. Каковы проявления воздействия на человека глифосата (раундапа)?

Глифосат — производное аминокислоты глицин, к которой присоединен изопропиламин,— используют в качестве неселективного гербицида для уничтожения травя-

нистых и широколистных сорняков, кустарников. Он выпускается в виде смеси 40 % глифосата и поверхностно-активного вещества (ПАВ). При попадании на кожу смесь вызывает раздражение за счет содержащегося в ней ПАВ, а при умышленном приеме внутрь концентрированного раствора у человека развиваются эрозивные повреждения ЖКТ, иногда приводящие к смертельному исходу. Но в целом токсичность для человека у этого гербицида гораздо ниже, чем у других.

12. Что такое паракват и дикват?

Паракват — это бипиридиловый контактный гербицид, разрешенный для использования в США только сертифицированными специалистами. По химическим характеристикам дикват аналогичен параквату, но характер его токсического действия на человека иной. Оба соединения нередко включают в состав одного коммерческого продукта, причем иногда производители специально добавляют в него красители и вещества, вызывающие рвоту, чтобы уменьшить интоксикацию при отравлении.

13. Как происходит отравление гербицидамипроизводными бипиридила?

В незначительной степени гербициды способны проникать через неповрежденную кожу и слизистые оболочки. Однако большинство случаев отравления обусловлены умышленным приемом параквата (или диквата) внутрь. При хроническом профессиональном воздействии параквата признаков поражения легких не обнаруживается.

14. Расскажите о клиническом течении отравления паракватом.

Прием внутрь концентрированного раствора параквата сопровождается возникновением тяжелой симптоматики со стороны пищеварительных органов ЖКТ. Происходят ульцерация пищевода и кровотечение из верхних отделов ЖКТ. Всасывается приблизительно 10 % от принятой дозы. До 90 % параквата выводится из организма в первые 2 ч, однако это вещество избирательно накапливается в легких и почках. Установлено, что паракват захватывается альвеолоцитами, а затем в них начинается цикличный процесс НАДФН-зависимого восстановления и окисления с образованием катиона параквата и активного кислородного радикала, который и повреждает клеточные мембраны. Паракват вызывает острый альвеолит, за ним следуют воспалительная реакция тканей, отложение в альвеолах коллагена и в конечном итоге легочный фиброз.

15. Каковы степени тяжести отравления паракватом?

Vale J. A. и соавт. описали три степени тяжести отравления паракватом в зависимости от дозы яда.

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ	ОПИСАНИЕ	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	ОЖИДАЕМЫЙ ИСХОД
1	Легкое отравление после приема дозы 20 мг/кг	Симптоматика отсутствует или возникают рвота и диарея	Полное выздоровление
II	Отравление средней или тяжелой степени после приема дозы 20-40 мг/кг	Диарея, рвота, признаки системной токсичности, фиброз легких	Выздоровление возможно, но в большинстве случаев исход неблагоприятный Смерть наступает в течение двух-трех недель

(Продолжение таблицы)

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ	ОПИСАНИЕ	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	ОЖИДАЕМЫЙ ИСХОД
III	Острое молниеносное отравление после принятия дозы более 40 мг/кг	Значительное изъязвление верхнего отдела пищеварительного тракта с развитием полиорганной недостаточности	Смерть наступает обычно в первые 24 ч, в остальных случаях в течение одной недели

16. Хорошо ли паракват проникает в организм при профессиональном воздействии?

Через интактную кожу препарат всасывается плохо, но если кожа повреждена или контакт длительный, то определенное количество параквата может попасть в организм. Ингаляционное отравление также маловероятно, поскольку размер аэрозольных частиц слишком большой.

17. Каково лечение при отравлении паракватом?

При отравлении паракватом любой степени тяжести лечение считается неотложным. В ранние сроки нужно попытаться выполнить эндоскопию, чтобы уточнить размер поражения ЖКТ. Обязательно собирают образцы желудочного содержимого и сыворотки крови для определения концентрации яда и для прогнозирования исхода. Если с момента отравления прошло менее 1 ч, рекомендуется промыть желудок и ввести активированный уголь или другой сорбент. Сообщалось, что паракват быстро инактивируется при контакте с поглотителями. Отметим, что использование сорбирующих материалов осложняет выполнение в дальнейшем эндоскопического обследования. Больному назначают жидкости для поддержания гидратации организма на должном уровне и контролируют функцию почек и печени. Вероятно, надо избегать подачи кислорода с большой скоростью, поскольку, как установлено в опытах на животных, кислород ускоряет возникновение оксидативного повреждения легких. Однако оксигенотерапия требуется, если необходимо устранить гипоксию. Для ускорения выведения параквата предлагалось прибегать к гемодиализу и гемоперфузии, но паракват относительно быстро исчезает из сыворотки крови, поэтому данные мероприятия применяются мало, за исключением особых случаев. Таким образом, основа лечения — поддерживающая терапия и обеспечение комфортных условий пациенту.

18. Почему не выполнить больному пересадку легких, если смерть при отравлении паракватом наступает от дыхательной недостаточности?

Пересадка рассматривалась как средство лечения пациентов, у которых поражен только один орган — легкие. К сожалению, реализованные попытки применения такого метода лечения продемонстрировали, что существует риск повреждения трансплантата циркулирующим в крови ядом. Более перспективной считалась разработка паракватспецифичных антител, предназначенных для использования в ранние сроки после отравления для связывания в крови параквата до того, как он провзаимодействует с тканью легких. Испытание на грызунах показало ограниченные возможности такого способа лечения. Человеку пришлось бы вводить слишком большой объем антител.

19. Опасна ли для жизни марихуана, обработанная паракватом?

Этот вопрос обсуждался, когда в Мексике проходили масштабные мероприятия по уничтожению паракватом плантаций марихуаны. Установлено, что опасности для

здоровья человека паракват, попавший на растения, не представляет. У него слишком короткий период полусуществования, и он быстро разрушается в процессе гидролиза.

20. Одинакова ли токсичность диквата и параквата?

Свойства обоих соединений схожи, но поскольку дикват не накапливается избирательно в легких, развитие дыхательной недостаточности маловероятно. Тем не менее описаны тяжелые поражения Ж КТ при попадании диквата внутрь и есть сообщения о развитии хронических неврологических нарушений у перенесших отравление.

21. Может ли отравление дикватом вызвать паркинсонический синдром?

Сообщалось по крайней мере об одном *случае* возникновения синдрома, подобного паркинсоническому, через несколько дней после отравления раствором диквата. Видимо, это объясняется близостью химического строения диквата и 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) — известного вещества, провоцирующего появление симптомов паркинсонизма за счет разрушения дофаминергических нейронов.

22. Какой сильный гербицид при отравлении им исключает применение в лечении кислорода?

Паракват.

Литература

Cooper J. D. The Toronto Lung Transplant Group. Sequential bilateral lung transplantation for paraquat poisonings case report//J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1985; 89: 734.

Dickey W., McAleer J. J., Callender M. E. Delayed sudden death after ingestion of MCPP and ioxynil. An unusual presentation of hormonal weed killer intoxication//Postgrad. Med. J., 1988; 64: 681-682.

Durakovic Z., Durakovic A., Durakovic S., Ivanovic D. Poisoning with 2,4-dichloropheno-xyacetic acid treated by hemodialysis//Arch. Toxicol., 1992; 66: 518-521.

Eriksson M., Hardell L., Adami H. O. Exposure to dioxins as a risk factor for soft tissue sarcoma. A population-based case-control study//J. Natl. Cancer Inst., 1990; 82: 486-490.

Fingerhut M. A., Halperin W. E., Marlow D. A. et al. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin//N. Engl. J. Med., 1991; 324: 212-218.

Flanagan R. J., Meredith T. J., Ruprah M. et al. Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil//Lancet, 1990; 335: 454-458.

Hampson E. C. F. M., Pond S. M. Failure of haemoperfusion and haemodialysis to prevent death in paraquat poisoning. A retrospective review of 42 patients//Med. Toxicol. Adverse Drug Exp., 1988; 3: 64-71.

Kline J. N., Darden I. L., Lohne E., Larson R. K. Pulmonary function of San Joaquin Valley agricultural laborer with occupational paraquat exposure//Chest, 1990; 98: 65S.

Landrigan P, Powell K., James L. M., Taylor P. R. Paraquat and marijuana. Epidemiologic assessment//Am. J. Public. Health, 1983; 73: 784-788.

Maibach H. I. Irritation, sensitization, photoirritation and photosensitization assays with glyphosate herbicide//Contact Dermatitis, 1986; 15: 152-156.

Meredith T, Vale J. Treatment of paraquat poisoning in man. Methods to prevent absorption//Hum. Toxicol., 1987; 6: 49-59.

Sechi G. P, Agnetti V, Piredda M. et al. Acute and persistent parkinsonism after use of diquat//Neurology, 1992; 42: 261-263.

Vale J. A., Meredith T. J., Buckley B. M. Paraquat poisoning. Clinical features and immediate general management//Hum. Toxicol., 1987; 6: 41-47.

Wright A. F, Green T P, Daleyyat P, Smith L. L. Monoclonal antibody does not protect mice from paraquat toxicity//Vet. Hum. Toxicol., 1987; 29 (suppl. 2): 102.

XI. ГАЗЫ

ГЛАВА 49. СЛЕЗОТОЧИВЫЕ ГАЗЫ И ПЕРЦОВЫЙ АЭРОЗОЛЬ

Stephen W. Munday, M. D., M. P. H„ M. S. [1]

1. Что такое слезоточивые газы и когда их применяют?

Слезоточивые газы, известные также как лакриматоры, усмиряющие и изнуряющие агенты,— это химически разнообразная группа веществ, используемых для обеспечения контроля над агрессивными либо потенциально опасными личностями или группами людей.

2. Как появились и совершенствовались эти агенты?

Химические вещества применялись в войнах с древнейших времен, когда для выведения из строя противника стали использовать пары серы. Однако научное исследование данных соединений началось только перед Первой мировой войной. В тот же период разрабатывались и позднее применялись кожно-нарывные и удушающие отравляющие вещества (ОВ) — хлор, фосген, азотистый иприт, а в 1930-х гг. — нервно-паралитические газы. Слезоточивые же вещества, которые менее токсичны, но обладают сильным раздражающим действием, производились в большом количестве. Использование боевых ОВ практически прекращено, однако правоохранительные органы применяют слезоточивые вещества против нарушителей закона и социально опасных личностей, чтобы избежать использования средств, угрожающих жизни.

3. Назовите химические вещества, входящие в эту группу. Каковы главные проявления их токсического действия?

Как и отравляющие вещества нервно-паралитического действия, лакриматоры обозначаются буквами:

CA — бромбензилцианид,
CS — о/шю-хлорбензилиденмалонодинитрил,
CR — дибензоксапин,
CN — 2-хлорацетофенон,
CNC — хлорацетофенон в хлороформе,
CNS — хлорацетофенон и хлорпикрин в хлороформе.

Кроме того, имеются:

бромацетон,
бензилбромид,
этилбромацетат.

Все перечисленные вещества способны вызывать сильное жжение и слезо- и слюнотечение при действии на глаза и верхние дыхательные пути, а также блефароспазм, а у некоторых людей — бронхоспазм и одышку. Они обладают раздражающим действием на интактную кожу. Дополнительные поражения возникают от средств до-

ставки лакриматоров: пиротехнические устройства и шрапнель вызывают травмы и ожоги.

4. Расскажите об особенностях токсического действия CN и CS, наиболее часто применяемых слезоточивых газов.

CN — это высоколипофильный порошок, растворенный в органическом растворителе (например, хлороформе), что облегчает возможность его использования в форме аэрозоля. Минимально переносимая токсическая доза в воздухе равняется 0,3, а среднесмертельная — 10 000 мг/мин х м^3. CN является активным ингредиентом устройств, применяемых для распыления боевых аэрозолей с вертолетов (самолетов) и обычно используется в концентрации 0,9-1,2 %. При отравлении CN возникают контактные, иногда аллергические дерматиты, возможно непроходящее повреждение роговицы, хотя оно в основном связано с действием ударной волны от взрывного устройства. Отек легких иногда развивается в течение 18 ч после отравления. Сообщалось по меньшей мере о шести случаях смерти от дыхательной недостаточности из-за применения CN в замкнутом пространстве. Однако дополнительными утяжеляющими факторами служили употребление пострадавшими наркотических веществ и интенсивное физическое воздействие на них сотрудников правоохранительных органов.

CS разработан как более сильное, но менее токсичное слезоточивое средство. Минимально переносимая токсическая доза ниже, чем у CN, и достигает 0,004 мг/мин х м^3, а среднесмертельная — 60 000 мг/мин х м^3. Иногда данное соединение называют суперслезоточивым газом. Оно представляет собой белый кристаллический порошок, который распыляют с помощью гранат или дымовых шашек. CS меньше повреждает глаза, чем CN, и хотя раздражающее действие на кожу у него сильнее, случаев аллергического контактного дерматита не описано.

5. Кто более чувствителен к CN и CS? Наблюдаются ли явления хронической токсичности?

Люди с патологией сердечно-сосудистой системы более чувствительны к действию этих ядов. Других групп с повышенной сенситизацией (например, больные бронхиальной астмой) не обнаружено. В настоящее время данных о развитии хронической легочной токсичности также нет. В некоторых тестах получены сведения о вероятном мутагенном эффекте CN и CS, но доказательств повышения риска возникновения опухолей у людей, попавших в облако аэрозоля, не представлено.

6. Каково лечение при отравлениях этими веществами?

Сначала выполняют мероприятия по обеспечению нормальной проходимости дыхательных путей, газообмена и деятельности сердца. Обеззараживание надо проводить как можно скорее: пострадавший, с которого снимают загрязненную одежду, незамедлительно принимает душ. Глаза нужно промыть водой и закапать раствор местного анестетика для снятия блефароспазма и обеспечения возможности осмотра. Кроме того, для ускорения разрушения CN кожу обрабатывают 5 % раствором $NaHC0_3$.

7. Что такое перцовый аэрозоль? Как его используют?

Перцовый аэрозоль — это липидный экстракт из растений рода *Capsicum.* В его состав входят фенолы, известные под названием капсаициноиды. Наиболее сильным раздражающим действием обладают капсаицин (транс-8-метил-А^-ванил-6-нонамид) и дигидрокапсаицин, доля которых в смеси достигает 80-90 %.

Данное средство, заключенное в аэрозольные баллончики, используется сотрудниками правоохранительных органов во избежание применения более опасного оружия. Частные лица также вправе прибегать к нему для защиты от нападения. Сила действия перцовых аэрозолей, выпускаемых разными производителями, неодинакова.

8. Пригоден ли перцовый аэрозоль для заправки пищи?

Нет! Действующее начало аэрозоля входит в состав острого перца, но при избыточном потреблении экстракта развивается тяжелый гастроэнтерит.

9. Что можно сказать об острой токсичности перцового аэрозоля?

Капсаицин — это натуральное вещество, используемое при приготовлении пищи, которую ежедневно едят миллионы людей, тогда как слезоточивые газы имеют синтетическое происхождение. Хотя с токсикологической точки зрения такое противопоставление может показаться благоприятным, не стоит забывать о том, что самое токсичное из известных человеку веществ — ботулотоксин — тоже относится к естественным продуктам.

10. Что имеют общего и чем различаются перцовый аэрозоль и слезоточивые газы?

Как и слезоточивые газы, перцовый аэрозоль вызывает раздражение глаз, слизистых оболочек и кожи. Однако болевой эффект капсаициноидов обусловлен стимуляцией С-волокон и ноцицепторов за счет высвобождения субстанции Р. В результате этого процесса развивается нейрогенное воспаление с повышением сосудистой проницаемости, бронхоспазмом, усилением секреции желез слизистых оболочек и хемостазом нейтрофилов. Повторная стимуляция болевых рецепторов способствует снижению содержания в них нейротрансмиттера, увеличению толерантности и порога болевой чувствительности. Поэтому капсаицин применяют иногда в качестве местного обезболивающего средства. В отличие от слезоточивых газов перцовый аэрозоль не приводит к ульцерации роговицы и не повреждает кожу.

11. Есть ли люди с повышенной чувствительностью к перцовому аэрозолю?

У астматиков чувствительность к перцовому аэрозолю, как и к слезоточивым газам, не повышена. Развитие отека легких наблюдалось крайне редко. Описано лишь два таких случая у детей: у одного ребенка через 4 ч после распыления аэрозоля и у месячного ребенка после попадания газа в лицо. У взрослых ни разу не отмечен отек легких после действия капсаиццна. Правда, есть сообщение о смертельном исходе после того, как сотрудники правоохранительных органов 10-15 раз прыснули аэрозоль заключенному; при вскрытии были обнаружены признаки повреждения легочного эпителия.

12. Способен ли перцовый аэрозоль вызывать хронические эффекты?

В тестах *in vitro* наблюдалась мутагенная активность, но не более того. Для ее проявления в реальных условиях воздействия на человека необходима слишком высокая (недостижимая) доза. Полученные данные о способности капсаицина стимулировать рост опухолей также противоречивы.

13. Как лечить поражения, обусловленные использованием перцового аэрозоля?

Сначала проводят стандартные первичные мероприятия сердечно-легочной реанимации. Выполняют санитарную обработку, с пациента снимают загрязненную одежду, и он принимает душ. Пострадавшему тщательно промывают глаза и назначают ме-

стно анестезирующее средство. Отметим, что у некоторых пациентов при промывании и обработке губкой пораженных участков кожи жжение усиливается.

Сообщалось о высокой эффективности дегазирующих салфеток, выпускаемых фирмой «Roce Group, Inc.», Chesaning, MI (Bioshield Chemical Agent Decontaminate), однако в контролируемых клинических испытаниях не обнаружено значительного уменьшения боли после применения этого защитного средства.

14. «Слезоточивый газ» — это некорректный термин. Почему?

В действительности слезоточивые газы — это твердые аэрозоли.

15. Впервые полицейские использовали слезоточивый газ (этилбромацетат) в 1912 г. В каком городе это произошло?

В Париже.

Литература

Beswick F. W. Chemical agents used in riot control and warfare//Hum. Toxicol., 1983; 2: 247-256.

Billmire D. F., Vinocur C., Ginda M. et al. Pepper-spray-induced respiratory failure treated with extracorporeal membrane oxygenation//Pediatrics, 1996; 98: 961-963.

Busker R. W., Van Helden H. P. M. Toxicological evaluation of pepper spray as a possible weapon for the Dutch police force//Am. J. Forensic Med. Pathol., 1998; 19: 309-316.

Chapman A. J., White C. Death resulting from lacrimatory agents. A case report//J. Forensic Sei., 1978; 23: 527-530.

Dantol B. L. Medical problems and criteria regarding the use of tear gas by police//Am. J. Forensic Med. Pathol., 1997; 8: 317-322.

Hu H., Fine J., Epstein P. et al. Tear gas. Harassing agent or toxic chemical weapon?//JAMA, 1989; 262: 660-663.

Lee B. H., Knopp R., Richardson M. L. Treatment of exposure to chemical protection agents// Ann. Emerg. Med., 1984: 13: 123-124.

Leopold I. H., Lieberman T. W. Chemical injuries of the cornea//Feb. Proc., 1971; 30: 92-95.

Miller R. S. L. Pepper spray exposure during a carjacking attempt. A case review//J. Emerg. Nursing, 1996; 22: 390-392.

Smith C. G., Stopford W. Health hazards of pepper spray//N. C. Med. J., 1999; 60: 268-273.

Steffee C. H., Lantz P. E., Flannagan L. M. et al. Oleoresin capsicum (pepper) spray and «in-custody deaths»//Am. J. Forensic Med. Pathol., 1995; 16: 185-192.

Stewart C. E., Sullivan J. B. Military munitions and antipersonnel agents. In: Sullivan J. B., Krieger G. R. (eds). Hazardous Materials Toxicology. Clinical Principles of Environmental Health. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, pp. 986-1014.

Vaca F. E., Myers J. H., Langdorf M. Delayed pulmonary edema and bronchospasm after accidental lacrimator exposure//Am. J. Emerg. Med., 1996; 11: 402-405.

Wheeler H., MacLehose R., Euripidou E., Murray V. Surveillance into crowd control agents// Lancet, 1998; 352: 991-992.

ГЛАВА 50. ПРОСТЫЕ АСФИКСАНТЫ И ВЕЩЕСТВА РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Frederick Fung, M. D., M. S.

1. Что такое простые асфиксанты?

Это физиологически инертные газы. В отличие от химических асфиксантов — моноксида углерода, сернистого водорода, цианидов, вызывающих развитие тканевой гипоксии за счет блокирования кислородтранспортной функции крови или модификации свойств ферментов дыхательной цепи эти вещества не нарушают физиологических функций и анатомической целостности живого организма. Удушающий эффект обусловлен их присутствием в высокой концентрации и снижением процентного содержания кислорода во вдыхаемом воздухе. В результате уменьшается насыщение крови кислородом и, соответственно, его доставка в ткани и клетки.

2. Какова патофизиология недостаточности кислорода?

В норме в атмосферном воздухе содержится 21 % кислорода, 78 % азота, 0,9 % аргона и 0,04 % углекислого газа. Кроме того, имеются следовые количества гелия, ксенона, криптона, радона и водорода, а также в различных концентрациях озон, аммиак и пары воды. Животные клетки нуждаются в кислороде для митохондриального синтеза макроэргических соединений. Таким образом, асфиксия — это недостаточное обеспечение клеток кислородом.

3. Назовите самые распространенные асфиксанты и симптомы кислородной недостаточности.

К наиболее распространенным асфиксантам относятся углекислый газ (двуокись углерода), водород, гелий, метан, этан, азот и другие инертные газы. Если концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе находится в диапазоне 16-21 %, то присутствие простых асфиксантов не вызывает возникновения патологической симптоматики. При концентрации кислорода менее 16 % у человека появляются одышка, тахикардия и слабо выраженное нарушение координации движений. Когда концентрация кислорода равна 10-12 %, эмоциональное состояние человека становится неустойчивым, он быстро, практически сразу, обессилевает при минимальном физическом напряжении. При содержании кислорода 6-10 % развиваются тошнота, рвота, заторможенное состояние и потеря сознания. При дыхании воздухом, в котором менее 6 % кислорода, почти мгновенно возникают судороги, апноэ и остановка сердца. Симптоматика кислородной недостаточности нарастает быстрее, если в кислороддефицитной среде человек совершает какие-то действия. Продолжительность и глубина проявлений кислородной недостаточности зависят от степени дефицита кислорода, длительности гипоксии и тяжести повреждения тканей.

4. Каковы свойства и источники простых асфиксантов?

1. *Двуокись углерода ($C0_2$)* — это газ без цвета и запаха, со слабым кислым вкусом, плотность которого по воздуху равна 1,5. Он способен стимулировать дыхательный центр в головном мозгу. При содержании $C0_2$в воздухе в концентрации 1,5 % по-

вышается дыхательный объем, при 5 % — увеличивается минутный объем дыхания. Этот газ оказывает токсическое действие как простой асфиксант, а также способен вызвать углекислый наркоз, если его ингалировать в концентрации > 10 % не более 1 мин. $C0_2$ является конечным продуктом дыхания человека и животных, ферментации углеводов, вулканической активности, горения, к его источникам относятся также сухой лед и газовая смесь после взрыва рудничного газа. Последняя образуется при горении рудничного газа в шахтах. Иногда шахты заполняются негорючей газовой смесью, содержащей 87 % азота и 13 % углекислого газа. Поскольку плотность $C0_2$ больше, чем таковая у воздуха, он скапливается в нижних участках замкнутого пространства.

2. *Метан (CH_4)* относится к насыщенным алифатическим углеводородам, известным также под названием парафины. Газ без цвета, вкуса и запаха, имеет плотность (по воздуху) 0,55 и образуется в процессе разложения органического материала, например на болотах (болотный газ). Гремучий газ — это смесь метана и воздуха, которая может находиться в шахтах. Будучи легче воздуха, он поднимается вверх, под потолок. Поэтому потеря сознания и падение на пол может спасти человека, если нижний слой воздуха не содержит других загрязняющих компонентов и в нем больше кислорода.

3. *Азот (N_2)* — это газ без цвета и запаха, становящийся опасным только при замещении кислорода в воздухе. Сам по себе он нетоксичен, но является причиной развития декомпрессионной болезни, которая возникает из-за перехода азота из растворенного состояния в газообразное с выделением пузырьков, закупоривающих мелкие сосуды и приводящих к местной гипоксии.

5. Расскажите о веществах раздражающего действия и патофизиологии легочных нарушений при отравлении ими.

В группу веществ раздражающего действия входит большое количество газообразных и твердых соединений. Их эффект на слизистые оболочки дыхательных путей — раздражающий, с последующим развитием неспецифического воспаления. Патологические явления обусловлены либо окислительно-восстановительными реакциями (озон, хлор), либо кислотно-основными нарушениями (аммиак, хлористый водород, фтористый водород). Степень и тяжесть зависят в значительной мере от физико-химических характеристик (размер частиц), концентрации и растворимости в воде. Второй и третий показатели определяют, где будут локализоваться повреждения. В основе патогенеза лежит прямое повреждение клеток слизистой оболочки, в результате которого высвобождаются медиаторы воспаления, увеличивается бронхиальная секреция и подавляется мукоцилиарный клиренс. Накопление слизи в мелких дыхательных путях способствует возникновению в дальнейшем вторичной инфекции. Кроме воспалительной реакции наблюдаются денудация бронхиолярного и альвеолярного эпителия и внутрисосудистый тромбоз. Хорошо растворимые в воде вещества — аммиак и хлор — повреждают преимущественно верхние дыхательные пути, плохо растворимые — диоксид азота и озон — проникают глубоко по трахеобронхиальному дереву и вызывают нарушения на уровне альвеол. Результат действия этих соединений напоминает химический ожог, который сопровождается быстрым накоплением жидкости в интерстициальном пространстве и альвеолах (отек легких). Следствием перенесенной тяжелой воспалительной реакции может стать повышение чувствительности к раздражающим веществам и возбудителям инфекций. Известно также, что вое-

паленные слизистые оболочки — это зона повышенной проницаемости для химических веществ и газов.

6. Каково влияние раздражающих веществ на состояние здоровья в целом?

Верхние дыхательные пути простираются от носа до гортани. В этом отделе дыхательной системы осуществляются кондиционирование и фильтрация воздуха, а слизь, вырабатываемая выстилающими клетками, задерживает водорастворимые вещества. Запахи воспринимаются окончаниями обонятельного нерва, а ощущение раздражающего действия передается тройничным нервом. При попадании ирритантов формируется неспецифическая воспалительная реакция в виде набухания слизистой оболочки, стимуляции нервов и сужения просвета дыхательных путей. Эта реакция развивается в течение первых минут, иногда нескольких часов, с момента воздействия химического вещества. Ее выраженность не всегда одинакова и зависит от состояния организма до момента ингаляции химического агента и других факторов. Раздражение слизистой оболочки носа сопровождается чувством жжения, гиперемией, ринореей и чиханием. При поражении гортани появляется першение в горле, а при проникновении раздражающих веществ в глотку наблюдаются осиплость голоса и отек слизистой оболочки. Если раздражающие вещества достигают легких, то возникают чувство сдавления, боль в груди, стридорозное дыхание и одышка.

7. Назовите клинически значимые вещества раздражающего действия и их источники.

Акролеин — это побочный продукт перегонки нефти, используемый в производстве пластмасс, резины, смол и в текстильной промышленности.

Акрилонитрил применяется при выработке искусственного волокна, акриловых смол, противопожарных смесей. В печени акрилонитрил метаболизируется с высвобождением циан-иона.

Аммиак используется для производства взрывчатых веществ, синтетических волокон, нефтепродуктов, а также в холодильной промышленности и в качестве обеззараживающего средства. Многие бытовые чистящие изделия содержат соединения аммиака.

Арсин образуется в процессе плавки руд, перегонки нефти. Его применяют в электронной промышленности для изготовления микроплат. Помимо раздражающего действия арсин вызывает гемолиз и развитие почечной недостаточности.

Сероуглерод используют в производстве пластмасс и искусственного волокна, гальванопокрытий и в качестве чистящего средства. При отравлении сероуглеродом нарушается сознание и развивается периферическая нейропатия.

Хлор содержится в отбеливателях, бытовых чистящих средствах, его добавляют в воду плавательных бассейнов и широко используют в промышленности для изготовления хлорсодержащих соединений.

Формальдегид применяют в качестве дезинфицирующего и консервирующего средства, в бумагоделательной промышленности и производстве фотоматериалов. Контакт с формальдегидом может привести к развитию аллергической астмы.

Хлористый водород используют при производстве хлорированных соединений и органических полимеров, удобрений, лакокрасочных материалов, текстиля и резины.

Фтористый водород применяют в качестве инсектицида, отбеливающего агента, для фторирования питьевой воды, обработки стекла, травления и очистки металлов.

Сернистый водород содержится в природном газе, канализационных выбросах и нефти. Его используют в бумагоделательной промышленности.

Дымы металлов образуются в процессе сварки, абразивной обработки металлических предметов, а также пайки и литья металлов. Воздействие дыма металлов сопровождается развитием лихорадки и гриппоподобного состояния.

Оксиды азота образуются при дуговой сварке, силосовании зеленой массы, производстве удобрений. При ингаляции оксидов азота могут возникать отек легких, метгемоглобинемия и облитерирующий бронхиолит.

Озон образуется при дуговой сварке, стерилизации нечистот и воды, при работе лазерной и фотокопировальной техники.

Фосген применяется в качестве промежуточного продукта в синтезе органических соединений, например изоцианатов. Он образуется при действии ультрафиолетового излучения (например, при дуговой сварке) и хлорированных углеводородов (трихлорэтана).

Фосфин образуется при взаимодействии фосфида цинка, который используют в качестве родентицида, с водой или кислотами.

Оксиды серы применяют в качестве отбеливающего средства при производстве бумаги. Эти соединения относятся к загрязнителям атмосферного воздуха.

Хлорид цинка используют в производстве электрических батареек, при пайке и для создания дымовых завес.

8. Какую патологию вызывают вещества раздражающего действия?

Характер патологии и вид заболевания зависят от химических и физических свойств веществ, их водорастворимости, концентрации в воздухе, длительности экспозиции. В ранние сроки в процессе или после воздействия наблюдаются симптоматика поражения слизистой оболочки дыхательного тракта, химический ринит и конъюнктивит. По мере продолжения ингаляции или при высокой концентрации вещества в воздухе могут развиться химический синусит и ларингит. При тяжелом поражении возникают бронхит, пневмония и, в конце концов, отек легких. Ранними клиническими признаками надвигающегося отека легких считаются нарастающая одышка и низкое насыщение крови кислородом через несколько часов после отравления.

9. Расскажите о четырех наиболее распространенных веществах раздражающего действия.

Аммиак — это бесцветный, хорошо растворимый в воде газ, обладающий щелочными свойствами. Имеет характерный резкий запах. Аммиак транспортируют в жидком или газообразном состоянии. Пороговая концентрация по запаху — в пределах 0-50 ppm. Аммиак быстро реагирует с водой секрета клеток слизистой оболочки с образованием гидроксида аммония и вызывает коликвационный некроз. При низкодозовом воздействии наблюдается местная симптоматика раздражения глаз и верхних дыхательных путей. При воздействии в высоких концентрациях развиваются тошнота, рвота, осиплость голоса, кашель, одышка и бронхоспазм. Тяжелому отравлению сопутствуют гемолиз и острый респираторный дистресс-синдром. К остаточным явлениям отравления относят бронхоэктазию с частым возникновением легочных инфекционных заболеваний и синдром реактивной дисфункции дыхательных путей. В настоящее время нет данных, что хроническое действие аммиака в низких концентрациях оказывает какие-либо неблагоприятные эффекты на здоровье человека.

Хлор — это зеленоватый газ с резким запахом. Он относительно хорошо растворим в воде и имеет порог восприятия на уровне 3 ppm. Считается, что концентрация хлора в воздухе выше 25 ppm опасна для жизни и здоровья. Низкодозовое воздействие сопровождается развитием симптоматики раздражения глаз и верхних дыхательных путей. При длительной экспозиции (или высокой концентрации) воспаляются слизистая оболочка носа, глотки, гортани. При тяжелом отравлении возникают химический бронхит, пневмония и отек легких. Признаки тяжелого поражения включают в себя кашель, боль в груди, одышку и бронхоспазм. Отметим, что если пациент восстановился после острого тяжелого отравления хлором, то остаточных явлений не наблюдается.

Фтористый водород — это бесцветный негорючий газ, образующий в водных растворах плавиковую кислоту. При ингаляции паров (аэрозоля) плавиковой кислоты реакция развивается мгновенно — жжение в глазах и горле, головная боль и одышка. Объективно отмечаются снижение объема форсированного выдоха за 1 с (ООВi) (при спирометрии), гипоксия и гипокальциемия. В результате последней могут развиваться сердечные аритмии. Со стороны органов дыхания наблюдаются осиплость голоса, кровохарканье, отек гортани, химический бронхит и отек легких.

Фосген — бесцветный газ с запахом прелого сена. Он тяжелее воздуха и плохо растворим в воде. Помимо умеренного раздражения верхних дыхательных путей ингаляция фосгена может приводить к отсроченному (24 ч) развитию отека легких.

10. Расскажите о принципах ведения и лечения пациентов, пораженных веществами раздражающего действия.

При действии большинства раздражающих веществ сразу же возникает симптоматика поражения. Как правило, человек стремится покинуть зараженную зону, если это возможно. В отделение неотложной помощи пациенты обычно поступают в сознании, но в дискомфортном состоянии. У больного с признаками дыхательной недостаточности требуется определить исходный уровень газов артериальной крови, выполнить рентгенографию органов грудной клетки. При физикальном обследовании непременно обращают внимание на состояние слизистых оболочек — конъюнктивальных, носа и полости рта — с целью обнаружения эритемы, отека и отделяемого, а также ожога и следов сажи. При аускультации легких важно выявить наличие или отсутствие хрипов и установить, использует ли пациент при дыхании дополнительную мускулатуру. В первые 4 ч с момента поступления обследование проводят повторно, предпочтительно каждые 1-2 ч. При ухудшении клинического состояния пациента ему делают анализ газов артериальной крови, определяют уровень карбоксигемоглобина, снимают ЭКГ, выполняют спирометрию и назначают другие необходимые лабораторные тесты. Однако если состояние больного стабильно, то достаточно его наблюдать в течение 4-6 ч. При выписке из отделения пациента обязательно предупреждают и инструктируют о том, что не исключено возникновение отсроченной симптоматики поражения.

В случае отравления водорастворимыми веществами и отсутствия признаков острой дыхательной недостаточности можно наблюдать пациента в отделении не более 4-6 ч. Однако все пораженные жирорастворимыми веществами должны пребывать под присмотром врача не менее 24 ч. Лечение предусматривает немедленное удаление пораженного из зараженной зоны, санитарную обработку водой, интенсивные мероприятия по поддержанию бронхиальной проходимости, дачу кислорода, брон-

ходилататоров, дыхательную поддержку и применение средств, улучшающих деятельность других органов (при необходимости). В исследованиях с применением двойного слепого метода не подтверждены целесообразность ингаляции раствора бикарбоната натрия, аэрозолей стероидных препаратов и профилактическое назначение антибиотиков. Некоторые токсикологи рекомендуют при отравлении парами плавиковой кислоты ингалировать растворы солей кальция.

11. Каковы отдаленные последствия поражений веществами раздражающего действия?

После отравления веществами раздражающего действия организм обычно восстанавливается медленно. Патофизиологический ответ легких на ингаляцию раздражающих газов колеблется от острой экссудативной реакции до подострой пролиферации и хронического легочного фиброза. Возвратный пневмонит в зависимости от тяжести первичного поражения может развиться на 2-4-й неделе. По прошествии 3-4 недель состояние подавляющего числа пациентов постепенно улучшается, но процесс полного восстановления занимает 1-2 года, после чего отдаленные остаточные явления уже не определяются. Однако у небольшого количества пострадавших сохраняются функциональная легочная недостаточность, повышенная реактивность дыхательных путей и, редко, облитерирующий бронхиолит. Как правило, у таких больных до отравления были предрасполагающие факторы (курение) или легочные заболевания (астма, атопия).

12. 3-5 декабря 1930 г. в долине реки Мейсе сложились такие метеорологические условия, что дым от близ расположенной фабрики стал причиной гибели 65 человек. Это был первый случай значительного промышленного заражения атмосферного воздуха. В какой стране и около какого города это произошло?

В Бельгии, около Льежа.

13. Что это за соединение, которое называют «нокаутирующим газом>, поскольку оно вызывает быструю потерю сознания?

Сернистый водород.

14. Каковы отличительные признаки синдрома повышенной реактивности (СПР) дыхательных путей?

Данный синдром развивается вторично после тяжелого острого воздействия раздражающего вещества в высокой концентрации и проявляется в форме неаллергической воспалительной реакции. Почти все вещества раздражающего действия способны вызывать СПР, симптомы и признаки которого напоминают таковые при бронхиальной астме. Синдром возникает без какого-либо латентного периода вскоре после отравления и манифестирует устойчивой неспецифической гиперреактивностью дыхательных путей. Как правило, человек до этого не страдал атопией или астмой. При биопсии слизистой оболочки бронхов обнаруживается картина неспецифического воспаления без эозинофилии. Диагностические критерии СПР:

- воздействие в прошлом, как правило случайное, раздражающего вещества в высокой концентрации;
- быстрое нарастание симптоматики (в течение нескольких минут, часов);
- неспецифический неаллергический воспалительный механизм формирования;

- непрерывное течение заболевания (нет «медового месяца» между первым приступом и продолжением болезни);
- отсутствие приемлемого объяснения причин возникновения болезни (например, астма в детстве или наличие аллергии).

Литература

Arwood R., Hammond J., Ward G. G. Ammonia inhalation//J. Trauma, 1985; 25: 444-447.
Blanc P. D., Galbo M., Hiatt P., Olsen K. R. Morbidity following acute irritant inhalation in a populationbased study//JAMA, 1991; 266: 664-669.
Brooks S. M., Weiss M. A., Berstein I. L. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposure//Chest, 1985; 88: 376-384.
Finnegan M. J., Hodson M. E. Prolonged hypoxemia following inhalation of hydrogen chloride vapor//Thorax., 1989; 44: 238-239.
Guidotti T. L. An international registry for toxic inhalation and pulmonary edema: notes from work in progress//Int. Arch. Occup. Environ Health, 1996; 68: 380-386.
Hedges J. R., Morrissey W. L. Acute chlorine gas exposure//J. Am. Coll. Emerg. Physicians, 1979; 8: 59-63.
Jones R. N., Hughes J. M., Glindmeyer H., Weill H. Lung function after acute chlorine exposure//Am. Rev. Respir. Dis., 1986; 134: 1190-1195.
Moore B. B., Sherman M. Chronic reactive airway disease following acute chlorine gas exposure in an asymptomatic atopic patient//Chest, 1991; 100: 855-856.
Robinson F. R., Runnels L. J., Conrad D. A. et al. Pathologic response of the lung to irritant gases//Vet. Hum. Toxicol., 1990; 32: 569-572.
Schwartz D. A., Smith D. D., Lakshminarayan S. The pulmonary sequelae associated with accidental inhalation of chlorine gas//Chest, 1990; 97: 820-825.
Substances for which proposed limits are based on avoidance of sensory irritation. Federal Register 29 CFR, Part 1910. Air Contaminants; Final Rule//Book, 1989; 2: 2434-2478.
Summer W., Haponik E. Inhalation of irritant gases//Clin. Chest. Med., 1981; 2: 273-287.
Wegman D. H., Eisen E. A. Acute irritants. More than a nuisance//Chest, 1990; 97: 773-775.
Weiss S. M., Lakshminarayan S. Acute inhalation injury//Clin. Chest Med., 1994; 15: 103-116.
Wing J. S., Sanderson L. M., Brender J. D. et al. Acute health effects in a community after a release of hydrofluoric acid//Arch. Environ. Health, 1991; 46: 155-160.

