

Содержание

Соавторы.....	x	ЧАСТЬ 2. ФАРМАКОТЕРАПИЯ	49
Предисловие.....	xi	5. Первичная и вторичная профилактика	
Благодарности.....	xiii	сердечно-сосудистых заболеваний	50
Список сокращений.....	xiv	Артериальная гипертензия.....	51
ЧАСТЬ 1. ПРИНЦИПЫ КЛИНИЧЕСКОЙ		Антигипертензивные	
ФАРМАКОЛОГИИ	1	лекарственные средства.....	54
1. Фармакокинетика		Диуретики.....	54
и фармакодинамика	2	Антагонисты β -адренорецепторов	
Принципы действия лекарств		(β -блокаторы).....	58
(фармакодинамика).....	2	Антагонисты кальция.....	61
Принципы фармакокинетики.....	7	Ингибиторы АПФ.....	63
Механизмы выведения		Неотложная помощь при гипертензии.....	67
лекарственных средств.....	15	Холестерин и липиды.....	67
2. Клиническая фармакокинетика:		Антитромбоцитарные средства.....	72
индивидуальный подбор дозы	21	6. Лечение ишемической	
Индивидуализация дозирования.....	21	болезни сердца и ее осложнений	77
Мониторинг терапевтического эффекта.....	21	Введение.....	77
Расчет клиренса.....	22	Стенокардия, инфаркт миокарда и острые	
Интерпретация концентрации препарата в		коронарные синдромы.....	77
сыворотке крови.....	23	Лекарственные средства, используемые	
Примеры использования мониторинга		при стенокардии.....	79
концентрации лекарств.....	25	Нитроглицерин.....	79
3. Влияние заболеваний		Изосорбида динитрат	
и возраста на фармакокинетику		и изосорбида мононитрат.....	79
и фармакодинамику	29	Активаторы калиевых каналов.....	80
Влияние заболеваний желудочно-кишечного		Блокаторы β -рецепторов.....	80
тракта.....	29	Антагонисты кальция.....	81
Влияние нарушения функции почек.....	31	Общие принципы	
Влияние заболеваний печени.....	33	лечения стенокардии.....	82
Влияние застойной сердечной		Сердечные аритмии.....	83
недостаточности.....	37	Антиаритмические средства I класса.....	87
Влияние заболеваний щитовидной железы.....	37	Антиаритмические средства II класса.....	93
Влияние возраста.....	38	Антиаритмические средства III класса.....	93
4. Лекарственная терапия		Антиаритмические средства IV класса.....	95
у беременных и кормящих женщин	42	Сердечные гликозиды.....	96
Влияние лекарств на плод.....	42	Аденовиновые нуклеотиды.....	99
Влияние беременности на всасывание,		Сердечная недостаточность.....	100
распределение и выведение лекарств.....	44	Диуретики.....	102
Фармакотерапия во время беременности.....	44	Нейроэндокринные антагонисты.....	104
Грудное вскармливание.....	46	Средства с положительным	
		инотропным действием.....	107