ГЛАВА 51. ИНГАЛЯЦИЯ ДЫМА

Richard D. Gerkin, Jr., M. D. [1]

1. Назовите три механизма поражающего действия дыма.

Асфиксия. Простые асфиксанты (азот, метан) замещают кислород воздуха, тогда как тканевые асфиксанты (оксид углерода, цианид, сероводород) нарушают клеточный метаболизм.

Термическое повреждение возникает вследствие действия газов, паров, капель и частиц, присутствующих в дыме.

Раздражающее действие на легкие обусловлено непосредственным контактом с тканью, что приводит к изменению pH, специфическим токсическим эффектам, неспецифическим химическим реакциям. Раздражение вызывают аммиак, хлор, акролеин, оксиды азота и фосген.

2. Перечислите основные токсические продукты горения (ТПГ).

ПРОДУКТЫ ГОРЕНИЯ	ИСТОЧНИКИ
Кислоты/альдегиды	Ацетатная целлюлоза (пленка), хлопок, бумага, полистирол, поливинилацетат, древесина
Акролеин	Акрелан (ковровое покрытие), акриловые соединения, целлулоид, целлюлоза, полиолефины
Аммиак	Нейлон, смолы (меламиновые, полифенольные), шелк, древесина
Окись/двуокись углерода	Все органические материалы
Галогенсодержащие кислоты и газы (Br, F)	Галогенизированные углеводороды, искусственные пленки, смолы, противопожарные смеси
Цианид, синильная кислота	Акрилонитрил, нейлон, бумага, полиуретан, нитроцеллюлоза, смолы, шелк, древесина
Изоцианаты	Полиуретан
Оксиды азота	Целлулоид, нитрат целлюлозы, нефтепродукты, древесина
Стирол	Полистирол
Оксиды серы, сероводород	Шерсть, волосы, нефтепродукты, резина, древесина

Из: Linden C. H. Smoke inhalation. In: Harwood-Nuss A. (ed.). The Clinical Practice of Emergency Medicine, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996,1497-1500, с разрешения.

3. Какие факторы определяют место отложения ТПГ и, соответственно, локализацию повреждений дыхательных путей?

Растворимость в воде

Длительность воздействия

Минутный объем вентиляции

Степень абсорбции частиц (дыма)

Вещества с высокой растворимостью в воде, например кислоты, аммиак и хлор, имеют тенденцию к растворению в жидкостной выстилке верхних дыхательных путей. А вещества с низкой растворимостью — альдегиды, изоцианаты, фосген, оксиды азота и серы — абсорбируются в бронхах, бронхиолах и альвеолах. При продолжительном воздействии такие защитные механизмы, как задержка дыхания и ларингоспазм, не играют существенной роли, и повреждение затрагивает более глубокие дыхательные пути. Увеличение объема минутной вентиляции и степени абсорбции частиц (особенно малого размера) также усиливает поражение нижних отделов дыхательной системы.

4. На что нужно обращать особое внимание при поступлении в отделение пациентов, пораженных дымом?

Анамнез. Важно выяснить источник (природу) и цвет дыма, а также длительность ингаляции, произошло ли отравление в замкнутом пространстве, имело ли место одновременное воздействие горячего пара (при этом часто поражаются более глубокие отделы легких), принимал ли пациент перед отравлением алкоголь или наркотические средства.

Перенесенные заболевания. Наличие у пациента, пораженного дымом, болезней сердца и легких неблагоприятно сказывается на течении отравления и влияет на лечение.

Симптоматика. К важным симптомам относятся потеря сознания, боль в груди и затруднения при дыхании.

Обследование. Важно выяснить, имеются ли у больного травматические повреждения, оценить уровень сознания, обследовать состояние органов грудной клетки, кожных покровов, слизистых оболочек глаз, носа, глотки.

Дополнительные тесты. Оценить состояние дыхательной системы помогают результаты анализов газов артериальной крови (ГАК) или пульсоксиметрии, рентгенографии грудной клетки и прикроватной спирометрии. На ЭКГ порой обнаруживаются признаки ишемии миокарда. Уровень карбоксигемоглобина позволяет установить, было ли воздействие оксидом углерода.

5. По каким признакам можно отличить поражение верхних и нижних дыхательных путей?

ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ	ПРИЗНАКИ ПОРАЖЕНИЯ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
Конъюнктивит	Наличие частичек сажи в выделяемой мокроте
Слезотечение	Стридор
Ринит	Хриплое дыхание
Фарингит	Хрипы в легких при аускультации
Дисфагия	
Слюнотечение	
Осиплость голоса	
Стридор	

6. Какие физикальные признаки подтверждают высокую вероятность ингаляционного поражения дымом?

- Ожог более 15 % площади поверхности тела
- Ожоги лица
- Обгорание волос на лице
- Наличие сажи в дыхательных путях

7. Какова роль пульсоксиметрии и определения карбоксигемоглобина в оценке состояния больного?

Во многих случаях пульсоксиметрия предоставляет точные данные о насыщении крови кислородом. Но, к сожалению, в присутствии карбокси- или метгемоглобина результаты измерения могут свидетельствовать о нормальном насыщении, а патологически измененный гемоглобин кислород не транспортирует. При высоком содержании карбоксигемоглобина его определение дает полезную информацию, но его концентрация может быть почти нормальной, если с момента тяжелого отравления оксидом углерода прошло много времени.

8. Перечислите основные мероприятия по оказанию помощи пациентам, пораженным дымом.

У пострадавших, не прошедших санитарную обработку, ее необходимо провести незамедлительно, а затем начинать им давать увлажненный кислород. Для снятия бронхоспазма ингаляционно назначают ß-агонисты, а при стридоре или дыхательной недостаточности, связанной с отеком слизистой оболочки,— адреналин. Пострадавшие с травматическими повреждениями или ожогами нуждаются во вливании кровезамещающих жидкостей.

9. В каких случаях и на какой срок оставляют под наблюдением бессимптомных пациентов?

Пациента наблюдают не менее 4 ч, если у него отсутствует симптоматика, но имеются нижеперечисленные признаки:

- ожоги в области лица, в частности носа или рта;
- повышенное содержание карбоксигемоглобина;
- воздействие токсических дымов или отравление дымом в замкнутом пространстве в анамнезе.

10. Нужно ли применять стероидные препараты и антибиотики при лечении пациентов, пораженных дымом?

При устойчивом бронхоспазме можно вводить стероиды системно. Но они не облегчают состояние больного и даже вредны при поражении легочной паренхимы. Доказано, что профилактическое использование антибиотиков не улучшает клинический исход при отравлении дымами.

11. Перечислите критерии целесообразности выполнения эндотрахеальной интубации.

- Нарушение сознания
- Обструкция гортани
- Глубокий ожог лица (носогубной области) или шеи (циркулярный)
- $p0_2 < 60$ мм рт. ст.
- $pC0_2 > 50$ мм рт. ст.

Согласно недавним сообщениям, при выполнении высокочастотной перкуссионной вентиляции легких летальность после поражения дымом снижается. В эксперименте выявлен положительный эффект от проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации крови.

12. Как правильно использовать антидотный набор для лечения отравлений цианидами при токсическом поражении дымами?

Отравление цианидами, которое отмечается у 8 % пациентов, пораженных дымами, утяжеляет состояние и течение интоксикации оксидом углерода. К признакам отравления цианидами относятся кома, судороги, гипотензия и ацидоз. Аналогичное состояние может наблюдаться при отравлении лекарствами, гиповолемии, гипоксемии, карбокси- или метгемоглобинемии. Если содержание лактата в сыворотке составляет более 10 ммоль/л, можно предполагать, что уровень цианида в крови превышает 1 мг/мл.

В наборе для оказания помощи имеются амилнитрит и нитрит натрия, после ингаляции и введения которых образуется метгемоглобин, связывающий циан-ион.

При изолированном поражении цианидами состояние пациента в ходе лечения улучшается очень быстро, но при ингаляции также и других веществ целесообразность применения антидотов спорна. В этих случаях безопаснее использовать другой компонент набора — тиосульфат натрия. Всем пораженным цианидами важно выполнять интенсивные лечебные и поддерживающие мероприятия.

13. Наличие каких признаков требует обязательной госпитализации пациентов, пораженных дымом?

- Сниженный уровень сознания
- Симптомы поражения дыхательной системы (кашель, чувство сдавления в грудной клетке, одышка, осиплость голоса, хрипы)
- ИБС или хроническое обструктивное заболевание легких в анамнезе
- Повышенное содержание карбоксигемоглобина
- Загрязнение мокроты сажей
- Отклонения от нормы на рентгенограмме легких
- Артериовенозная разница по кислороду превышает 100 мм рт. ст.
- Уровень бикарбоната в крови ниже 15 ммоль/л
- Пребывание в замкнутом задымленном пространстве более 10 мин

14. В 1980 г. в одном отеле произошел пожар, во время которого погибло 79 человек, находившихся далеко от места возгорания, но ставших жертвами ингаляции токсичного дыма. Назовите этот отель.

«The MGM Grand Hotel».

Литература

Barillo D. J., Goode R., Esch V. Cyanide poisoning in victims of fire. Analysis of 364 cases and review of the literature//J. Burn. Care Rehabil., 1994; 15: 46-57.

Clark W. R. Smoke inhalation. Diagnosis and treatment//World J. Surg., 1992; 16: 24-29.

Fitzpatrick J. C., Cioffi W. G. Jr. Ventilatory support following burns and smoke-inhalation injury//Respir. Care Clin. North Am., 1997; 3: 21-49.

Linden C. H. Smoke inhalation. In: Harwood-Nuss A. (ed.). The Clinical Practice of Emergency Medicine, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp. 1497-1500.

Morse L. H., Pasternak G., Fujimoto G. Toxic hazards of firefighters. In: Sullivan J. B., Krieger G. R. (eds). Hazardous Materials Toxicology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, pp. 545-550.

O'Toole G., Peek G., Jaffe W. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of inhalation injuries//Burns, 1998; 24: 562-565.

Pruitt B. A. Jr., Cioffi W. G. Diagnosis and treatment of smoke inhalation//J. Intensive Care Med., 1995; 10: 117-127.

Wittram C., Kenny J. B. The admission chest radiograph after acute inhalation injury and burns//Br. J. Radiol., 1994; 67: 751-754.

ГЛАВА 52. ОКСИД УГЛЕРОДА

Kevin L Wallace, M. D.

1. Какова частота отравлений оксидом углерода (CO), в том числе и со смертельными исходами?

Из 2 241 082 случаев отравлений людей лекарствами и химическими веществами, зарегистрированных в 1998 г. Американской ассоциацией центров по лечению отравлений, 17 480 приходятся на интоксикации оксидом углерода, и 31 случай из них закончился гибелью пострадавших. Анализ причин смерти за 9-летний период (1979-1988 гг.) продемонстрировал, что 56 133 случая связаны с отравлением угарным газом, причем половина из них преднамеренные.

2. Расскажите о физических свойствах, источниках и условиях воздействия CO.

Оксид углерода — это бесцветный, не имеющий запаха газ, который считают молчаливым убийцей. Он образуется при неполном сгорании практически любого углеродсодержащего вещества, в том числе топлива для обогрева помещений, а также в большом количестве — при пожарах в зданиях. Пик отравлений CO отмечается осенью и зимой, когда широко используются обогревательные устройства. Умышленное или случайное отравление выхлопными газами автомобилей и ингаляция дыма при пожарах жилых строений — это вторая по распространенности причина интоксикации CO.

Уникальным источником CO является метиленхлорид — растворитель, содержащийся в средстве для удаления краски. Он образуется из ингалированного метиленхлорида в процессе метаболизма в печени.

Источники и условия токсического действия CO:

- Дым при горении органических материалов (например, сигарет)
- Неисправные обогревательные приборы (камины, обогреватели, водогреи), в которых используют различные виды топлива (древесину, уголь, мазут, керосин, пропан
- Выбросы из расположенных внутри помещений устройств, работающих на бензине, дизельном топливе, пропане (электрогенераторы, автомобили, автопогрузчики, машины для заливки льда)
- Метиленхлорид (средство для удаления краски)

3. Каковы основные механизмы токсического действия CO?

У CO несколько механизмов токсического действия. Он способен нарушать доставку кислорода тканям, его утилизацию и, возможно, провоцировать возникновение окислительного стресса. Высокоаффинное связывание CO с гемоглобином (а сродство гемоглобина к оксиду углерода в 200-250 раз больше, чем к кислороду) приводит: 1) к образованию карбоксигемоглобина (НЬСО), 2) замещению кислорода в гемоглобине и уменьшению кислородтранспортной емкости крови, а также 3) смещению кривой диссоциации оксигемоглобина влево. Кроме того, CO способен присоединяться к другим гемсодержащим белкам, например миоглобину и некоторым цитохромам, играющим ведущую роль в выработке энергии клетками. Однако до настоящего времени не установлено, насколько клинически значимо такое взаи-

модействие. Согласно последним экспериментальным данным, CO запускает каскад реакций, включая перекисное окисление липидов мозга, что вызывает временную и необратимую дисфункцию.

4. Расскажите о клинических проявлениях острого отравления оксидом углерода.

Диагностика отравления CO требует высокого уровня настороженности. Если пациент жалуется на гриппоподобное состояние, проявляющееся в холодную погоду и особенно при перерывах в подаче электроэнергии, возникающих во время зимних ненастий, то вероятность, что у него отравление оксидом углерода, велика. Кроме того, при наличии аналогичных жалоб у жителей одного и того же дома или работающих на одном предприятии дает основание подозревать воздействие этим ядовитым газом.

Клинические проявления отравления зависят от дозы и продолжительности воздействия CO. При нахождении в замкнутом пространстве (воздействие высоких доз), в которое поступают выхлопные газы от автомобиля, интоксикация будет тяжелая (кома, судороги, остановка дыхательной и сердечной деятельности). Длительное пребывание в помещении с низкими и умеренными концентрациями CO сопровождается развитием не столь выраженной симптоматики. У людей, которые подвержены подострому или хроническому отравлению из-за необнаруженных дефектов системы отопления, отмечаются неспецифические признаки и симптомы — головная боль, общее недомогание, повышенная утомляемость, раздражение слизистых оболочек дыхательного тракта. Часто на данную симптоматику врачи не обращают внимания или расценивают ее как простудную, что иногда завершается трагически.

В целом, органы, в которых высок уровень метаболизма — головной мозг и сердце,— более чувствительны к воздействию CO. Тяжесть и течение нарушений сознания у пациентов с отравлением CO колеблются от почти незаметных поведенческих изменений до глубокой комы. ЭКГ-признаки сердечной дисфункции наиболее выражены у людей с сердечными заболеваниями.

В таблице, приведенной ниже, представлены клинические признаки острых отравлений CO различной степени тяжести. Окрашивание кожных покровов в ярко-вишневый цвет и кровоизлияние в сетчатку, характерные для тяжелых отравлений CO, как правило, отсутствуют у пациентов, которые живы к моменту доставки в медицинское учреждение.

Начальные клинические проявления острого отравления оксидом углерода

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ	СИМПТОМАТИКА
Легкая	Головная боль, головокружение, слабость, тошнота и рвота
Средняя	Спутанность сознания, летаргическое состояние, обморок, патологический нистагм, атаксия
Тяжелая	Кома, судороги, отек легких. Инфаркт миокарда, остановка сердца

5. Каковы подострые клинические последствия воздействия CO?

- Устойчивые нарушения нервной и сердечной деятельности
- Ишемия кожи
- Нарушения функции мышц и нервов в результате буллезного повреждения кожи

- Рабдомиолиз
- Периферическая нейропатия
- Аспирационный пневмонит

6. Что такое индуцированный оксидом углерода отсроченный нейропсихиатрический синдром (ОНПС)?

Отсроченное возникновение нейроповеденческих нарушений после, казалось бы, восстановления нормального состояния острого отравления CO — это характерный признак синдрома. Изменения развиваются через несколько дней, иногда недель и даже месяцев с момента отравления. ОНПС наблюдается приблизительно у 10-30 % перенесших отравление, проявляясь снижением мыслительных способностей, личностными изменениями, деменцией, паркинсонизмом и децеребральной ригидностью. Большинство пациентов выздоравливают в течение одного года.

7. Насколько точны и достоверны результаты обычных лабораторных тестов для диагностики отравления CO?

Результаты определения электролитов сыворотки крови, общего анализа крови и газов артериальной крови — это неспецифические показатели при отравлении CO, которые могут ввести врача в заблуждение. Показатели общего гемоглобина и гематокрита не изменяются в значительной степени в присутствии CO или COHb, как и содержание кислорода ($Pa0_2$) и углекислого газа ($PaC0_2$) в артериальной крови. Анионная разница вследствие метаболического ацидоза, обусловленная ростом концентрации лактата в крови, увеличивается только при крайне тяжелых отравлениях и не считается специфическим признаком.

Анализ газов артериальной крови позволяет рассчитать процент гемоглобина, связанного с кислородом ($Sa0_2$, оксигемоглобин), но это непрямой метод. Он часто не позволяет обнаружить истинного снижения $Sa0_2$ по причине высокого аффиннитета гемоглобина к CO. Поэтому стандартное измерение $Sa0_2$ дает обычно завышенные результаты при отравлении CO. Прямое определение данного показателя выполняется на кооксиметре, который не всегда имеется в медицинском учреждении.

8. Какова роль определения содержания COHb в диагностике и лечении отравлений оксидом углерода?

Кооксиметрия газов крови позволяет не только измерить величину $Sa0_2$ непосредственно, но одновременно установить содержание других форм гемоглобина — карбокси- (COHb) и метгемоглобина (metHb). Если анализ проводят в ранний период после воздействия CO, то его результаты соответствуют тяжести отравления. Чувствительность и прогностическое значение измерения уровня COHb ограничено рядом факторов, в том числе временем, прошедшим с момента отравления и введения кислорода после удаления пострадавшего из зараженной зоны. Кроме того, известно, что после выкуривания даже одной сигареты содержание COHb у человека может достигать 10 %.

Повторное определение уровня COHb при тяжелом отравлении, когда исходный уровень этого показателя был высоким, позволяет подтвердить правильность назначенного лечения, а также выявить, снизился ли он до желаемых величин (менее 5 %). Для анализа годится и артериальная, и венозная кровь, поскольку различий в сродстве гемоглобина обоих типов крови нет. Венепункция — менее

сложная процедура, поэтому при отравлениях легкой-средней тяжести берут для анализа венозную кровь.

9. Дает ли пульсоксиметрия полезную информацию для диагностики отравления CO?

Нет. Методом пульсоксиметрии невозможно достоверно отделить патологические формы гемоглобина (COHЬ и metHb) от оксигемоглобина. Значения содержания насыщенного кислородом гемоглобина в артериальной крови, получаемые этим методом, обычно превышают действительную величину $SaÖ_2$ при тяжелом отравлении CO или метгемоглобинемии.

10. Показано ли проведение других лабораторных тестов при обследовании пациента с отравлением угарным газом?

Большинство тестов, включая электрофизиологические, радиологические и нейроповеденческие, обладают ограниченной специфичностью и чувствительностью при отравлении CO. При рентгенографии грудной клетки можно обнаружить отек легких или признаки аспирации. Обычная компьютерная томография, протонная эмиссионная томография или магнитно-резонансное исследование головного мозга позволяют выявить повреждения бледного ядра и глубокого белого вещества при тяжелых интоксикациях. Однако в подавляющем числе случаев эти неспецифические отклонения от нормы возникают в отдаленный период отравления и не обладают важным диагностическим значением при поступлении больного в отделение неотложной помощи. На ЭКГ удается увидеть признаки ишемии и инфаркта миокарда, но они, как правило, наблюдаются у пациентов, уже имевших ранее патологию сердечно-сосудистой системы.

Формальный тест для оценки мыслительной функции (например, считающийся психометрической пробой скрининговый нейропсихологический тест, применяемый при отравлении оксидом углерода), специально разработанный для ситуаций, когда подозревается отравление CO, проводят в острую фазу отравления и в процессе лечения. Отметим, что ценность этого теста ограничена отсутствием стандартизации, данных об исходном состоянии сознания пациента, повторяемостью вопросов, а также отрицательным влиянием на его результат дефицита сна, приема лекарств или алкоголя и ряда других факторов (например, депрессивное состояние больного), поэтому его диагностическое и прогностическое значение чрезвычайно невелико.

11. У кого высок риск инвалидизации и гибели при отравлении CO?

У пациентов, уже имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы, поскольку у них ухудшается и без того недостаточное снабжение тканей кислородом. Отравление протекает тяжелее и у пациентов с заболеваниями дыхательной системы. Особое внимание необходимо уделять беременным, так как чувствительность плода к повреждающему действию оксида углерода повышается. Сродство фетального гемоглобина к CO больше, чем у гемоглобина взрослого человека, что приводит к продолжительному нарушению в снабжении кислородом восприимчивых к гипоксии тканей плода.

12. Расскажите о начальных этапах оказания помощи при отравлении CO.

Жертвы отравления оксидом углерода требуют тщательного обследования, имеющего целью исключение причин нарушения сознания другой этиологии (токсическое действие на ЦНС депрессантов — этанола и опиоидных анальгетиков, инфекционные

заболевания, затрагивающие ЦНС, метаболические нарушения, травмы и цереброваскулярная патология). Первичные мероприятия оказания помощи предусматривают:

- скрупулезный осмотр для исключения повреждения шейного отдела спинного мозга;
- определение проходимости верхних дыхательных путей и ее нормализацию;
- коррекцию жидкостных и электролитных нарушений;
- быстрое определение содержания глюкозы в крови и ее вливание при необходимости;
- применение налоксона или тиамина, если данные анамнеза либо обследования свидетельствуют о возможном отравлении опиоидами или дефиците тиамина.

На основании результатов осмотра и данных анамнеза выполняют другие диагностические мероприятия — рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, КТ головы, люмбальную пункцию.

13. Нужно ли при отравлениях оксидом углерода давать кислород?

После удаления пострадавшего из зараженной атмосферы ему сразу же начинают давать чистый кислород с высокой скоростью. При таком лечении удается снизить период полусуществования СОНЬ с 4-5 ч до величины менее 1 ч (показатель $Fi0_2$ должен составлять, напомним еще раз, 100 %). Кислородотерапию не отменяют до тех пор, пока содержание карбоксигемоглобина в крови не снизится до приемлемых величин. Пациенты из группы повышенного риска нуждаются в более длительном лечении. Беременным с тяжелым отравлением СО кислород продолжают давать и после нормализации содержания СОНЬ в крови, поскольку время полусуществования фетального карбоксигемоглобина больше, чем материнского.

14. Как влияет на лечение сопутствующее отравление цианидами?

Воздействие цианидами, которые содержатся в продуктах горения полиуретана, пенистых наполнителей, нитроцеллюлозы и искусственного шелка, осложняет течение отравления СО и является причиной отсутствия положительного эффекта от назначения кислорода. При одновременном отравлении СО и цианидами использовать антидотный набор против цианидов надо очень осторожно. Можно вводить только тиосульфат натрия. Метгемоглобинобразователи (нитрит натрия, амилнитрит) только ухудшат доставку кислорода тканям.

15. Назовите возможные осложнения при отравлении оксидом углерода.

При тяжелых отравлениях СО в дальнейшем могут развиться:

- аспирационная пневмония
- респираторный дистресс-синдром взрослых
- инфаркт миокарда и застойная сердечная недостаточность
- некрозы кожи
- вторичные инфекции

16. В каких случаях при отравлении СО показана гипербарическая оксигенация (ГБО)?

Теоретически при помещении пациента в атмосферу кислорода под давлением 3 атм период полусуществования карбоксигемоглобина уменьшается до 30 мин

(при дыхании 100% кислородом он равен 1 ч), а также улучшается снабжение тканей кислородом. Однако однозначно не продемонстрировано, что после выполнения ГБО по сравнению с нормобарической оксигенацией улучшаются исходы отравления (снижение смертности, частоты возникновения отсроченной нейроповеденческой дисфункции). Сторонники назначения ГБО считают, что в ней нуждаются пациенты, находящиеся в бессознательном состоянии. Показания к ГБО удивительно широки, а сообщения о ее побочных эффектах немногочисленны. Отметим, что было проведено только несколько рандомизированных исследований эффективности ГБО с применением двойного слепого метода, и результаты их неоднозначны. Важно взвесить все «за» и «против» назначения ГБО в каждом конкретном случае. Несомненные аргументы в пользу ГБО — наличие устойчивых неврологических нарушений и дисфункция у плода, сохраняющиеся на фоне интенсивного лечения и проведения нормобарической оксигенотерапии. Однако при менее тяжелых отравлениях преимущества ГБО менее убедительны. Решение о целесообразности ГБО должно приниматься с учетом времени, необходимого для доставки пациента в медучреждение, в котором имеется барокамера, и состояния его гемодинамики[1].

17. В каких случаях пациенты с отравлением угарным газом должны быть госпитализированы?

При сохранении устойчивых на фоне кислородотерапии клинических признаков и симптомов интоксикации.

При наличии признаков развивающихся осложнений отравления, например сохраняющейся ишемии миокарда.

При сопутствующих повреждениях (термических ожогах), лечение которых осуществляется в стационарных условиях.

Если условия, в которых живет человек, могут стать причиной повторного отравления.

18. Какие меры необходимо принять для предотвращения повторных отравлений окисью углерода?

Диагноз «Интоксикация СО» — это основание для установления опасности повторного отравления и необходимости выявления других лиц, которые подвержены риску. Данные мероприятия проводятся местными правоохранительными органами, пожарными и сотрудниками компаний, обслуживающих отопительное оборудование.

Ознакомление людей с возможными источниками угарного газа (домашние отопительные системы, выхлопные газы автомобилей) помогает уменьшить риск отравления. Хорошее подспорье в профилактике интоксикаций — установка и правильная эксплуатация индикаторов содержания СО в воздухе помещений.

19. В 1929 г. пожар в госпитале г. Кливленда стал причиной гибели 97 человек от отравления оксидом углерода и синильной кислотой, а также 27 человек, умерших позднее от интоксикации оксидами азота. Возгорание чего послужило источником токсических дымов?

Пятьдесят тысяч листов рентгеновской пленки из нитроцеллюлозы.

[1] При отравлениях угарным газом эффективность оксигенотерапии вообще и гипербарической оксигенации в частности во многом зависит от возможно более раннего ее применения, лучше в сочетании с в/в введением препарата Реамберин (см. также сноску к вопросу 11 на стр. 154).

20. «Мне плохо, голова раскалывается. Посмотри, и собака больна. Наверное, мы что-то съели. Ничего, все пройдет. Не надо никого тревожить»». Это были последние слова, произнесенные 28 сентября 1902 г. великим французским писателем, который скончался от отравления угарным газом из-за неисправности печи в его парижской квартире.

Это сказал Эмиль Золя своей жене.

Литература

Cobb N., Etzel R. A. Unintentional carbon monoxide-related deaths in the United States, 1979 through 1988//JAMA, 1991; 266: 659-663.

Hampson N. B., Norkool D. M. Carbon monoxide poisoning in children riding in the back of pickup trucks//JAMA, 1992; 267: 538-540.

Hampson N. B. Pulse oximetry in severe carbon monoxide poisoning//Chest, 1998, 114: 1036-1041.

Hardy K. R., Thom S. R. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning//Clin. Toxicol., 1994; 32: 613-629.

Olson K. R., Seger D. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. Does it really work?// Ann. Emerg. Med., 1995; 25: 535-537.

Scheinkestel C. D., Bailey M., Myles P. S. et al. Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. A randomized, controlled clinical trial//Med. J. Aust., 1999; 170:203-210.

Seger D., Welch L. Carbon monoxide controversies. Neuropsychologic testing, mechanism of toxicity, and hyperbaric oxygen//Ann. Emerg. Med., 1994; 24: 242-248.

Thom S. R., Taber R. L., Mendiguren I. I. et al. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning. Prevention by treatment with hyperbaric oxygen//Ann. Emerg. Med., 1995; 25: 474-480.

Tibbies P. M., Perrotta P. L. Treatment of carbon monoxide poisoning. A critical review of human outcome studies comparing normobaric oxygen with hyperbaric oxygen//Ann. Emerg. Med., 1994; 24: 269-276.

Weaver L. K. Carbon monoxide poisoning//Crit. Care Clin., 1999; 15: 297-317.

Weaver L. K. Hyperbaric oxygen in carbon monoxide poisoning. Conflicting evidence that it works//BMJ, 1999; 319: 1083-1084.

ГЛАВА 53. ЦИАНИДЫ И СЕРНИСТЫЙ ВОДОРОД

Lynn D. Bui, M. D. [1]

1. Назовите источники цианидов.

Цианиды относятся к одним из самых сильных ядов. Они применяются в многочисленных промышленных процессах, включая изготовление электронных плат, извлечение металлов, при проявлении фотографий, при проведении лабораторных анализов и для фумигации. Обычно они присутствуют в виде солей: цианистых натрии, калии или кальции. В газообразном состоянии синильная кислота, HCN,— это бесцветное вещество, образующееся в процессе горения искусственных полимеров, древесины и синтетических соединений.

Известны тысячи растений, содержащих цианиды в виде, например, амигдалина, цианогенных гликозидов. Наиболее известные источники растительных соединений, имеющие в своем составе CN-группу — косточки абрикосов и персиков, яблок, слив, вишен, груш; побеги бананов, а также различные орехи (горький миндаль и др.).

Отравление цианидами возможно при лечении некоторыми лекарственными препаратами (нитропруссидом и /-малонодинитрил-р-глюкуроновой кислотой, лаетрилом — не одобренным к применению FDA противоопухолевым препаратом). Из каждой молекулы нитропруссида в процессе метаболизма высвобождается пять CN-групп. Поэтому при вливании данного лекарства со скоростью, превышающей рекомендуемую, может произойти аккумуляция цианида в организме. При внутривенном введении лаетрила (он содержит амигдалин) кишечный фермент ß-rf-глюкуронидаза метаболизирует его до цианида, бензальдегида и глюкозы.

Другой источник, обычно не привлекающий к себе внимания, — это ацетонитрил, компонент жидкости для снятия накладных ногтей.

2. Каков механизм токсического действия цианидов?

Цианиды ингибируют многие ферменты, из которых наиболее изученным считается цитохромоксидаза. В митохондриях цианид связывается с цитохромом aa_3 (это компонент цитохромоксидазы), нарушая процесс окислительного фосфорилирования, в результате чего тормозится выработка макроэргических соединений. Клетка переходит на анаэробный метаболизм, в процессе которого возрастает содержание в крови молочной кислоты, что вызывает метаболический ацидоз. Возникает артериолизация венозной крови (повышение насыщения кислородом венозной крови) из-за неспособности тканей утилизировать кислород.

В норме следовые количества цианидов детоксицируются за счет связывания с присутствующим в крови метгемоглобином, который препятствует взаимодействию цианида с цитохромоксидазными ферментами. Образующийся при участии фермента роданезы (роданазы), S-трансферазы цианметгемоглобин удаляется в форме тиоцианатного комплекса. Тиоцианат экскретируется почками. При перегрузке данной системы экзогенно поступившим цианатом развиваются токсические проявления. Антидоты к цианидам повышают мощность эндогенных защитных механизмов за счет образования метгемоглобина и увеличения количества донаторов серы.

3. Какова токсичность цианидов?

Для взрослого человека смертельная доза цианида составляет 200 мг. Содержащие цианиды соединения обычно имеют слабый запах горького миндаля, но до 40 % людей его не чувствуют. Порог восприятия газообразной синильной кислоты находится в пределах 0,2-0,5 ppm. Пороговая допустимая концентрация в рабочей зоне ($ПДК_{рз}$) равна 4,7 ppm. Смертельные отравления возникают при концентрации в воздухе цианидов на уровне 150-200 ppm. Токсические эффекты от употребления содержащих цианиды орехов и косточек описаны, но отравление развивается только в том случае, если они были разжеваны. Тяжелое отравление может произойти при приеме внутрь растворителя для удаления накладных ногтей, но оно отсрочено по времени.

4. Опишите клинические проявления отравления цианидами.

При острой интоксикации симптомы возникают очень быстро и выражены сильно. Для поражения ЦНС характерны тяжелая головная боль, спутанность сознания,

возбуждение, кома и судороги. Признаки нарушения функции дыхательной системы разнообразны — от одышки до отека легких и остановки дыхания. Со стороны ССС отмечаются сначала гипотензия с рефлекторной тахикардией, за которой следует брадикардия. При приеме яда внутрь может быть сильная боль в животе с тошнотой и рвотой. При употреблении цианидов в высокой дозе смертельный исход развивается в течение нескольких минут.

5. Какие лабораторные анализы информативны при отравлении цианидами?

Токсичным считается содержание цианида в цельной крови на уровне 0,5-1,0 мг/л. У курильщиков концентрация цианидов в крови нередко достигает 0,1 мг/л. В клинической практике определение уровня цианидов в крови для диагностики и оказания помощи при подозрении на отравления проводится редко. Чаще, если не всегда, ориентиром для врача служат анамнестические данные (сведения о возможном воздействии), коматозное состояние пациента, наличие ацидоза и быстрое развитие коллапса. Полезные сведения дает определение газов артериальной крови, электролитов, молочной кислоты, карбокси- и метгемоглобина.

6. Расскажите об антидотной терапии при отравлении цианидами.

Раньше антидотные наборы (kits), состоящие из двух частей, выпускала компания «Lilly», в настоящее время — «Taylor Pharmaceutical».

В первой части набора содержатся нитриты, необходимые для индуцирования метгемоглобинемии. Цианид лучше связывается с метгемоглобином, чем с оксидазами (это повышает активность окислительных ферментов и восстанавливает процесс фосфорилирования). Когда венозный доступ затруднен, используют ампулы для ингаляционного введения амилнитрита. Одну или две ампулы раздавливают в марлевой салфетке, которую помещают на нос пострадавшего, под его дыхательную маску или вход эндотрахеальной трубки на 30 с каждую минуту. Длительность действия одной ампулы — не более 2-3 мин, поэтому в наборе содержится 12 ампул. Амилнитрит повышает содержание метгемоглобина в крови до 3 %.

Если имеется доступ в вену, то применяют нитрит натрия, после введения которого концентрация метгемоглобина в крови возрастает до 14 %. Взрослому человеку вливают 10 мл 3 % раствора (300 мг) в течение 3-5 мин. Максимальная концентрация метгемоглобина после введения антидота наблюдается через 30 мин. При отсутствии реакции используют дополнительно половину начальной дозы. Детям данный препарат назначают осторожно. Если известен уровень метгемоглобина в крови у ребенка, то дозировки определяют по таблице (см. ниже), однако в экстренных случаях его вводят, не дожидаясь установления содержания метгемоглобина. Эмпирически установлено, что доза для детей находится в пределах 0,15-0,33 мл/кг и суммарно не должна превышать 10 мл 3 % раствора. При подозрении на наличие анемии дозу уменьшают. Как и у взрослых, при необходимости допустимо повторно ввести половину дозы. К побочным эффектам относятся угрожающее жизни высокое содержание метгемоглобина и гипотензия.

Дозировки нитрита натрия при отравлении цианидами

ГЕМОГЛОБИН (г/л)	НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА (мг/кг)	НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА 3 % РАСТВОРА НИТРИТА НАТРИЯ (мл/кг)
70	5,8	0,19
80	6,6	0,22

(Продолжение таблицы)

ГЕМОГЛОБИН (г/л)	НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА (мг/кг)	НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА 3 % РАСТВОРА НИТРИТА НАТРИЯ (мл/кг)
90	7,5	0,25
100	8,3	0,27
110	9,1	0,3
120	10	0,33
130	10,8	0,36
140	11,6	0,39

Вторая часть антидотного набора — это донатор серы, тиосульфат натрия. Посредством реакции, которую катализирует роданеза, тиосульфат связывает CN-rpynny, находящуюся в цианметгемоглобине, с образованием относительно нетоксичного комплекса — тиоцианата, экскретируемого почками.

Тиосульфат нужно вводить сразу же после назначения нитрита натрия: взрослым — в дозе 12,5 г (50 мл 25 % раствора) внутривенно со скоростью 2,5-5,0 мл/мин; детям — в дозе 400 мг/кг (1,6 мл/кг 25 % раствора) до 50 мл. Если в течение 30 мин не отмечается положительной реакции, то допустимо ввести половину первоначальной дозы.

Имеются экспериментальные данные о существовании других способов детоксикации. Так, установлено, что нитриты действуют и без развития метгемоглобинемии. Предполагается, что они превращаются в оксид азота или способствуют выделению этого соединения, обладающего антидотным эффектом при отравлении цианидами.

7. Когда надо использовать антидотный набор к цианидам?

В клинической практике, как правило, нет возможности определить содержание в крови циан-иона. При тяжелых отравлениях состояние больного ухудшается быстро и грозит последующим смертельным исходом. Поэтому при принятии решения о применении набора врач ориентируется только на данные анамнеза и симптомы отравления. Подчас это сложное решение, поскольку препараты, которые включены в набор, сами по себе токсичны и способны усугубить состояние пациента, имеющего какую-то другую патологию.

У тиосульфата побочные эффекты не столь выражены, как у нитритов, поэтому его можно использовать без метгемоглобинообразователей при отравлениях средней степени тяжести или если у пострадавшего снижена оксигенация крови, например у жертвы пожара в замкнутом пространстве. Тиосульфат иногда вводят вместе с нитропруссидом натрия для снятия токсических эффектов последнего. Обычно назначают 10 мг тиосульфата на каждый миллиграмм инфузированного нитропруссида.

8. Расскажите о других антидотах к цианидам.

В Европе вместо нитрита натрия используют 4-метиламинофенол (4-МАФ), который обеспечивает более высокое и быстрое возрастание уровня метгемоглобина — пиковая концентрация (30 %) достигается уже через 5 мин после введения.