Средства, влияющие на преднагрузку	108	9. Лекарственные средства и воспалительные заболевания суставов.....	156
Средства, влияющие на постнагрузку.....	109	Цели лечения.....	156
Средства, влияющие на преднагрузку и постнагрузку.....	109	Патофизиология.....	156
Общие принципы лечения сердечной недостаточности	110	Основы лекарственной терапии	156
7. Антимикробная терапия.....	113	Симптоматическое противоревматическое лечение	157
Цель антимикробной терапии	113	Простые анальгетики.....	157
Принципы антимикробной терапии.....	113	Нестероидные противовоспалительные средства.....	158
Антимикробные препараты.....	121	Модифицирующее (базисное) противоревматическое лечение	162
Пенициллины.....	121	Хлорохин и гидроксихлорохин.....	162
Цефалоспорины.....	123	Сульфасалазин	163
Аминогликозиды.....	124	Соли золота.....	164
Комбинация сульфаниламида с триметопримом.....	126	D-пенициллиамин.....	164
Триметоприм.....	127	Цитотоксические средства.....	165
Тетрациклины	127	Иммунотерапия	166
Другие антибактериальные препараты	128	Лекарственные средства для лечения подагры	167
Противотуберкулезные препараты.....	131	10. Цитотоксические средства и иммунофармакология.....	171
Противогрибковые препараты.....	133	Цитотоксические средства и химиотерапия рака	171
Противовирусные препараты	136	Имунофармакология.....	183
Противомаларийные препараты	141	11. Кортикостероиды.....	194
8. Лекарственные средства и респираторные заболевания	144	Глюкокортикоиды	194
Введение	144	Минералокортикоиды.....	198
Бронхиальная астма.....	144	12. Лекарственные средства и репродуктивная система	200
ХОЗЛ.....	144	Половые гормоны	200
Принципы лечения бронхиальной астмы и ХОЗЛ.....	145	Оральные контрацептивы	200
Ингаляционные устройства.....	145	Заместительная гормональная терапия	206
Бронходилататоры.....	145	Прогестагены.....	207
Агонисты β_2 -адренорецепторов.....	145	Агонисты дофаминовых рецепторов.....	207
Антихолинергические препараты.....	147	Даназол.....	208
Ингаляционные кортикостероиды.....	148	Аналоги гонадотропин-высвобождающего гормона.....	208
Антигонисты цис-лейкотриеновых рецепторов.....	149	Средства для индукции овуляции.....	209
Теофиллины	150	Тестостерон	209
Другие препараты для лечения астмы.....	151	Антиандрогены.....	210
Лечение приступа бронхиальной астмы	152	Лекарственные средства, неблагоприятно влияющие на половую функцию	210
Лечение обострений ХОЗЛ.....	152	Лекарственная терапия импотенции	210
Другие способы лечения респираторных заболеваний.....	153	13. Лекарственные средства и заболевания ЖКТ	212
Некоторые сведения о других респираторных заболеваниях.....	154	Язвенная болезнь	212

Антациды.....	213	Внутривенные анестетики.....	253
Лекарственные средства, подавляющие секрецию желудочной кислоты.....	213	Ингаляционные анестетики.....	255
Н ₂ -блокаторы.....	213	Блокаторы нервно-мышечной проводимости (миорелаксанты).....	256
Ингибиторы протонной помпы.....	215	16. Лекарственные средства и психиатрия.....	259
Синтетические простагландины: мизопростол.....	216	Антипсихотические средства.....	260
Лекарственные комбинации для эрадикации <i>H. pylori</i>	217	Антидепрессанты.....	264
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.....	218	Антиманические средства («стабилизаторы настроения»).....	269
Антациды и препараты антацидов, содержащие альгинат.....	218	Анксиолитики.....	271
Лекарственные средства, подавляющие желудочную секрецию.....	218	Снотворные средства и лечение бессонницы.....	275
Лекарственные средства, влияющие на моторику пищевода и/или желудка.....	219	Психические нарушения, вызванные лекарствами.....	277
Диарея и запор.....	219	Злоупотребление психоактивными средствами.....	277
Диарея.....	219	Лечение деменции.....	280
Запор.....	220	17. Лекарственные средства и неврологические заболевания.....	282
Тошнота и рвота.....	221	Эпилепсия.....	282
Воспалительные заболевания кишечника.....	223	Мигрень, другие виды головной боли и невралгии.....	291
Лекарственные средства, нарушающие функцию ЖКТ.....	225	Цереброваскулярные заболевания.....	295
14. Лекарственные средства и система крови.....	226	Повышенное внутричерепное давление.....	297
Гемостаз.....	226	Инфекции нервной системы.....	298
Первичный гемостаз.....	226	Нарушения сна.....	298
Активация коагуляционного каскада.....	226	Нейроиммунология.....	298
Фибринолиз.....	227	Отдельные нейроиммунологические заболевания.....	300
Патофизиология.....	228	Двигательные расстройства.....	304
Антикоагулянты.....	228	Дистония и другие двигательные расстройства.....	307
Гепарин.....	228	Лекарственные неврологические расстройства.....	309
Гепариноиды и гирудины.....	231	18. Лекарственные средства и эндокринные заболевания.....	312
Фондапаринукс.....	232	Сахарный диабет.....	312
Варфарин.....	232	Заболевания щитовидной железы.....	321
Тромболитические препараты.....	236	Ожирение.....	325
Анемия и препараты, используемые для ее лечения.....	237	Метаболизм костной ткани.....	327
Нарушения картины крови, вызванные лекарственными препаратами.....	240	Заболевания гипофиза и коры надпочечников.....	332
15. Анестезия и обезболивание.....	245	ЧАСТЬ 3. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ.....	335
Патофизиология боли.....	245	19. Медицина путешествий и тропические заболевания.....	336
Принципы медикаментозного лечения боли.....	246	Оценка необходимости профилактики.....	337
Опиоидные анальгетики.....	246		
Местная (регионарная) анестезия.....	251		
Общая анестезия.....	253		