Гидроксикобаламин — синтетическая форма витамина B_{i2} — связывает циан-ион с образованием нетоксичного цианкобаламина (еще одна форма витамина B_{12}). Для полной нейтрализации гидроксикобаламин необходимо вводить в соотношении с цианидом 50 : 1, что практически невозможно. Поэтому рекомендуется использовать эм-

лирически установленную дозу 4 г (50 мг/кг). В США гидроксикобаламин не одобрен к применению FDA, а в Европе он доступен в виде раствора с концентрацией 2 г/мл.

Co_2ЭДТА (Келоцианор) — это хелатирующий агент, который связывает CN-rpynпы, находящиеся в крови. Эффективность данного средства сомнительна, поскольку оно не взаимодействует с внутриклеточными цианидами.

Есть отдельные сообщения о применении гипербарической оксигенации при лечении пациентов с отравлением цианидами. Однако во всех случаях использовались и другие антидотные средства — нитриты и тиосульфат. Поэтому данный метод лечения не имеет преимуществ перед поддерживающей терапией, нормобарической оксигенацией, введением нитритов и тиосульфата.

9. Как выполнять обеззараживание у пациентов, пораженных цианидами?

Цианиды поступают в организм человека несколькими путями. Если подозревается ингаляционное отравление, то персонал, оказывающий первую медицинскую помощь, прежде чем войти в зараженную зону, должен надеть средства защиты органов дыхания (противогаз, кислородный ингалятор). При чрескожном поступлении яда с пострадавшего снимают одежду, а кожные покровы обрабатывают водой. При пероральном отравлении промывают желудок, назначают внутрь активированный уголь. Несмотря на его низкую абсорбционную способность по отношению к цианидам (1 : 35), для надежного связывания смертельной дозы яда, равной 200 мг, достаточно ввести всего 80 г активированного угля.

10. Развиваются ли долгосрочные осложнения при остром и хроническом отравлении цианидами?

У больных, перенесших острое отравление, возникают постоянные неврологические нарушения. Наиболее часто сообщается о симптоматике, напоминающей таковую при паркинсонизме. Причиной этому считается повреждение базальных ганглиев, однако не ясно, обусловлены ли они прямым действием цианидов или же тканевой гипоксией.

Подострое воздействие цианидов сопровождается развитием амблиопии курильщика и тропической нейропатической атаксии. Амблиопия — это постепенная потеря зрения у курильщиков вследствие снижения содержания в крови цианкобаламина и тиосульфата, т. е. уменьшения детоксицирующей мощности организма. У некоторых людей при прекращении курения и лечении гидроксикобаламином симптоматика постепенно исчезает. Тропическая атаксическая нейропатия — это демиелинизирующее заболевание, эндемичное для стран третьего мира, особенно некоторых районов Африки, где главным продуктом питания является маниока. В крови больных обнаруживается повышенное содержание тиоцианата. При исключении из рациона маниоки и лечении витамином Bi_2 почти вся симптоматика исчезает. Известно, что при наследственной зрительной атрофии Лебера неожиданное начало потери зрения наблюдается у людей с дефицитом роданезы. Курение считается пусковым фактором развития заболевания, хотя оно может наблюдаться и у некурящих. [11]

11. Назовите источники сернистого водорода (HS).

Сернистый водород — это бесцветный высокотоксичный газ, который образуется при разложении серосодержащих органических веществ, присутствующих в сточных водах, газовых колодцах, жидком навозе, вулканических газах и сернистых горячих

источниках. Он также образуется в больших количествах как побочный продукт перегонки нефти, производства синтетических материалов (резины, искусственной кожи) и асфальта.

12. Расскажите о механизме токсического действия сернистого водорода.

Как и цианиды, HS вызывает развитие тканевой гипоксии. Он блокирует цитохром aa_3 цитохромоксидазы, нарушая тканевое дыхание, что ведет к возникновению метаболического ацидоза. Кроме того, сернистый водород облегчает калийзависимую деполяризацию и активирует другие нейрональные тормозные механизмы. HS хорошо растворяется в липидах и быстро всасывается при ингаляционном поступлении, поражая стволовые дыхательные центры, что приводит к быстрой потере сознания. Именно поэтому его называют иногда «нокаутирующим газом».

13. Каковы токсические концентрации сернистого водорода?

КОНЦЕНТРАЦИЯ HS, ppm	ХАРАКТЕР ВОЗДЕЙСТВИЯ
0,02-0,13	Сильный запах тухлых яиц
10, воздействие в течение 8 ч	Допустимый уровень в воздухе рабочей зоны
50-100	Раздражение слизистой оболочки дыхательного тракта и кожи
200-300	Обонятельный паралич
> 700	Отек легких Быстрая смерть

14. Расскажите о проявлениях токсического действия сернистого водорода.

При воздействии в низких концентрациях преобладают раздражающие эффекты: возникает кератоконъюнктивит («газовые глаза»), раздражение слизистых оболочек верхних дыхательных путей и кашель. При более высокой концентрации наблюдаются системные эффекты — тошнота, рвота, нарушение сознания, головная боль, головокружение и кома. При очень высоких концентрациях происходит остановка дыхания, угнетается сердечная деятельность и наступает быстрая смерть.

15. Что облегчает диагностику отравления HS?

Сведения о быстром возникновении выраженной симптоматики клеточной гипоксии с неожиданной потерей сознания, когда человек находился в определенном месте. От пациента может пахнуть тухлыми яйцами. Обнаружение в карманах у больного потемневших монет или ювелирных украшений — тоже полезная диагностическая подсказка. Сернистый водород не стабилен, поэтому правильно определить его содержание в воздухе обычно не удается. Ценную информацию могут дать врачу результаты анализов газов артериальной крови, уровня электролитов, карбокси- и метгемоглобина.

16. Как оказывать помощь при отравлениях сернистым водородом?

При входе в зараженную зону спасатели должны надеть индивидуальные кислородные (воздушные) ингаляторы. Пострадавшего нужно очень быстро вынести на свежий воздух и начать проводить ему оксигенотерапию. Механизмы токсического действия HS и цианидов похожи, поэтому целесообразно использовать нитриты. Предполагается, что метгемоглобин связывает сульфид-ион с образованием менее токсичного соединения — сульфидгемоглобина. Однако научно обоснованных под-

тверждений эффективности применения нитритов пока не получено. Сообщалось о назначении в ряде случаев оксигенобаротерапии, но данных о ее эффективности нет.

17. В 1997 г. Фрэнк Фрейдберг написал рассказ о человеке, который, умирая от рака, с целью дискредитации табачной индустрии разбросал по магазинам, офисам и ресторанам пачки сигарет, содержавших цианиды. Вы знаете это произведение?

«Удушье! Повесть отмщения» («Gasp! A Novel of Revenge»).

Литература

Abuye C., Kelbessa U., Wolde-Gebriel S. Health effects of cassava consumption in south Ethiopia//East Afr. Med. J., 1998; 75: 166-170.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Cyanide toxicity//Am. Fam. Physician, 1993; 48: 107-114.

Ballantyne B. Artifacts in the definition of toxicity by cyanides and cyanogens//Fund. Appl. Toxicol., 1983; 3: 400-408.

Beauchamp R. O. Jr., Bus J. S., Popp J. A. et al. A critical review of the literature on hydrogen sulfide toxicity//Crit. Rev. Toxicol., 1984; 13: 25-97.

Gonzales S. Cyanide poisoning. Pathophysiology and current approaches to therapy//Int. J. Artificial Organs, 1989; 12: 347-355.

Gregorakos L, Dimopoulos G., Liberi S., Antipas G. Hydrogen sulfide poisoning. Management and complications//Angiology, 1995; 46: 1123-1131.

Johanning R. J. A retrospective study of sodium nitroprusside use and assessment of the potential risk of cyanide poisoning//Pharmacotherapy, 1995; 15: 773-777.

Rainey P. M., Roberts W. L. Diagnosis and misdiagnosis of poisoning with the cyanide precursor acetonitrile. Nail polish remover or nail glue remover?//Am. J. Emerg. Med., 1993; 11: 104-108.

Reiffenstein R. J., Hulbert W. C., Roth S. H. Toxicology of hydrogen sulfide//Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1992; 32: 109-134.

Wilson J. Cyanide in human disease. A review of clinical and laboratory evidence//Fund. Appl. Toxicol., 1983; 3: 397-399.

XII. ПИЩЕВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

ГЛАВА 54. ПИЩЕВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

John Alexis, M. D., Andrea G. Carlson, M. D. [1]

1. Что чаще всего является причиной заболеваний, возникших при употреблении недоброкачественной пищи?

Согласно данным Центра по контролю за заболеваемостью (ЦКЗ), в США самая распространенная причина заболеваний, развивающихся вследствие потребления недоброкачественной пищи, — это бактериальное загрязнение продуктов питания. Между 1993 и 1997 гг. почти 75 % «пищевых» заболеваний были вызваны различными видами сальмонелл. В 1996 г. ЦКЗ в некоторых регионах внедрил систему, позволяющую точнее устанавливать этиологию пищевых заболеваний (Food-borne Diseases Active Surveillance Network — Food Net), благодаря чему удалось определить, что главным этиологическим фактором стали виды *Campylobacter*, которые в 1999 г. опять потеснили *Salmonella*.

2. Заражение каких пищевых продуктов дает наибольшее число случаев отравлений?

Вопреки мнению, что это мясные и молочные продукты, большинство случаев отравления обусловлены употреблением грязных фруктов и овощей. Причиной тому становятся загрязнение фермерских подземных источников воды отходами жизнедеятельности человека и животных, неполное компостирование, а также плохое мытье овощей и фруктов перед едой.

3. В отделение неотложной помощи поступила 31-летняя женщина после неожиданного возникновения тошноты, рвоты, диффузных схваткообразных болей в животе. За 4 ч до этого она отдыхала на пикнике со своими учениками. Пациентка говорит, что рвоте не предшествовали лихорадка или другие неблагоприятные симптомы. Какова наиболее вероятная этиология заболевания?

Скорее всего состояние пациентки обусловлено действием токсинов, вырабатываемых бактериями *Staphylococcus aureus* или *Bacillus cereus* (тип I). Неправильное хранение пищи нередко становится причиной отравлений, вызванных этими агентами.

5. *aureus*, как правило, обнаруживаются в жирных молочных и белковых продуктах. Если пища хранится при комнатной температуре, то микроб растет и продуцирует термостабильный энтеротоксин. Идентифицировано пять типов энтеротоксинов — A, B, C, D и E. По внешнему виду и вкусу пища, загрязненная этими токсинами, не отличается от нормальной. Заболевание возникает менее чем через 6 ч после ее употребления. В 75 % случаев отмечаются тошнота и рвота, а температура тела

поднимается редко. Болезнь обычно проходит без лечения и не требует назначения антибиотиков.

B. cereus вызывает развитие эметического (тип I) или диарейного (тип II) синдромов. Начало первого синдрома наблюдается вскоре (в течение 6 ч) после употребления загрязненной пищи, очень часто — жареного риса. При диарейной форме симптоматика появляется приблизительно через 12 ч после употребления пищи, как правило мяса и овощей. Причиной обоих вариантов течения болезни становятся споры, размножающиеся и продуцирующие термолабильные токсины в неправильно хранимой пище. Как и в случае с *S. aureus*, заболевание не требует лечения и завершается менее чем за 12 ч.

4. У 27-летнего врача-резидента отделения неотложной помощи через 12 ч после дежурства возникли диарея и спастические боли в животе. Он рассказал, что в процессе работы не имел возможности перекусить и съел в конце дежурства бутерброд с тунцом, который пролежал уже два дня. Что могло стать причиной заболевания?

Clostridium perfringens или *B. cereus* типа II. В отличие от ситуации с *S. aureus* энтеротоксины этих бактерий вырабатываются в организме больного, поэтому инкубационный период больше. Как рвота, так и лихорадка не считаются характерными для данного состояния. Антибиотики обычно не показаны.

5. Пациент 44 лет отделения неотложной помощи жалуется на диффузные схваткообразные боли в животе, жар и кровавый понос. Последний раз он поел 24 ч назад, сейчас аппетит отсутствует. Какая бактерия ответственна за развитие подобного состояния?

Такое состояние могут вызвать несколько типов энтеральных инфекционных агентов. Важной подсказкой врачу является время возникновения симптомов. Ниже представлены возможные виды микроорганизмов, способных стать причиной отравления (этиологические факторы):

Salmonella
Shigella
Campylobacter
Энтеропатогенная *Escherichia coli*
Vibrio parahaemolyticus
Yersinia

Инвазия бактериями стенки кишечника обнаруживается по наличию в кале большого количества лейкоцитов и крови. Заболевания продолжаются обычно на протяжении 2-7 дней. Чаще всего удается установить бактериальную природу диареи, выявив кампилобактериоз и сальмонеллез, реже находят шигеллез, *Escherihia coli* 0157, иерсиниоз, листериоз или различные виды *Vibrio*.

6. Какая пища чаще всего вызывает кампилобактериальный энтерит?

Непастеризованное молоко и сырая или недожаренная птица, которые часто загрязнены этим видом бактерий. Данный микроорганизм чувствителен к действию высокой температуры, поэтому правильное приготовление предотвращает развитие инфекции. Прекращению передачи инфекции способствует также хлорирование воды. Инкубационный период заболевания равен 1-7 дням, симптоматика нередко сохраняется до 5-6 сут. В 25 % случаев у пациента наблюдается только

рвота. Лечение антибиотиками уменьшает вероятность передачи инфекции, но они не уничтожают полностью возбудителя, находящегося в организме человека. Согласно современным данным, ципрофлоксацин и азитромицин значительно сокращают период манифестации симптомов.

В ряде публикаций представлены данные о связи инфицирования *Campylobacter* и развитием синдрома Гийена-Барре, возможно за счет того, что антитела, вырабатываемые к возбудителю, способны атаковать периферические нейроны.

7. Кто такая Мэри Маллои?

В начале XX в. произошло несколько небольших вспышек тифа в Нью-Йорке, причем все они были в семьях, где поварихой нанимали Мэри Маллон. Эта дама понимала, что болезнь идет за ней по пятам, от одного места работы к другому, но отказывалась признавать себя носительницей возбудителя. Она часто меняла работодателей и таким образом умудрялась избегать общения с медиками. Наконец в 1915 г. ее обнаружили в госпитале «Sloan Maternity» в Нью-Йорке, куда она устроилась поваром и где произошла вспышка заболеваний тифом.

«Тифоидную Мэри», как ее окрестили в прессе, поместили в постоянный карантин на острове North Brother, где она провела остаток своей жизни. Она скончалась И ноября 1938 г., после 23-летней изоляции. На ее совести — заражение по меньшей мере 51 человека, из которых трое умерли.

8. Употребление какого продукта чаще всего становится причиной сальмонеллезного энтерита?

Salmonella enteritidis попадают в организм человека, как правило, при употреблении *сырых или недоваренных яиц*. Сырые яйца нередко входят в состав соусов, приправ, напитков и десертов. Существовавшая до недавних пор привычка пробовать не до конца приготовленную пасту или «подчищать» посуду из-под десерта постепенно исчезает из-за боязни заражения сальмонеллами. Реже возникают вспышки заболевания, связанные с употреблением сырого молока.

Данная патология встречается очень часто и обычно вызывается тифоидными возбудителями. Сальмонеллезный гастроэнтерит проявляется как острая диарея или системная инфекция с вовлечением ЦНС, поражением костей, сердца и кровеносных сосудов. У больных серповидно-клеточной анемией инфекция протекает тяжелее.

При неосложненном сальмонеллезном гастроэнтерите лечение проводить не обязательно, хотя состояние носительства может быть пролонгированным и, соответственно, не исключены рецидивы симптоматики и бактериовыделения. Известно, что в настоящее время возбудитель имеет повышенную устойчивость к ампициллину и триметоприм-сульфаметоксазолу. Однако пациенты с признаками иммунодефицита нуждаются в терапии цефалоспоринами, азитромицином и фторхинолонами.

9. В отделение поступил 45-летний владелец небольшого зоомагазина с жалобами на лихорадку, схваткообразные боли в животе и кровавый понос. При анализе кала обнаружено значительное повышение количества лейкоцитов. Какой возбудитель вероятнее всего стал причиной заболевания?

Сообщалось о возникновении у людей, контактировавших с животными (включая черепах, игуан и цыплят), сальмонеллезного гастроэнтерита.

10. Каковы кишечные и внекишечные проявления поражения *Yersinia enterocolitica*?

Данный возбудитель поражает, как правило, детей и молодых людей. В США его обнаруживают редко, чаще в Европе и Канаде. Обычные проявления заболевания — лихорадка и диарея. Мезаденит, возникающий вторично, может напоминать приступ острого аппендицита. Рвота бывает редко, менее чем в 40 % случаев. Помимо симптоматики со стороны органов ЖКТ наблюдаются многочисленные внекишечные признаки болезни — лихорадка, артрит, фарингит, гепатит и сыпь. *Yersinia enterocolitica* передается в основном с молоком, сырым свиным мясом и при контакте с домашними животными. Свидетельств необходимости лечения при отсутствии системной симптоматики мало, а при ее наличии назначают антибиотики — фторхинолоны и цефалоспорины. Продолжительность заболевания колеблется от 1 дня до 4 нед.

11. В отделение неотложной помощи доставлена девочка с лихорадкой, сыпью, анурией и в летаргическом состоянии. У нее, как рассказали родители, в течение нескольких дней был понос, который сегодня усилился и стал кровавым. При осмотре установлено, что геморрагическая пурпура локализована на нижних конечностях. Чем болен ребенок?

Симптоматика свидетельствует, что у девочки развился гемолитический уремический синдром (ГУС), возникающий при многих бактериальных гастроэнтеритах, но чаще всего при инфицировании *E. coli* 0157:H7. Этим штаммом возбудителя часто заражен крупный рогатый скот. Вспышки заболевания регистрируются преимущественно летом. Шига-подобный токсин повреждает эндотелий кровеносных капилляров желудка, почек и ЦНС, а пурпура затрагивает обычно нижние конечности. Симптоматика заболевания появляется через 8-10 дней инкубационного периода и сохраняется до 2 нед.

При лабораторном обследовании обнаруживаются лейкоцитоз, микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, уремия, почечная недостаточность и лейкоциты в кале. В большинстве госпитальных лабораторий не выполняют целенаправленного анализа кала на наличие *E. coli* 0157.H7, если только нет специальной заявки. Возбудитель чувствителен к некоторым антибиотикам, однако не ясно, сокращается ли длительность симптоматики при их назначении. Установлено, что антибактериальная терапия лишь повышает риск развития ГУС.

12. У кого наибольший шанс заразиться *Listeria monocytogenes*?

Листериозом, как правило, заболевают люди с иммунодефицитом. Максимальный риск отмечается у беременных, у страдающих сахарным диабетом, злокачественными опухолевыми заболеваниями, почечной недостаточностью и ВИЧ-инфекцией. Внекишечные проявления болезни — тяжелые головные и мышечные боли, а также фарингит. В 1998 г. произошла массовая вспышка заболевания, охватившая население нескольких штатов, источник которой установить не удалось. До 88 % заболевших нуждались в госпитальном лечении, и 12 % инфицированных пациентов умерли, что составило в тот год 40 % всех летальных исходов, наступивших от передаваемых с пищей инфекций.

13. В отделение неотложной помощи поступил 65-летний мужчина с жалобами на жжение языка, зубную боль и нарушение артикуляции. Он сообщил, что, не-

смотря на озноб, ощущает, что его кожа горячая, а теплое одеяло, которым его накрыли, испускает холод. Больной высказал предположение, не попало ли что-нибудь в пищу, которую он съел несколько часов назад. Прежде чем вызывать психиатра, рекомендуется проконсультироваться у специалистов Центра по лечению отравлений. О чем они должны вас спросить?

Их будет интересовать, наверное, что именно ел пациент на обед. В данном случае имеет место классическая картина отравления сигуатерой, второй по частоте возникновения интоксикацией, связанной с употреблением рыбы. Сигуатоксин обнаруживается в сине-зеленых водорослях, простейших и динофлагеллятах. Он накапливается по ходу пищевой цепи от растительноядных рыб к крупным хищникам. Чаще всего источником сигуатоксина является мясо барракуды, морского окуня, красного люциана, группера, янтарной щуки, ментицирруса, рыбы-попугая, осетра.

Токсин термостабилен, растворим в липидах, не имеет вкуса и запаха. Симптоматика отравления развивается в первые 12 ч и включает в себя признаки поражения ЖКТ и нервной системы. Часто возникают головная боль, миалгии, атаксия, слабость, нарушения зрения и появляется металлический вкус во рту. При тяжелых отравлениях наблюдаются судороги и сосудистый коллапс. Данные признаки обусловлены нарушением работы натриевых каналов рецепторов нервных клеток.

Лечение в основном поддерживающее, иногда необходимо ввести жидкости и прессорные средства внутривенно. Обязательно выполняются очищение ЖКТ — даются активированный уголь и рвотные препараты. Если отравление произошло недавно, то больному промывают желудок. Положительный эффект наблюдался от в/в вливания маннитола.

14. Почему «отравление скумбрией» — это неправильное понятие?

Подобные отравления происходят после употребления нескумбриевых рыб, таких как маги-маги или янтарной щуки. К скумбриевым относятся большие рыбы, имеющие темное мясо — морской, длинноперый и малый тунцы, макрель и полосатый тунец. Если рыба портится, то в ее мясе возрастает содержание гистамина, превышая после 12 ч неправильного хранения нормальный уровень в 100 раз. Гистамин превращается бактериями в заурин (эта реакция протекает с участием фермента гистидиндекарбоксилазы). Именно заурин ответствен за развивающуюся симптоматику отравления.

Первоначально пациенты жалуются на нарушения в области рта — дисфагию, вслед за которой появляются рвота, боль в животе и диарея. Ключевой признак отравления — покраснение лица и верхней половины тела, наблюдаемое вскоре после употребления рыбы. Редко, но возникают симптомы, подобные наблюдаемым при аллергических реакциях. Лечение включает в себя назначение антигистаминных препаратов — антагонистов Hr и H_2-рецепторов. Если осталось какое-то количество неприготовленной рыбы, то удается подтвердить лабораторным исследованием повышенное содержание в ней гистамина.

15. Что такое отравление тетродонтом?

Это отравление тетродотоксином, который вырабатывают иглобрюхие рыбы — рыба-собака, скалозуб и другие скалозубовые, а также рыба-жаба. Токсин термостабилен и накапливается в коже, печени, кишечнике и яичниках рыб, поэтому наиболее опасны самки. Симптоматика развивается уже через несколько минут и представлена головной болью и лицевыми парестезиями, за которыми следуют

дисфагия, дизартрия и гастроэнтерит. Может возникнуть нисходящий паралич. Летальность при отравлении достигает 50 %. Лечение поддерживающее. Основное внимание уделяется поддержанию дыхательной функции больного.

16. Что такое рыба фугу?

Это японская иглобрюхая рыба, которая очень ядовита. Искусство приготовления блюд из нее заключается в сохранении возбуждающего действия мяса при сохранении жизни съедающего блюдо. Только шеф-повара, имеющие специальную лицензию, готовят такие деликатесы.

17. Ваш товарищ только что вернулся из бара, где отведал устриц, и жалуется на ощущение дурноты и паралич лицевых мышц. Чуть позже у него развились атаксия, слабость и судороги. Что с ним произошло?

Скорее всего это отравление сакситоксином, который накапливается в моллюсках (устрицах, гребешках и др.), обитающих между 30° северной и 30° южной широты. Моллюски питаются динофлагеллятами — *Gonyaulax catenella*, *Gonyaulax tamarensis*, которые его вырабатывают. Динофлагелляты являются причиной так называемых «красных приливов», во время которых погибает множество представителей животного и растительного мира. Токсин термостабилен и действует как деполяризующий агент, блокируя нервно-мышечное проведение. При отравлении возникает неврологическая, сердечная и гастроинтестинальная симптоматика, которая постепенно в течение 24 ч исчезает. Для удаления токсина из организма промывают желудок и вводят активированный уголь. Менее выраженная симптоматика наблюдается при отравлении токсином, продуцируемым *Gymnodinium breve*. Она напоминает аллергическую реакцию.

Литература

Altekruse S., Stern N. J., Fields P. I. et al. *Campylobacter jejuni.* **An emerging foodborne pathogen//Emerg. Infect. Dis., 1999; 5: 28-35.**

Brooks J. The sad and tragic life of Typhoid Mary//Can. Med. Assoc. J., 1996; 154: 915-916.

Centers for Disease Control and Prevention. Incidence of foodborne illnesses — FoodNet, 1997//MMWR, 1998; 47: 782-786.

Centers for Disease Control and Prevention. Incidence of foodborne illnesses. Preliminary data from the Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet) — United States, 1998//MMWR, 1999; 48: 189-194.

Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary FoodNet data on the incidence of foodborne illnesses — selected sites, United States, 1999//MMWR, 2000; 49: 201-205.

Chiu C. H., Lin T. Y., Ou J. T. A clinical trial comparing oral azithromycin, cefixime, and no antibiotics in the treatment of acute uncomplicated *Salmonella* **enteritis in children// J. Pediatr. Child Health, 1999; 35: 372-374.**

Doyle M. P. *Escherichia coli* **0157:H7 and its significance in foods//Int. J. Food Microbiol., 1991; 12: 289-301.**

Mclnerney J., Sahgal P., Vogel M. et al. Scombroid poisoning//Ann. Emerg. Med., 1996; 28: 235-238.

Mead P. S., Slutsker L, Dietz V. et al. Food-related illness and death in the United States// Emerg. Infect. Dis., 1999; 5: 607-625.

Mines D., Stahmer S., Shepherd S. M. Poisonings. Food, fish, shellfish//Emerg. Med. Clin. North Am., 1997; 15: 157-177.

Olsen S. J., MacKinnon L. C., Goulding J. S. et al. Surveillance for foodborne-disease outbreaks — United States, 1993-1997//MMWR CDC Surveill Summ., 2000; 49: 1-62.

Tauxe R. V., David L, James M. Footbome disease. In: Mandell G. L, Bennett J. E., Doling R. (eds). Principles and Practice of Infectious Disease, 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000.

ГЛАВА 55. БОТУЛИЗМ

Ilene B. Anderson, Pharm. D., Maerry L Lee, M. D., Timothy B. Erickson, M. D. [1]

1. Что такое ботулизм?

Ботулизм — это инфекционное заболевание, при котором возникает паралич, вызванный нейротоксином. Токсин продуцируют бактерии — *Clostridium botulinum*, произрастающие из спор. Болезнь характеризуется слабостью, первично поражающей мышцы головы, шеи и груди и называемой нисходящим параличом. Впервые ботулизм описали немецкие ученые в конце XVIII в., когда столкнулись со случаями смерти пациентов, употреблявших испорченные колбасы. Термин «ботулизм» происходит от лат. *botulus* — колбаса.

2. Какие условия необходимы для произрастания спор *C. botulinum* и выработки токсина?

C. botulinum — это анаэробный грамположительный микроорганизм, обнаруживаемый в почве, морской воде и воздухе. Будучи спорообразующим, он при попадании в организм человека находится там длительно. Споры неактивны и очень устойчивы к различным воздействиям — они выдерживают кипячение в течение нескольких часов, но быстро разрушаются при обработке паром с температурой 120 °С.

Ботулотоксин образуется при прорастании спор и начале размножения клеток. Он высвобождается после лизиса стенки бактерии. Нейротоксин не устойчив к действию тепла и разрушается при температурной обработке: в течение 30 мин при 80 °С или в течение 10 мин при 100 °С.

3. Каков механизм действия ботулинического токсина?

Существует фермент, который, связываясь с токсином, обеспечивает его проникновение через клеточную мембрану пресинаптического окончания. Затем токсин блокирует высвобождение в синаптическую щель ацетилхолина, не нарушая его синтез и хранение. В результате развивается вялый паралич. Антихолинэстеразные средства не изменяют токсические эффекты *C. botulinum*, поскольку нейротрансмиттер не выходит в синаптическую щель, где его должна разрушать холинэстераза. Снижение пресинаптической активности нарушает холинергическую передачу во всех ацетилхолинзависимых синапсах периферической нервной системы, блокируя ее на несколько месяцев — пока не образуются новые нервные окончания. Отметим, что токсин не оказывает эффекта на ЦНС и аксональную проводимость.

4. Какой серологический тип *C. botulinum* ответствен за возникновение заболевания у человека?

Известны семь серологических типов *C. botulinum*: A, B, C, D, E, F, G. Бактерии типов A, B, E, F и G способны вызвать заболевание у человека, а C и D поражают только птиц и млекопитающих, не относящихся к приматам. Наиболее часто причиной заболевания человека становятся возбудители типов A, B и E.

5. Расскажите о вариантах ботулизма.

1. ***Пищевой*** (классический) наблюдается при употреблении продуктов, зараженных *нейротоксином.*

2. ***Младенческий*** *ботулизм* считается наиболее распространенным вариантом, возникающим при употреблении пищи, зараженной *спорами C. botulinum.* Споры прорастают, и возбудитель размножается в ЖКТ, вырабатывая нейротоксин.

3. ***Раневой ботулизм*** развивается при попадании спор в раны, в которых происходит размножение бактерий и последующее всасывание токсина в организм.

4. ***Колонизация кишечника у взрослых.*** Данная форма трудно классифицируется, но считается, что она имеет место в тех случаях, когда у пациентов старше 1 года не удается обнаружить другие источники — пищевой или попадание возбудителя в рану.

6. Какова дифференциальная диагностика при ботулизме?

Прежде всего необходимо исключить отравление солями магния, аминогликозидами и синдром Итона-Ламбера. Кроме того, рекомендуется проводить дифференциальную диагностику с отравлениями тяжелыми металлами, оксидом углерода, ФОС, ядом иглобрюхих рыб, грибами, с вирусной инфекцией, инвазиями паразитов, приемом антихолинергических препаратов, крушины, цереброваскулярными нарушениями, дифтерией, интоксикацией ядом коралловой змеи, энцефалитом, потреблением зараженной бактериями пищи, синдромом Гийена-Барре (вариант Миллера-Фишера), воспалительной миелопатией, множественным склерозом, *myasthenia gravis*, полиомиелитом, тетанусом и укусами клещей.

Дифференциальная диагностика ботулизма

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ГЛАВНЫЕ ОТЛИЧИЯ В СИМПТОМАТИКЕ	ПОЛЕЗНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ
Отравление антихолинергическими препаратами	Нарушение чувствительности, нет паралича, не затронуты черепные нервы	Введение физостигмина устраняет симптоматику
Синдром Итона-Ламбера	Дыхательная функция не нарушена, наличие нарушений при ЭМГ-исследовании (посттетанические фасцикуляции)	Электромиография (ЭМГ)
Энцефалит	Нарушение чувствительности, увеличение содержания белка в спинномозговой жидкости	Люмбарная пункция
Синдром Гийена-Барре (вариант Миллера-Фишера)	Нормальная реакция зрачков, сенсорные парестезии, исчезновение глубоких сухожильных рефлексов, увеличение содер-	ЭМГ, люмбарная пункция

(Продолжение таблицы)

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ГЛАВНЫЕ ОТЛИЧИЯ В СИМПТОМАТИКЕ	ПОЛЕЗНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ
	жания белка в спинномозговой жидкости	
Синдром Гийена-Барре	Восходящий паралич, нормальная реакция зрачков, сенсорные парестезии, исчезновение глубоких сухожильных рефлексов, увеличение содержания белка в спинномозговой жидкости	ЭМГ, люмбарная пункция
Myasthenia gravis	Мышечная слабость при физических нагрузках	ЭМ Г, хорошая реакция на введение эдрофония (тенсинола)
Отравления парализующим ядом рыб	Парестезии, нарушение мышления	
Цереброваскулярные заболевания	Местная симптоматика	КТ-сканирование или МРИ
Клещевой энцефалит (паралич) (при укусах *Dermacentor andersoni, D. variabilis, Ixodes holocyclus)*	Восходящий мышечный паралич, ригидность мышц, черепные нервы поражаются редко	Улучшение состояния после удаления клеща

7. Какие лабораторные исследования необходимо выполнить?

У каждого больного исследуют сыворотку крови, стул, раневое отделяемое и желудочный аспират на наличие токсина и анаэробную культуру. Но и при отрицательных результатах анализов ботулизм исключить нельзя.

8. На основании чего ставится окончательный диагноз ботулизма?

Диагноз ставят при наличии у пациента нисходящего паралича и одного из ниже представленных признаков:

- типичная электромиографическая симптоматика
- обнаружение в кале или раневом отделяемом *C. botulinum*
- обнаружение ботулинического токсина в сыворотке крови, в кале или образцах принятой пищи
- характерная симптоматика при эпидемиологической связи с лабораторно подтвержденным случаем ботулизма

9. Что больше всего угрожает жизни при ботулизме?

Нарушение дыхательной функции. Больные и все лица, у которых подозревается поражение возбудителем ботулизма, должны быть обеспечены дыхательной поддержкой. В результате ее проведения и использования противоботулинического анатоксина смертность в настоящее время снизилась с 60 до приблизительно 10-25 %. Выздоровление медленное и занимает несколько недель и даже месяцев.

10. Каковы симптомы и признаки пищевого ботулизма?

Начальные симптомы появляются в течение первых 6 ч, но могут возникать на протяжении 8 сут. Наиболее часто наблюдается желудочно-кишечная симптоматика: рвота, диарея, растяжение желудка. Кроме того, у пациента иногда отмечаются неврологические расстройства, обусловленные холинергической блокадой, особенно со стороны органов зрения, а также дизартрия, дисфагия и сухость во рту. При прогрессировании заболевания возникают окулобульбарные нарушения, нисходящий паралич, нарастающая слабость дыхательных мышц, которая приводит к дыхательной недостаточности. Сознание, кожная чувствительность и рефлексы, как правило, не изменены.

11. Каково лечение при пищевом ботулизме?

Проводят очищение ЖКТ для удаления спор и токсина из кишечника.

Дают активированный уголь. Промывание желудка и рвотные средства показаны больным, о которых известно, что они употребляли зараженную пищу.

Анатоксин способен предотвратить развитие паралича, но не устраняет уже имеющийся паралич, поскольку данное лечебное средство связывается только со свободным токсином. Анатоксин назначают симптоматичным больным, а также пациентам, не имеющим пока признаков заболевания, но употреблявшим зараженную пищу. Важно оценить риск от применения анатоксина и опасность сывороточных реакций и возникновения анафилаксии.

12. Можно ли предотвратить пищевой ботулизм?

Споры возбудителя не прорастают при подкислении консервируемых продуктов и закатываемой в банки пищи до pH < 4,5. Подкисляющие вещества необходимо добавлять в зеленые бобы, кукурузу, свеклу, спаржу, перцы, грибы, шпинат, инжир, оливки и некоторые виды томатов. Джемы и желе домашнего приготовления можно консервировать без высокотемпературной обработки под давлением, поскольку в них высоко содержание сахара, препятствующего росту *C. botulinum.*

Обычная ошибка при консервировании продуктов в домашних условиях — недостаточная температурная обработка, в результате чего продукты портятся в процессе хранения при комнатной температуре. Наблюдаются также вспышки заболевания при употреблении специальных продуктов (нарезанного чеснока в соевом масле, высушенного в сухой горчице корневища лотоса), а также неочищенной от внутренностей соленой рыбы.

13. Расскажите о проявлениях младенческого ботулизма.

Заболевание возникает у детей младше 1 года (обычно в возрасте 1-3 мес), имеющих нормальную историю рождения и развития. Как и у взрослых, ботулизм начинается с нисходящего паралича, но ранние проявления отличаются от классической картины ботулизма. Сначала отмечаются запоры, гипотония, вялость, общая слабость, ухудшение сосательного и глотательного рефлексов. Очень быстро поражаются черепные нервы, в связи с чем у ребенка ухудшается мимика, наблюдаются слабый плач, птоз, парез глазных мышц и плохое удержание головки. Таких детей обычно описывают как вялых. Иногда симптоматика резко ухудшается в течение нескольких часов, тогда как у других больных она нарастает постепенно, за несколько дней, пока не становится клинически выраженной.

14. Что включают в дифференциальный диагноз младенческого ботулизма?

- Дегидратацию
- Нарушения развития
- Гипотонию неизвестной этиологии
- Сепсис
- Вирусные инфекции

15. Расскажите о патофизиологии младенческого ботулизма.

Заболевание обусловлено ростом спор *in vivo* с последующей выработкой токсина — этим оно отличается от пищевого ботулизма, при котором токсин попадает в организм с пищей. ЖКТ ребенка *лучше* подходит для развития клостридий, поскольку его содержимое более щелочное, характерная для взрослого организма нормальная флора еще окончательно не сформировалась, отсутствует иммунологическая защитная система, включающая лизоцим, комплемент и секретируемый IgA.

16. Каково лечение при младенческом ботулизме?

Детям не рекомендуется вводить би- или трехвалентный анатоксин, приготовляемый из лошадиной сыворотки, поскольку он не действует на токсинпродуцирующие микроорганизмы, находящиеся в ЖКТ, и не прекращает развития заболевания. Кроме того, в сыворотке обнаруживается очень незначительное количество циркулирующего токсина. Однако в двойном слепом исследовании продемонстрированы обнадеживающие результаты от применения ботулинического иммуноглобулина (БИГ) у детей. Этот иммуноглобулин получают методами генной инженерии с использованием человеческих клеток-продуцентов. БИГ доступен для лечения младенческого ботулизма, в настоящее время он проходит процедуру регистрации в FDA. Целесообразность назначения антибиотиков не ясна. Уровень выживаемости при данном заболевании высок, но существует опасность возникновения нарушений дыхания и пищеварения в острую фазу и в период выздоровления.

17. Чем младенческий ботулизм отличается от пищевого?

При младенческом ботулизме болезнь развивается в результате попадания с пищей спор возбудителя, а не токсина. Споры размножаются в ЖКТ, потом происходит выработка токсина, который всасывается системно. Защитная микрофлора, имеющаяся в ЖКТ взрослых, отсутствует у детей младшего возраста, кроме того, у них нет желчных кислот, которые подавляют рост спор *C. botulinum.*

18. Как предотвратить возникновение младенческого ботулизма?

Не следует давать маленькому ребенку мед. Любой предмет, который может попасть в рот младенцу, должен быть тщательно вымыт.

19. Каково лечение при раневом ботулизме?

Терапия предусматривает проведение полноценной хирургической обработки раны и обеспечение дыхательной поддержки. *In vitro* показано, что пенициллин хорошо подавляет рост возбудителя, однако нет данных, что лечение антибиотиками положительно влияет на течение и исход заболевания. Обязательно нужно выполнять мероприятия по профилактике возникновения судорожных приступов. Эффективность применения ботулинического анатоксина не определена. Летальность при раневом ботулизме достигает 10 %.

20. Чем раневой ботулизм отличается от младенческого и пищевого?

Раневой ботулизм возникает при попадании спор возбудителя в рану, где он размножается и продуцирует токсин. Токсин затем всасывается, что вызывает развитие заболевания. Данная патология описана при открытых переломах костей, одонтогенных абсцессах, рваных ранах, проникающих ранениях, в том числе огнестрельных, синуситах и, наиболее часто, при парентеральном введении наркотиков. На момент осмотра врачом рана может не иметь каких-либо характерных признаков ботулизма. У наркоманов заболевание возникает после внутримышечных или подкожных инъекций, крайне редко при интраназальном введении наркотика.