Основы иммунизации.....	337	Адреналин при остановке сердца.....	377
Вакцины, применяемые для профилактики инфекций у путешественников.....	342	Амиодарон при остановке сердца.....	378
Малярия: профилактика и лечение	349	Атропин при остановке сердца	378
Лечение других часто завозимых паразитарных инфекций	355	Аденозин при суправентрикулярной тахикардии.....	378
Дополнительная литература	357	Петлевые диуретики при острой левожелудочковой недостаточности	379
20. Отравления		Морфин при острой левожелудочковой недостаточности	379
и передозировка препаратов	358	Лоразепам при эпилептическом статусе ...	380
Общие принципы оказания помощи пациентам с отравлением.....	358	Ректальная форма диазепам при эпилептическом статусе	380
Частная фармакотоксикология	366	Налоксон при отравлении опиоидами.....	381
Антидепрессанты	368	Глюкагон при гипогликемической коме.....	381
Седативные средства и бензодиазепины.....	369	22. Назначение лекарств	
Опиоиды.....	369	и связанные с этим проблемы	382
Нестероидные противовоспалительные средства	370	Качественное назначение лекарств: вопросы, которые следует задать самому себе, прежде чем приступить к выписыванию рецепта	382
Препараты, вызывающие зависимость	373	Выписывание рецептов: практические аспекты	383
Другие вещества	374	Когда лекарственные назначения приносят вред	386
Дигоксин	374	Минимизация вреда, обусловленного применением лекарств	390
Препараты лития	374	Предметный указатель.....	392
Препараты железа	374		
Свинец.....	375		
Грибы.....	375		
21. Препараты, используемые в экстренных ситуациях.....	376		
Адреналин при анафилаксии	376		
Хлорфенамин при анафилаксии	377		

Влияние заболеваний и возраста на фармакокинетику и фармакодинамику

Лекарства обычно рассматривают с точки зрения их влияния на болезнь. Однако ряд заболеваний сами могут влиять на фармакокинетику лекарства или на его фармакологические эффекты в органах-мишенях. Большое клиническое значение имеют ситуации, при которых заболевания печени или почек нарушают выведение лекарств или когда застойная сердечная недостаточность влияет на их распределение и выведение.

Влияние заболеваний желудочно-кишечного тракта

Нарушение моторики пищевода

В нашем стареющем обществе неспецифические расстройства моторики пищевода становятся все более распространенными. Изредка спазм пищевода у пожилых пациентов, обращающихся за медицинской помощью, может быть связан с нейродегенеративными заболеваниями, например, болезнью Паркинсона. У таких пациентов повышен риск поражения пищевода под действием лекарств. Определенные размеры таблеток

и капсул предопределяют затруднения при проглатывании; большие круглые лекарственные формы сложнее проглотить, они значительно чаще задерживаются в пищеводе (при предварительном смачивании), особенно когда вместо пленочных покрытий используют покрытия, способствующие прилипанию к слизистой. Природа лекарства не всегда имеет значение, поскольку любая таблетка, которая задерживается и местно высвобождает свое действующее начало, будет вызывать раздражение вследствие создания гипертонической концентрации. В то же время иногда химическая природа лекарственного вещества также может иметь значение, например, таблетки железа обладают прямой токсичностью.

Ахлоргидрия

Ахлоргидрия встречается примерно у 10 % людей пожилого возраста, обычно вследствие хеликобактерного атрофического гастрита. Все чаще встречается ятрогенная ахлоргидрия, в основном, у пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы по поводу рефлюкс-эзофагита. При этом состоянии сни-

жается всасывание некоторых лекарств (например, доксицилина и кетоконазола), растворение и всасывание которых оптимально при кислом рН желудка. Всасывание теофиллина повышается вследствие замедленного прохождения препарата по тонкому кишечнику. Степень всасывания твердых лекарственных форм аспирина повышается, поскольку более высокий рН увеличивает их растворимость.

Иногда ахлоргидрию вызывают целенаправленно при помощи ингибиторов протонной помпы для увеличения биодоступности кислотолабильных лекарств, особенно макролидов (например, кларитромицина). Это важно при лечении инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*; через 1 ч при рН = 1 сохраняется только около 10 % кларитромицина, в то время как применение ингибиторов протонной помпы и повышение рН до 6 может увеличить это количество до 90 %. Ингибиторы протонной помпы повышают также биодоступность кислотолабильных пенициллинов, например, бензилпенициллина.

Целиакия

При этом заболевании на всасывание лекарств оказывают влияние несколько патофизиологических факторов. Уменьшение площади поверхности снижает всасывание и нарушает всасывание жиров. Однако метаболизм первичного прохождения в энтероцитах также снижается, что повышает биодоступность некоторых лекарств (например, эстрогенов), которые обычно инактивируются сульфатазами энтероцитов. К другим изменениям относятся повышение рН на поверхности слизистой, что связано с потерей ворсинок и повышением соотношения крипты / ворсинки. Это увеличивает всасывание одних лекарств,

например, пропранолола, и снижает других, например, фолиевой кислоты — слабой кислоты, ионизация которой повышается при более высоком рН, что снижает количество ее легко всасываемой неионизированной формы.

Вследствие этих разнонаправленных влияний конечный результат трудно предсказуем. У некоторых лекарств отмечается снижение всасывания (например, у амоксициллина и пивампициллина), у других — повышение всасывания (например, у цефалексина). Снижение всасывания фолатов, принимаемых внутрь, вносит вклад в часто наблюдаемое снижение их содержания в эритроцитах и может повышать риск токсического воздействия ко-тримоксазола на костный мозг.

Всасывание дапсона (назначают для лечения обусловленного целиакией герпетиформного дерматита), нарушается у пациентов, не получающих лечения; этим пациентам для полного проявления эффекта дапсона следует придерживаться аглютоновой диеты.

Жирорастворимые лекарства и препараты, всасывающиеся после растворения в мицеллах (например, витамин D), обычно плохо всасываются, и лучше их вводить в виде инъекций.

Болезнь Крона

Для болезни Крона характерно местное воспаление с фиброзом и образование свищей, что нарушает функцию тонкого и/или толстого кишечника. Скрытые дефекты проявляются атрофией ворсинок со снижением площади всасывания в верхней части тонкого кишечника, хотя этот эффект, возможно, не очень выражен. Самым значительным симптомом является диарея, вероятно, опосредованная цитокиновыми механизмами и присутствием анаэробных

бактерий в тонком кишечнике при развитии толсто-тонкокишечных свищей. Бактериальная контаминация нарушает всасывание жира и жирорастворимых лекарств. Быстрый пассаж по нижней части тонкого кишечника и толстой кишке нарушает энтерогепатическую рециркуляцию. Это может снизить эффективность некоторых лекарств; например, энтерогепатическая рециркуляция эстрогена важна для поддержания эффективности оральных контрацептивов.

Наибольший эффект проявляется после резекции кишечника, повторные операции могут в конечном итоге привести к формированию синдрома укороченного кишечника с мальабсорбцией многих веществ, включая лекарства, питательные вещества и воду. Резекция терминального отдела подвздошной кишки может нарушать всасывание витамина В₁₂.