При раневом ботулизме рвота и диарея обычно не наблюдаются, может повышаться температура тела. Инкубационный период в большинстве случаев длительнее (1-3 нед), чем при других формах ботулизма, поскольку для образования токсина в ране необходимо время.

21. Почему у взрослых ЖКТ редко колонизируется бактериями-возбудителями ботулизма?

Действительно, у взрослых это происходит крайне редко (рост спор, выработка токсина в ЖКТ и его всасывание). О таком варианте заболевания говорят только тогда, когда нет достоверных данных в пользу раневого или пищевого ботулизма и возраст больного превышает 1 год. Попадание спор в ЖКТ взрослого человека в большинстве случаев не опасно, и все же есть индивидуумы, у которых это заболевание развивается. Как правило, у них имеются какие-то предрасполагающие факторы, в частности снижение защитной мощности ЖКТ вследствие хирургического вмешательства на органах пищеварительного тракта, снижения кислотности желудочного сока или продукции желчных кислот, ухудшения моторики кишечника, нарушения состава нормальной флоры из-за длительной антибиотикотерапии.

22. Какова роль учреждений здравоохранения в профилактике и лечении ботулизма?

Учреждения здравоохранения региона или штата, а также Центры по контролю и профилактике заболеваний должны быть сразу же проинформированы о случае или подозрении на ботулизм. Они помогают в уточнении диагноза, проведении лечения и выполнении микробиологического исследования, а также выполняют работу по предотвращению других случаев. Обычно эти учреждения хранят и отпускают ботулинический анатоксин, в том числе БИГ, а в их лабораториях исследуются образцы и пробы продуктов, которые, как предполагается, содержат споры возбудителя или токсин. Кроме того, сотрудники данных медицинских формирований проводят обследование на месте, забирают материалы для анализа и опрашивают людей, которые могли питаться загрязненными продуктами.

Местные центры по контролю за ядами — это важный источник информации и помощи в лечении при любых подозрениях на ботулизм.

23. Император Византии Лев IV (886-911) запретил употреблять в пищу один продукт, который был опасен для здоровья людей. Назовите его.

Кровяная колбаса, известный источник ботулизма.

24. Для лечения каких заболеваний применяют окулин (*Oculinum*, инъекционная форма ботулинического токсина типа А), одобренный FDA в 1990 г.?

Нарушений функции глазных мышц, в результате которых развиваются страбизм и блефароспазм.

Литература

Burningham M. D., Walter F. G., Mechern C. et al. Wound botulism//Ann. Emerg. Med., 1994; 24: 1184-1187.

California Department of Health Services: Botulism from fresh foods — California//MMWR, 1985; 34: 157.

Cherington M. Clinical spectrum of botulism//Muscle Nerve, 1998; 21: 701-710.

Li L. Y., Kelkar P., Exconde R. E. et al. Adult-onset «infant» botulism. An unusual cause of weakness in the intensive care unit//Neurology, 1999; 53: 891.

Midura T. F. Update. Infant botulism//Clin. Microbiol. Rev., 1996; 9: 119-125.

Mills D. C., Arnon S. S. The large intestine as the site of *Clostridium botulinum* **colonization in human infant botulism//J. Infect. Dis., 1987; 156: 997-998.**

Passaro D. J., Werner S. B., McGee J. et al. Wound botulism associated with black tar heroin among injecting drug users//JAMA, 1998; 279: 859-863.

Schmidt R. D., Schmidt T. W. Infant botulism. A case series and review of the literature// J. Emerg. Med., 1992; 10: 713-718.

Shapiro R. L., Hatheway C., Swerdlow D. L. Botulism in the United States. A clinical and epidemiologic review//Ann. Intern. Med., 1998; 129: 221-228.

ГЛАВА 56. ЗАГРЯЗНЕНИЕ ВОЗДУХА И ВОДЫ

Richard J. Geller; M. D., M. P. H., Samuel Dorevitch, M. D., David D. Gummin, M. D. [1]

1. Какие факторы ответственны за загрязнение воздуха?

Качество атмосферного воздуха зависит от соотношения между количеством попадающих в него загрязнителей (поллютантов) и их дисперсией (способностью воздуха переносить загрязняющие вещества от места выброса). Источники поллютантов могут быть антропогенные (связанные с деятельностью человека) и природные — биологические и геологические. Первые формируются в результате эксплуатации автомобилей (56 % по массе), стационарных установок, в которых сжигается топливо (23 %), промышленной деятельности (12 %), переработки твердых отходов (3 %) и др. (6 %).

На характер дисперсии влияют топографические факторы, роза ветров, турбулентность воздуха и стабильность атмосферы. На ровной местности из-за отсутствия препятствий удаление загрязняющих веществ ветром хорошее, в то время как в населенных пунктах, окруженных возвышенностями и горами (например, Лос-

Анджелес и долина Сан-Жоквин в Калифорнии), эффект ветровой дисперсии незначительный. Улучшает дисперсию трехмерное движение воздуха — турбулентность. Механическая турбуленция происходит за стационарными строениями и при неровном ландшафте. Температурная турбуленция обусловлена движением воздуха за счет его нагревания.

2. Что относят к загрязнителям воздуха?

Поллютанты бывают ***газообразными*** (90 % по массе) и ***партикулярными*** (10 %). Другая классификация важна с позиций регулирования уровня загрязнения атмосферы. В ней выделяют два типа источников загрязнения — ***стационарные*** и ***мобильные*** (транспортные средства).

Основные категории загрязнителей:

Партикулярные (частицы) — дым, летучая зола (пепел), металлургическая пыль и дымы, угольная и цементная пыль, пыльца и морская пыль (аэрозоль).

Озон, который на больших высотах (в стратосфере) поглощает вредные ультрафиолетовые лучи и инфракрасное излучение. Уменьшение количества стратосферного озона считается опасным для здоровья человека. Однако возрастание концентрации озона в приземном слое (в тропосфере) также неблагоприятно действует на человека. В атмосфере озон образуется в результате фотохимических реакций между кислородом, углеводородами и оксидами азота, протекающими под действием солнечного света.

Оксиды углерода (CO и $C0_2$).

Разнообразные *углеводороды*, которые выбрасываются в атмосферу при переработке нефти и использовании нефтепродуктов.

Оксиды азота, образующиеся из азота и кислорода при высокотемпературных процессах. Закись азота (N_20) — это относительно нетоксичный газ, обладающий анестезирующими свойствами, но он способен разрушать стратосферный озон и вносит определенный вклад в общее потепление атмосферы. Оксид азота (NO) — также нетоксичный газ, разрушающий озоновый слой. Диоксид азота ($N0_2$) обладает сильным раздражающим действием и является мощным окислителем. Он придает воздуху желтый или даже коричневый (в зависимости от концентрации) цвет и является основным компонентом «грязного воздуха».

Оксиды серы ($S0_2$ и $S0_3$, обозначаемые также SO_x) содержатся в вулканических выбросах и могут иметь антропогенное происхождение (сжигание серосодержащего топлива, в частности угля и нефти). При взаимодействии с водой ($S0_2 + H_20 = H_2S0_3$) они образуют сернистую кислоту — важный компонент кислотных дождей. [3]

3. Связана ли озоновая опасность с озоновыми дырами?

Нет. Это две отдельные проблемы. Озоновые дыры — это уменьшение концентрации озона в стратосфере, на высоте нескольких миль над поверхностью Земли, что обусловлено взаимодействием с хлорфторуглеводородами (фторированными углеводородами, ФУ), используемыми в охлаждающих системах и аэрозольных баллончиках. Наличие дыр подтверждено при помощи спутникового зондирования. Они увеличивают воздействие ультрафиолетовых лучей типа В на поверхность Земли. Ожидается, что это приведет к повышению заболеваемости раком кожи и катарактой.

Под озоновой опасностью понимают загрязнение озоном тропосферного воздуха в результате фотохимического взаимодействия оксидов азота, паров углеводородов и солнечного света. К главным источникам оксидов азота относятся автомобильные выбросы и производство электроэнергии. Озон вызывает раздражение дыхательных

путей и бронхоспазм, а также может стать причиной развития опухолевых заболеваний дыхательного тракта.

4. Какие свойства воздуха исследуются в связи с его загрязнением?

pH. В США содержание ионов водорода в атмосферных осадках увеличивается с запада на восток. Значение pH воды приблизительно равно 7. В результате реакции с $C0_2$ воздуха значение pH воды облаков обычно понижается до 5,7. В западных штатах США дождевая вода имеет pH в диапазоне 5,0-6,0, но ближе к восточному побережью значения этого показателя уменьшаются до 4,2 (в долине Огайо и в Пенсильвании). Кислоты образуются в атмосфере за счет взаимодействия с оксидами азота и серы, причем на сернистую кислоту приходится 65 % атмосферной кислотности, а на азотистую — 30 %.

Содержание озона. Атмосферная химия озона — это результат сложных взаимодействий солнечного света, кислорода, оксидов азота и углеводородов, в том числе галогенизированных.

Температура, которая в наибольшей степени влияет на качество воздуха в городах, поскольку она выше, чем у воздуха в окружающих сельских районах. Городской воздух поднимается вверх и замещается воздухом с окраин из более низких и холодных слоев. В результате массы загрязненного воздуха скапливаются в центре города, создавая купол смога.

Видимость. Определяет расстояние, на котором видны определенные объекты, находящиеся в воздухе. Видимость уменьшается при загрязнении атмосферы, так как поллютанты поглощают или рассеивают солнечные лучи по различным направлениям.

Турбулентность. Видимость зависит от рассеивания света в горизонтальном направлении, а турбулентность — в вертикальном.

5. Как измеряется загрязненность воздуха?

Характеристикой, по которой судят о влиянии поллютантов на здоровье человека, считается размер частиц. Если он более 10 мкм, то такие частицы задерживаются верхними дыхательными путями. Частицы диаметром менее 10 мкм называются ***ингалируемыми.*** Они способны проникать в дыхательный тракт. Если же их размер менее 2,5 мкм, то их называют ***респирабельными***, т. е. попадающими и осаждающимися в газообменной зоне дыхательной системы.

Наиболее часто измеряемый показатель качества воздуха — $PM_{/0}$, суммарная масса частиц диаметром 10 мкм, осевших на фильтре при взятии стандартных проб воздуха в течение 24 ч. Частицы размером более 10 мкм из анализа исключаются. Данный показатель имеет размерность $мг^к/м^3$.

Концентрации газообразных веществ (CO, озон, оксиды азота и серы, углеводороды) измеряются с помощью различных методов и выражаются в частях на миллион по объему (ppm).

6. Какие загрязнители воздуха наиболее опасны для здоровья человека?

Неудивительно, что подавляющее число клинических проявлений действия загрязненного воздуха наблюдается со стороны легких, и наибольшая восприимчивость наблюдается у людей, страдающих астмой. Из сотен имеющихся в окружающем воздухе веществ только несколько присутствуют в количествах, при которых возможны неблагоприятные эффекты на здоровье человека. Поэтому классические токсикологические положения о составе воздуха в замкнутых пространствах имеют

ограниченное применение для определения токсикологической опасности наружного воздуха. Вещества, которые Агентство по охране окружающей среды США (Environmental Protection Agency, EPA) включило в Национальный стандарт качества наружного воздуха, следующие:

Оксид углерода (CO). Большинство случаев острых травлений CO происходит внутри помещений. Однако, согласно эпидемиологическим наблюдениям, смертность от ишемической болезни сердца возрастает при увеличении содержания оксида углерода в атмосферном воздухе. Диапазон концентраций CO в наружном воздухе велик — от 1 до 140 ppm, причем самые высокие величины отмечены в районах, где много автомобилей. Допустимая средняя концентрация CO в воздухе при 8-часовом воздействии ($ПДК_{8ч}$) — 50 ppm, ПДК для 1-часового воздействия — 35 ppm. Более высокие уровни оксида углерода в наружном воздухе наблюдаются редко, поэтому острых отравлений вне Замкнутых пространств практически не случается.

СвиНец. В период использования этилированного бензина воздух был важным источником попадания свинца, поскольку его органические соединения проникают в организм человека как ингаляционно, так и энтерально. С 1970-х гг. применение этилированного бензина постепенно сокращалось, соответственно, уменьшалось и содержание свинца в крови у населения. $ПДК_{8\ ч}$ установлена на уровне 50 мкг/м^3, а при 3-месячном воздействии — 1,5 мг/м^3. В Калифорнии, где плотность автомобилей самая большая в США, содержание свинца в воздухе составляет около 0,06 мкг/м^3.

$N0_2$ способствует образованию озона и относится к веществам наружного воздуха, оказывающим наиболее неблагоприятный эффект на здоровье человека. Это, по-видимому, единственный поллютант, концентрация которого в воздухе помещений выше, чем в атмосферном воздухе. Описан случай развития эмфиземы легких у хоккеиста, связанный с влиянием воздуха, загрязненного выхлопными газами (CO и $N0_2$) от машины для заливки льда. Острые поражения легких оксидами азота чаще всего наблюдаются у сельскохозяйственных рабочих, занимающихся силосованием, сварщиков и лиц, задействованных в производстве или процессе переработки некоторых азотсодержащих соединений. Для острых поражений характерно отсроченное появление кашля, одышки и даже отека легких. Среднегодовая ПДК определена на уровне 0,053 ppm.

Неалифатические (неметановые) углеводороды, содержащиеся в атмосферном воздухе, не влияют непосредственно на здоровье человека, однако они участвуют в фотохимических реакциях образования озона. Именно поэтому на данную группу веществ был введен стандарт. Кроме того, некоторые производные углеводородов — формальдегид и акролеин — раздражают слизистые оболочки.

Озон. При воздействии озона в повышенной концентрации возрастает реактивность дыхательных путей у здоровых людей, уменьшается переносимость физических нагрузок у спортсменов, увеличивается показатель госпитализации людей, страдающих бронхиальной астмой и другими заболеваниями дыхательной системы. Для острого поражения характерны кашель, одышка, чихание, чувство сдавления в грудной клетке, головная боль, слабость и тошнота. $ПДК_{8ч}$ — 0,10 ppm, для 1-часового воздействия — 0,12 ppm.

Твердые частицы и ***$S0_2$.*** Увеличение содержания в воздухе твердых частиц нередко сопровождается подъемом концентрации $S0_2$. Все это приводит к росту частоты развития симптоматики поражения дыхательной системы у здоровых людей, повышению смертности больных бронхиальной астмой. В США данные компоненты

состава воздуха нормируются для среднегодового воздействия и равны, соответ; ственно, 50 мкг/м^3 и 0,03 ppm.

7. Что такое Национальные (главные) стандарты качества окружающего воздуха США?

EPA определило группу веществ, включающую шесть основных загрязнителей воздуха, которые опасны для человека и окружающей среды. Это поллютанты, воздействию которых наиболее часто подвергается человек. Для каждого из них EPA разработало стандарты, устанавливающие допустимые уровни воздействия при различной длительности экспозиции (ПДК). В этих документах представлены два типа допустимых уровней: основной стандарт предложен для защиты здоровья человека, второй — для защиты окружающей среды. Географические регионы, удовлетворяющие требованиям основного стандарта, называются ***квалифицируемыми областями,*** не удовлетворяющие — ***неквалифицируемыми.*** Уровень шести основных поллютантов воздуха — диоксида серы, оксида углерода, диоксида азота, озона, ингалируемых частиц и свинца — контролируется EPA.

8. Что такое опасные загрязнители воздуха (ОЗВ)?

EPA определяет опасные загрязнители воздуха (или воздушные токсины) как природные или антропогенные поллютанты, содержание которых можно измерить в атмосферном воздухе конкретных регионов. Эти вещества, как правило, обладают канцерогенным или другими опасными для человека эффектами. ОЗВ используются в различных производствах. Правила их применения включают в себя мероприятия по предотвращению выбросов в атмосферу. В список ОЗВ входят более 100 наименований, причем 30 веществ нормируются для воздуха мест обитания людей. К ОЗВ относятся гидразины, ацетальдегид, акрилонитрил, бензол, стирол, четыреххлористый углерод, акролеин, асбест, тяжелые металлы и пестициды.

9. Как загрязнители воздуха повреждают окружающую среду?

Вещества, повреждающие растения, называются ***фитотоксичными поллютантами.*** К ним относятся озон, пероксиацилнитрат, диоксид серы (в виде кислотных дождей), фториды и этилен. От действия загрязнителей в первую очередь страдают листья, поскольку именно через них осуществляется газообмен растений с окружающей средой.

Животные нередко болеют флюорозом, обусловленным выбросами в атмосферу фторидов, которые используются в многочисленных технологических процессах. Также животные подвержены поражению свинцом, присутствующим в атмосфере и осадках.

Естественная коррозия металлов, применяемых при строительстве и возведении различных конструкций, ускоряется кислотами, преимущественно сернистой, образующейся из атмосферного диоксида серы. Кроме того, загрязнители воздуха разрушают внешние покрытия из камня, краску, бумагу, изделия из кожи и тканей.

10. У нескольких человек, работающих в одном офисном помещении, развилась неспецифическая симптоматика поражения дыхательного тракта и нервной системы. Что может быть причиной ее возникновения?

Поскольку люди работают в офисе, то вряд ли речь может идти о химических веществах, используемых в промышленности. Необходимо проверить воздух на со-

держание моноксида углерода, чтобы исключить отравление данным веществом. Болезни, связанные с пребыванием в помещении,— это патология, обусловленная действием воздуха, которым дышат люди. Примерами таких заболеваний являются гиперсенситивный пневмонит, астма, болезнь легионеров и ингаляционные лихорадки. Они вызываются животными, растительными или микробными аллергенами, химическими соединениями, имеющимися на рабочих местах, или, как в случае болезни легионеров, инфекционными агентами.

Под *синдромом замкнутого пространства* понимают развитие признаков патологии у нескольких человек, работающих в одном помещении (на одном этаже или в одном здании), когда других причин данной патологии установить не удается. Симптоматика включает в себя головную боль, нарушения способности к сосредоточению, раздражение слизистых оболочек и дыхательных путей, сухость кожи. Среди многочисленных предположений о причинах развития данного синдрома — плохая вентиляция, воздействие летучих органических соединений (из ковровых покрытий, мебели, фотокопировальных машин, принтеров), грибковые токсины. Есть сведения, подтверждающие каждое из предположений, хотя нельзя забывать и о психологическом факторе.

11. С каким веществом, вызывающим рак легкого, сталкиваются в повседневной жизни миллионы американцев?

В первую очередь это сигаретный дым и радон. При распаде радон образует много других радиоактивных элементов и, главное, выделяет а-частицы, которые взаимодействуют с ДНК клеток легочной ткани. В итоге может развиться опухоль. После сигаретного дыма радон, вероятно, вторая по значимости причина развития рака легкого. Работники урановых рудников подвергаются действию этого газа в силу профессиональной деятельности, однако он присутствует в достаточно высоких концентрациях в воздухе жилых помещений. Радон не имеет запаха и цвета, он проникает в дома через трещины в фундаменте, дренажные трубы и отстойники. Рекомендуемая EPA концентрация радона в воздухе помещений — менее 4 пКи/л, но приблизительно в 6 % домов она выше. Если некурящий человек в течение всей жизни дышит воздухом, концентрация радона в котором составляет 4 пКи/л, то вероятность развития у него рака легких равна 1 : 500 по сравнению с 1 : 1000 при концентрации 1,3 пКи/л, которая считается средней для воздуха помещений. Курение при одновременном воздействии радона повышает опасность возникновения рака легкого в 15 раз.

12. Каковы наиболее распространенные источники загрязнения воды?

В США одна половина населения использует питьевую воду, взятую из подземных источников (подземных хранилищ или водоносных слоев), вторая — из поверхностных источников (озер, рек, надземных резервуаров). Загрязнение поверхностных вод происходит за счет точечных (стационарных) или диффузных источников (например, автомобилей). К последнему типу относятся также природные факторы (лесные пожары, повышенное содержание в воде микроорганизма *Giardia* в результате жизнедеятельности бобров) и антропогенные источники (пестициды, нефтепродукты, кислотные дожди). Подземные водоисточники могут загрязняться из-за протечек контаминированных емкостей, незакрытых колодцев, хранилищ твердых отходов, без разрешения установленных насосов и при попадании в них сельскохозяйственных удобрений.

13. Что относится к загрязнителям воды?

Вода загрязнена преимущественно биологическими и химическими субстанциями. Наибольшую опасность среди первых представляют водоросли, бактерии, вирусы, гельминты и простейшие. Существуют первичный и вторичный стандарты химического качества питьевой воды. Первичный стандарт определяет безопасные для здоровья человека уровни содержания органических и неорганических веществ, радионуклидов и мутность, вторичный — приемлемые цвет, запах, коррозионные свойства, содержание неорганических веществ и растворимых солей. Вторичный стандарт не является прерогативой EPA. При оценке свойств сточных вод учитываются биохимическая потребность в кислороде, содержание азота аммиака, остаточного хлора, горюче-смазочных веществ, фосфора, взвешенных частиц и фекальное загрязнение по колититру.

Некоторые соединения, представляющие опасность и способные длительно сохраняться в окружающей среде, включены EPA в группу *токсичных поллютантов воды*: это эфиры, галогенизированные алифатические углеводороды, тяжелые металлы, циклические ароматизированные соединения, нитрозамины, пестициды, фталаты, полициклические ароматизированные углеводороды и полихлорированные бифенилы.

14. Как измеряют содержание поллютантов в воде?

EPA установило количественные лимиты содержания в воде поллютантов по следующим показателям:

Биохимическая потребность в кислороде (ВПК) — это количество кислорода, которое необходимо содержащимся в воде микроорганизмам для поддержания аэробного метаболизма. ВПК принадлежит к косвенным показателям загрязненности воды. Его величину измеряют на протяжении пяти суток.

Фекальные колиформы считаются «индикаторными», поскольку технически очень сложно и дорого определять содержание в воде разных микроорганизмов. Поэтому наличие или необнаружение кишечной палочки в воде позволяет делать предварительное заключение о присутствии в ней других микроорганизмов, или контаминации.

Хлор ядовит для рыб. Допустимый уровень установленного EPA остаточного хлора для воды, в которой обитают лососевые, — 2,0 мкг/л, а для других видов — 10,0 мкг/л. Допустимое содержание ***неионизированного аммония***, который также опасен для рыб, зависит от pH воды, в которой его определяют.

Допустимый уровень ***масел и смазочных материалов*** определяется для каждого вида рыб, но не должен превышать 0,01 LC_{50} при 96-часовой экспозиции. Напомним, что LC_{50} — это концентрация вещества (в воде), при которой погибает половина подопытных биообъектов.

Фосфор.

Взвешенные твердые частицы.

15. Какие загрязнители воды опасны для здоровья человека?

Вода может представлять для человека биологическую опасность, потому как является «переносчиком» инфекционных заболеваний. Отходы жизнедеятельности человека и животных — один из главных источников загрязнения. В США контаминация питьевой воды непереработанными канализационными водами была частой причиной массовых заболеваний до середины XIX в., а в странах третьего мира эта проблема не решена до сих пор.

Бактериальные патогены воды включают в себя такие микроорганизмы, как *Salmonella* (тиф и паратиф), *Shigella* (бациллярная дизентерия), *Vibro* (холера) и *Yersinia.*

Вирусные патогены: аденовирусы (респираторные инфекции), энтеровирусы (асептический менингит и полиомиелит), вирус Коксаки (асептический менингит) и вирус гепатита А (инфекционный гепатит).

Простейшие*: Giardia lamblia* и *Entamoeba histolytica.* Некоторые виды *Giardia* обнаруживаются даже в горных речках. Кроме того, известно, что бобры являются биологическим инкубатором этого возбудителя, выделяя с калом до миллиона цист после проглатывания только одной цисты.

В сточных водах присутствуют разнообразные типы *гельминтов.*

Химическое загрязнение воды может быть обусловлено многими веществами. EPA обеспечивает безопасность источников воды за счет установления первичных стандартов, которыми определяются допустимое максимальное содержание в воде следующих загрязняющих веществ (в мг/л):

Неорганических — асбеста, мышьяка, бария, кадмия, хрома, меди, фтора, свинца, ртути, нитритов и селена.

Летучих органических — растворителей, пестицидов, используемых в промышленности. Допустимый уровень трихлоралифатических соединений, определяемых как одна группа веществ, равен 0,10 мг/л.

Других органических соединений.

Радионуклидов.

Кроме того, установлена допустимая величина мутности воды.

16. Что такое ТХЭ?

Трихлорэтилен — это хлорированный углеводород, который широко применяется для удаления масел и других загрязнителей с поверхности многих предметов. Когда-то его использовали в качестве анестетика, а в последние годы он получил более широкую известность благодаря книге Джонатана Харра «Гражданский акт» («Civil Action») и снятому по ней фильму. Как и другие органические растворители, ТХЭ вызывает при остром воздействии угнетение и нарушение сознания, головную боль и атаксию. При хроническом воздействии формируются нейропатия тройничного нерва, иммунные дисфункции и возможно развитие опухолей. Особенно высока вероятность возникновения лейкемии и рака мочевого пузыря при употреблении воды, зараженной этим веществом. Измерение концентрации трихлоруксусной кислоты в моче и крови позволяет установить факт попадания ТХЭ в организм человека.

Согласно данным FDA, трихлорэтилен обнаруживается примерно в Уз особо загрязненных мест, которые требуют проведения специальных мероприятий по очистке. В 90 % случаев ТХЭ попадает в грунтовые воды из таких зон. Многие колодезные источники воды в США загрязнены ТХЭ.

17. Что такое ПХБ? Как люди по незнанию могут отравляться ими?

Полихлорированные бифенилы (ПХБ) — это большое семейство химических веществ, в котором к атомам углеводорода соединенных двойной связью бензольных колец присоединен хлор. ПХБ широко используются в электрических трансформаторах и конденсаторах, поскольку химически и физически очень стабильны. Как и другие хлорорганические вещества, их относят к токсичным устойчивым органическим поллютантам, способным к биокумуляции и увеличению концентрации

в тканях животных по мере продвижения по пищевой цепи. Содержание ПХБ может быть относительно низким в речных и озерных донных отложениях, но прогрессивно нарастает в жировой ткани животных. В организм человека данные вещества попадают при употреблении рыбы. Профессиональное воздействие ПХБ вызывает поражение печени и билиарного тракта, кожную сыпь, а также классические, но редко наблюдаемые хлоракне.

18. Что такое устойчивые органические поллютанты?

Это вещества, представляющие серьезную опасность для здоровья человека и экосистем во всем мире. Данные соединения очень медленно разрушаются в процессе биодеградации или абиотически (при фотолизе или гидролизе). К устойчивым органическим поллютантам относятся ПХБ, диоксины и хлорорганические пестициды, например дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ). Поскольку они циркулируют в экосистемах в течение десятилетий, то очень велика вероятность их попадания в организм различных животных. Например, ПХБ в жировой ткани рыб откладываются навсегда. При поедании мелких рыб крупными происходит увеличение концентрации ПХБ по мере их перемещения по пищевой цепи. Это явление получило название *биологическое усиление* (биокумуляция). Есть сведения, что в результате биоусиления яйца птиц, питающихся рыбой, имеют более тонкую скорлупу. Этим же феноменом объясняют возникновение некоторых дефектов развития у человека.

19. В каких случаях ребенок может посинеть после кормления молочной смесью?

Около 40 % нитратов удобрений поступают из почвы в грунтовые воды. Приблизительно в 2 % колодцев уровень нитратов в воде превышает установленные Агентством по охране окружающей среды (EPA) лимиты (10 ppm, parts per million — частей на миллион). Молочная смесь, приготовленная на загрязненной воде, может содержать значительное количество нитратов. Ее употребление приводит к быстрому развитию метгемоглобинемии. Иногда она формируется медленно, только после превращения нитратов в нитриты кишечной микрофлорой. Дети особенно подвержены опасности возникновения метгемоглобинемии, поскольку у них еще низкая активность НАДФ-метгемоглобинредуктазы — фермента, защищающего человека от оксидативного стресса. При высокой концентрации нитратов в колодезной воде резонно предполагать ее бактериальное загрязнение (соответственно, потребление такой воды сопровождается развитием гастроэнтерита, или увеличением продукции эндогенного оксида азота, или возрастанием нитратной нагрузки на организм).

20. Какой инсектицид в 1970 г. попал в значительном количестве (53 000 кг) через канализационную систему г. Хоупвелл (штат Виргиния) в реку Джеймс (James River)?

Кепон.

21. Назовите законодательные акты и агентства США, контролирующие качество воздуха и воды.

Агентства, контролирующие качество воздуха и воды

АГЕНТСТВО	ФУНКЦИИ
Environmental Protection Agency (EPA, Агентство по охране окружающей среды)	Создано для защиты здоровья человека и сохранения природы Определяет величину риска, создаваемого опасными веществами, находящимися в воздухе и воде

(Продолжение таблицы)

АГЕНТСТВО	ФУНКЦИИ
	Разрабатывает стандарты и правила Обеззараживает места, в которых обнаружены опасные отходы и вещества
Occupational Safety and Health Administration (OSHA, Комитет по промышленной безопасности и здоровью)	Входит в состав Министерства по труду. Определяет стандарты безопасности на производстве и следит за соблюдением. Разрабатывает ПДК для вредных промышленных веществ (бензол, кремний, свинец и др.)
Agency for Toxic Substance and Disease Registry (ATSDR, Агентство по токсичным соединениям и формированию регистра заболеваний)	Изучает вредные промышленные вещества Совместно с EPA занимается обеззараживанием опасных отходов Помогает работникам здравоохранения и местной администрации в случаях воздействия опасных веществ на людей

Основные законодательные акты, определяющие качество воздуха

ЗАКОН	ГОД ПРИНЯТИЯ	ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ
Clean Air Act (Закон о чистом воздухе)	1963	Содержит определяющие критерии понятия «чистый воздух». Дает право федеральным властям принимать меры по уменьшению перемещения загрязненного воздуха между штатами
National Environmental Policy Act (NEPA, Государственный закон о политике в области охраны окружающей среды)	1970	На основании этого закона было создано EPA
Clean Air Act	1970	Определяет государственный стандарт чистого воздуха. Содержит план мероприятий по уменьшению загрязненности воздуха в отдельных штатах. Определяет общегосударственный стандарт состава выхлопных газов автомобилей и дыма от стационарных источников. Дает право федеральным властям участвовать в ликвидации последствий при аварийном загрязнении воздуха опасными веществами
Resource Conservation and Recovery Act (RCRA, Закон о сохранении и восстановлении природных ресурсов)	1976	Определяет правила работы с вредными химическими веществами (от производства до уничтожения или захоронения)

(Продолжение таблицы)

ЗАКОН	ГОД ПРИНЯТИЯ	ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ
Clean Air Amendment (Поправка к Закону о чистом воздухе)	1977	Содержит правила работы с веществами, вызывающими образование озона
Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act (CERCLA, Закон о ликвидации последствий загрязнений, ответственности и компенсациях за причиненный ущерб)	1980	Определяет величину налога на химические и нефтяные компании с целью снижения расходов по устранению последствий загрязнения окружающей среды. Дает право федеральным властям контролировать места захоронения вредных химических веществ (могильники)
Различные законы, определяющие порядок работы с вредными химическими веществами		Запрещают или определяют порядок производства или применения конкретных ядовитых веществ (например, ДДТ, фторхлоруглеводородов)

Основные законодательные акты, определяющие качество воды

ЗАКОН	ГОД ПРИНЯТИЯ	ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ
Water Quality Act (Закон о качестве воды)	1965	Определял стандарты качества воды источников, которыми пользуется население нескольких штатов
Clean Rivers Restoration Act (Закон об охране водоисточников)	1966	На его основании были созданы предприятия по переработке использованной воды
Wild and Scenic Rivers Act (Закон о водных зонах отдыха и заповедниках)	1968	Содержит перечень мероприятий по защите крупных рек от загрязнения
Clean Water Act (Закон о чистой воде)	1972 (переработан в 1977 г.)	Содержит общегосударственный стандарт загрязненной воды
Safe Drinking Water Act (Закон о питьевой воде)	1974 (переработан в 1986 г.)	Содержит общегосударственные критерии для питьевой воды системы общественного потребления

22. Почему дети более чем взрослые чувствительны к действию воздушных и водных поллютантов?

- У детей меньше соотношение между массой и площадью поверхности тела, в результате чего они сильнее подвержены воздействию факторов окружающей среды.
- У детей выше частота дыхания и уровень метаболизма. Соответственно, дети больше едят, вдыхают воздуха, выпивают воды на килограмм массы тела.
- Дети проводят больше времени на открытом воздухе и физически активнее Кроме того, ребенок вследствие невысокого роста ближе к поверхности пола или земли.
- Как правило, дети чаще взрослых берут различные предметы в рот.

- Дети могут не соблюдать правила личной гигиены и забывать мыть руки перед едой.
- Метаболизм различных ксенобиотиков у детей отличается от такового у взрослых при всех путях поступления (ингаляционном, чрескожном и пероральном). Это обусловлено различиями в составе клеточных мембран, уровне перфузии органов и площади всасывания чужеродных веществ. Наглядный пример — более интенсивное всасывание у людей молодого возраста свинца при ингаляционном и энтеральном поступлении.
- У детей больше ожидаемая продолжительность жизни, поэтому ядовитые вещества с большим латентным периодом имеют больше времени для реализации токсического эффекта.
- Дети чувствительнее взрослых к кумулятивному действию токсинов при их многократном поступлении.
- У детей ядовитые вещества способны нарушать процессы органогенеза (особенно нервной системы).

Литература

Bascom R., Bromberg P. A., Dosta D. L. et al. Health effects of outdoor air pollution. Part I//Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1996; 153: 3-50.

Bascom R., Bromberg P. A., Dosta D. L. et al. Health effects of outdoor air pollution. Part II//Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1996; 153: 477-498.

Dunnick J. K., Melnick R. L. Assessment of the carcinogenic potential of chlorinated water. Experimental studies of chlorine, chloramine and trihalomethanes//J. Natl. Cancer Inst., 1993; 85: 817-822.

Godish T. Air Quality, 3rd ed. New York, Lewis Publishers, 1997.

Goldfrank L., Flomenbaum N., Lewin N. et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998.

Kindschy J. W., Kraft M., Carpenter M. Guide to Hazardous Materials and Waste. Point Arena, CA, Solano Press Books, 1997.

Sullivan J. B., Krieger G. R. Hazardous Materials Toxicology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992.

Viessman W., Hammer M. J. Water Supply and Pollution Control, 5th ed. New York, Harper Collins, 1993.

XIII. РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЯДЫ

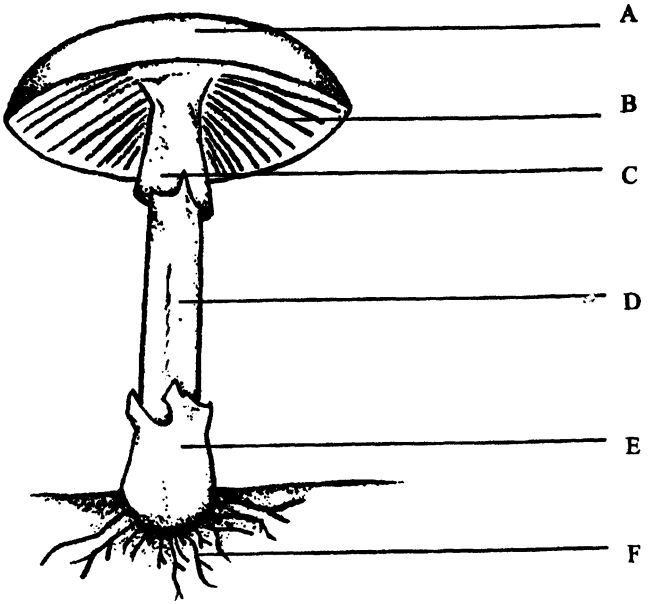
ГЛАВА 57. ОТРАВЛЕНИЕ ГРИБАМИ

Binh T. Ly, M. D.

1. **Какова частота отравлений грибами в США?**

Тяжелые отравления грибами в США происходят редко. Согласно данным Американской ассоциации центров по лечению отравлений (ААЦЛО), в 1998 г. из 1,6 млн случаев интоксикаций только 9839 были связаны с употреблением грибов. Если эти сведения, а также результаты исследований Северо-Американской микологической ассоциации экстраполировать на все население, то вероятность отравлений равна 5 на 100 тыс. человек в год. Из 9839 зарегистрированных случаев вид гриба был идентифицирован только в 1183 (12 %) эпизодах отравлений. В 56 % случаев употребления несъедобных грибов клинические признаки отравления не развивались.

2. **Запомните названия частей гриба, представленные на рисунке: *annulus* (кольцо); *lamellae* (пластинки); *mycelium* (мицелий); *pileus* (шляпка); *stem* (ножка); *volva* (вольва, покрывальце, влагалище).**



A — шляпка
B — пластинки
C — кольцо («юбка»)
D — ножка
E — влагалище
F — мицелий

3. Расскажите о методах оказания помощи при отравлении грибами.

Большинство грибов не опасны для человека, но при употреблении в пищу некоторых из них может произойти отравление. Как и при любых интоксикациях, основное внимание требуется уделять поддерживающей терапии. Сначала проверяют проходимость дыхательных путей, оценивают кровообращение и сердечную деятельность, затем по показаниям выполняют реанимационные мероприятия. После стабилизации состояния больного собирают анамнез: время употребления грибов и появления симптоматики, вид грибов, способ их приготовления, наличие или отсутствие схожих признаков отравления у людей, которые принимали ту же пищу. У большинства пациентов обнаруживается симптоматика раздражения ЖКТ. В таких случаях важно выяснить, сколько времени прошло от момента употребления грибов до возникновения симптомов отравления. Нужно попытаться охарактеризовать симптомокомплекс отравления, поскольку это поможет установить тип токсина. Кроме того, врач иногда способен определить вид гриба по его описанию. Любые остатки грибов, споры, обнаруживаемые в пище или в рвотных массах, необходимо собрать и отправить на идентификацию микологу. Особое внимание следует уделять поддержанию нормального объема циркулирующей крови и ее электролитному составу, хотя доминируют в клинической картине, как правило, симптомы со стороны ЖКТ. Активированный уголь назначают даже в случаях позднего обращения, так как некоторые токсины (аматоксин) подвержены печеночно-кишечной рециркуляции. Отдельные токсины грибов удается идентифицировать с помощью сложных лабораторных методов (радиоиммунологический анализ, масс-спектрометрия, спектрофотометрия, тонкослойная хроматография, тонкослойная и газовая хроматография, жидкостная хроматография высокого разрешения), которые, к сожалению, малодоступны, а достоверность их результатов невысока. Поэтому, несмотря на важность идентификации вида гриба или токсина, главное при оказании помощи — внимательное отношение к пациенту и ориентация на симптоматику.

4. Назовите восемь основных токсинов грибов.

Циклопептиды	Коприн
Гиромитрин	Иботеновая кислота/мусцимол
Мускарин	Псилоцибин
Орелланин	Желудочно-кишечные токсины

5. Каков механизм повреждения печени аматоксинами?

Повреждение клеток, происходящее при употреблении в пищу грибов, содержащих циклопептиды, обусловлено в первую очередь действием аматоксинов. Эти соединения термостабильны и нерастворимы в воде, поэтому при кулинарной обработке грибов их токсичность практически не снижается. В клетке аматоксин связывается и тормозит активность РНК-полимеразы II, в результате чего нарушаются синтез мРНК и транскрипция ДНК. Наиболее чувствительны к нему органы, в которых высок уровень клеточного обмена, в частности печень, но повреждаются также почки и ЖКТ.

6. Каковы клинические проявления интоксикации или синдромы, характерные для каждой группы токсинов?

ТОКСИН	РОД ГРИБОВ	ВРЕМЯ ПОЯВЛЕНИЯ СИМПТОМАТИКИ	СИМПТОМЫ
Циклопептиды **Аматоксин** **Фаллотоксин**	*Amanita phalloides* *A. verna* *A. virosa*	**6-12 ч**	*Стадия 1*\ **гастроэнтерит, профузный понос, схваткообразные боли в животе**

(Продолжение таблицы)

ТОКСИН	РОД ГРИБОВ	ВРЕМЯ ПОЯВЛЕНИЯ СИМПТОМАТИКИ	СИМПТОМЫ
Виротоксин	*A. ocreata* *Galeriana autumnalis* *G. margin ata*	**12-24 ч**	*Стадия 2:* **разрешение желудочно-кишечной симптоматики, повышение активности печеночных ферментов**
	Lepiota helveola *L josserandi*	**24-72 ч**	*Стадия* **3: развитие печеночной и почечной недостаточности, энцефалопатии, смерть в 10-30 % случаев**
Гиромитрин **Монометил гидразин**	*Gyromitra esculenta* *G. gigas* *G. infula*	**6-12 ч**	**Гастроэнтерит, головокружение, головная боль, трудно купируемые судороги**
Орелланин **Ореллин**	*Cortinarius orellanus* *C. speciosissimus*	**24-36 ч**	**Гастроэнтерит, олигурия**
	C. gentilus	**От дней до недель**	**Острая почечная недостаточность, канальцевый нефрит и фиброз**
Мускарин	*Clitocybe cerrusata* *C. dealbata* *Inocybe fasigiata* *1. geophylla* *Boletus calopus* *B. luridus*	**0,5-3 ч**	**Бронхорея, бронхоспазм, тошнота, понос, саливация, непроизвольное мочеиспускание, слезотечение**
Коприн **/-Аминоциклопропанол**	*Coprinus atramentarius* *C. quadrificus* *C. variegatus* *Clitocybe claviceps*	**0,5-3 ч после приема этанола**	**Покраснение лица и тела, сердцебиение, тошнота, рвота, одышка, возможна гипотензия**
Иботеновая кислота **Мусцимол**	*Amanita muscaria* *A. pantherina*	**0,5-3 ч**	**Возбуждение и гиперактивность, галлюцинации, эйфория, тремор, миоклонус, судороги, делирий**
	A. gemata	**10-15 ч**	**Заторможенность, повышенная сонливость, физическая усталость, кома**
Псилоцибин	*Psilocybe cubensis* *P. cyanescens*	**0,5-2 ч**	**Эйфория, галлюцинации, ажитация, гипертермия, возможны судороги**

(Окончание таблицы)

ТОКСИН	РОД ГРИБОВ	ВРЕМЯ ПОЯВЛЕНИЯ СИМПТОМАТИКИ	СИМПТОМЫ
Желудочно-кишечные токсины	*Agaricus hordensus* *Chlorophyllum molybdites* *C. esculentum* *Clitocybe nebularis* *Om pah lates illudens* **«Маленькие коричневые грибы» и многочисленные другие виды**	**0,5-3 ч**	**Тошнота, рвота, понос**

7. Какие методы лечения считаются эффективными при отравлении циклопептидами?

При отравлении грибами, содержащими циклопептиды, человек может погибнуть. Этим объясняется большая работа по поиску лечебных средств. В нескольких случаях полезный эффект был обнаружен у тиотиковой кислоты. Механизм ее защитного действия не ясен, но предполагается, что она выступает в роли акцептора свободных радикалов. Некоторые авторы рекомендуют применять пенициллин G изолированно или в комбинации с силибинином, экстрактом бодяка (чертополоха) *Sylibum marianum.* Считается, что оба соединения блокируют захват аматоксина гепатоцитами. Силибинин, кроме того, способен стимулировать ДНК-зависимые РНК-полимеразы и выступать в качестве акцептора свободных радикалов. Поскольку известно, что аматоксин подвержен печеночно-кишечной рециркуляции, назначают многократно внутрь активированный уголь. Сообщалось также об использовании в лечении отравлений циметидина, кортикостероидов, аскорбиновой кислоты, цитохрома С, гипербарической оксигенации, форсированного диуреза, гемодиализа, гемоперфузии и плазмафереза. В контролируемых исследованиях перечисленные препараты и методы не проверялись. В этой связи можно сделать вывод, что основа лечения — хорошая поддерживающая терапия и, возможно, многократное применение активированного угля. Поскольку силибинин не обладает сильными побочными эффектами, то его допустимо использовать. Многие пациенты с отравлениями аматоксином выздоравливают при проведении только консервативной терапии[1].

Иногда может потребоваться пересадка печени, но, к сожалению, четких показаний к ее выполнению при отравлениях аматоксином не разработано. К тому же ни один лабораторный тест не имеет большого прогностического значения. Поэтому больных, имеющих признаки тяжелого повреждения печени, необходимо переводить в ближайший трансплантологический центр для дальнейшего наблюдения и лечения.

8. Что такое споровый отпечаток и как его делают?

Споровый отпечаток делают микологи для определения вида гриба. Для этого гриб разрезают по стеблю до шляпки и кладут на лист бумаги, на который осыпаются

[1] Лечение острых отравлений токсинами бледной поганки должно быть комплексным, условием эффективности которого служит сочетание методов активной детоксикации — гемосорбция, кишечный лаваж — и поддерживающей гепатопротекторной терапии (гептрал эссенциале), предотвращающей развитие печеночной недостаточности. При повышении концентрации аммиака в организме рекомендуется применение препарата Гепа-Мерц (см. также сноску на стр. 228).

споры. Процедура получения отпечатка занимает несколько часов; чтобы не потерять споры, необходимо предотвращать сильное движение воздуха. Разрезанный гриб обычно прикрывают чашкой Петри. Цвет спор в большинстве случаев является видоспецифичным признаком.

9. Почему важно установить время, прошедшее от момента употребления грибов в пищу до возникновения симптоматики отравления?

Это помогает установить, содержатся ли в съеденных грибах циклопептиды. Если желудочно-кишечная симптоматика развивается через 6-8 ч после еды, то вероятность отравления циклопептидсодержащими грибами высока. При употреблении грибов 95 % смертей обусловлены действием именно этих соединений, поэтому так важно знать латентный период. Клиническая картина интоксикации грибами, содержащими монометилгидразин и орелланин, также формируется после длительного (> 6 ч) периода благополучия. Латентный период при отравлении остальными грибами короче (< 6 ч).

10. Обладают ли гепатотоксичным действием грибы рода *Amanita*, содержащие иботеновую кислоту и мусцимол?

Нет. Иботеновая кислота — это производное изоксазола, которое структурно схоже с возбуждающим нейромедиатором — глутаминовой кислотой. При декарбоксилировании *in vivo* иботеновая кислота превращается в мусцимол. Он аналогичен по строению тормозному нейромедиатору — у-аминомасляной кислоте (ГАМК). Кроме структурного сходства оба токсина обладают аналогичными с глутаминовой кислотой и ГАМК фармакологическими эффектами на ЦНС. Клиника отравления развивается обычно через 30 мин после употребления грибов. Возникают гиперактивность, атаксия, эйфория, галлюцинации, беспокойство, ажитация и тремор. При тяжелых интоксикациях могут наблюдаться делирий, психоз, кома, миоклонические подергивания и судороги. Период возбуждения продолжается около 3 ч, после чего наступают состояние нервного и физического истощения и сонливость. Для достижения психоделического эффекта требуется употребить большое количество грибов, поскольку концентрация в них токсинов низкая. Случайные отравления происходят редко. Лечение — поддерживающее, при выраженном возбуждении назначают бензодиазепины. В терапии используют также активированный уголь.

11. Могут ли грибы, не принадлежащие к роду *Amanita*, вызвать развитие печеночной недостаточности?

Печеночная недостаточность возникает преимущественно при употреблении грибов рода *Amanita*, но некоторые виды *Galerina* и *Lepiota* также содержат гепатотоксичные циклопептиды. Более того, концентрация токсинов в *L. helveola* выше, чем в *A. phalloides*, поэтому тяжесть печеночной недостаточности будет не меньшей. Грибы рода *Galerina* — небольшого размера и имеют коричневый цвет, в них мало аматоксина. Установлено, что один гриб *A. phalloides* содержит примерно в 15-20 раз больше ядовитых соединений, чем гриб из рода *Galerina.*

12. Что такое паксилл-синдром?

Это редкое состояние, характеризующееся развитием иммунообусловленной гемолитической анемии у некоторых людей после употребления грибов *Paxillus involutus*.

В большинстве случаев возникают только симптомы раздражения ЖКТ, как правило, через 1-2 ч после отравления. Если у больного обморок, олигурия, анурия и гемоглобинурия, то можно предполагать наличие данного синдрома. До настоящего времени антиген или токсин, ответственные за его формирование, не известны. Лечение включает в себя интенсивное восстановление объема внутрисосудистой жидкости, в тяжелых случаях — плазмаферез, хотя объективных данных, что последний дает положительный эффект, нет.

13. Что такое проба Мейкснера (Meixner test)?

Это простой метод быстрого определения наличия аматоксинов. (Более чувствительные методы — радиоиммунный анализ и жидкостная хроматография — не всегда доступны.) Несколько капель жидкости, выжатой из свежего гриба, наносят на фильтровальную бумагу и дают им высохнуть. Затем добавляют несколько капель 10-12N соляной кислоты. При наличии в пробе аматоксинов через 1-2 мин появляется голубое пятно; при низких концентрациях токсина окрашивание происходит медленнее. Если в распоряжении врача есть только сухие грибы, то используют спиртовой экстракт из них. Из-за возможной ложноположительной реакции (такое же окрашивание дают псилоцибин и некоторые терпены) результат теста нельзя считать окончательным, его требуется перепроверять.

14. При употреблении каких грибов и приеме алкоголя возникает реакция, похожая на дисульфирамовую?

В грибах рода *Coprinus* содержится коприн, метаболит которого /-аминоциклопропанол способен ингибировать ацетальдегиддегидрогеназу. Этот фермент задействован в метаболизме этанола, и его активность тормозится дисульфирамом. Поэтому через 30 мин-2 ч после употребления спиртного напитка наблюдаются покраснение лица и тела (вазодилатация), сердцебиение, одышка, тошнота, рвота и сильная потливость. Может развиться гипотензия из-за расширения периферических сосудов. В течение нескольких последующих часов выраженность проявлений интоксикации ослабевает. Антидотов к данному токсину нет, лечение — симптоматическое и поддерживающее. Укажем, что данное состояние возникает только в тех случаях, когда алкогольные напитки выпивались не позднее чем через 48-72 ч после употребления в пищу грибов рода *Coprinus.*

15. Как отравления гиромитрином (монометилгидразином) связаны с интоксикациями изониазидом?

При отравлении грибами рода *Gyromitra* могут наблюдаться те же симптомы, что и при передозировке изониазида. Обычно эти грибы собирают ранней весной. В них содержатся iV-формилмонометилгидразоны, в основном гиромитрин, которые гидролизуются до монометилгидразина (ММГ). Гирометрин — это летучее термолабильное водорастворимое соединение, разрушающееся при термической обработке или варке грибов. Однако отравление можно получить при вдыхании паров, содержащих токсин, во время приготовления грибов. Клиническая картина интоксикации ММГ аналогична таковой после приема большой дозы изониазида, поскольку оба вещества тормозят образование в мозгу ГАМК за счет снижения содержания в нем пиридоксина (витамина B_6). Пиридоксин является кофактором в синтезе ГАМК. Как легко догадаться, уменьшение содержания тормозного нейромедиатора сопровождается повышением возбудимости ЦНС, что вызывает судороги, устойчивые к действию стандартных антиконвульсантов (агонистов ГАМК) — бензодиазепинов

и барбитуратов. Эти препараты работают только при наличии достаточного количества эндогенной ГАМК. Поэтому при оказании помощи вместе с противосудорожными препаратами вводят пиридоксин, увеличивающий синтез ГАМК. Обычная доза пиридоксина в этих случаях — от 25 мг/кг до 5 г (суммарная доза).

16. Какие грибы называют «волшебными»?

Псилоцибинсодержащие грибы, оказывающие такой же эффект, как и диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД). Эти грибы использовались в религиозных обрядах индейцами Северной Америки в течение столетий, что не удивительно, поскольку по химическому строению псилоцибин схож с ЛСД и серотонином. Близким к механизму действия серотонина обладают и другие галлюциногенные вещества. Признаки интоксикации развиваются обычно через 30-60 мин после употребления грибов. К ним относятся эйфория, дезориентация, головокружение, галлюцинации, возбуждение, гипертермия, головная боль, брадикардия и, возможно, гипотензия и судороги. Лечение заключается в эмоциональной поддержке пациента, ибо симптомы отравления проходят самостоятельно. Иногда назначают бензодиазепины для купирования неконтролируемых и неприятных (устрашающих) галлюцинаций (при «плохом приходе»).

17. Назовите наиболее распространенные ошибки при лечении отравлений грибами.

- Концентрация усилий на установлении вида гриба, а не на обеспечении поддерживающей терапии.
- Ориентировка на вид гриба, который иногда неправильно определяют, а не на симптоматику отравления.
- Неспособность установить, что симптомы могут быть обусловлены попавшими на грибы пестицидами (в некоторых случаях наркотиками или лекарствами).
- Принятие симптоматики терапевтического или хирургического заболевания за проявление отравления грибами (например, при взаимодействии коприна и этанола, аллергических реакциях).
- Исключение диагноза отравления грибами при развитии симптоматики раньше чем через 6 ч после их употребления (это может произойти, когда желудочно-кишечные токсины грибов попадают в организм вместе с *Amanita phalloides).*
- Непонимание, что некоторые симптомы интоксикации возникают отсроченно.
- Врач может забыть, что не у всех людей, употребивших одни и те же грибы, разовьются признаки отравления. Выраженность интоксикации зависит от количества съеденной пищи, биодоступности и равномерности распределения токсина, чувствительности конкретного человека к яду.

18. Гриб *Galerina sulcipes* считается одним из самых ядовитых. На каком азиатском острове с 1934 по 1937 г. этот гриб стал причиной отравления со смертельным исходом 31 человека?

На острове Ява (Индонезия).

19. Что общего между ракетами и некоторыми грибами?

Монометилгидразин, который используют в качестве ракетного топлива, содержится в определенных грибах рода *Gyromitra*.

Литература

Brent J., Kulig K. Mushrooms. In: Haddad L. M., Shannon M. W., Winchester J. F. (eds). Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1998, pp. 365-374.

Goldfrank L. R. Mushrooms. Toxic and hallucinogenic. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998, pp. 1207-1219.

Ko#ppel C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning//Toxicon, 1993; 31: 1513-1540.

Lampe K. F., McCann M. A. Differential diagnosis of poisoning by North American mushrooms, with particular emphasis on *Amanita phalloides* **— like intoxication//Ann. Emerg. Med., 1987; 16: 956-963.**

Trestrail J. H. Mushroom poisoning in the United States. An analysis of 1989 United States Poison Center data//Clin. Toxicol., 1991; 29: 459-465.

ГЛАВА 58. ФИТОПРОДУКТЫ, БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ К ПИЩЕ

Christine A. Haller; M. D. [1]

1. Насколько широко используют лекарственные растения и фитопродукты в США?

Примерно один из трех американцев лечится или применяет для укрепления здоровья лекарственные растения. Ежегодно на их приобретение тратится более 3 млрд долларов.

2. Назовите наиболее популярные фитопродукты.

Десять наиболее широко продававшихся в 1997 г. растительных продуктов (в США):

женьшень
чеснок
гинкго (двулопастный)
эхинацея
зверобой
соу пальметто (пальма сабаль, карликовая пальма, сереноа ползучая)
Эхинацея + желтокорень канадский
Виноградные косточки
желтокорень канадский («золотая печать»)
примула (первоцвет)

3. Чем фитопрепараты отличаются от обычных лекарств?

Федеральное регулирование приготовления, хранения и применения фитопрепаратов совершенно иное. В 1994 г. Конгресс принял закон — Dietary Supplement Health

and Educational Act (DSHEA), согласно которому определенные растения, витамины, минеральные препараты, аминокислоты, экстракты из органов животных были отнесены к биологически активным добавкам (БАД) к пище, а не к лекарствам. Любой препарат, который продавался до принятия этого закона в качестве добавки, автоматически зачислялся в данную категорию. В отличие от лекарств эти средства разрешается выпускать без предварительного одобрения FDA. Предпродажная проверка на безопасность и эффективность не обязательна, как и соответствие требованиям технологии производства и стандартам качества. Не разрешается только указывать, что БАД способны предотвращать возникновение или излечивать болезни, можно лишь уведомить об их влиянии на ту или иную структуру или функцию организма. Например, на этикетке упаковки глюкозамина допустимо писать, что препарат улучшает подвижность суставов, но нельзя сообщать, что он лечит артриты.

4. Действительно ли фитопрепараты безопасны, если только они не загрязнены токсическими веществами?

Известно, что ряд отравлений, случившихся при употреблении лекарственных растительных средств, был вызван загрязнением сырья кадмием, свинцом, мышьяком, ртутью или не указанными в рецептуре фармацевтическими добавками — диазепамом, ацетаминофеном, фенилбутазоном и преднизолоном. Однако некоторые растения токсичны сами по себе, и причиной отравления становились неправильная идентификация, маркировка или очистка их отдельных частей. Так, в Бельгии зарегистрировано 48 случаев развития почечной недостаточности при приеме пациентами препарата для похудения. В его состав должна была входить стефания четырехтычинковая *(fang-ji, Stephania tetrandd)*, а в действительности средство содержало нефротоксичный кирказон *(guang-fang-ji, Aristolochia fangchi)*. Ошибка объясняется схожестью названий растений на китайском языке.

5. Какие растения считаются опасными?

В таблице представлены растения, при использовании которых могут проявляться токсические реакции. Кроме того, многие растения, в том числе широко используемые в фитопродуктах — ромашка, эхинацея, гинкго, могут вызывать аллергию у людей с повышенной чувствительностью к ним (см. таблицу). Пыльца в пчелином меде и воск служат причиной возникновения анафилаксии у людей с аллергическими реакциями на укусы перепончатокрылых. Некоторые препараты для местного применения, например масло чайного дерева (*Melaleuca altemifolia)* и вытяжки из алоэ, при приеме внутрь могут оказывать токсическое действие.

Потенциально опасные травы (фитопродукты) и их токсические эффекты

НАЗВАНИЕ	БОТАНИЧЕСКОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	ВОЗМОЖНЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
Аконит (борец, аконит, волкобой)	**Виды** *Aconitum*	**Кардио- и нейротоксичность**
Стеблелист василисниковидный (женский корень)	*Caulophyllum thalictroides*	**Никотиноподобное действие**
Ракитник метельчатый	*Cutisus scoparius*	**Никотиноподобное действие**
Аир болотный	*Acorus calamus*	**Кардиостимуляция**

(Продолжение таблицы)

НАЗВАНИЕ	БОТАНИЧЕСКОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	ВОЗМОЖНЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ
Чапаррель (карликовый дуб)	*Larrea tridentata*	**Гепатотоксическое действие**
Мать-и-мачеха	*Tussilago farfara*	**Гепатотоксическое действие, кардиостимуляция**
Окопник лекарственный	*Symphytum officinale*	**Гепатотоксическое действие, кардиостимуляция**
Dong quai **(ангелика китайская)**	*Angelica sinesis*	**Фотосенсибилизирующее и антикоагулянтов действие, абортивное**
Дубровник пурпуровый	*Teucrium chamaedrys*	**Гепатотоксическое действие**
Jin bu huan	*Lycopodium serratum,* **виды** *Stephania, Corydalis*	**Гепатотоксическое действие**
Солодка голая (лакрица)	*Glycyrrhiza glabra*	**Гипокалиемия, задержка натрия и воды, гипертензия**
Крестовник золотистый	*Senecio aureus*	**Гепатотоксическое и канцерогенное действие**
Эфедра (китайская эфедра, *ma huang)*	*Ephedra sinica*	**Бессонница, состояние повышенной возбудимости, головная боль, сердцебиение, гипертензия, инсульт, психоз, инфаркт миокарда**
Мята болотная (американская болотная мята)	*Mentha pulegium, Hedeoma pulegoides*	**Гепатотоксическое действие**
Сассафрас лекарственный	*Sassafras albidum*	**Канцерогенное действие**
Полынь горькая	*Artemisia absinthium*	**Психоз, галлюцинации**
Йохимбе	*Pausinystalia yohimbe*	**Гипертензия, головные боли, возбуждение, бессонница, понос и рвота**

6. Какие лекарственные травы успешно применяются в лечении различных заболеваний?

Зверобой (Hypericum perforatum) эффективен при легкой и умеренной депрессии.

Гинкго двулопастный, как было установлено в ходе клинических испытаний, уменьшает выраженность расстройств, обусловленных недостаточностью кровообращения, включая головокружение, шум в ушах и перемежающуюся хромоту. Данное средство улучшает когнитивную функцию и социальное поведение пожилых людей, страдающих болезнью Альцгеймера и деменцией после множественных инфарктов мозга.

Пальма сабаль (Serenoa repens) оказалась хорошим средством для лечения доброкачественной гипертрофии предстательной железы.

Имбирь {Zingiber officinale) в дозе 1 г уменьшает послеоперационную тошноту и рвоту, а также тяжесть морской болезни и укачивания в транспорте.

Валериана {Valeriana officinalis) обладает умеренным анксиолитическим и седативным действием и используется в лечении расстройств сна.

Пиретрум девичий {Tanacetum parthenium) эффективен для профилактики мигрени, снижает частоту возникновения и интенсивность головных болей.

7. Взаимодействуют ли лекарственные травы с рецептурными или безрецептурными средствами?

Да. Настои валерианы и кавы *{Piper methysticum)* нельзя принимать вместе с опиоидами, этанолом и любыми седативно-гипнотическими препаратами, включая барбитураты и бензодиазепины. Зверобой и йохимбе *in vitro* тормозят активность МАО, поэтому их не рекомендуется назначать одновременно с трициклическими антидепрессантами, безрецептурными диетическими добавками или противоотечными средствами, содержащими фенилпропаноламин или псевдоэфедрин. Зверобой, обладающий свойством уменьшать обратный захват серотонина, при одновременном приеме с препаратами-ингибиторами этого процесса вызывает развитие серотонинового синдрома. Более того, данное средство считается мощным индуктором цитохром Р-450-зависимой метаболической системы. Поэтому при его использовании значительно снижаются концентрация в крови и терапевтическая эффективность циклоспорина и пероральных контрацептивных средств. Гинкго двулопастный, женьшень, чеснок и *dong quai* — антикоагулянты. Рекомендуется избегать их назначения пациентам, получающим гепарин или варфарин (кумадин). Применяемые в качестве слабительных кассия (сенна, *Cassia angustifolia)* и жостер *{Cascara sagrada)* уменьшают всасывание в кишечнике лекарственных препаратов. Солодка может усиливать действие кортикостероидов.

8. Что можно рекомендовать беременным или кормящим грудью женщинам относительно применения травяных сборов?

Как и большинство препаратов, вещества, экстрагируемые из трав, способны преодолевать плацентарный барьер и секретироваться с молоком. В целом не следует их использовать во время беременности и периода кормления. Однако, по мнению некоторых специалистов, имбирь допустимо назначать для устранения рвоты при беременности. Согласно данным традиционной китайской медицины, а также опыту употребления имбиря с этой целью миллионами женщин, побочных эффектов не зарегистрировано. В контролируемых исследованиях установлено, что имбирь купирует неукротимую рвоту беременных, но в высоких концентрациях *in vitro* он обладал мутагенным действием.

Лекарственные препараты для стимулирования менструации (стеблелист мощный, пижма, рута, пустырник, гидрастис — «золотая печать») могут индуцировать аборт. Ошибочное назначение для этой цели мяты болотной привело к нескольким случаям тяжелого отравления. Масло мяты болотной очень концентрированное и токсичное, оно способно сильно повреждать печень. Тем не менее есть травники, которые рекомендуют добавлять в чай это растение для нормализации менструального цикла. Если у беременной развивается печеночная недостаточность, необходимо выяснить, не принимала ли она мяту болотную.

9. Что делать, если у пациента подозревается отравление травами?

- Убедить пациента немедленно прекратить лечение травами и попросить принести препараты в их оригинальной упаковке.

- Установить, кем производится средство — местной или иностранной компанией.
- Подробно описать, какие лекарства и травяные сборы принимал пациент, включая метод приготовления и дозы.
- Связаться с региональным центром по лечению отравлений для получения консультации и помощи.
- Собрать и заморозить пробу мочи для дальнейшего исследования.
- Установить, составлен ли травяной сбор специалистом-ботаником и проверялось ли это средство на наличие в нем химических загрязнителей или токсинов.
- Сообщить о данном случае отравления в FDA (MedWatch program, 1-800-FDA-1088) (в США).

10. Что можно порекомендовать людям, желающим использовать лекарственные травы?

Посоветовать не верить неподтвержденным заявлениям о преимуществах, которые слишком хороши, чтобы быть правдой. Объяснить, чем различаются процедуры регистрации БАД и лекарств, рассказать несколько поучительных историй, связанных с лечением травами. Рекомендовать принимать средства, изготавливаемые в США из сырья, поставляемого компаниями с надежной репутацией.

Попросить принести фитопрепарат, чтобы лично убедиться, о чем идет речь. Тщательно проверить указанные на упаковке состав и источник растительного сырья. В завершение необходимо выяснить, почему пациент решил обратиться к приему растительных препаратов, и сделать вывод.

11. В какой части света в некоторых ритуальных обрядах аборигены используют порошок из измельченных корней кава-кава *(Piper methysticum)* для приготовления напитка, обладающего психотропным (гипнотическим) действием?

В южной части Тихого океана, в основном на островах Фиджи, Тонга и Самоа.

12. Какое средство, приготавливаемое из травы, попало недавно в США из Йемена и Сомали? Считается, что его первоначально завезли военнослужащие, принимавшие участие в миротворческих операциях в Сомали в 1992 г. Местные жители употребляют его в качестве психостимулятора.

Кат *(Catha edulis).*

Литература

Almeida J. C., Grimsley E. W. Coma from the health food store. Interaction between kava and alprazolam//Ann. Intern. Med., 1996; 125: 940-941.

Anderson I. B., Mullen W. H., Meeker J. E. et al. Pennyroyal toxicity. Measurement of toxic metabolite levels in two cases and review of the literature//Ann. Intern. Med., 1996; 124: 726-734.

Barrett B., Kiefer D., Rabago D. Assessing the risks and benefits of herbal medicine. An overview of scientific evidence//Altern. Ther. Health Med., 1999; 5: 40-49.

Blumenthal M. (ed.). The Complete German Commission E. Monographs. Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Austin, TX, American Botanical Council and Integrated Medicine Communications, 1998.

Borins M. The dangers of using herbs. What your patients need to know//Postgrad. Med., 1998; 104: 91-95, 99-100.

Cupp M. J. Herbal remedies. Adverse effects and drug interaction//Am. Fam. Physician, 1999; 59: 1239-1245.

Eisenberg D. M., Davis R. B., Ettner S. L. et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-97//JAMA, 1998; 280: 1569-1575.

Ernst E. Harmless herbs? A review of the recent literature//Am. J. Med., 1998; 104: 170-178.

Fugh-Berman A. Herb-drug interactions//Lancet, 2000; 355: 134-138.

Hung O. L., Lewin N. A., Howland M. A. Herbal preparations. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998, pp. 1221-1241.

Huxtable R. J. The myth of beneficent nature. The risks of herbal preparations//Ann. Intern. Med., 1992; 117: 165-166.

Klepser T. B., Klepser M. E. Unsafe and potentially safe herbal therapies//Am. J. Health System Pharm., 1999; 56: 125-138.

Ko R. J. Causes, epidemiology, and clinical evaluation of suspected herbal poisoning// J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1999; 37: 697-708.

McIntyre M. A review of the benefits, adverse events, drug interactions, and safety of St. John's wort *(Hypericum perforatum).* **The implications with regard to the regulation of herbal medicine//J. Altern. Complement Med., 2000; 6: 115-124.**

O'Hara M. A., Kiefer D., Farrell K., Kemper K. A review of 12 commonly used medicinal herbs//Arch. Fam. Med., 1998; 7: 523-536.

Shannon M. Alternative medicines toxicology. A review of selected agents//J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1999; 37: 709-713.

ГЛАВА 59. РАСТЕНИЯ

Anne-Michelle Ruha, M. D. [1]

1. Как часто наблюдаются случаи токсического действия растений на человека?

Согласно данным Американской ассоциации центров по лечению отравлений, они занимают четвертое место среди причин отравлений. В 1998 г. произошло 122 578 интоксикаций, связанных с контактом с растениями, из них 2100 были средней тяжести или тяжелыми, а 4 завершились гибелью пострадавших.

2. Кто подвержен наибольшему риску?

Дети младше 6 лет, поскольку их чаще всего привлекают яркие цветы и ягоды, к тому же они все пробуют на вкус. В подавляющем числе случаев употребление даже несъедобных растений или их частей заканчивается благополучно, так как токсичность невелика, а количество съеденного мало.

Более тяжелые отравления наблюдаются у взрослых, преднамеренно употребляющих то или иное растение. К группам риска относят лиц, совершающих попытки самоубийства, фуражиров и травников, которые по ошибке принимают ядовитые

растения за съедобные, а также людей, которые едят растения, обладающие психотропным эффектом.

3. Как оказывать помощь пациенту, съевшему неизвестное растение?

Как и при любом отравлении, сначала обследуют состояние дыхательных путей и системы кровообращения. При поражении кожи ее необходимо промыть водой с мылом. Если пациент поступил вскоре после употребления ядовитого растения и у него интактны дыхательные пути, назначают активированный уголь внутрь.

Важно определить, какое растение стало причиной интоксикации. Помощь в этом способны оказать сотрудники Центра по лечению отравлений, ботаники; информацию также можно найти в Интернете. В целом лечение симптоматическое и поддерживающее. При возникновении гипотензии и аритмий внутривенно вводят жидкости, вазопрессоры или антиаритмические препараты. Судороги устраняют бензодиазепинами и барбитуратами. При развитии рабдомиолиза выполняют ощелачивание мочи посредством внутривенного вливания раствора бикарбоната натрия. Установлено, что если после употребления несъедобного растения симптоматика не возникла в течение первых 6 ч, то в большинстве случаев отравление не разовьется.

4. Почему растение *дифенбахию* называют «немым тростником»?

Дифенбахия — это комнатное растение с большими зелеными листьями, в центре которых имеются белые пятна. В листьях содержатся игольчатые кристаллы оксалата кальция, собранные в рафиды, которые, в свою очередь, упакованы вместе с протеолитическими ферментами в идиобласты. При повреждении листа, например во время жевания, идиобласты «выстреливают» острые кристаллы и ферменты. У человека возникает острая боль, отекают язык, губы и слизистая оболочка полости рта, из-за чего «жертва» вынуждена молчать, т. е. становится «немой».

5. Какое комнатное растение наиболее токсично?

Согласно данным ААЦЛО, в 1985-1994 гг. чаще всего причиной отравления являлись дифенбахия и филодендрон — другое растение, в листьях которого содержится оксалат кальция. У большинства пострадавших (а случаев было много) развивались только слабые признаки раздражения слизистой оболочки. Возможны также сильный отек, боль, саливация и ухудшение проходимости дыхательных путей. В большинстве эпизодов симптомы устранялись после промывания желудка холодными жидкостями или съедания мороженого.

6. При употреблении внутрь какого растения наблюдаются токсические эффекты сердечных гликозидов?

Самое известное растение, из которого получают сердечные гликозиды,— наперстянка (*Digitalis purpurea*, *D. lanata*). Однако вероятность получить отравление гораздо выше при употреблении обычного олеандра (*Nerium oleander*), желтого олеандра (*Thevetia peruviana*), ландыша майского (*Convallaria majalis).* Гликозиды обнаружены и в других растениях — *Urginea maritima* (морской лук), *Helleborus niger* (морозник черный) и *Strophanthus gratus* (строфант гладкий, содержит оубаин). В США чаще всего происходят отравления олеандром.

В этом растении найдены несколько сердечных гликозидов, включая олеандрин и дигитоксигенин, которые действуют так же, как дигоксин, блокируя мембраносвязанную натрий-калий-аденозинтрифосфатазу (Na^+-,K^+-АТОаЗу). В результате

ингибиции фермента увеличивается внутриклеточная концентрация натрия и калия, развивается тяжелая гиперкалиемия, которая является главным признаком отравления. Высокий уровень натрия и кальция в миокардиоцитах приводит к поздней деполяризации и возрастанию роли внутреннего водителя ритма, а за счет аналогичного эффекта на барорецепторы, иннервируемые IX черепным нервом, повышается тонус блуждающего нерва.

7. Как проявляется клинически токсичность растительных сердечных гликозидов? Как лечить отравление?

Клиническая картина аналогична таковой при отравлении дигоксином: тошнота, рвота, нарушения зрения и сознания, сердечные аритмии. Дизритмии могут быть разнообразными — желудочковые экстрасистолы, брадикардия, атриовентрикулярная блокада, желудочковая тахикардия и фибрилляция.

Сердечные гликозиды растительного происхождения дают перекрестную реакцию при иммуноферментном анализе на дигоксин, что облегчает диагностику. Но этот метод не позволяет установить точно содержание данных гликозидов в крови, так что на его результаты нельзя ориентироваться при лечении пострадавшего. Угрожающие жизни аритмии и гиперкалиемия достаточно хорошо устраняются дигоксинспецифичными фрагментами антител (Digibind). Доза препарата определяется по реакции на него пациента. Если Digibind'а нет, то применяют лидокаин или фенитоин. В целом лечение поддерживающее. При отравлении сердечными гликозидами кальций назначать нельзя, поскольку его концентрация в кардиомиоцитах велика и дополнительная нагрузка кальцием приводит к устойчивой систоле («каменное сердце»).

8. Какие растения способны вызвать кардиотоксические эффекты, которые трудно дифференцировать от интоксикации сердечными гликозидами?

Это борец и растения из рода *Aconitum* (паслен, волкобой), которые содержат *аконитин*. Это вещество нередко становится причиной отравлений при лечении лекарственными сборами.

Алкалоиды чемерицы содержатся в белой чемерице, в ложной чемерице (виды рода *Veratrum)* и в растениях из рода *Zigadenus.* Отравления возникают при вдыхании измельченных в порошок корней *Veratrum* или при приеме внутрь растений рода *Zigadenus*, которые иногда путают с диким луком.

Граянотоксины входят в состав сока рододендрона, горного лакра и азалии. В большинстве случаев отравления случаются при употреблении меда пчел, собиравших нектар с этих растений.

Граянотоксины увеличивают проницаемость потенциалзависимых натриевых каналов, в результате чего повышаются сердечный автоматизм и тонус блуждающего нерва. Могут развиться брадикардия, суправентрикулярная тахиаритмия, атриовентрикулярная блокада и желудочковые аритмии. При интоксикации аконитином описана аритмия типа *torsades de pointes.* К другим проявлениям относятся тошнота, рвота и нарушения со стороны ЦНС. Антидотов к названным токсинам нет. Лечение поддерживающее: назначают внутрь активированный уголь, внутривенно — жидкости, атропин, вазопрессорные и противоаритмические препараты.

9. Токсичны ли косточки абрикоса?

При съедании большого количества косточек вишни, персиков, слив и абрикосов (виды рода *Prunus)* и яблок (виды рода *Malus)* может произойти смертельное отрав-

ление цианидами. В косточках содержится цианогенный гликозид амигдалин, при разрушении которого в организме выделяется цианистая кислота. Тяжесть отравления зависит, соответственно, от количества съеденных косточек и образовавшейся синильной кислоты (лечение: см. главу 53).

10. У подростка нарушилось сознание, развились мидриаз и тахикардия, при обследовании выявлена сухость подмышечных ямок. При отравлении каким растением наблюдается такая клиническая картина?

Данная симптоматика характерна для антихолинергического токсидрома («слепой, как крот; горячий, как угли; сухой, как кость; сумасшедший, как шляпник»). Антихолинергические вещества содержатся в красавке — это атропин, гиосциамин и скополамин. Они конкурентно тормозят действие ацетилхолина в центральной нервной системе и мускариновых постсинаптических рецепторах.

Растения, обладающие антихолинергическими свойствами

НАЗВАНИЕ	ТАКСОНОМИЧЕСКОЕ НАИМЕНОВАНИЕ
Красавка, белладонна, сонная одурь	*Atropa belladonna*
Дурман вонючий	**Виды рода** *Datura*
Бругманзия душистая	**Виды рода** *Brugmansia*
Белена	*Hyoscyamus niger*
Мандрагора	*Mandragora officinarum*

Скорее всего, у пациента отравление дурманом, поскольку многие молодые люди знают о его галлюциногенных эффектах. Растение встречается повсеместно вдоль дорог и в полях, его венчает круглый колючий плод, в котором находятся 50-100 зерен. Именно зерна обладают наивысшей токсичностью, содержимое одного плода равносильно 6 мг атропина.

11. Как лечить отравление дурманом?

Отравление развивается уже через 30 мин после употребления зерен и длится до 48 ч. Симптомы отравления — тахикардия, мидриаз, сухость и покраснение кожи, снижение моторики кишечника, задержка мочи, угнетение сознания и галлюцинации. В тяжелых случаях возникают гипертермия, судороги, возможны кома и рабдомиолиз.

Лечение поддерживающее. Некоторые врачи для устранения признаков поражения ЦНС (кома, галлюцинации) рекомендуют использовать физостигмин, который тормозит активность ацетилхолинэстеразы. В результате увеличивается содержание в синаптической щели ацетилхолина, взаимодействующего с мускариновыми рецепторами. Однако побочные эффекты от такого лечения могут превысить положительное действие препарата, поскольку при внутривенном введении физостигмина не исключены судороги, брадикардия, сердечная блокада и асистолия. При его назначении нужно обязательно проконсультироваться с токсикологом или специалистом из Центра по лечению отравлений.

12. Какой токсин содержится в вехе пятнистом?