Примечание. На всасывание лекарств при патологии желудочно-кишечного тракта могут влиять многие факторы. Наличие синдрома мальабсорбции не обязательно свидетельствует о нарушении всасывания лекарств; всасывание некоторых из них может даже повышаться. В настоящее время нет достаточной информации для того, чтобы прокомментировать клиническое значение этих изменений, однако теоретически неэффективность лечения

может быть следствием мальабсорбции, а токсичность лекарств — следствием повышения всасывания. Клинически значимые изменения всасывания лекарств, скорее всего, связаны с мальабсорбцией жира и диареей.

Влияние нарушения функции почек

Изменение фармакокинетики

Выведение

Поскольку почки являются одним из основных путей выведения лекарств, снижение почечной функции может влиять на клиренс многих лекарств. Если лекарство, обычно удаляемое почками, назначается пациентам со сниженной почечной функцией без изменения дозы, равновесная концентрация данного лекарства в крови будет повышена. Это особенно важно для лекарств, проявляющих концентрационно-зависимые эффекты, в особенности для лекарств с узким терапевтическим диапазоном.

Когда такие лекарства назначаются пациентам с почечной дисфункцией, основной целью является достижение концентраций, близких к концентрациям, наблюдаемым у пациентов с нормально функционирующими почками.

Причины, по которым нарушение функции почек может влиять на фармакотерапию

1. Изменение фармакокинетики лекарственных средств вследствие:
 - снижения выведения лекарств, которые в норме выделяются исключительно или в основном почками;
 - снижения связывания с белками;
 - снижения метаболизма в печени
2. Изменение действия лекарства
3. Ухудшение клинического состояния пациента
4. Возможно усиление побочных эффектов

Лекарственные средства и респираторные заболевания

Введение

В общей медицинской практике самыми распространенными респираторными заболеваниями являются хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), бронхиальная астма, респираторные инфекции, рак легких, бронхоэктагическая болезнь, интерстициальные заболевания легких и тромбоэмболия легочной артерии. Инфекции дыхательных путей, включая пневмонию, рассмотрены в главе 7.

Бронхиальная астма

Основные симптомы бронхиальной астмы: свистящие хрипы, одышка различной степени, кашель; обратимая обструкция дыхательных путей (ингаляционные бронходилататоры снижают степень обструкции более чем на 15 % или повышают средний пиковый поток более чем на 15 %).

Характерные черты заболевания: воспаление дыхательных путей с увеличением числа эозинофилов и тучных клеток; повреждение эпителия дыхательных путей; в случае хронического заболевания — ремоделирование стенок

дыхательных путей с увеличением количества гладкомышечных элементов и отложением матрикса.

Лечение астмы направлено на минимизацию симптоматики у пациента в стабильном состоянии и купирование приступов.

ХОЗЛ

Основные симптомы ХОЗЛ:

- Одышка при физической нагрузке, выраженность которой день ото дня практически не меняется.
- Постоянная обструкция дыхательных путей, слабо или вовсе не реагирующая на применение ингаляционных бронходилататоров.
- Кашель с отхождением мокроты является непостоянным признаком, но у некоторых пациентов может быть очень выраженным. Гистологически может отмечаться деструкция легочной паренхимы (эмфизема) и/или структурные изменения стенки дыхательных путей, приводящие к обструкции потока воздуха.

Терапия направлена на максимальное увеличение ответа на применение бронходилататора и лечение обострений.

Более 90 % случаев ХОЗЛ связаны с курением. В среднем, ухудшение функции легких у курящих происходит в 2–3 раза быстрее по сравнению с некурящими, а отказ от курения снижает скорость нарушения функции легких до той, которая наблюдается у некурящих. Одышка очень вариабельна и может быть не связана с состоянием легких; некоторые пациенты очень хорошо переносят физическую нагрузку, несмотря на сниженный ФОВ1 (форсированный объем выдоха за первую секунду). В дополнение к перечисленным ниже медикаментозным методам лечения у небольшого числа пациентов с выраженным обструктивным синдромом возможно проведение оперативного лечения для облегчения симптомов; им проводят операции по снижению объема легких или трансплантацию легких. Бронхиальная астма и ХОЗЛ являются распространенными заболеваниями и могут встречаться у одного больного.