В соке веха пятнистого (виды рода *Cicutä)* имеется цикутоксин. Это растение обнаруживается в прибрежных водах озер, ручьев и на болотах. Самая высокая концентрация токсина — в пористых, заполненных воздухом корнях. Стебель полый.

И у стебля, и у корней сильный запах моркови. Отравления случаются, когда растения путают с дикой морковью, пастернаком посевным или нетоксичным представителем семейства зонтичных *Daucus carota*.

Достаточно съесть несколько кусочков корня веха пятнистого, чтобы получить смертельное отравление. Уже в первые 60 мин возникают тошнота, рвота, боли в животе, сильное потоотделение, вслед за которыми развиваются судороги. Человек погибает в результате некупируемого эпилептического статуса или остановки сердца. Лечение поддерживающее: восстановление проходимости дыхательных путей, назначение активированного угля и устранение судорог бензодиазепинами и барбитуратами.

13. Каким ядом, как предполагается, был умерщвлен Сократ?

Яд болиголова, болиголова пятнистого *(Conium maculatum*), применяли в древние времена для исполнения смертного приговора и убийств. Вероятно, именно им был отравлен греческий философ. В США данное растение можно обнаружить на обочинах шоссейных и железных дорог. Внешне оно напоминает представителей рода *Cicuta* и *D. carota*, поэтому его по ошибке употребляют в пищу. Отличить болиголов ядовитый можно по ярким пятнам на полом стебле. Все части растения ядовиты, но особенно опасны корни.

Болиголов содержит никотиновый алкалоид кониин, который активирует, а затем вызывает паралич никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Сначала у человека возникают сильная саливация, тошнота, рвота, диарея и тахикардия, за которыми следуют проявления блокады никотиновых рецепторов — брадикардия, паралич и кома. Лечение предусматривает дачу активированного угля, внутривенное вливание жидкостей, применение бензодиазепинов для устранения судорог и, если требуется, механическую вентиляцию легких.

14. Отравление каким ядом стало причиной смерти Георгия Маркова, болгарского радиокомментатора, жившего в изгнании?

В 1978 г. Маркова, находившегося тогда в Лондоне, укололи зонтиком в заднюю часть бедра — считается, что таким образом ему ввели *рицин* из маленькой сферической капсулы, укрепленной на верхушке зонта. Марков скончался через три дня от тяжелого гастроэнтерита и полиорганной недостаточности. При выполнении аутопсии яд не был обнаружен, но известно, что только рицин способен так действовать при введении в очень малой дозе.

15. Что такое рицин?

Это токсальбумин, содержащийся в бобах клещевины обыкновенной *(Ricans communis).* Несмотря на то что он считается одним из самых сильных растительных ядов, при проглатывании целых бобов токсических эффектов не возникает, поскольку боб имеет очень плотную оболочку. Она должна быть разрушена, например в процессе пережевывания, чтобы яд высвободился. Удивительно, но при попадании токсина внутрь смертельные отравления развиваются редко, а при парентеральном введении летальность гораздо выше.

Рицин связывается с бОБ-субъединицей рибосомы и блокирует синтез белка. При тяжелом отравлении наблюдаются гастроэнтерит и шок вследствие дегидратации, печеночно-почечная недостаточность. Иногда нарушаются функции ЦНС, возникают судороги и гипертермия. Лечение поддерживающее — очищение ЖКТ и купирование симптомов интоксикации.

16. Контакт с какими растениями чаще всего вызывает развитие дерматита?

В Северной Америке — с представителями семейства *Rhus* (или *Toxicodendron*). К ним относятся сумах укореняющийся (*R. radicans*), желтинник (*R. diversiloba)* и сумах лаковый *(R. vemix).* Установлено, что 50-70 % взрослого населения чувствительны к антигенному соединению урушиолу, содержащемуся в соке этих растений.

17. Каково лечение при растительных дерматитах?

Многие люди различают эти растения и к ним не прикасаются. Если же произошло воздействие, то антиген из поврежденных листьев быстро проникает в кожу и, не будучи удаленным в течение 10-30 мин, вызывает развитие дерматита у чувствительных индивидуумов в период от 8 ч до 10 дней. Надо помнить, что под ногтями может оставаться смола, которая загрязняет другие участки тела. Ее нужно удалить, тщательно промыв концы пальцев с мылом.

Дерматит проявляется покраснением, формированием папул, везикул, пузырей и полосок. Жидкость везикул не содержит антигена и не приводит к распространению поражения при их разрушении. При умеренно выраженном дерматите достаточно назначить мази со стероидами и антигистаминные препараты. В более тяжелых случаях показаны кортикостероидные средства внутрь с постепенным, в течение 2-3 нед, уменьшением дозы для предотвращения возвратного дерматита. В настоящее время в зонах отдыха продают специальное жидкое средство для кожи, уменьшающее выраженность реакции на антиген.

18. Какие симптомы могут наблюдаться у пациента, который съел неправильно приготовленную фитолакку американскую?

В упомянутом растении (.*Phytolacca americana)* содержатся сапониновые гликозиды фитолаккатоксин и фитолаккагенин, которые способны вызвать тяжелый гастроэнтерит. Оно произрастает на западе США, имеет красные стебли и ножки, а темно-бордовые ягоды собраны по 20-30 штук в грозди. Обычно растение используют в салатах, и отравление не развивается, если листья предварительно дважды прокипятить, а воду после первой термической обработки слить, поскольку в ней содержатся токсины. Однако если ядовитое начало не удалено в чае или вине, приготовленных с фитолаккой, то у человека появляются рвота и пенистый стул. Симптоматика иногда прогрессирует до тяжелого обезвоживания и гиповолемии.

В растении имеется митогенный белок, который не только попадает внутрь, но и проникает через поврежденную кожу. В мазке периферической крови в результате его действия выявляется плазмацитоз, который сохраняется до двух недель, иногда наблюдаются эозинофилия и тромбоцитопения. Диагноз отравления подтверждается также алым окрашиванием кожи ладоней, если человек брал ягоды. Лечение поддерживающее. Показано назначение активированного угля внутрь и введение жидкости.

19. У ребенка развилась рвота и гипогликемия после того, как он съел фрукт, привезенный с Ямайки. Какой токсин стал причиной заболевания?

Гипоглицин А, содержащийся в незрелых плодах блигии вкусной (акка, *Blighia sapida*) и являющийся сильным гипогликемическим средством. В незрелых, поврежденных или испорченных плодах приблизительно в 100 раз больше гипоглицина А, чем в зрелых фруктах. При попадании внутрь токсин тормозит ß-окисление жирных

кислот, что приводит к микростеатозу печени, гипераммониемии, метаболическому ацидозу и гипогликемии.

Родина блигии — Западная Африка, но дерево произрастает также на Карибских островах и во Флориде. Плоды акки жители Ямайки включают в свой рацион, а состояние, которое развивается при отравлении, называют «ямайской рвотной болезнью» («Jamaican vomiting sickness»). Смертельные интоксикации наблюдаются чаще у детей, чем у взрослых. В 1998 г. в Западной Африке произошла вспышка энцефалопатии, от которой умерло 29 детей в возрасте от двух до шести лет. Предполагается, что ее причиной стало кормление детей неспелыми плодами блигии вкусной.

Токсические эффекты проявляются тошнотой, рвотой и тяжелой гипогликемией. Могут также развиться гипотония, судороги и кома. Лечение состоит во введении активированного угля внутрь, глюкозы и жидкостей внутривенно, устранении судорог с помощью бензодиазепинов и барбитуратов. Положительное действие на течение отравления оказывает карнитин.

20. Что такое кат?

Кат (*Catha edulis)* — это растение, широко используемое населением Западной Африки и юго-запада Аравийского полуострова для достижения состояния возбуждения. В последние годы его стали поставлять в США и Европу. Активным началом ката является катинон — сильнодействующее амфетаминоподобное соединение, содержащееся в наибольшей концентрации в свежих молодых листьях. При их жевании развиваются эйфория и возбуждение, при употреблении в больших количествах могут наблюдаться неконтролируемое возбуждение и психоз. Эффект сохраняется в течение 3 ч, а затем наступает депрессивное состояние. Зависимость при употреблении ката преимущественно психологическая, хотя если это происходило длительно, то не исключено возникновение слабовыраженных признаков синдрома отмены.

21. Как проявляется токсичность бетеля?

Орех бетеля *(Areca catechu)* потребляют в мире около 600 млн человек, и это составная часть традиционной культуры народов Дальневосточной Азии, Восточной Африки, Индии и южных островов Тихого океана. В орехе содержится никотиноподобное соединение, обладающее аддиктивным действием. Холинергические эффекты отмечаются в основном у людей, впервые жующих бетель, или при передозировках. Токсин ареколин стимулирует как никотиновые, так и мускариновые рецепторы. При отравлении развиваются тошнота, рвота, выраженная саливация и потоотделение, бронхоспазм, бронхорея, сердечные аритмии (в том числе бради- или тахикардия), гипертензия, галлюцинации, судороги, паралич и кома. Отличить пользователей этого наркотика легко по темно-красному цвету слизистой оболочки рта, красной слюне и темным зубам.

22. Некоторые растения считают ядовитыми, хотя их токсичность очень низкая.

Речь идет о пойнзеции *(Euphorbia pulcherrima)* и остролисте — растениях, которые используют для украшения на Рождество. Первое менее всего можно отнести к опасным, поскольку единственный случай отравления им описан в 1919 г. При поедании растения патологической симптоматики практически не возникает, хотя не исключено развитие умеренных признаков раздражения ЖКТ. Употребление ярко-красных ягод остролиста (виды *Ilex)* также обходится, как правило, без неприятных последствий, кроме, разве что, вероятности раздражения кишечника.

23. В Рождественские праздники из этого плода делают напиток, который популярен в местах заключения (речь идет о США), поскольку обладает галлюциногенным эффектом. Вы можете его назвать?

Мускатный орех, плод дерева *Myristica fragrans.*

24. Первые американские колонисты называли плод этого растения «яблоком любви», но не ели его, думая, что он ядовит. Назовите это растение.

Томат, *Lycopersicon esculentum.*

Литература

Chapel T. A., Chapel J. Toxicodendron dermatitis. In: Tintinalli J. E. et al. (eds). Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp. 1111-1112.

Furbee B., Wermuth M. Life-threatening plant poisoning//Crit. Care Clin., 1997; 13: 849-887.

Graeme D. A., Braitberg G., Kunkel D. B. et al. Toxic plant indestions. In: Auerbach P. S. (ed.). Wilderness Medicine, 4th ed. St. Louis, Mosby, 2000.

Kalix P. *Catha edulis,* **a plant that has amphetamine effects//Pharm. World Sei., 1996; 18: 69-73.**

Krenzelok E. P., Jacobsen T. D. Plant exposures. A national profile of the most common plant genera//Vet. Hum. Toxicol., 1997; 39: 248-249.

Litovitz T. L., Klein-Schwartz W., Dyer K. S. et al. 1998 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System//Am. J. Emerg. Med., 1999; 17: 435-487.

Meda H. A., Diallo B., Buchet J. P. et al. Epidemic of fatal encephalopathy in preschool children in Burkina Faso and consumption of unripe akee (Blighia sapida) Fruit// Lanset, 1999; 353: 536-540.

Mrvos R., Dean B. S., Krenzelok E. P. Philodendron/dieffenbachia ingestions. Are they a problem?//J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1991; 29: 485-491.

Nelson B. S., Heischober B. H. Betel nut. A common drug used by naturalized citizens from India, Far East Asia, and the South Pacific Islands//Ann. Emerg. Med., 1999; 34: 238-243.

Shih R. D., Goldfrank L. R. Plants. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998, pp. 1243-1255.

XIV. ОТРАВЛЕНИЯ ЯДАМИ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ГЛАВА 60. ЗМЕИ И ДРУГИЕ РЕПТИЛИИ

Marianne Ingels, M. D. [1]

1. Насколько часто в мире люди страдают от укусов змей?

В Северной Америке укусы змеями не представляют серьезной угрозы для здоровья населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), из 10 тыс. человек, которые подверглись укусам змей в США и Канаде, погибают 15 человек. В среднем, по сообщению Американской ассоциации центров по лечению отравлений (ААЦЛО), в США ежегодно регистрируется один случай смерти от змеиного яда. Но мировая статистика более печальна. По подсчетам ВОЗ, на Земле ежегодно подвергаются укусам змей 5,4 млн человек, у более чем 2,5 млн развивается симптоматика отравления и свыше 125 тыс. человек погибают. Первенство по смертельным исходам занимает Азия (100 тыс.), затем следуют Африка (20 тыс.), Центральная и Южная Америка (5 тыс.).

2. Назовите основные семейства ядовитых змей.

Ответ не так прост, как может показаться. Классификация семейств и подвидов змей постоянно уточняется и изменяется. Так, считалось, что кроталиды и морские змеи — это отдельные семейства, однако, согласно современным представлениям, их относят, соответственно, к семействам *Viperidae* (гадюковые) и *Elapidae* (аспидовые). Так называемых земляных гадюк раньше причисляли к гадюковым, сейчас выделили в самостоятельное семейство. С учетом вышеизложенного, существуют следующие семейства ядовитых змей:

Atractaspididae (шпильковые змеи, земляные гадюки) — маленькие змеи, обитающие в Африке и в некоторых районах Ближнего Востока! Имеют большие верхнечелюстные клыки, используемые одновременно для укуса и укола в заднем направлении. Укус редко бывает смертельным.

Colubridae (ужи) — обширное и плохо структурированное семейство, многие представители которого или не ядовиты, или их аппарат для введения яда слишком мал для того, чтобы после укуса развилось тяжелое отравление у человека. Они обитают везде, кроме Арктики, Антарктики, Южной Австралии и некоторых островов. К данному семейству относится большинство неядовитых змей в США. По меньшей мере 50 видов способны вызвать отравления, сопровождающиеся умеренной симптоматикой, но случались и смертельные исходы. К наиболее опасным относятся африканский бумсланг (*Dispholidus typus*), серая древесная змея (*Thelotomis kirlandii)*, японская зеленая змейка (*Rhabdophis trigrinus)* и *R. subminiatus.* Змеи семейства *Colubridae*, обитающие в Африке, самые ядовитые.

Elapidae (аспиды) — змеи, обладающие короткими клыками, расположенными на переднем конце верхней челюсти. Главная особенность яда — способность оказывать нейротоксическое действие. К этому семейству принадлежат коралловые змеи (виды *Micrurus* и *Micruroides*), обнаруживаемые в Северной и Южной Америке, африканские и азиатские кобры (виды *Naja, Ophiophagus, Hemachatys, Boulengerina, Pseudohaje*), азиатские крайты (виды *Bungarus).* Кроме того, семейство включает почти всех ядовитых змей Австралии — тайпана *(Oxyuranus scutellatus),* шипохвоста австралийского *(Acanthophis),* тигровую змею (виды *Notechis),* коричневую змею (*Pseudunaja*), краснобрюхую черную змею *(Pseudechis porphyriacus)* и королевскую коричневую змею *(P. Australis).*

Hydrophiidae (морские змеи) очень близки к австралийским обитающим на суше представителям семейства *Elapidae. Hydrophiidae* живут преимущественно в прибрежных водах Австралии и Юго-Восточной Азии. Исключение составляет пелагическая морская змея, которая обитает также в восточной части Тихого океана, от Калифорнийского полуострова до Эквадора. Таксономия данного семейства совершенствуется, хотя его относят пока к *Elapidae.*

Viperidae (гадюки). Представители этого семейства имеют высокоспециализированные крупные клыки, полые или с глубоким желобом. Клыки подвижны и соединены с относительно небольшой верхней челюстью. Яд змей семейства *Viperidae* вызывает некроз тканей и гематологические расстройства (гемолиз).

Подсемейство *Viperinae* (гадюки Старого Света), очень ядовитые представители которого обитают в Африке, Азии и Европе, включает следующие виды:

- Азия: гадюка Расселла (*Vipern russelli)*
- Ближний и Средний Восток: ливанская (У. *labetina)* и палестинская *(V. palaestinae)* гадюки
- Африка, Азия и Средний Восток: виды *Echis*
- Северная Африка и Средний Восток: пустынная рогатая гадюка (виды *Cerastes)*
- Африка: *Bitis arietans* и габонская гадюка *(B. gabonica)*
- Европа: европейская гадюка *(V. berus)*

К подсемейству *Crotalinae* (ямкоголовые гадюки) относятся гремучие змеи (виды *Crotalis* и *Sistrurus),* виды *Agkistrodon* (мокасиновая змея, водяной щитомордник и другие виды, обитающие в Америке и Азии), виды *Bothrops* (ямкоголовая гадюка и другие змеи Мексики, Центральной и Южной Америки), виды *Trimeresurus* (Азия).

3. Какие ядовитые змеи обитают на территории США?

Эндемичные ядовитые змеи, от укуса которых у человека может развиться серьезное отравление,— ямкоголовые и коралловые. К ямкоголовым относятся гремучие (виды *Crotalus),* карликовые гремучие змеи (виды *Sistrurus*), водяной щитомордник, или водяная мокасиновая *(Agkistrodon piscivorus*), и мокасиновая *(A. contortix).* Обычно последствия от укусов гремучих змей более тяжелые, чем от укусов мокасиновых. Местные виды коралловых змей включают в себя восточную коралловую *(Micrurus fulvius filvius),* техасскую коралловую *(M. fulvius teuere)* змей и аризонского аспида *(Micruroides euryxanthus*), который меньше других (не длиннее 50 см). Последний вид не столь ядовит — сообщений о смертельных отравлениях не зарегистрировано. В США большинство интоксикаций происходят от укусов гремучими змеями, на коралловых змей приходится только 0,2 %.

4. В каких штатах нет ядовитых змей?

Ядовитых змей нет на Аляске, Гавайях и в Мэйне. Однако североамериканские и экзотические ядовитые змеи есть в зоопарках, частных террариумах. Кроме того, в прибрежных водах Гавайских островов иногда встречаются пелагические морские змеи, но они не считаются эндемичными.

5. Кто и когда наиболее часто страдает от укусов змей?

Весной и летом. Приблизительно 90 % всех змеиных укусов регистрируется с апреля по октябрь. Половина жертв — люди в возрасте от 18 до 28 лет, причем соотношение между мужчинами и женщинами равно 9 : 1 . Основная локализация укусов — конечности (80 % — пальцы и кисти, 15 % — стопа и лодыжка).

6. Что такое «неоправданный укус»?

Это укус, происходящий тогда, когда жертва преднамеренно берет змею в руки. По меньшей мере 40 % змеиных укусов — именно такие, преимущественно в кисти. Описано несколько случаев, когда люди были укушены в область лица, пытаясь поцеловать недавно родившуюся гремучую змею. Не удивительно, что опьянение нередко предваряет «неоправданный укус».

7. Дайте определение «сухому укусу».

Это укус змеи, при котором не происходит введение яда в тело жертвы. «Сухой укус» отмечается в 25 % случаев при нападении гремучей змеи и в 60 % — коралловой. Если в течение 8 ч после укуса гремучей змеи не наблюдается местных признаков интоксикации (геморрагия, появление пузырей, отек, симптомы поражения нервной системы), то его считают «сухим». Но это правило применимо только в отношении ямкоголовых, поскольку яд коралловых змей может начать действовать и через 13 ч после попадания в организм, правда, серьезных повреждений тканей и гематологических расстройств уже не развивается.

8. Каковы внешние признаки змей семейства ямкоголовых?

- Треугольная голова
- Вертикальные, эллиптической формы зрачки
- Термочувствительные ямки, расположенные между глазами и ноздрями
- Один ряд брюшных чешуек, идущий до анальной пластинки
- Погремушка на хвосте (только у гремучих змей)

9. Есть ли гремучие змеи без погремушки?

Да, гремучая змея, обитающая на острове Св. Каталины *(Crotalus catalinensis)*, имеет рудиментарную погремушку. Данный вид можно найти только на этом острове, расположенном в Калифорнийском заливе.

10. Каким популярным туристическим местом ограничен ареал существования гремучий змеи *Crotalis viridis abyssns*?

Большим Каньоном.

11. Какой ноте соответствует звук, издаваемый погремушкой змеи?

Между до и до-диез (128-135 колебаний в 1 с).

12. Всегда ли гремучие змеи издают специфический звук перед укусом?

Нет, змеи кусают без предупреждения. Еще одно заблуждение состоит в том, что змея должна свернуться в кольцо перед броском. В действительности змеи наносят

удар из любого положения. Обычно змея перемещается со скоростью всего 5 км/ч, но в момент броска скорость достигает почти 2,5 м/с. Протяженность броска равна примерно половине длины тела змеи, но может быть и больше, особенно когда змея движется вниз по холму.

13. Правда ли, что детеныши гремучих змей более ядовиты, чем взрослые особи, поскольку они не способны регулировать количество вводимого яда?

Точных данных нет, хотя суждений и слухов на сей счет предостаточно. Достоверно известно одно: укус детенышей гремучих змей может стать причиной тяжелого и даже смертельного отравления. Чаще всего страдают от таких поражений дети. Степень интоксикации определяется не размером змеи, а выраженностью клинических проявлений.

14. Опишите признаки и симптомы поражения ядом ямкоголовых.

Общие проявления. У пострадавшего наблюдаются возбуждение, тошнота, рвота, ощущение металлического привкуса во рту.

Сердечно-сосудистые симптомы. Может развиться гипотензия, обычно вследствие снижения О ЦК. Гипотензия усугубляется коагулопатией и высвобождением вазоактивных аминов.

***Местные признаки поражения*, которые отмечаются в зоне укуса:**

- *Следы от клыков.* Они не всегда имеют конфигурацию двух точечных ранок, иногда обнаруживаются один прокол кожи и даже царапины. А след от укуса детеныша змеи подчас не удается найти. Обычно видно небольшое количество крови в месте укуса, даже при отсутствии системной коагулопатии. Следы от клыков — признак укуса, но не обязательно отравления.
- *Побледнение, отечность и боль.* При тяжелой интоксикации формируется кровоподтек за счет кровоизлияния в окружающие ткани. Но этого недостаточно для развития у пострадавших анемии. Исключение составляют маленькие дети, у которых внесосудистый объем крови пропорционально больше, нежели у взрослых. Отечность с кровоподтеками или без таковых распространяется от места укуса на окружающие ткани в течение нескольких часов и может переходить с конечностей на тело. Укусы в область лица наиболее опасны, поскольку способны привести к обструкции дыхательных путей.
- *Местная деструкция тканей.* В яде гремучих змей содержится много ферментов (протеазы, гуалуронидаза, фосфолипаза A_2, L-аминоксидаза и др.), которые способствуют перевариванию заглоченного мелкого животного, а у человека вызывают тяжелую деструкцию тканей в месте укуса. Иногда происходит некроз кончиков пальцев, что требует кожной пластики.

Нейротоксические эффекты при укусах ямкоголовых змей выражены слабо. Однако поражение ядом гремучих змей, обитающих в Калифорнии, штатах Юта и Аризона, чревато развитием паралича дыхания даже при отсутствии значительных местных или гематологических расстройств. Умеренные нейротоксические эффекты описаны при укусе некоторыми другими видами гремучих змей, например южнотихоокеанской. У людей возникают мышечные подергивания, преимущественно мускулатуры лица. Антидот к яду ямкоголовых плохо купирует нейротоксическое действие.

Гематологические нарушения. Как правило, развиваются тромбоцитопения, гипофибриногенемия и увеличивается время коагуляции. Наблюдается картина, схожая с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, но истинный ДВС-синдром возникает редко.

15. Расскажите о ДВС-подобном синдроме при укусе ямкоголовыми змеями.

При нормальном процессе свертывания крови тромбин высвобождает из фибриногена фибринопептиды А и В, которые образуют мономеры фибрина, соединяющиеся в цепи. Кроме того, тромбин активирует фактор XIII, стабилизирующий фибриновый сгусток. Яд ямкоголовых содержит подобный тромбину фермент, который не полностью высвобождает фибринопептиды А и В из фибриногена и не активирует фактор XIII. В результате действия яда уменьшается содержание в крови фибриногена с образованием неполноценного и легко лизируемого сгустка. Поэтому не происходит истинного тромбообразования с поглощением тромбоцитов, разрушением эритроцитов, обескровливанием тканей и сильным кровотечением. Считается, что механизм наблюдаемой у людей, подвергшихся укусам гремучих змей, тромбоцитопении иной — за счет секвестрации тромбоцитов в месте укуса.

16. Может ли после укуса гремучей змеи развиться истинный Д ВС-синдром?

Такое случается чрезвычайно редко и, вероятно, происходит вследствие быстрого всасывания большого количества яда, особенно при его попадании непосредственно в сосуд в момент укуса. Отравление считается очень тяжелым, если у пострадавшего развился истинный ДВС-синдром.

17. Как правильно оказывать помощь при укусах ямкоголовых змей?

На этот вопрос много разных ответов, но все сходятся во мнении, что:

- нужно успокоить пострадавшего и окружающих, попросить пораженного расслабиться
- необходимо иммобилизовать укушенную конечность
- важно как можно быстрее доставить пострадавшего в медицинское учреждение

18. Какие мероприятия первой помощи потенциально опасны, не эффективны и поэтому *не рекомендованы*?

Наложение давящей повязки или жгута нельзя применять при любых змеиных укусах. В противном случае развивается ишемия тканей и тяжесть повреждения, которое уже есть, возрастает. Ряд авторов считают целесообразным накладывать повязку, сдавливающую только лимфатические сосуды и поверхностные вены, причем она должна быть достаточно свободной, чтобы под нее можно было подсунуть два пальца. Эффективность данного мероприятия не известна, поэтому рекомендовать его к использованию нельзя.

Прикладывание льда. У пораженного иногда развивается в области укуса сильное обморожение.

Иссечение тканей в месте укуса.

Нанесение на зону поражения удара электрическим током.

Выполнение разреза в месте укуса. Этот прием не позволяет удалить яд, но чреват повреждением нервов, сосудов, сухожилий и других важных структур.

Отсасывание яда не эффективно, к тому же в рану может попасть флора из полости рта, что повышает риск возникновения инфекции.

19. Эффективны ли устройства для удаления яда, создающие отрицательное-положительное давление (вакуум-экстракторы)?

Коммерческие вакуум-экстракторы показали себя достаточно эффективными средствами для удаления яда из тканей экспериментальных животных, когда манипуляция выполнялась сразу же после укуса. Как их применение влияет на исход отравления у человека, не известно, однако вреда они не наносят, при условии, что при их использовании не замедляется доставка пострадавшего в больницу. Есть тем не менее сведения, что отрицательное давление, создаваемое в области укуса, увеличивает степень повреждения тканей.

20. Нужно ли определять вид змеи, чтобы назначить правильное лечение?

Нет. Разумеется, полезно знать, какая змея укусила человека, но это не обязательно, в частности в США, где количество видов ядовитых змей невелико. Заметим, что многие люди были укушены именно при попытке поймать или убить змею с целью ее идентификации и даже получили отравление от мертвой или почти мертвой змеи. Поэтому не стоит подвергать себя опасности.

21. Что делать человеку, который, находясь в одиночестве на природе, был укушен гремучей змеей?

Рекомендуется наложить шину из подручного материала на пораженную конечность и не спеша, с остановками для отдыха, двигаться к месту, где могут оказать помощь. При укусе в ногу надо использовать самодельный костыль или палку для опоры. Важно потреблять много жидкости, чтобы избежать развития гиповолемии из-за скопления биологических жидкостей в тканях (формирования третьего пространства).

22. Что делать, если пострадавший доставлен в больницу со жгутом на пораженной конечности[1]?

По мнению некоторых авторов, жгут должен оставаться на месте, пока больному не введут противоядие. Сообщалось о быстром ухудшении состояния пострадавших сразу же после снятия жгута. Однако такие случаи редки, и если кровоток дистальнее жгута отсутствует (для этого его и накладывают), то развивающаяся ишемия тканей — это реальный риск для здоровья. Жгут нужно удалить или, по крайней мере, заменить давящей повязкой. И одновременно ввести противоядие. Важно быть готовым к возможному ухудшению состояния больного после снятия жгута не только вследствие распространения по организму яда, но и из-за резкого поступления большого количества крови из ишемизированной конечности в общую циркуляцию. При обнаружении у пострадавшего признаков системного действия яда с явлениями нестабильности сердечно-сосудистой системы или очевидным ДВС-синдромом сначала вводят противоядие и только потом удаляют жгут.

23. Можно ли получить отравление, отсасывая яд гремучей змеи из ранки от укуса?

Вряд ли произойдет серьезное отравление, поскольку яд плохо всасывается из ЖКТ. Тем не.менее если человек это делает, то надо сплевывать слюну после отсасывания яда, а затем тщательно промыть рот.

[1] Многолетний опыт лечения укусов ядовитых змей показывает, что никакого положительного эффекта наложение жгутов на пораженную конечность не оказывает, а отрицательное его влияние очевидно — развитие большей интенсивности и площади отека и болевого синдрома. Лучше действует раннее введение поливалентной сыворотки, гормонов и гепарина.

24. Какие лабораторные исследования показаны пострадавшим от укусов гремучих змей?

Определение количества форменных элементов крови, включая подсчет тромбоцитов, оценка фибриногена, продуктов деградации фибрина, протромбинового времени, парциального тромбопластинового времени. Кроме того, делают мазок крови, выполняют анализ мочи и определяют активность креатинфосфокиназы.

25. Нужно ли делать анализы, если через 6-8 ч у пациента нет отечности в области укуса?

Нужно. У некоторых пациентов развиваются тяжелая гипофибриногенемия и тромбоцитопения на фоне очень слабой отечности. Сообщалось, что чаще это происходит при укусах детенышами гремучей змеи.

26. Когда назначают кожную пробу? Что она дает?

Кожная проба с лошадиной сывороткой крови выполняется в тех случаях, когда ясно, что больному нужно вводить противоядие. Эта проба может стать причиной развития анафилаксии и сенситизации пациента к лошадиной сыворотке. Ее результаты не позволяют предсказать реакцию больного на лечение противоядием: при отрицательной пробе иногда возникает анафилаксия, но пациент может спокойно перенести введение препарата «Антивенин» при положительной пробе. Обычно ее выполняют, следуя инструкции по применению противоядий.

27. Когда кожную пробу делать *нельзя*?

Если известно, что у больного аллергия на лошадиную сыворотку или его когда-то лечили противоядием на основе этой сыворотки. Кроме того, ее не выполняют людям, которым не будут вводить антивенин.

28. Можно ли все-таки вводить противоядие пациенту с положительным результатом кожной пробы?

Да, если отравление змеиным ядом угрожает его жизни. В этом случае лечение осуществляют в отделении интенсивной терапии под непосредственным врачебным контролем. Предварительно пациенту назначают антигистаминные и, возможно, стероидные препараты, капельно — адреналин (или держат его наготове). У таких пациентов антивенин вливают крайне медленно, а при малейших признаках анафилаксии введение прекращают и увеличивают скорость инфузии адреналина. Подбирая скорость вливания адреналина в соответствии с симптоматикой у больного, удается обычно ввести требуемую дозу противоядия.

29. Есть ли какие-нибудь особенности лечения беременных?

Данных, касающихся лечения беременных, укушенных гремучими змеями, очень мало. Есть сведения, что отравление змеиным ядом может неблагоприятно сказываться на плоде, но нужно учитывать риск развития анафилаксии при лечении антивенином как у матери, так и у ребенка. Большинство специалистов считают, что лечение данной категории пострадавших особенностей не имеет, но рекомендуют по возможности не применять адреналин, который снижает плацентарный кровоток. В качестве альтернативы используют эфедрин и тербуталин.

30. Есть ли детские дозировки антивенина?

Нет. Препарат связывает яд в организме человека, и этот процесс не зависит от размеров тела.

31. Как назначают антивенин?

Лечение проводят в отделении неотложной помощи или интенсивной терапии под тщательным наблюдением врача, имея наготове лекарства и оборудование для устранения анафилактической реакции. Препарат вливают внутривенно, используя содержимое **10** флаконов. Местно противоядие не назначают. **В** тяжелых случаях может потребоваться до **50** флаконов, поэтому всегда важно знать, сколько препарата есть в больнице.

32. Расскажите об осложнениях лечения антивенином.

В препарате содержится большое количество чужеродного белка, поэтому существует риск возникновения реакций гиперчувствительности. **В** ранние сроки — это анафилаксия, а в отдаленные (через 1-2 нед) — сывороточная болезнь, для которой характерны лихорадка, боли в суставах, уртикарная сыпь. Данное состояние поддается лечению стероидными и антигистаминными препаратами.

33. Когда целесообразно применять препараты крови для терапии отравления ядом гремучих змей?

Как правило, препараты крови не назначают. Такие проявления интоксикации, как тромбоцитопения, гипофибриногенемия и увеличенное время коагуляции, устраняются при введении противоядия. Но пациентам с активным кровотечением вливают препараты крови. У взрослых вероятность возникновения анемии при укусах змей мала, а вот детям, которые теряют значительную часть объема крови из-за ее секвестрации в мягких тканях, окружающих место укуса, может потребоваться гемотрансфузия.

34. Когда показано проведение фасциотомии?

Только при очевидном компартмент-синдроме, подтвержденном измерением давления в сформировавшемся компартменте. Истинный компартмент-синдром возникает при глубоком проникновении яда, но он наблюдается редко, поскольку укус не достигает фасции. Описаны случаи устранения данного состояния только с помощью противоядия.

35. Прописывать ли укушенному гремучей змеей антибиотики?

Некоторые специалисты советуют давать антибиотики для профилактики, так как клиническую картину интоксикации ядом гремучей змеи трудно отличить от инфекционного поражения тканей. Но есть мнения против использования антибиотиков, поскольку частота развития инфекции в таких ранах низка и считается, что яд сам обладает противомикробными свойствами. К группе риска по инфекционным осложнениям относятся пациенты, сделавшие разрез в месте укуса и отсасывавшие яд из раны. Если антибиотики не назначались, то при выписке врач должен объяснить пациенту правила гигиены раны, предупредить о необходимости обратиться за медицинской помощью при появлении признаков инфекции. Рекомендуется вводить столбнячный анатоксин.

36. Опишите внешние признаки коралловых змей.

Эти змеи относятся к элапидам, у них круглые зрачки, короткие и фиксированные клыки, двойной ряд подхвостовых чешуек. У обитающих в США змей черная мордочка и красные, черные, желтые или белые полоски на теле. Это пугливые существа,

кусающие в основном только для самообороны. При укусе они стараются жевать жертву, а не отпускать после впрыскивания яда. Из-за маленького рта им трудно укусить куда-нибудь кроме пальцев, межпальцевых перепонок или других кожных складок.

37. Везде ли применимо мнемоническое правило по идентификации коралловых змей?

«Red on yellow, kill a fellow. Red on black, venom lack» («Красное с желтым убивает, красное с черным не пугает». Можно придумать и другие варианты). Так описываются порядок и цвет поперечных полосок на коралловых змеях. Правило применимо в отношении эндемичных для США видов, но не тех, которые обитают южнее Мехико.

38. Опишите признаки и симптомы отравления ядом коралловых змей.

Первоначально никакой симптоматики не наблюдается, за исключением незначительного местного повреждения. Как правило, отек несильный, некроза нет, след от укуса обнаружить сложно. Затем у пораженного возникают мышечные подергивания и парестезии около или в области укуса, а в тяжелых случаях — вялый паралич и угнетение дыхания. Кроме того, могут появляться тошнота, рвота, головокружение, тремор, диплопия, повышенное потоотделение, миалгии, одышка, гиперсаливация и нарушения сознания. Смертельные исходы редки.

39. Как лечить пострадавших от укусов коралловых змей?

Пациенты нуждаются в длительном наблюдении, поскольку местные признаки отравления у них минимальны, а нейротоксические эффекты могут быть отсрочены. При укусах западной или техасской коралловой змеей сразу же надо вводить антивенин, даже при отсутствии симптоматики. Если лечение начинают поздно, отравление трудно устраняется или становится необратимым. Противоядие, так же как и антидот при укусах гремучих змей, содержит лошадиную сыворотку, поэтому может вызвать анафилаксию. При тяжелых отравлениях для поддержания дыхания иногда требуется интубация и искусственная вентиляция легких. Антидота к яду сонорансской коралловой змеи нет, но симптоматика интоксикации обычно умеренная.

40. Какова в США частота случаев укусов экзотическими змеями?

Таких змей нередко приобретают для частных коллекций. Ежегодно в США легально ввозят около 75 000 змей, из них 6800 — ядовитые. Чаще всего из ядовитых приобретают кобр *(Naja naja*), габонскую гадюку *(Bitis gabonica*), *Bitis arientans*, крайтов (виды рода *Bungarus*), европейских гадюк (виды рода *Vipern)*, европейских аспидов *(V. aspis)* и мамб (виды рода *Dendroaspis)*. От 4 до 13 % всех укусов ядовитых змей — поражения экзотическими видами, чаще всего кобрами.

41. Как лечить отравления ядом экзотических змей?

К счастью, укушенный коллекционер часто может показать и идентифицировать змею, которая так с ним обошлась. Но, к сожалению, нужное противоядие либо трудно достать, либо его просто не существует. Служащие зоопарков нередко приходят в больницу уже со специфическим средством, а у частных коллекционеров антидот есть не всегда. Помочь решить эту проблему могут региональные центры по лечению отравлений. Однако во многих случаях в распоряжении врача — только поддерживающее лечение.

42. Что такое компрессионная иммобилизация?

Это используемый в основном в Австралии способ замедления системного всасывания яда змей семейства *Elapidae*. Пораженную конечность полностью обматывают эластичным или креповым бинтом, так же плотно, как при растяжении связок. Затем конечность иммобилизируют шиной. Доказано, что данный метод эффективен при лечении укусов змеями, яд которых обладает нейротоксическим эффектом, но его не рекомендуют применять, если яд действует местно.

43. Как оказывать помощь человеку, атакованному плюющей коброй?

Самое главное — устранить раздражение глаз. Плюющие кобры (*Naja nigricollis*, *N. mossambica* и *Hemachatus*) обитают в Африке. Они способны попасть точно в глаз с расстояния до 3 м. При этом значительных системных эффектов не наблюдается, но может произойти ульцерация роговицы и развиться временная слепота. При укусах змеями данных видов возникает тяжелое местное некротическое повреждение тканей с кровотечением, но не наблюдается нейротоксического действия.

44. Много ли на Земле ядовитых ящериц?

Известны до настоящего времени всего две — ядозуб (*Heloderma suspectum)* и мексиканский ядозуб *(H. horridum*), обитающие только в Северной Америке. Оба вида живут преимущественно в пустынях и обнаруживаются в штатах Аризона, Калифорния, Невада, Нью-Мексико, Юта и в Мексике.

45. Каково лечение при укусах ядовитых ящериц?

Лечение поддерживающее, обязательна санитарная обработка раны. Противоядия нет. В опытах на животных установлено, что яд вызывает развитие гипотензии и остановку дыхания, но у человека такая симптоматика отравления отмечается крайне редко. Пациенты жалуются на сильную жгучую боль в месте укуса, которое отекает и становится синюшным. Некроза тканей практически никогда не наблюдается, но боль сохраняется в течение нескольких недель. Системные проявления интоксикации включают в себя слабость, головокружение и повышенное потоотделение. Для ядозуба характерно то, что он крепко вцепляется в свою жертву и его трудно удалить. Описывается даже применение с этой целью металлических прутьев и огня. Зубы ящерицы могут оставаться в тканях при укусе или ее снятии с человека, поэтому рану необходимо тщательно осмотреть и затем обработать для предотвращения развития вторичной инфекции. Если пострадавший не иммунизирован, то ему вводят столбнячный анатоксин.

Литература

Bush S. P., Hegewald K. G., Green S. M. et al. Effects of a negative pressure venom extraction device (Extractor) on local tissue injury after artificial rattlesnake envenomation in a porcine model [abstract]//Acad. Emerg. Med., 2000; 7: 495.

Chippaux J.-P. Snake-bites. Appraisal of the global situation//Bull. World Health Org., 1998; 76: 515-524.

Dunnihoo D. R., Rush B. M., Wise R. B. et al. Snake bite poisoning in pregnancy. A review of the literature//J. Reprod. Med., 1992; 37: 653-658.

Holstege C. P, Miller M. B., Wermuth M. et al. Crotalid snake envenomation//Crit. Care Clin., 1997; 13: 889-921.

Integrated Taxonomic Information System: www.itis.usda.gov/plantproj/itis/index.html.

Minton S. A., Norris R. L. Non-North American venomous reptile bites. In: Auerbach P. S. (ed). Wilderness Medicine. Management of Wilderness and Environmental Emergencies, 3rd ed. St. Louis, Mosby, 1995, pp. 710-730.

Roberts J. R., Otten E. J. Snakes and other reptiles. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appelton & Lange, 1998, pp. 1603-1619.

Steward R. M., Page C. P., Schwesinger W. H. et al. Antivenin and fasciotomy/debridement in the treatment of severe rattlesnake bite//Am. J. Surg., 1989; 158: 543-547.

Sullivan J. B., Wingert W. A., Norris R. L. North American venomous reptile bites. In: Auerbach P. S. (ed.). Wilderness Medicine. Management of Wilderness and Environmental Emergencies, 3rd ed. St. Louis, Mosby, 1995, pp. 680-709.

U. S. Department of the Navy. Poisonous Snakes of the World. New York, Dover Publications, 1991.

ГЛАВА 61. ИНТОКСИКАЦИИ ЯДОМ ЧЛЕНИСТОНОГИХ

Sean Patrick Nordt, Pharm. D, Richard F. Clark, M. D.

1. Кого относят к паукообразным?

Паукообразные — это члены класса *Amchnida* (тип Членистоногие), к которым относят пауков, скорпионов и клещей. Последние, хотя и являются переносчиками многих инфекционных заболеваний, очень редко представляют интерес для токсиколога.

2. Все ли пауки ядовиты?

Фактически все пауки ядовиты, поскольку яд им нужен, чтобы убить и переварить жертву. Но из 20 тыс. видов, обитающих в США, только несколько (*Latrodectus*, *Loxosceles)* опасны для человека. Главное отличие этой группы насекомых от других пауков состоит в том, что у них достаточно большие крючки хелицер, которыми они способны проколоть человеческую кожу.

3. Что такое латродектизм?

Это клинический синдром, развивающийся при укусах пауков рода *Latrodectus*. В США наиболее часто происходят поражения ядом «черной вдовы» (*L. mactans*), «красной вдовы» (*L. geometricus*) и «коричневой вдовы» (*L. variolus).* В каждом из 50 штатов обитает хоть один вид этих пауков.

4. Опишите клинические признаки и симптомы латродектизма.

В основном наблюдается неврологическая симптоматика, поскольку яд нейротоксичен. Пострадавший обычно чувствует укус и описывает его как «точечный прокол», что свидетельствует в большинстве случаев об укусе «черной вдовы». Первоначально отмечается только боль в зоне следов от клыков паука. Затем могут появиться

округлая эритема с неровными границами (бледная в центре) и усиленное местное потоотделение. Общая симптоматика развивается в течение 30 мин, хотя иногда это происходит через несколько часов. Отсутствие общей неврологической симптоматики свидетельствует или об умеренном отравлении, или о том, что яд не попал в организм человека. Боль при укусе «черной вдовы» может быть очень сильной, что не соответствует подчас результатам физикального обследования. Пострадавший порой возбужден и беспокоен, корчится при осмотре.

Характерные признаки латродектизма — мышечные спазмы и напряженность, часто с вовлечением мускулатуры передней брюшной стенки. Иногда это становится причиной ошибочной диагностики перитонита и, как следствие, выполнения ненужной лапароскопии. Поскольку интенсивность боли периодически снижается, то может создаваться впечатление, что пациенту становится легче и он не нуждается во введении анальгетиков, тогда как интоксикация продолжается. Она протекает волнообразно: симптоматика то усиливается, то ослабевает, что в какой-то мере дало основание считать целесообразным использование для лечения препаратов кальция и миорелаксантов. Хотя надежных доказательств эффективности данных препаратов нет.

При латродектизме повышается активность вегетативной нервной системы, что проявляется усилением потоотделения, тошнотой, диареей, тахикардией и гипертензией. При отсутствии лечения максимальная выраженность симптомов наблюдается примерно через 12 ч после укуса, а продолжительность интоксикации достигает 48-72 ч.

5. Опасны ли для человека самцы «черной вдовы»?

Ядовиты и самцы, и самки. Но только самки, будучи больших размеров, способны прокусить кожу и ввести такое количество яда, которого достаточно для того, чтобы у человека развилось отравление. Тяжесть интоксикации зависит от многих факторов: количества попавшего в организм яда, локализации и числа укусов (при поражении обильно васкуляризированных частей тела, например половых органов мужчины, отравление будет очень тяжелое), возраста и размеров тела жертвы, состояния здоровья человека и наличия у него хронических заболеваний.

6. Как выглядит паук «черная вдова»?

Неполовозрелые самцы и самки имеют светло-коричневую окраску. Самки вырастают до больших размеров (8-10 мм), становятся блестяще-черного цвета с красным пятном в форме песочных часов на брюшке. Пятно есть не всегда, и его наличие или отсутствие не влияет на способность паука вызвать отравление. К тому же пятно расположено на вентральной поверхности, и его можно просто не обнаружить при взгляде на паука сверху.

7. Существуют ли не ядовитые пауки, похожие на «черную вдову»?

У пауков вида *Phidippus* (прыгающий паук) на дорсальной поверхности брюшка имеются красные пятна. В отличие от «черной вдовы», которая миролюбива, эти пауки могут быть агрессивны. К счастью, они не способны ввести свой нейротоксичный яд в организм человека, но в месте укуса развивается болезненность.

8. Назовите места обитания «черной вдовы».

«Черная вдова» — существо ночное, предпочитающее жить в дуплах деревьев, расщелинах, в местах, где ее мало беспокоят — гаражах, амбарах, каменных изгородях.

Нередко эти пауки обживают портативные химические туалеты и наружные туалеты, в результате чего мужчины получают укусы в мошонку и ягодицы, у женщин страдают только ягодицы.

Паутина у «черной вдовы» крепкая, но не клейкая, поэтому насекомое быстро убегает по ней в укромное место, прежде чем жертва опомнится после укуса.

9. Каков механизм действия яда «черной вдовы»?

У представителей семейства *Latrodectus* яд обладает самым сильным (из известных ядов) нейротоксическим действием. Он связывается с мембранами нервных клеток с образованием ионных каналов, по которым внутрь клетки поступают ионы кальция. Кроме того, под влиянием токсина усиливается спонтанное высвобождение ГАМК, норадреналина и ацетилхолина за счет облегчения экзоцитоза синаптических везикул.

10. Существует ли антидот к яду «черной вдовы»?

Да. Антидот приготавливается на основе яда *L. mactans.* Это лошадиный иммуноглобулин (IgG). Клиническая эффективность препарата сомнению не подлежит, в отличие от показаний к его назначению. Отравление ядом «черной вдовы» чрезвычайно болезненно протекает, но редко угрожает жизни человека. Антидот может стать причиной развития анафилаксии, однако его следует приберечь для пострадавших, которые плохо реагируют на стандартную поддерживающую терапию или имеют тяжелое отравление, сопровождающееся одышкой, выраженной гипертензией, сердечными аритмиями. Обычную дозу — 2,5 мл (содержимое одного флакона) — разводят в 50 мл физиологического раствора и вливают внутривенно в течение 30 мин.

И. Расскажите о мероприятиях поддерживающей терапии при укусах «черной вдовы».

Рекомендуется введение миорелаксантов (метокарбамол). Выяснилось, однако, что бензодиазепины нередко более эффективны в устранении ригидности и спазмов мышц, чем метокарбамол. Кроме того, бензодиазепины способствуют снижению артериального давления и выраженности тахикардии и действуют как анксиолитики. Есть также рекомендации об использовании опиоидных анальгетиков (морфина сульфат), поскольку они в высоких дозах хорошо подавляют боль. При введении морфина необходимо следить за состоянием дыхания и сознания больного и иметь под рукой на случай передозировки налоксон.

12. В каких регионах США преимущественно обитает паук «бурый отшельник» (*Loxosceles reclusa*)?

На Среднем Западе и юге центральной части страны.

13. Можно ли укусы других пауков принять за укус «бурого отшельника»?

В момент укуса «бурым отшельником» боль не ощущается, в связи с чем отличить его укус от укуса других пауков практически невозможно. Вот почему многие повреждения кожи неизвестного происхождения относят подчас к укусам этого паука. В последние годы выяснилось, что такие же некротические нарушения наблюдаются при укусах еще двух пауков — *Agelenopsis aperta* («травяной паук») и *Tegenarea agrestis* («странствующий паук»), поэтому считается, что немалое число повреждений, кото-

рые ранее приписывали активности «бурого отшельника», нанесены «травяным и странствующим пауками».

Травяной паук обитает повсеместно на западе США, от Калифорнии до Техаса, и на севере, от Колорадо до Вайоминга. «Бурый отшельник» не живет в Южной Калифорнии, хотя другие виды *Loxosceles* там встречаются. Этого паука ни разу не поймали на северо-западном Тихоокеанском побережье, в отличие от «странствующего паука», которого сегодня считают причиной многочисленных некротических повреждений у людей в этом регионе.

В США обнаружены и другие виды *Loxosceles* — *L. deserta* (в западных пустынях), *L. arizonica* (в Аризоне) и *L. refescens* (на востоке страны). Эти пауки не столь ядовиты, как «бурый отшельник». Другой опасный вид, *L. laeta*, мигрировал из Южной Америки в район Лос-Анджелеса в конце 1960-х гг., однако сообщений о серьезных отравлениях при укусах этого паука не поступало.

14. Почему «бурого отшельника» иногда называют «скрипичным пауком»?

У него на дорсальной поверхности головогруди расположены метки, напоминающие очертания скрипки.

15. Каков состав яда «бурого отшельника»?

В яде содержится большое количество ферментов: сфингомиелиназа D, фосфолипаза, протеаза, эстераза, коллагеназа, гиалуронидаза, дерматонекротические факторы 33 и 37, которые ответственны за развитие классических некротических повреждений.

16. Расскажите о клинических проявлениях при укусе «бурого отшельника».

В типичных случаях у пострадавшего наблюдается повреждение кожи неизвестной этиологии. Причем диапазон нарушений весьма широк — от слабой боли в области ранки до тяжелого некроза на всю толщину кожи. Вскоре после укуса может возникнуть местная жгучая боль, которая сохраняется до 60 мин, при этом вокруг пораженного участка отмечается зуд. Иногда формируются маленький волдырь или везикула, которые при разрушении образуют пустулы. Центральный некроз различной глубины развивается в течение нескольких дней, он достигает 8-10 см в диаметре и может затрагивать подлежащие мышцы. Однако в большинстве случаев дефект незначительный или без некроза.

Системные эффекты также наблюдаются, причем тяжесть местного повреждения не обязательно соответствует их выраженности. К проявлениям общей токсичности относятся лихорадка, озноб, слабость, тошнота, рвота, гемолиз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, почечная недостаточность. Редко наступает смерть пострадавшего.

17. Каково лечение при укусах «бурого отшельника»?

Антидота к яду этого паука нет, так что методы лечения зависят от того, кто их применяет. Назначают глюкокортикоиды, гипербарическую оксигенацию, колхицин, дапсон, выполняют хирургическое иссечение раны с последующей кожной пластикой. Научных данных, подтверждающих эффективность этих методов, недостаточно, поскольку рандомизированных клинических контролируемых исследований не проводилось. В опытах на животных не выявлено преимуществ вышеназванных методов перед стандартной обработкой раны.

Яду «бурого отшельника» присуще избирательное повреждающее действие на эндотелий сосудов. В пораженных участках происходит адгезия нейтрофилов с их последующей секвестрацией и активацией. Известно, что дапсон усиливает миграцию нейтрофилов, но, как показали эксперименты на животных и клинические наблюдения, он не улучшает исход заболевания. Более того, дапсон обладает неблагоприятными свойствами — вызывает гемолиз, метгемоглобинемию, развитие реакций гиперчувствительности и агранулоцитоз.

18. Расскажите об *Atrax robustus.*

Это паук, плетущий паутину в форме трубки. Обитает исключительно на территории в радиусе 160 км вокруг Сиднея, Австралия. Агрессивное создание, поднимающееся на дыбы, когда к нему приближаются. Самцы *Atrax robustus* ядовитее самок. Яд обладает нейротоксическим действием, поскольку содержит атратоксин. Он усиливает высвобождение в синапсах ацетилхолина, а также адреналина и норадреналина. Клинические проявления интоксикации — мышечные подергивания, тахикардия, аритмия, гипертензия, холинергический криз и, редко, отек легких.

С 1927 г. зарегистрировано 13 случаев смерти от укусов этого паука, но после создания противоядия в 1984 г. — ни одного. Заметим, что в прошлом некоторое число смертельных исходов было обусловлено отсутствием какой бы то ни было медицинской помощи.

19. Опасен ли тарантул для человека?

Нет, несмотря на всеобщую уверенность. В XVII в. европейский паук-волк, тарантул *(Lycosa tarantula*), ошибочно обвинялся во многих случаях гибели людей только из-за своих впечатляющих размеров и устрашающей наружности. Танец тарантелла как раз и был призван отпугнуть этого внушительного вида паука. В настоящее время считается,, что истинными виновниками являлись пауки вида *Latrodectus.*

В Северной Америке обычный тарантул для человека опасности не представляет, хотя его укус может сопровождаться болью и развитием отека. В дополнение к укусу животное совершает защитный маневр, сбрасывая волоски со своего брюшка, которые, попадая в глаза или на кожу, вызывают боль и уртикарную сыпь.

20. Назовите наиболее ядовитого скорпиона, обитающего на территории США.

Это *Centruroides exilicauda*, ранее известный как *C. sculpturatus*, обитающий в Аризоне, но иногда обнаруживаемый в Техасе, Нью-Мексико, Неваде и в самых восточных районах Калифорнийской пустыни.

Случаи укусов менее ядовитыми видами скорпионов весьма нередки по всей территории США, их клинические проявления те же, что при укусах членистоногих, и требуют лечения только местной боли.

21. Как действует яд *C. sculpturatus*?

Он вызывает повторную активацию нейронов за счет связывания с натриевыми каналами клеточных мембран, приводя к их инактивации. Этот процесс сопровождается удлинением нейронального потенциала действия и спонтанной деполяризацией в синапсах симпатической и парасимпатической нервной системы.

22. Каковы клинические проявления при укусах скорпионами?

Они варьируются от незначительной местной болезненности до тяжелого нарушения функций черепных нервов. Обычно пострадавший жалуется на боль и парестезии

в месте проникновения яда. Парестезии могут усиливаться вплоть до периоральной потери чувствительности. Дисфункция скелетной мускулатуры проявляется двигательным возбуждением, беспокойными жестами и мышечными подергиваниями. При тяжелом отравлении развиваются птоз, нарушения зрения, непроизвольные сокращения мышц языка, невнятная речь, дисфагия и диспноэ. Иногда требуется проведение искусственной вентиляции легких, особенно если пациенты младше 6 лет. При укусах *C. exilicauda* судороги не возникают.

23. Что такое «тест давления»?

Часто обнаружить место укуса трудно, так как нет ни отека, ни кровоизлияния, ни покраснения. Надавливание пальцами на кожу вокруг предполагаемого места укуса позволяет установить его по усилению боли.

24. Есть ли в США антидот против яда скорпионов?

В коммерческую сеть антидот не поступает, но в Университете штата Аризона производят противоядие, получаемое из сыворотки крови коз. Стандартную дозу — 10 мл (содержимое одного флакона) — разбавляют в 50 мл 5 % раствора глюкозы или физиологического раствора и вливают в течение 30 мин внутривенно. Предварительно выполняют кожную пробу на чувствительность к сыворотке крови коз. Данное лечебное средство можно применять только в штате Аризона в соответствии с разрешением Отдела лекарственных препаратов штата Аризона по причине высокой частоты развития реакций гиперчувствительности и сывороточной болезни. Известно, что из 116 пациентов, получивших лечение антивенином к яду скорпионов, у четырех возникли немедленные реакции гиперчувствительности, а у 60 — сывороточная болезнь.

25. Каково лечение при укусах скорпионами, не относящимися к видам *Centruroides*?

Лечение преимущественно поддерживающее, для устранения боли местно назначают анальгетики (ацетаминофен, ибупрофен). В редких случаях на укусы неядовитых скорпионов развивается реакция гиперчувствительности.

26. Что такое клещевой паралич?

Это нисходящий вялый паралич, возникающий после укусов некоторыми видами клещей, обитающих на территории США, к которым относятся *Dermatocentor*, *Amblyomma* и *Ixodes*. Симптомы обусловлены действием токсина, высвобождающегося после укуса клещом, и включают в себя летаргию, мышечную слабость, нарушение координации движений, в некоторых случаях паралич дыхания. Лечение предусматривает обнаружение и удаление клеща, который может находиться в волосистой части головы или быть глубоко погруженным в кожу. Обычно симптоматика разрешается в течение нескольких часов после удаления клеща.

27. Какие клещи считаются переносчиками болезни Лайма?

Иксодовые клещи в некоторых регионах США содержат спирохеты, вызывающие болезнь Лайма. Заражение происходит, если клещ находился в коже человека не менее 48 ч. Симптомы заболевания — лихорадка, миалгии и сыпь. Профилактика антибиотиками не рекомендуется, но допустимо использование препаратов из группы макролидов, если лабораторно подтвержден диагноз.

28. Какие животные оказались самыми устойчивыми к действию радиации при проведении испытаний французской атомной бомбы в пустыне Сахара?

Скорпионы.

29. Все многоножки ядовиты, и у них есть специальный способ введения яда. Каков он?

Они не кусают, а выпускают яд через специальные когти на передних ножках.

Литература

Clark R. F., Wethern-Kestner S., Vance M. V. et al. Clinical presentation and treatment of black widow spider envenomation. A review of 163 cases//Ann. Emerg. Med., 1992; 21: 782-787.

Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998.

Klassen C. D. Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1996.

Lo Vecchio F., Welch S., Klemmens J. et al. Incidence of immediate and delayed hypersensitivity to *Centruroides* **antivenin//Ann. Emerg. Med., 1999; 34: 615-619.**

Miller T. A. Latrodectism. Bite of the black widow spider//Am. Fam. Physician, 1992; 45: 181-187.

Vetter R. S. Envenomation by a spider, *Agelenopsis aperta* **(family: Agelenidae) previously considered harmless//Ann. Emerg. Med., 1998; 32: 739-741.**

Wright S. W., Wrenn K. D., Murray L. et al. Clinical presentation and outcome of brown recluse spider bite//Ann. Emerg. Med., 1997; 30: 28-32.

ГЛАВА 62. ОТРАВЛЕНИЯ ЯДАМИ МОРСКИХ ЖИВОТНЫХ

Cyrus Rangan, M. D.

1. Что такое губка?

Это многоклеточное животное, которое до середины XVII в. считали растением. Оно может ранить свою жертву многочисленными спикулами (скелетными иглами), состоящими из кремния и углекислого кальция. При контакте практически сразу же развивается дерматит, напоминающий таковой от сумаха укореняющегося. Иногда появляются жжение и эритема. Главный компонент яда губок — кринотоксин — способен вызвать системные нарушения в виде мультиформной эритемы и анафилактоидных реакций, что особенно характерно для *Fubula nolitangere*. Для удаления игл используют липкую ленту, а если кожу предварительно обработать раствором уксусной кислоты, то этот процесс ускоряется.

2. Что такое «болезнь ныряльщика»?

Это заболевание собирателей губок. В действительности оно вызвано морскими анемонами, растущими на поверхности губок. Впервые выявлено у французских ловцов губок, которые на ощупь искали их на морском дне. Ловцы должны были

очистить губку и поместить ее в сетку, привязанную веревкой к их шее. Поскольку они ныряли обнаженными, то вероятность поражения иглами была очень высока.

3. Как произносится слово «*Cnidaria*»?

Если спросите десять токсикологов, то получите десять разных ответов, а гидробиолог скажет правильно — книдария.

4. Важнее поинтересоваться: а что это такое?

Это тип животных, известных как кишечнополостные (*Coelenterata*). Его образуют классы *Hydrozoa* (например, португальский кораблик), *Scyphozoa* (большинство других медуз) и *Anthozoa* (морские анемоны и кораллы). Общая черта животных представителей этих классов заключается в наличии бесчисленных маленьких снарядов — книдобластов.

5. Назовите самое ядовитое морское животное.

В большинстве случаев контакт с морскими животными не грозит смертельным исходом. Однако укол наводящей ужас *медузы-коробки*, или австралийской морской осы (*Chironex flecken*), вызывает немедленное образование волдырей и пузырей, развитие гипотензии, паралича дыхания, остановку кровообращения и через несколько минут гибель пострадавшего. Смертность от ужалений этой медузой достигает 15-20 %. У медузы-коробки хороший камуфляж, она почти прозрачна и имеет светло-голубую окраску. Щупальца иногда достигают нескольких метров в длину. Если повезет, то жертву удается спасти противоядием, получаемым из овечьей сыворотки, которое выпускают в Австралии. Каждые 2 ч в течение 5 мин вводят по одной ампуле препарата до того момента, пока симптоматика поражения перестанет нарастать. Недавно появилось другое средство, под названием «Стингоуз» (*Stingose*). Эта применяемая местно рецептура содержит сульфат алюминия и поверхностно-активное вещество. Однако еще не ясно, насколько этот препарат эффективен.

6. Смертельны ли контакты с другими медузами?

Сообщалось о нескольких случаях смерти, обусловленных контактом с западноиндийской морской осой (*Chiropsalmus quadrigatus)*, которая очень напоминает австралийскую. Поражения ядом более распространенных медуз — медузы-луны *{Aurelia aurita*), стреляющего гидроида *(Aglaophenia cupressina)* и морской крапивы (*Chrysaira quinquecirrha)* — не смертельны, но чрезвычайно болезненны.

7. Что можно сказать о медузе «португальский кораблик»?

При контакте с этой медузой (*Physalia physalis)* развивается тяжелое отравление. Укол ее сопровождается сильнейшей болью, а яд способен вызвать паралич дыхания и смерть, если своевременно не оказать помощь. «Португальский кораблик» можно обнаружить у берегов Флориды между июлем и сентябрем. Диаметр колокола достигает 30 см, а щупалец, полностью покрытых книдобластами,— 3 м.

8. Как работают книдобласты?

Многочисленные книдобласты покрывают всю поверхность щупалец медуз, огненного коралла и пальцеобразных выростов морских анемон. На наружной стороне книдобласта находится книдоциль — напоминающий штык пусковой механизм. Внутри большой вакуоли каждого книдобласта содержится нематоцист, который представляет собой плотно свернутую нить с острым шипом на конце, погруженным в вязкий яд. Открытие

книдобласта стимулируется механическим воздействием и изменением pH окружающей среды (электрохимический стимул), в результате чего в кожу человека впиваются тысячи нематоцистов. Пружинный механизм позволяет выбрасывать нить с огромной скоростью, а шип на ее конце протыкает кожу и обеспечивает попадание яда в организм жертвы. Примечательно, что если в окружающей среде нет ионов хлора, то нематоцисты выталкиваются из книдобласта, но нить из них не выбрасывается.

9. Расскажите о симптоматике поражения.

Незамедлительно отмечаются четыре симптома: боль, парестезия, паралич и зудящая сыпь. У пострадавшего будет иметь место хотя бы один из этих признаков, иногда все. Точный механизм возникновения боли не совсем ясен. Ранее считалось, что она вызвана прямым действием серотонина (СТ) на болевые рецепторы кожи, поскольку содержание серотонина в щупальцах медуз большое. Однако в нематоцистах его концентрация низкая. Нейротоксические эффекты обусловлены действием двух веществ: тетраметиламмония (тетрамина) и ЛГ-метилбетаина (гомарина), которые обладают курареподобными свойствами. Сыпь обусловлена попаданием на кожу соединений, высвобождающих гистамин. В редких случаях наблюдаются системные проявления действия яда — анафилактоидные реакции, гипотензия и гемолиз. К отдаленным последствиям интоксикации относятся образование келоидного рубца, парестезии и периферический неврит.

10. Что такое «следы щупалец»?

Это характерные следы воспаления, остающиеся в местах контакта со щупальцами медузы.

11. Что такое синдром ируканди?

Ируканди — так называлось племя австралийских аборигенов, обитавших на побережье Кайрнс, провинции Квинленд. Прилегающие воды богаты медузой *Canikia bamesi*. Д-р Гуго Флеккер (Hugo Flecker), в честь которого назван вид *Chironex flecken*, австралийский радиолог, увлеченный естественными науками и особенно морской биологией, описал симптоматику, возникающую при несильном ужалении медузой, после которого формируется местная эритема. Первично слабая боль начинает нарастать в течение первого часа, появляются боль в спине, головная боль и артралгия. Им сопутствуют тошнота, иногда рвота. Затем развиваются профузная потливость, беспокойство, пирексия, тахикардия, кашель и кровохарканье, не исключены кровавый стул и затруднения при дыхании. Состояние пострадавшего нормализуется постепенно в течение 1-2 дней. Известно, что при контакте со многими видами медуз *может* наблюдаться такая симптоматика, но обычно она не столь тяжелая.

12. Опасны ли отдельно плавающие щупальца медуз?

Они так же опасны, как и щупальца, отходящие от тела медузы. Известно, что некоторые виды, имеющие длинные щупальца, постоянно их теряют (например, «португальский кораблик»). Но в щупальцах сохраняются тысячи функционально активных нематоцистов. Мертвые медузы могут ужалить так же, как и живые. Оторванные щупальца нередко оседают на водорослях и других обитателях моря.

13. Можно ли получить ожог от личинок медуз?

Да. Личинки некоторых медуз *(Linuche unguiculatä)* способны вызвать атопический дерматит, особенно если они осели на очках (маске) для плавания или поясе ныряль-

щика. Иногда их называют морскими вшами. Возникающее поражение хорошо поддается лечению кортикостероидами (местно) и антигистаминными препаратами.

14. Что надо *обязательно делать* при ожогах медузами?

Промывать пораженный участок не менее 30 мин соленой водой или 5 % раствором уксусной кислоты (уксусом) для инактивации нематоцист. Папаин (его используют для смягчения мяса) также инактивирует нематоцисты.

Надев одна на одну две хирургические перчатки или взяв пинцет, удалить остатки щупалец. Помните, что одну перчатку нить нематоциста может проткнуть.

Продолжать лечить рану (об этом часто забывают).

15. Чего *нельзя делать* при ожогах медузами?

- Тереть и скрести пораженное место. Интактные нематоцисты могут «выстрелить».
- Промывать пораженный участок пресной водой. В гипотоническом растворе нематоцисты «стреляют».
- Использовать изопропиловый спирт, который не инактивирует нематоцисты и способен стимулировать их.
- Применять растворы кислот для обеззараживания, если ожог вызван американской сетчатой медузой, *Pelagia noctiluca* и *Cyanea capillata.* Нематоцисты этих видов действуют в кислой среде, поэтому рекомендуется промывание кожи раствором пищевой соды в течение 10 мин.

16. Что следует еще сказать?

Если сомневаетесь, что делать, то просто промойте обожженный участок большим количеством нейтрального физиологического раствора и дайте пострадавшему обезболивающее средство. Боль всегда сильнее, чем можно предположить, глядя на пораженное место!

17. Есть ли нематоцисты у других видов морских животных?

Тип *Echinodermata* включает в себя морских кораллов, ежей, звезд, огурцов, многие из которых обладают нематоцистами или их модификациями. От этих животных страдают аквалангисты, ныряльщики, а также любители погулять в зоне отлива. Особо отметим огненный коралл (*Millepora alcicomis*), который, строго говоря, не коралл, а кишечнополостное, как и «португальский кораблик». У него множество нематоцист, способных вызвать сильную жгучую боль и зудящую сыпь, сохраняющуюся несколько недель. При ожогах нужно обильно промыть пораженный участок морской водой или уксусом. При устойчивой сыпи иногда назначают кортикостероидные препараты системно.

18. Кто впервые описал токсические эффекты морских ежей?

Еще Гиппократ описал диарею, развивающуюся после употребления в пищу морского ежа. В начале XX в. появилось несколько публикаций о сходстве гастроинтестинальной симптоматики при отравлениях икрой морского ежа и мясом иглобрюха (тетродонта).

19. Как происходит отравление ядом морских ежей?

У морских ежей (виды *Diadema*) относительно плоское тело с большим количеством игл. Некоторые иглы жесткие и могут наносить глубокие повреждения и поверхно-

стные травмы; иногда фрагменты иглы остаются в ране. Однако часть игл — полые и соединены с ядовитым мешком. Кроме того, яд попадает в тело жертвы при укусе челюстями особого строения — они называются педицелляриями и снабжены тройными клыками. Клыки подвижны, по строению напоминают стержень и предназначены для сбора пищи. В яде ежа содержатся гистамино- и кининоподобные соединения. Краситель, который имеется в иглах, окрашивает раны в ярко-голубой или алый цвет. Тихоокеанский морской еж *(Tripneustesgratillä)* вырабатывает нейротоксин, поражающий лицевые и черепные нервы. Лечение при уколах иглами ежей предусматривает погружение пораженной части тела в горячую воду (> **40** °С) и осторожное удаление игл. Иглы рентгеноконтрастны. Очень важно внимательно обследовать суставы, если травматическое повреждение расположено близко к ним. В течение нескольких дней после укола назначают обезболивающие средства и профилактически антибиотики. Особенность действия яда морских ежей состоит в том, что оно может быть отсроченным — воспаление в форме гранулем и узелков возникает через какое-то время после травмы. Узелки безболезненные, стерильны, не нагнаиваются и требуют удаления, только если расположены на подошвенной поверхности стопы.

20. Опасно ли детям играть с морскими звездами?

Большинство морских звезд не ядовиты и для человека не опасны. У некоторых яд есть, он находится на поверхности небольших игл, которые расположены на конечностях звезды. Яд попадает в тело человека пассивно, через точечные кожные ранки. Однако, например, у австралийской морской звезды под названием «терновый венец» *(Acanthaster planci)* количество нейротоксического яда весьма внушительно, и ее яд вызывает у человека сильную боль, покраснение кожи и парестезии. Для уменьшения боли пораженную конечность нужно погрузить в горячую воду.

21. Съедобны ли морские огурцы (голотурии)?

Если съесть это животное, то может развиться тяжелое желудочно-кишечное расстройство, иногда со смертельным исходом. Но люди все же употребляют их в пищу, причем в гораздо большем количестве, чем рыбы. Морской огурец сначала варят, а затем подвергают холодному или горячему копчению. В таком виде он известен как трепанг, или как *beche-de-mer* в Индо-Тихоокеанском регионе, где продается в качестве ароматизатора для супов и тушеного мяса.

22. Расскажите о механизме токсического действия яда морского огурца.

У этого продолговатого, похожего на сосиску существа нет жестких выростов, как у морских звезд или ежей, но есть щупальца, расположенные концентрически вокруг ротового отверстия. Яд, основным компонентом которого является голотурии, содержится в так называемых кювьеровых органах (специализированные железистые трубочки голотурий). При контакте с морским огурцом возникает сильный дерматит. Пораженный участок кожи обрабатывают раствором уксусной кислоты или изопропанолом. Если это конечность, то ее помещают в горячую воду. Назначают обезболивающие препараты.

23. Что такое кювьеровы органы?

Это липкие трубочки, расположенные по ходу дыхательного тракта морского огурца. Известные также как кювьеровы трубки, они выбрасываются из анального отверстия,

когда животное возбуждено или потревожено. Трубки заполнены гипертоническим раствором и при попадании в морскую воду набухают и удлиняются. Нападающий на голотурию хищник запутывается в трубках, которые разрываются и высвобождают яд. Взамен утраченных морской огурец образует новые кювьеровы органы.

24. Почему надо беречь глаза от контакта с морским огурцом, или почему на морского огурца лучше не глазеть?

При попадании голотурина в глаза развивается тяжелый кератоконъюнктивит, а иногда даже слепота. В акваториях, интенсивно населенных морскими огурцами, голотурии может содержаться в высоких концентрациях, что приводит к поражению глаз у плавающих без масок и очков (и не подозревающих об опасности) людей. При поражении глаз их обильно промывают водой и немедленно отправляют пострадавшего к офтальмологу.

25. Что общего между морским огурцом и ядами морского лука, наперстянки, олеандра, ландыша и жаб семейства *Bufo*?

Голотурии — сердечный гликозид, вызывающий при попадании внутрь симптоматику, похожую на таковую при отравлении дигиталисом.

26. Расскажите о брюхоногих моллюсках.

Это семейство агрессивных плотоядных улиток, обитающих в Европе и Японии. Описано несколько случаев отравлений японскими улитками. Яд, содержащий тетрамин, накапливается в их слюнных железах. Интоксикация проявляется головной болью, головокружением, тошнотой и рвотой. Лечение симптоматическое.

27. Ядовиты ли другие морские моллюски?

Моллюски-конусы, или улитки-конусы — ночные существа, которые обездвиживают свою жертву нейротоксином, аналогичным по составу основных пептидов яду перепончатокрылых. Ядовитый аппарат у моллюсков является частью пищеварительной системы. Хоботок улитки внедряется в добычу, и яд вводится через отсоединяющийся и похожий на гарпун зуб. Паралитический эффект обусловлен наличием в яде двух нейромедиаторов: 1) со-конотоксина, который действует пресинаптически и блокирует выделение ацетилхолина в нейромышечном синапсе за счет инактивации потенциалзависимых кальциевых каналов; 2) р-конотоксина, предотвращающего распространение потенциала действия в мышечных клетках за счет ингибирования вольтажзависимых натриевых каналов. При погружении пораженной части тела в горячую воду токсины инактивируются. При тяжелом отравлении иногда требуется механическая вентиляция, поскольку развивается дыхательный паралич. Большинство симптомов интоксикации разрешаются в течение 6-8 ч.

28. Насколько опасны осьминоги?

Пожалуй, только белая акула может соперничать по количеству заблуждений с осьминогами. Почти все осьминоги невероятно пугливы, даже застенчивы, и не ядовиты. И даже крупные особи стремятся избежать общения с человеком. Из ядовитых осьминогов чаще других встречается голубо-кольчатый *(Hapalochlaena maculosus)*, обитающий в прибрежных водах Австралии. В спокойном состоянии он невзрачного светло-коричневого цвета, но потревоженный и в минуту опасности покрывается ярко-голубыми пятнами. Взрослая ядовитая особь небольшая по размерам, всего 12-15 см в длину. Яд этого осьминога содержит макулотоксин и цефалотоксин,

они практически одинаковы по структуре с тетродотоксином и тормозят проведение потенциала действия, блокируя натриевые каналы. Отравления тетродотоксином наблюдаются также при употреблении в пищу рыб, в которых содержится это ядовитое вещество. Сначала укус осьминога может и не ощущаться, поскольку он почти безболезненный. Затем возникают интенсивные боли, сопровождающиеся другими симптомами — парестезиями, сыпью, потерей кожной чувствительности, афонией, дисфагией и сердечно-сосудистой недостаточностью, обусловленной ганглионарной блокадой. Описаны единичные случаи гибели пострадавших. Лечение в основном поддерживающее.

29. Почему важно смотреть под ноги, бродя по мелководью?

Морские коты (виды *Urolophus*), обитающие на дне и прикрытые обычно илом и песком, опасны для человека. Яд у них находится в хвосте, и, обычно пугливые, эти существа рефлекторно выбрасывают хвост вперед, если на них наступить или потревожить. Поэтому в большинстве случаев поражению подвергаются нижние конечности человека, причем хвостовой шип способен проткнуть даже толстый рыбацкий сапог! Яд содержит фосфодиэстеразы, нуклеотидазы, серотонин, действием которого обусловлено возникновение сильной жгучей боли, не соответствующей размеру внешнего повреждения. В редких случаях развиваются сердечные аритмии, судороги и кома. Яд морских котов, как и других обитателей водной стихии, термолабилен. При поражении рекомендуется длительное промывание горячей водой, которая инактивирует нейротоксин. Основную неприятность доставляет глубокая рваная рана, оставленная зазубренным на дорсальной поверхности хвостом. Пострадавшим рекомендуется назначать обезболивающие препараты, цефалоспорины третьего поколения или хинолоновые антибиотики для подавления микрофлоры типа *Vibrio* и, особенно, *Vibrio vulnificus.*

30. Какие еще опасности подстерегают человека в мире водорослей и кораллов?

Опасны морские дракончики (виды *Trachinus*), которые ведут в прибрежных водах Атлантики преимущественно оседлый образ жизни, зарывшись в песок и высунув наружу голову. Они способны долго существовать без воды и даже стать причиной отравления после гибели, если с ними неаккуратно обращаться. Яд, содержащий ихтиоакантотоксин, находится в переднем спинном плавнике. При ранении возникают боль, парестезии, тошнота, рвота, лихорадка, озноб, гипотензия и, в некоторых случаях, сердечные аритмии и паралич дыхания. Боль быстро распространяется вверх по конечности. Яд частично термолабилен и инактивируется горячей водой.

31. Может ли очередной шаг в океан стать последним?

Да, к сожалению! Семейство *Scorpaenidae* (скорпены) включает 300 видов рыб, многие из которых ядовиты и становятся причиной отравления рыбаков, ныряльщиков и любителей прогулок в зоне отлива. Наиболее грозная особь — *бородавчатая рыба (Synanceja horrido).* Ее спинные, анальные и грудные плавники очень остры и способны проткнуть костюм аквалангиста и подошвы пляжных шлепанцев. Эта рыба считается оседлым и хорошо маскирующимся созданием, живущим в прибрежных тропических водах. Яд изучен плохо, но действует сильно.