Принципы лечения бронхиальной астмы и ХОЗЛ

В большинстве стран существуют национальные протоколы по лечению бронхи-

альной астмы и ХОЗЛ (для примера см. www.brit-thoracic.org.uk).

Поскольку многие из упомянутых препаратов часто используются и при астме, и при ХОЗЛ, они будут рассматриваться по классам.

Ингаляционные устройства (ингаляторы)

Существует два основных способа применения ингаляционных препаратов:

- в виде суспензии через дозированный ингалятор (MDI, metered dose inhaler)
- в виде ингаляции сухого порошка (DPI, dry powder inhaler)

Бронходилататоры

Агонисты β_2 -адренорецепторов

Механизм действия

β_2 -Агонисты действуют путем стимуляции β_2 -адренорецепторов, находящихся в гладкой мускулатуре и других клетках дыхательных путей. Стимуляция β_2 -адренорецепторов приводит к активации аденилатциклазы и последующему увеличению выработки циклического АМФ внутри клетки. Это вызывает ряд

Основные группы препаратов, используемых для лечения обструкции дыхательных путей

1. Агонисты β -адренергических рецепторов, которые повышают концентрацию цАМФ в клетках гладкой мускулатуры дыхательных путей и тучных клетках.
2. Теофиллин и другие метилксантины, которые также повышают внутриклеточное содержание цАМФ путем ингибирования фосфодиэстеразы, фермента, разрушающего цАМФ (однако неясно, является ли это главным механизмом действия).
3. Антимускариновые препараты, которые ингибируют холинергическую (вагус-индуцированную) бронхоконстрикцию.
4. «Антиаллергические» препараты, ингибирующие выработку, высвобождение или действие в точке приложения бронхоконстрикторов и медиаторов воспаления.
5. Кортикостероиды, которые уменьшают явления воспалительного ответа, в частности при бронхиальной астме; механизм действия неизвестен, но, вероятно, важное значение имеет угнетение высвобождения провоспалительных цитокинов.

Медикаментозное лечение бронхиальной астмы

Ступень 1. Использование ингаляционных β_2 -агонистов (одна—две ингаляции в день) для пациентов с легкой и умеренно выраженной формой астмы.

Ступень 2. Пациентам, которым требуется более одной или двух доз ингаляционных β_2 -агонистов в сутки, добавляют низкую дозу ингаляционных кортикостероидов, натрия кромогликат или недокромил-натрий. Из этих трех препаратов ингаляционные кортикостероиды являются самыми эффективными средствами.

Ступень 3. При сохранении симптомов повышают дозу ингаляционных кортикостероидов или назначают длительнодействующие β_2 -агонисты.

Ступень 4. При сохранении симптомов следует попробовать ипратропий ингаляционно или теофиллин внутрь.

Ступень 5. Небольшому числу пациентов с тяжелой хронической астмой потребуется поддерживающая доза преднизона внутрь.

каскадных эффектов, результат которых зависит от типа клетки; наиболее важным является расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей, приводящее к бронходилатации.

Фармакокинетика

Существует две основные группы агонистов β_2 -адренорецепторов: короткодействующие β_2 -агонисты (КДА) и длительнодействующие β_2 -агонисты (ДДА). Наиболее часто назначаемые препараты приведены в таблице 8.1.

Эти препараты назначают ингаляционно или (при приступе у пациентов с тяжелым течением хронической астмы или ХОЗЛ) через небулайзер. При остром приступе астмы используют также внутривенную инфузию салбута-мсла. Бронходилатация при применении КДА начинается в течение 1–2 минут и продолжается до 4–6 ч. Действие формотерола начинается быстро, в отличие

от сальметерола, который является частичным агонистом и имеет отсроченное начало действия, примерно через 20 минут. Все ДДА вызывают устойчивую бронходилатацию в течение 12 ч.

Побочные действия

β_2 -Агонисты вызывают гипокалиемию (за счет опосредованного через β_2 -рецепторы влияния на натриево-калиевый обмен), тахикардию (вследствие прямого влияния на сердце) и тремор. Эти эффекты дозозависимы и более выражены при внутривенном применении, нежели ингаляционном.