Австралийские представители бородавчатых особенно ядовиты. При попадании токсина в организм человека возникают невыносимая боль, гипотензия, тахикардия, сердечные аритмии, сердечно-сосудистый коллапс. Часто наблюдается общая мышечная спастичность и требуется выполнение механической вентиляции легких

из-за развития паралича дыхания. Пораженные участки рекомендуется помещать в горячую воду Для лечения отравлений создан соответствующий антидот, имеющийся во многих исследовательских учреждениях. В региональном центре по лечению отравлений можно узнать адрес такого учреждения.

Все скорпены, относящиеся к роду *Pterois*, например рыба-лев, полосатая крылатка (рыба-султан), перлица (рыба-зебра), терапон (рыба-тигр), американская жаба-рыба (рыба-скорпион), имеют ядовитые колючки (иглы). Однако уколы не опасны для жизни человека, хотя содержащий простагландины яд вызывает сильную боль. Она хорошо снимается при погружении конечности в горячую воду. Если боль сохраняется длительно (иногда до 2 нед), то назначают анальгетики. Большие пузыри, образующиеся в зоне укола, рекомендуется вскрывать. Концентрация простагландинов, обнаруживаемых в пузырной жидкости, — высокая.

32. Опасны ли мореновые угри (мурены)?

Существует много преданий, передаваемых из поколения в поколение, о ядовитости мурен. Но у этих животных нет яда и органов, способных его вырабатывать. Мурены могут сильно укусить, у них мощные челюсти, и подчас их трудно оторвать от конечности при укусе, однако никаких сведений об их ядовитости нет.

33. Динофлагелляты *Ptychodiscus breves*, являющиеся причиной «красных приливов» в Мексиканском заливе, содержат эндотоксины, которые ядовиты для рыб, прибрежных животных и людей. Каково групповое название этих токсинов?

Бреветоксины.

34. Что нужно запомнить по прочтении данной главы?

Отравления ядами большинства морских животных лечат обильным промыванием пораженной зоны, помещением конечности в горячую воду и назначением симптоматических средств.

При любых проникающих ранах, нанесенных морскими животными, используют профилактически столбнячный анатоксин и антибиотики.

Важно как можно быстрее устранить боль.

Почти все яды морских животных активируют какие-то элементы (клеточные или гуморальные) иммунной системы, поэтому пострадавшим показаны глюкокортикоидные препараты внутрь или парентерально. Однако нет объективных данных о преимуществах системного введения глюкокортикоидов перед местной аппликацией. Мы не рекомендуем применять гормональные препараты системно при лечении отравлений ядами морских животных.

Литература

Auerbach P. S. Hazardous marine animals//Emerg. Med. Clin. North Am., 1984; 2: 531-542.

Baden D. G., Burnett J. W. Injuries from sea urchins//South Med. J., 1977; 70: 459-460.

Burnett J. W., Calton G. J. Venomous pelagic coelenterates. Chemistry, toxicology, immunology, and treatment of their stings//Toxicol., 1987; 25: 581-607.

Fenner P. J., Williamson J. A., Burnett J. W. et al. The «Irukandji syndrome» and acute pulmonary edema//Med. J. Aust., 1988; 149: 150-156.

Halstead B. W. Dangerous Aquatic Animals of the World. Princeton, Darwin Press, 1992.

Halstead B. W. Current status of marine biotoxicology — an overview//Clin. Toxicol., 1981; 186: 1-24.

Kizer K. W., McKinney H. E., Auerbach P. S. Scorpaenidae envenomation. A five-year poison center experience//) AM A, 1985; 253: 807-810.

Lumley J., Williamson J. A., Fenner P. J. et al. Fatal envenomation by *Chironex fleckeri*, the north Australian box jellyfish. The continuing search for lethal mechanisms//Med. J. Aust., 1988; 148: 527-534.

Olivera B. M., Gray W. R., Zeikus R. et al. Peptide neurotoxins from fish-hunting cone snails// Science, 1985; 230: 1338-1343.

Tu A. T. Biotoxicology of sea snake venoms//Ann. Emerg. Med., 1987; 16: 1023-1028.

ГЛАВА 63. ОТРАВЛЕНИЯ ЯДОМ ПЕРЕПОНЧАТОКРЫЛЫХ НАСЕКОМЫХ

Anthony S. Маподиегга, Pharm. D.

1. Расскажите о перепончатокрылых.

Отряд перепончатокрылых включает в себя ядовитых насекомых, способных жалить с использованием измененного яйцеклада, расположенного на заднем конце брюшка. Для человека опасны три группы: *Apoidea* (пчелы), *Vespoidea* (складчатокрылые осы) и *Formicidea* (муравьи). Представители данного отряда — это социальные насекомые, живущие большими колониями и яростно их защищающие при угрозе извне. Однократные укусы имеют место, когда насекомое чувствует себя в опасности, но жертва может быть ужалена десятки и сотни раз, если что-то угрожает существованию колонии. Ежегодно от укусов перепончатокрылых в США погибают от 50 до 100 человек, в основном вследствие аллергической реакции на яд.

2. Отличаются ли укусы различных представителей этого отряда членистоногих?

У каждого насекомого, принадлежащего к перепончатокрылым, ядовитый мешок соединен с жалящим аппаратом. За исключением пчелы медоносной остальные виды способны жалить несколько раз, вводя при этом небольшую порцию яда. Медоносные пчелы могут жалить только один раз, поскольку их жало зазубрено и остается в коже жертвы. Потеряв жало и мешочек с ядом, пчела погибает.

Состав яда у различных видов не одинаковый, поэтому и клинические проявления «укусов» отличаются. (В дальнейшем слово «укус» употребляется без кавычек.) Например, клинический синдром при укусах муравьями Рихтера (огненные муравьи) совершенно иной, чем при ужалениях пчелами или осами.

3. Существуют ли видовые различия в составе яда?

ПЧЕЛЫ *(АРОЮЕА)*	СКЛАДЧАТОКРЫЛЫЕ ОСЫ (*VESPOIDEA)*	МУРАВЬИ (*FORMICIDEA*, ОСОБЕННО ОГНЕННЫЕ)
Биогенные амины Фосфолипазы Гиалуронидазы	Биогенные амины Фосфолипазы Гиалуронидазы	Биогенные амины Фосфолипазы Гиалуронидаза

(Продолжение таблицы)

ПЧЕЛЫ (*APOIDEA*)	СКЛАДЧАТОКРЫЛЫЕ ОСЫ (*VESPOIDEA*)	МУРАВЬИ (*FORMICIDEA*, ОСОБЕННО ОГНЕННЫЕ)
Кислые фосфатазы Минимин Меллитин Апамин Фактор дегрануляции тучных клеток	Антиген 5 Кислые фосфатазы Фактор дегрануляции тучных клеток Кинины	Пиперидины Неидентифицированные факторы

Ферментативные компоненты, обладающие свойствами главных аллергенов, одинаковы практически у всех ядов. Биогенные амины ответственны за возникновение боли, отека и эритемы в месте укуса. Эти соединения становятся причиной развития системных реакций в случае множественных ужалений. При укусе пчелами системная реакция развивается из-за попадания в организм жертвы большого количества меллитина.

4. Что из себя представляют африканизированные медоносные пчелы (АМП)?

Иначе их называют пчелами-убийцами. Это гибрид от скрещивания обычной европейской медоносной пчелы (они распространены как основной вид собирающих мед пчел в Европе и Западном полушарии) и африканских медоносных пчел. Последних завезли в 1950 г. в Бразилию для получения новой породы пчел с большей продуктивностью и устойчивостью к паразитам. Несколько пчеломаток улетели вместе с роями с пасек в 1957 г. и начали постепенно скрещиваться с местными видами. Они распространились в Южной и Центральной Америке и Мексике и достигли территории США. В 2000 г. АМП уже обитали в Техасе, Нью-Мексико, Аризоне, на юге Невады и на юге Калифорнии. Эти пчелы плохо выживают в условиях длительных периодов температур ниже 0 °С, поэтому ареал их обитания ограничен территорией, на которой температура наружного воздуха в течение всей зимы выше указанного значения.

5. Чем АМП отличаются от европейских медоносных пчел?

Африканизированные пчелы чуть меньше по размерам, чем европейские, а вот яд тех и других практически одинаков по составу и токсичности. Основное отличие — в поведении. АМП образовались как вид в среде с очень высокой конкуренцией за источники питания и частых нападений на их рои, в том числе и человека. В результате у них сформировался очень активный механизм противодействия любой угрозе семье. Они реагируют невероятно быстро и высылают большее, чем обычные пчелы, количество рабочих пчел навстречу опасности. Поэтому жертва получает много укусов, а ближе чем на 1 км к жилищу пчел лучше не приближаться. Предполагается, что по мере распространения этого вида пчел количество пострадавших от них людей будет расти. Первоначальная надежда на то, что скрещивание африканских пчел с европейскими уменьшит агрессивность первых, не оправдалась. Обитающие в США АМП столь же агрессивны, сколь и их сородичи, «сбежавшие» когда-то из Бразилии.

6. Расскажите о клинических проявлениях одиночного ужаления пчелой. Как его лечить?

При ужалении пчелой, осой или шершнем возникают острая режущая боль, жжение, которые проходят постепенно в течение 15-30 мин. Местно развиваются покрасне-

ние и волдырь, сохраняющиеся несколько часов. Такая картина обычно наблюдается у человека, не имеющего аллергии к пчелиному яду Жало, если оно осталось в коже, нужно удалить, затем промыть область ранки водой с мылом, назначить симптоматические средства и охлаждать область укуса. Иногда местное воспаление распространяется на всю конечность, тогда применяют безрецептурные анальгетики и мази с глюкокортикоидами. Опасно, если у пострадавшего есть аллергия на яд перепончатокрылых. В таком случае развивается IgE-зависимая анафилактическая реакция с местным покраснением и образованием волдыря, с генерализованной крапивницей, отеком гортани и затруднением дыхания, стридором, хрипами и сердечно-сосудистым коллапсом. Ухудшение состояния человека происходит очень быстро. Иногда смерть наступает буквально через несколько минут после укуса. Оказание помощи включает в себя обеспечение проходимости дыхательных путей и функционирования сердечно-сосудистой системы, инфузию жидкости для поддержания артериального давления на нормальном уровне, назначение адреналина для расширения дыхательных путей и *сосудосуживающих* препаратов. Адреналин желательно вводить внутривенно, но при отсутствии такой возможности допустимы подкожные инъекции и ингаляции. Дополнительно назначают блокаторы Нггистаминовых рецепторов и кортикостероиды, но это вторичные средства помощи. При отсроченных реакциях гиперчувствительности (реакции Артюса и сывороточной болезни) проводят длительное лечение кортикостероидами.

7. Возникнет ли у человека аллергическая реакция на укус АМП, если у него есть аллергия к яду европейских медоносных пчел?

Да, поскольку состав яда обоих видов пчел практически одинаков не только по компонентам, но и по их процентному содержанию. Можно ожидать перекрестную реактивность.

8. Каковы последствия множественных укусов АМП?

В зависимости от размера роя и способности жертвы убежать от него количество ужалений может измеряться сотнями и тысячами. Тяжесть состояния при множественных ужалениях определяется именно их количеством, при аллергических реакциях достаточно одного укуса, чтобы проявилась вся клиническая картина поражения. Считается, что смерть наступает, если человека ужалили 100-300 пчел, хотя на исход влияет и состояние его здоровья. (Описаны случаи выживания от более чем 2200 укусов АМП.) В целом $ЛД_{50}$ для человека составляет 20 укусов/кг массы тела. Наиболее токсичный компонент пчелиного яда — это меллитин, на который приходится 50-60 % всей его массы. Фосфолипаза А (12 % по массе) также вносит значительный вклад в развитие отравления. Другие ингредиенты содержатся в меньших количествах, их роль в общей реакции организма человека на действие яда не ясна. В результате множественных укусов пчелами развиваются внутрисосудистый гемолиз, повышение проницаемости капилляров, гипертензия по причине выброса катехоламинов, за которой следует гипотензия, бронхоспазм, высвобождение гистамина, возбуждение ЦНС, рвота, диарея, рабдомиолиз и острая почечная недостаточность. Смерть наступает от сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. Может возникнуть ишемия миокарда. Иногда происходит некроз пораженных укусами участков кожи. Сообщалось о развитии острых некрозов ткани печени, однако не понятно, результат ли это прямого действия яда или же гипотензии и шока.

9. Кто подвержен наибольшему риску множественных пчелиных укусов?

Дети и пожилые люди. Им сложнее покинуть участок, где пчелы на них напали, а значит, и количество укусов, как правило, больше. К тому же дети получают бо2льшую дозу яда на единицу массы тела. Наличие у пожилых людей хронических заболеваний — гипертензии и ИБС — утяжеляет течение отравления. Молодые и здоровые люди могут убежать от пчел и, соответственно, получить меньше укусов и легче перенести действие яда.

10. Как оказывать помощь при множественных пчелиных укусах?

Наиболее важный элемент — поддержание проходимости дыхательных путей. К сожалению, у АМП обнаружена тенденция наносить укусы в область головы, в том числе лица, что требует ранней интубации пострадавшего. Облегчает состояние ингаляция ß-агонистов, но большинству пациентов нужно вливать адреналин внутривенно для обеспечения бронходилатации. Гипотензию устраняют с помощью адреналина, норадреналина, допамина, фенилэфрина и комбинации этих препаратов. При укусах высвобождается большое количество гистамина, поэтому вводят антигистаминные препараты (дифенилгидрамин или гидроксизин) или их комбинируют с блокаторами H_2-рецепторов — циметидином или ранитидином. После стабилизации состояния больного приступают к извлечению из кожи максимально большего количества пчелиных жал и мешочков с ядом. Это делают пинцетом или наложением на поверхность липкой ленты, которую потом снимают. Ранее считалось, что сжатие щипчиками мешочка с ядом вызывает проникновение токсина в кожу, однако современные данные о строении жалящего аппарата пчелы это не подтверждают. И все же удаление жал и мешочков по одному — процесс медленный и утомительный, к тому же не гарантирующий, что к моменту его окончания весь яд не попадет в кожу. При тяжелом гемолизе понадобится переливание крови. А если развился рабдомиолиз, то выполняют ощелачивание мочи для предотвращения отложения миоглобина в почечных канальцах. В случае возникновения острой почечной недостаточности проводят кратковременный сеанс гемодиализа.

11. Есть ли отличия в последствиях множественных укусов АМП и осами?

Яды этих насекомых отличаются по составу, однако клиническая картина поражения при множественных ужалениях практически одинакова. Поэтому и методы лечения идентичны.

12. Что вы знаете об огненных муравьях?

Так называются муравьи родственных видов *Solenopsis richten* и 5. *invicta*, которые попали в США из Южной Америки в 1920 г. с корабля, стоявшего в доке города Мобил, штат Алабама. Они распространились по всему югу страны от Флориды до Южной Калифорнии. Все представители семейства *Solenopsis* способны жалить, но именно огненные наиболее злостные и ядовитые из всех муравьев, обитающих в США. Они имеют ярко-красный цвет и живут в пологих земляных муравейниках диаметром 30 см и высотой 5-10 см. На одном акре могут размещаться тысячи колоний. Если гнездо потревожить, муравьи немедленно становятся яростными и способны нанести в течение секунд тысячи укусов. Они впиваются челюстями в кожу, а затем, выгнув тельце, жалят многократно до тех пор, пока их не оторвут.

13. Каковы клинические проявления укусов огненных муравьев?

В момент укуса появляется острая жгучая боль. Потом быстро образуется пузырь, трансформирующийся в везикулы с прозрачным содержимым, которые превраща-

ются в легко лопающиеся везикулы. На их месте возникает некроз, а после заживления остается рубец. Яд содержит в основном замещенные пиперидины, обладающие гемолитическими, цитотоксическими, инсектицидными и бактериостатическими свойствами. Другие компоненты — гиалуронидаза и фосфолипазы — ответственны за перекрестные аллергические реакции на яды других перепончатокрылых. Массовые атаки огненных муравьев становились причиной гибели пастбищных и домашних животных и, как предполагается, нескольких случаев смертей младенцев, а также находившихся в приютах для престарелых пожилых людей, не сумевших защититься от нападения насекомых.

14. Каково лечение при укусах огненными муравьями?

Лечение поддерживающее. На тщательно очищенные места укусов накладывают охлаждающий стерильный компресс для уменьшения боли и профилактики вторичной инфекции. По показаниям применяют антигистаминные средства, местно и системно — кортикостероиды, обезболивающие препараты и антибиотики.

15. Чем отличается от других пчел королевская пчела Майя?

Она не жалит, а кусает.

16. Что необычного в мохнатых муравьях (виды *Dasymutilla)?*

Это не муравьи, а осы.

Литература

Clark R. F. Hymenoptera. In: Olson K. R. (ed.). Poisoning and Drug Overdose, 3rd ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1999, pp. 189-190.

Franca F. O., Benevenuti L. A., Fan H. et al. Severe and fatal mass attacks by «killer» bees (Africanized honey bees — *Apis mellifera scutellata*) in Brazil. Clinicopathological studies with meas. of serum venom concentrations//Q. J. Med., 1994; 87:269-282.

Jones E., Loy M. Acute myocardial infarction after a wasp sting//Br. Heart. J., 1988; 59: 506-508.

Kim K. T, Oguro J. Update on the status of Africanized honey bees in the Western states// West J. Med., 1999; 170: 220-222.

Lewin N. A. Arthropods. In: Goldfrank L. R., Flomenbaum N. E., Lewin N. A. et al. (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6th ed. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1998, pp. 1625-1634.

Lockey R. E, Turkeltaub P. C., Baird-Warren I. A. et al. The hymenoptera venom study 1: 1979-1982: Demographics and history-sting data//J. Allerg. Clin. Immunol., 1988; 82: 370-381.

Mejia G., Arbelaez M., Henao J. et al. Acute renal failure due to multiple stings by Africanized bees/ /Ann. Intern. Med., 1986; 104: 210-211.

Nelson D. R., Collins A. M., Hellmich R. et al. Biochemical and immunological comparison of Africanized and European honeybee venoms//J. Allerg. Clin. Immunol., 1990; 85: 80-85.

Reisman R. E., Livingston A. Late-onset allergic reactions, including serum sickness, after insect stings/ /J. Allerg. Clin. Immunol., 1989; 84: 331-337.

Sakhuja V., Bhalla A., Pereira B. J. G. et al. Acute renal failure following multiple hornet stings// Nephron., 1988; 49: 319-321.

Schumacher M. J., Schmidt J. Q., Egen N. B., Lowry J. E. Quantity, analysis, and lethality of European and Africanized honey bee venoms//Am. J. Tropical. Med. Hygiene, 1990; 43: 79-86.

Tumwine J. K., Nkrumah F. K. Acute renal failure and dermal necrosis due to bee stings. Report of a case in a child//Central. African. J. Med., 1990; 36: 202-204.

Vetter R. S., Visscher P. K., Camazine S. Mass envenomations by honey bees and wasps//West. J. Med., 1999; 170: 223-227.

XV. ТЕРРОРИЗМ

ГЛАВА 64. ОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОРУЖИЯ МАССОВОГО ПОРАЖЕНИЯ ТЕРРОРИСТАМИ

David A. Тапеп, M. D.

1. Чем оружие массового поражения (ОМП) привлекает террористов?

Терроризм определяют как угрозу или применение насилия для дестабилизации общества с целью достижения политических изменений. В последнее десятилетие страх людей перед террористическими актами возрос, особенно после разрушения небоскребов Всемирного торгового центра (а ранее — произошедших в них взрывов), взрыва Федерального здания Альфреда П. Мюррея, посольств США в Танзании и Кении, химической атаки с использованием нервно-паралитического газа в токийском метро.

ОМП может быть ядерным, биологическим и химическим. Оно привлекает террористов, потому что обладает огромной разрушительной силой и способно вызывать отдаленные последствия при действии на человека. Кроме того, прибегнув к ОМП, можно получить максимальный эффект при минимальных затратах. Согласно некоторым расчетам, затраты для формирования очага массовых потерь с применением обычного вооружения составляют 2000 долларов США/км^2, ядерного оружия — 800 долларов/км^2, химического — 600 долларов/км^2, а биологического — только 1 доллар/км^2.

2. Какова вероятность совершения актов ядерного терроризма?

Она очень низка, поскольку разработка и создание ядерного оружия требует высокого уровня знаний и технологий. Тем не менее сообщалось об исчезновении из республик бывшего Советского Союза обогащенного урана и плутония, которые потом были обнаружены в Германии, Турции, Чехии. Это дало основания предположить, что террористы или государства, их поддерживающие, способны создать ядерную бомбу.

Последствия ее применения были бы катастрофическими. Так, в первый день после взрыва атомной бомбы в Хиросиме погибло 45 тыс. человек и 90 тыс. получили травмы и ранения. Эти данные демонстрируют только величины первичной смертности и санитарных потерь, но отнюдь не дают представления о последующих болезнях и гибели людей от действия ионизирующего излучения.

3. Расскажите о выпадении радиоактивных осадков.

Раннее выпадение радиоактивных осадков происходит в первые сутки после взрыва ядерного устройства. Осадки высокорадиоактивны и географически сконцентрированы в зоне нескольких сотен миль (километров) от эпицентра взрыва.

Под *отсроченным выпадением* понимают осаждение более мелких частиц, начинающееся через 24 ч после взрыва. Распространение этих осадков не ограничено

определенной территорией, и они представляют собой величайшую опасность для человека, преимущественно из-за ингаляции радиоактивных частиц.

4. Каковы клинические проявления облучения высокими дозами радиации?

Повреждения, которые вызывает в организме человека ионизирующая радиация, обусловлены поглощением энергии. В результате облучения образуется большое количество химически активных продуктов, включая свободные радикалы, которые затем взаимодействуют с клеточными компонентами и нарушают жизнеспособность клеток.

Наиболее чувствительны к ионизирующему излучению делящиеся клетки. Перечислим их в порядке повышения устойчивости (от наиболее к наименее радиочувствительным): гематопоэтические клетки (например, лимфоциты), клетки, выстилающие желудочно-кишечный тракт, и клетки кожи. Зрелые высокодифференцированные клетки повреждаются радиацией в меньшей степени (клетки ЦНС, миоциты, костные клетки).

5. Что такое острый радиационный синдром?

Это комплекс симптомов, развивающихся вскоре после *облучения*. Тяжесть радиационного синдрома зависит от полученной дозы радиации. Особое беспокойство вызывают повреждения системы кроветворения и ЖКТ, клиническая симптоматика которых возникает в течение 1-4 нед. При угнетении функции костного мозга пациент становится чувствителен к инфекционным возбудителям и у него повышается кровоточивость. Лечение предусматривает использование препаратов крови и профилактику инфекционных заболеваний до тех пор, пока не произойдет восстановление системы кроветворения (костного мозга). При десквамации эпителиальной выстилки ЖКТ возрастает потеря жидкости и появляются электролитные расстройства, что требует восполнения утраченной жидкости и коррекции электролитного дисбаланса. Эти мероприятия проводятся до регенерации эпителия ЖКТ.

6. Назовите наиболее распространенные и быстрые способы оценки степени радиационного воздействия на человека.

Это серийный анализ общего количества лимфоцитов. Желательно, чтобы определение проводили каждые 6 ч в течение первых 48 ч (или хотя бы в первые сутки) после облучения. 50 % снижение этого показателя в первые 24 ч с продолжающимся его уменьшением на вторые сутки свидетельствует о потенциально летальном радиационном поражении.

7. Назовите основные группы отравляющих веществ (ОВ).

1. *Нервные газы* (нервно-паралитические) табун, зарин, зоман относятся к фосфорорганическим соединениям. Они тормозят активность холинэстеразы, что вызывает накопление в синапсах ацетилхолина и стимуляцию никотиновых и мускариновых рецепторов. Избыточная активация никотиновых рецепторов манифестирует параличом. При лечении отравлений назначают атропин (для блокирования мускариновых рецепторов), а затем пралидоксим, устраняющий никотиноподобные эффекты. Пралидоксим способен реактивировать холинэстеразу, если уже не произошло ее старение. При тяжелом отравлении (действие ОВ в высокой концентрации) смерть может наступить в течение 15 мин, поскольку эти вещества всасываются через кожу, слизистые оболочки и проникают в организм через легкие.

2. *Везиканты* (кожно-нарывные) ОВ (иприты) относятся к цитотоксичным алкилирующим соединениям (например, сернистый иприт). Возникновение клинических проявлений обычно отмечается не ранее 6-8 ч после воздействия, но клеточные и биохимические повреждения происходят в первые минуты контакта с ядом. Медицинский персонал должен помнить, что пострадавший может иметь отравление тяжелой степени даже при отсутствии в ранний период признаков поражения. Основа оказания помощи — немедленное обеззараживание поверхности тела. Обычно достаточно промыть кожу прохладной водой с мылом.

3. *Клеточные асфиксанты* (вещества общеядовитого действия), типичными представителями которых считаются цианиды. Циан-ион связывается с цитохромоксидазой, в результате чего блокируется транспорт электронов в дыхательной цепи и тормозится клеточное дыхание. При вдыхании паров синильной кислоты в высокой концентрации гибель наступает в течение 5 мин. Лечение состоит в назначении нитритов, под действием которых образуется метгемоглобин, связывающий циан-ион. Вводят также тиосульфат натрия для превращения цианата в тиоцианат; последний экскретируется почками.

4. *Пульмонотоксиканты* **и** *ирританты* (вещества удушающего и раздражающего действия), в частности хлор и фосген, вызывают раздражение верхних и нижних отделов дыхательного тракта. Типичные симптомы поражения — одышка и тахипноэ. Пострадавшие требуют особого внимания, поскольку отек легких иногда развивается через несколько часов после отравления. Лечение поддерживающее, исход в большинстве случаев благоприятный.

8. Какое отравляющее вещество члены секты «Аум Синрикё» использовали при проведении в 1995 г. террористического акта в токийском метро?

Нервно-паралитическим газом зарином были заражены пять вагонов на трех линиях. В результате химической атаки погибло 12 и пострадало около 5000 человек. Кроме того, данный случай продемонстрировал, насколько легко система оказания медицинской помощи может стать нефункционирующей из-за всеобщего страха, паники и психологических травм. Медицинские учреждения не только были перегружены тысячами пациентов без признаков отравления и воздействия ОВ, но из-за вторичного поражения ОВ пострадало также 10 % персонала (135 человек из 1354), оказывавшего неотложную помощь.

9. Почему биологическое оружие столь привлекательно для террористов?

Стоимость его производства и применения относительно невысока. По подсчетам, нужно всего 10 000 долларов США на приобретение оборудования для наработки биоагентов в количестве, достаточном для массового отравления гражданского населения.

Для освоения методов наработки вирусных и бактериальных культур не требуется серьезной научной подготовки — для этого многим студентам может хватить базисных знаний.

Между применением биологических агентов и возникновением эпидемии заболеваний есть инкубационный период (в большинстве случаев 3-7 дней), позволяющий террористам покинуть зону заражения.

Первичная симптоматика при действии биологических агентов не специфична, поэтому факт террористической атаки первоначально трудно подтвердить.

10. Как можно установить, что произошла биологическая атака?

Во время и сразу после распространения биологического агента распознать непосредственные эффекты на здоровье человека сложно. Известно, что эпидемии подавляющего количества инфекционных заболеваний развиваются постепенно, по мере того как люди контактируют все с большим числом тех, кто уже заболел, а также зараженных предметов или с другими векторами-переносчиками возбудителя. В противоположность этому, при террористической атаке люди подвергаются воздействию возбудителя практически одновременно. Даже если учитывать различную длительность инкубационных периодов, которая зависит от дозовой нагрузки, кривая заболеваемости в таком случае резко идет вверх в течение нескольких дней и даже часов. Ниже представлены специфические признаки биологической атаки.

- Заболевание вызвано экзотическими или неэндемичными возбудителями
- Болезнь распространяется в регионе, в котором отсутствуют ее обычные векторы переноса
- Высокий уровень заболеваемости определенной болезнью или ее атипичное течение
- Группы пациентов с одинаковыми клиническими признаками
- Повышенный уровень смертности или более тяжелое течение, чем при обычном распространении болезни
- Обнаружение больных или мертвых животных на территории, где протекает эпидемия

Например, в 1979 г. в Советском Союзе произошла утечка из военного хранилища спор сибирской язвы. Это было установлено по некоторым признакам, присущим эпидемиям, вызванным искусственно. Случаи заболевания отмечались строго в местах распространения возбудителя ветром, в этих же районах пострадали животные. Кроме того, отмечались в основном легочные, а не более характерные кожные формы болезни. Первоначально факт утечки отрицался официальными властями, однако в 1992 г. Б. Ельцин признал, что имела место аварийная утечка возбудителя из военной биологической лаборатории, подтвердив тем самым подозрения западных эпидемиологов.

11. Были ли в истории другие случаи применения биологического оружия в войнах или в террористических актах?

В VI в. до н. э. ассирийцы отравляли вражеские колодцы спорыньей.

В 1364 г. во время осады г. Каффа татарами в их войске появились больные чумой. Чтобы спровоцировать эпидемию в городе, татары забрасывали туда катапультой трупы умерших от чумы.

Во время войны с Францией (1754-1767) английское командование приказало отдавать одеяла из бараков, где находились больные оспой, индейцам, которые были союзниками французов. Так англичане пытались вызвать эпидемию оспы в войске противника.

Во время Второй мировой войны сотрудники печально известного японского отряда 731 проводили эксперименты над военнопленными по изучению действия биологического оружия. Около 10 000 военнопленных погибли от чумы, сибирской язвы, лихорадки денге, туляремии и других заболеваний.

В 1978 г. болгарский политический изгнанник Георгий Марков был убит в Лондоне. Ему подкожно инъецировали в область бедра токсальбумин рицин. Яд был помещен в небольшую капсулу, закрепленную на игле зонта от дождя.

В 1984 г. в Далласе (штат Орегон) был заражен *Salmonella enteritides* серотип *typhimurium* 751 человек. Последователи некоего Багвана Шрии Раньиша загрязнили возбудителем салаты в различных барах и ресторанах города, стремясь повлиять на исход местных выборов.

В 1994 г. члены секты «Аум Синрикё» попытались распространить в атмосфере Токио споры сибирской язвы.

12. Назовите наиболее эффективный способ применения биологического оружия.

Аэрозольный. Облако аэрозоля трудно обнаружить быстро, поскольку оно невидимо, без запаха и вкуса. Более того, иногда факт распространения возбудителя в аэрозольной форме становится известен только спустя дни и недели. Основное ограничение использования аэрозолей (как стало известно членам «Аум Синрикё») — это непредсказуемость метеорологических условий, например скорости ветра и турбулентности, под влиянием которых аэрозоль может быть рассеян или унесен от мест проживания людей.

Другие способы — применение взрывных устройств, заражение пищи и воды, чрескожное введение — имеют существенные ограничения. При взрыве погибают почти все возбудители, для заражения пищи и воды необходимы огромные количества микробов (и токсинов). Чрескожное введение — отличный способ заказного убийства, но он непригоден для применения в массовом масштабе.

13. Каким требованиям должен удовлетворять эффективный биологический агент, используемый в качестве оружия?

Диспергироваться в аэрозоль с размерами частиц 1-5 мкм, которые способны находиться в воздухе в течение нескольких часов, а при их вдыхании проникать в глубокие отделы легких.

Быть дешевым и простым в производстве.

Обеспечивать необходимое поражающее действие.

Иметь инкубационный период, равный дням-неделям, чтобы террорист мог покинуть опасный район.

Примеры потенциально эффективных биологических агентов

АГЕНТ	ЭФФЕКТИВНАЯ ДОЗА	ИНКУБАЦИОННЫЙ ПЕРИОД (ДНИ)
Bacillus anthracis	8-50 тыс. спор	1-6
Coxiella burnetii	1-2 микроорганизма	10-20
Brucella suis	10-100 микроорганизмов	5-60
Yersinia pestis	100-500 микроорганизмов	2-3
Francisella tularensis	10-50 микроорганизмов	2-10
Вирус оспы	10-100 микроорганизмов	7-17
Вирусы энцефалитов	10-100 микроорганизмов	2-14
Ботулинический токсин	0,01 мкг/кг	1-5
Стафилококковый энтеротоксин В	0,03-1,7 мкг	< 1

14. Как можно спровоцировать искусственную эпидемию сибирской язвы? Как можно установить, что эпидемия началась?

Из множества биологических агентов наибольшее внимание привлекает *Bacillus anthracis*, поскольку возбудитель сибирской язвы довольно долго рассматривался

в качестве возможного биологического оружия. В недавнем прошлом существовала угроза его применения против американских войск во время операции «Буря в пустыне». Подсчитано, что если распространить 100 кг спор сибирской язвы в аэрозоле в Вашингтоне, округ Колумбия, то может погибнуть от 130 тыс. до 3 млн человек.

Вероятно, эпидемия начнется после инкубационного периода (1-6 дней), когда у многих людей возникнет заболевание, напоминающее грипп. Ведущий признак, облегчающий диагностику легочной формы сибирской язвы,— расширение средостения на рентгенограмме вследствие развития геморрагического медиастинита и лимфаденита. Кроме того, в 50 % случаев у пострадавших будет обнаруживаться геморрагический менингит.

Лечение предусматривает внутривенное введение пенициллина и стрептомицина или ципрофлоксацина. Однако даже при интенсивном лечении смертность при легочной форме сибирской язвы достигает 80-100 %, причем больные умирают через 24-36 ч после того, как симптоматика становится тяжелой.

При угрозе применения данного возбудителя рекомендуется профилактически назначать ципрофлоксацин (по 500 мг внутрь 2 раза в день). Препарат принимают на протяжении 4 нед, если факт атаки подтвержден. Имеется вакцина против сибирской язвы, ее вводят военнослужащим. Считается, что она способна предотвратить легочную форму заболевания.

15. Что предпринимают для обеззараживания при воздействии биологического и химического оружия?

Известно, что при загрязнении бактериальным аэрозолем обеззараживание не эффективно и даже не всегда необходимо. Пострадавшие не обязательно должны быть деконтаминированы в очаге и могут принять душ позже. Но при явных признаках заражения проводится помывка водой с мылом, а затем обработка поверхности тела раствором хлорной извести (0,5 % гипохлорит натрия), обладающей бактерицидными и спороцидными свойствами.

При подозрении на заражение возбудителями оспы и чумы персонал, оказывающий первую помощь, и медицинские работники должны надеть респираторы и очки, защищающие от передачи инфекции.

При применении химического оружия важно как можно быстрее провести обеззараживание кожи. Оно эффективно, когда выполнено в первую минуту после воздействия, но должно осуществляться и позднее для предотвращения вторичного поражения пострадавших и медицинского персонала.

16. Какие шаги предпринимает Правительство США для защиты населения от применения террористами оружия массового поражения?

Заключение международных договоров

Женевский договор о запрещении использования на войне удушающих, ядовитых и других газов и бактериальных средств (1925). Этот договор был подписан после перенесенных ужасов Первой мировой войны, но трактуется как запрещающий применение первой стороной. Большинство стран, ратифицировавших его, продолжают исследования и разработки в области биологического и химического оружия.

Конвенция о запрещении разработки, производства, хранения бактериологического (биологического) и токсичного оружия и его уничтожении (1975). Данная конвенция подписана представителями 158 государств, однако механизм контроля ее выполнения создан не был.

Законодательная работа

В 1989 г. Конгресс США одобрил Закон о биологическом оружии, имеющий целью защитить страну от терроризма. В соответствии с законом обладание информацией о разработке, производстве, передаче или наличествование в своем распоряжении любого «биологического агента, токсина или средства их применения» для «использования в качестве оружия» считается государственным преступлением. Согласно документу федеральным властям дано право тайного ведения расследования до того, как потенциальное биологическое оружие может быть использовано для причинения вреда населению или окружающей среде.

В 1995 г. в Директиве Президента США № 39 была определена общая схема мероприятий, проводимых в ответ на террористические акты. Согласно директиве Федеральное бюро расследований (ФБР) является главным органом ликвидации их последствий, а Федеральное агентство по чрезвычайным ситуациям — главным координатором деятельности различных ведомств.

В 1996 г. Конгресс США принял Антитеррористический закон, согласно которому Центры по контролю и профилактике заболеваний обязаны определить и уточнять перечень биологических агентов, «представляющих угрозу здоровью и безопасности населения». Эти центры должны были разработать правила использования и передачи возбудителей особо опасных инфекций.

В 1997 г. Конгресс США ввел в действие Закон об оружии массового поражения, в котором были уточнены права Федерального Правительства по принятию мер в ответ на его использование и предписано Министерству обороны разработать и внедрить в практику программы подготовки населения к чрезвычайным ситуациям.

17. Какой токсин обнаружила в 1980 г. французская полиция во время обыска в «мирном» доме 41а по улице Шэлло в Париже (токсин был произведен членами немецкой «Фракции Красной Армии» для террористических актов)?

Ботулинический токсин.

18. В июле 1994 г. в городке Матсумото, Япония, была осуществлена химическая атака на население, в результате которой погибли 8 и получили тяжелое отравление 200 человек. Какое токсическое вещество попало через открытые окна в дома пострадавших?

Зарин.

Литература

Chistopher G. W., Cieslak T. T., Pavlin T. A. et al. Biological warfare a historical perspective// JAMA, 1997; 278: 412-417.

Ferguson J. R. Biological weapons and US law//JAMA, 1997; 278: 357-360.

Franz D. R., Jährling P. B., Friedlander A. M. et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents//JAMA, 1997; 278: 399-411.

Inglesby T. V., Henderson D. A., Bertlett J. G. et al. Anthrax as a biological weapon//JAMA, 1999; 281: 1735-1745.

Keim M., Kaufmann A. F. Principles for emergency response to bioterrorism//Ann. Emerg. Med., 1999; 34: 177-182.

Lesho E., Dorsey D., Bunner D. Feces, dead horses, and fleas. Evolution of the hostile use biological agents//West. J. Med., 1998; 168: 512-516.

Richards C. F., Burstein J. L., Waekerle J. F. et al. Emergency physicians and biological terrorism//Ann. Emerg. Med., 1999; 34: 183-190.

Slater M. S., Trunkey D. D. Terrorism in America. An evolving threat//Arch. Surg., 1997; 132:1059-1066.

Torok T. J., Tauxe R. V., Wise R. P. et al. A large community outbreak of salmonellosis caused by intentional contamination of restaurant salad bars//JAMA, 1997; 278: 389-395.

U. S. Army Medical Research Institute Diseases. Medical Management of Biologic Casualties, 2nd ed. Fort Detrick, MD, U. S. Army Medical Research Institute of Infections Diseases, 1996.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

СЕКРЕТЫ ТОКСИКОЛОГИИ

В серии
"Секреты медицины"

выйдут в свет:

Секреты артериальной гипертонии

Секреты спины

Секреты лечения боли

Секреты детских инфекционных болезней

Секреты эндокринологии, 3 изд.

Секреты стоматологии, 2 изд.

Секреты физиологии, 2 изд.

ISBN 5-9518-0134-6

9 785951 801340