Вызывает озабоченность возможная связь между монотерапией β -агонистами при астме с учащением обострений симптомов и (очень редко) смертью. Поэтому следует использовать КДА только по требованию, а ДДА следует использовать только в комбинации с ингаляционными стероидами (см. ниже).

Таблица 8.1. β -Агонисты, применяемые при бронхиальной астме

Короткодействующие агонисты	Длительно действующие агонисты
Сальбутамол (альбутерол)	Сальметерол
Тербуталин	Формотерол
Фенотерол	

Лекарственные взаимодействия

Единственное клинически значимое взаимодействие отмечается при совместном применении с теофиллином. Такая комбинация может усилить тахикардию и нередко спровоцировать развитие суправентрикулярных или желудочковых аритмий.

Клиническое применение

Агонисты β_2 -рецепторов являются основными бронходилататорами, которые используют для контроля симптомов астмы и ХОЗЛ. Вследствие обратимости причины бронхоконстрикции (по меньшей мере, у большинства астматиков) при астме они гораздо эффективнее, чем при ХОЗЛ. КДА следует использовать по мере необходимости для облегчения симптомов; их можно применять заранее перед физической нагрузкой, если она вызывает бронхоконстрикцию. Более подробные указания по их использованию можно найти в приведенных на стр. 145-146 таблицах «Основные группы препаратов, используемых для лечения обструкции дыхательных путей» и «Медикаментозное лечение бронхиальной астмы». Астматикам, которым требуется применять ингалятор в среднем более одного раза в сутки, к проводимому лечению следует добавлять ингаляционные стероиды (см. ступень 2 протокола). Как уже упоминалось, ДДА не следует использовать в виде монотерапии.

Дозировка

Сальбутамол 200 мкг в виде ингаляций по необходимости.

Тербуталин 250–500 мкг ингаляционно по необходимости.

Сальметерол 50 мкг ингаляционно 2 раза в день.

Формотерол 12–24 мкг ингаляционно 2 раза в день.

Антихолинергические препараты

Механизм действия

Антихолинергические препараты действуют путем угнетения сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей под действием ацетилхолина, высвобождающегося при вагальной стимуляции. Чаще всего используют неселективный антихолинергический препарат ипратропия бромид. Недавно были разработаны и внедрены в практику лечения ХОЗЛ селективные холинергические блокаторы M_3 -мускариновых рецепторов (тиотропий).

Фармакокинетика

Ипратропия бромид оказывает бронходилатирующий эффект в течение 4–6 ч и обычно дозируется с помощью ингалятора, иногда небулайзера. Тиотропий имеет длительный период действия (18–24 ч) и применяется 1 раз в сутки.

Побочные действия

Побочные эффекты при применении антихолинергических препаратов редки, хотя высокие дозы ипратропия могут (по крайней мере, теоретически) ухудшить течение глаукомы и усилить симптомы затрудненного мочеиспускания.

Лекарственные взаимодействия

В этом классе препаратов нет значимых лекарственных взаимодействий.

Клиническое применение

Ипратропия бромид и тиотропий используют в качестве бронходилататоров преимущественно при лечении ХОЗЛ, хотя ипратропия бромид также применяют для лечения обострений астмы (см. ниже).

Отравления и передозировка препаратов

Отравление является результатом воздействия избыточного количества лекарственного препарата или химического вещества. Симптомы острого отравления — один из самых частых поводов для госпитализации в Великобритании и во всем мире (около 10 % всех пациентов составляют пациенты с отравлением). Этиология отравлений в различных странах варьирует: в развитых странах преобладают отравления медикаментами, в развивающихся — химикатами, чаще пестицидами, и натуральными токсинами (например, змеиным ядом). Механизмы развития отравлений и побочных действий в некотором роде схожи.

Отравление является самым распространенным способом причинения вреда самому себе. Традиционно выделяют пять групп отравлений:

1. Преднамеренное (самим человеком).
2. Случайное.
3. Профессиональное (производственное).
4. Вследствие загрязнения окружающей среды.
5. Умышленное (другими людьми).

У госпитализированных пациентов чаще всего встречается преднамеренное самоотравление, но лишь относительно-

но небольшая часть этих пациентов страдает психическим заболеванием. В большинстве случаев преднамеренное самоотравление является частью поведенческого стереотипа, направленного на причинение себе вреда. Случайные отравления чаще всего встречаются у детей до 5 лет. Самоотравления начинают встречаться примерно с 10-летнего возраста и достигают максимума в подростковом возрасте. Очень редко отравления у детей могут быть признаком наличия у одного из родителей синдрома Мюнхгаузена.

Общие принципы оказания помощи пациентам с отравлением

Пациентов с передозировкой препаратов нужно лечить так же, как и любых других пациентов. Это подразумевает тщательный сбор анамнеза, соответствующее обследование и лечение, специфическое для каждого вида отравления. Пациентам с самоотравлением необходима консультация психолога или психиатра перед выпиской. У таких пациентов высок риск повторного самоотравления.

Сотни химических веществ и препаратов могут вызвать отравление. Препараты и токсические вещества, которые в последние годы чаще других выступают в качестве причин отравлений в Великобритании, перечислены в таблице 20.1. Важно, чтобы каждый доктор был знаком с этими веществами. В сложных случаях, при отравлении несколькими ядами, при необычных и редких отравлениях необходимо обратиться за дополнительной помощью. В Великобритании все отделения неотложной помощи имеют бесплатный доступ к базе данных TOXBASE, созданной Британской национальной информационной службой отравлений (NPIS), которую можно найти по адресу <http://www.spib.axl.co>.

Таблица 20.1. Двадцать препаратов и токсических веществ, чаще всего вызывающих отравления в Великобритании (перечислены в порядке убывания частоты обращений к базе данных TOXBASE в 2004 году)*

Парацетамол
Салицилаты
Ибупрофен
Кодеин
Гипохлорит (отбеливатель)
Растворитель («уйт-спирит»)
Этанол
Диазепам
Зопиклон
Ментол
Флуоксетин
Венлафаксин
Циталопрам
Дигидрокодеин
Амитриптилин
Сульфат железа
Метилendioксиметамфетамин
Декстропропоксифен
Метанол
Дифенгидрамин (димедрол)
Диклофенак натрия

* В 2004 г была запрошена информация о более чем 800 000 различных химических веществ

ук. Ею следует пользоваться в первую очередь. При необходимости в дополнительной информации в Великобритании существует круглосуточная телефонная линия, на которой дежурит консультант по клинической токсикологии (см. таблицу 20.2).

Клиническая оценка и диагностика

A (airway) — убедитесь в проходимости и наличии защитных рефлексов дыхательных путей.

B (breathe) — удостоверьтесь в адекватности дыхания.

C (circulation) — оцените пульс, измерьте артериальное давление и обратите внимание на наличие симптомов шока.

D (disability) — оцените уровень сознания.

E (exposure) — осмотрите пациента на предмет признаков, как произошло отравление: обратите внимание на цвет кожных покровов, следы от инъекций, упаковки от лекарств.

Иногда до уточнения деталей отравления необходимо начать реанимационные мероприятия. Важно получить информацию обо всех сопутствующих заболеваниях пациента, особенно со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, поскольку это может повлиять на реакцию пациента на отравление и на проводимое лечение.

Сбор анамнеза часто дает необходимую информацию о возможном токсическом агенте. Необходимо осмотреть

Таблица 20.2. Информационные центры по отравлениям

Британская национальная база данных TOXBASE: <http://www.spib.axl.co.uk>
Британская национальная телефонная линия для более сложных запросов: 0870 600 6266

каждый флакончик, найденный у пациента. Часто пациенты с отравлением находятся в состоянии алкогольного опьянения, нередко также употребление более чем одного токсического агента. При случайном отравлении обычно встречается один токсический агент. В большинстве случаев отравлений у детей опасность для жизни невелика и поэтому госпитализации не требуется. При самоотравлении чаще всего показана госпитализация, причем не только для наблюдения за течением отравления, но и для оценки и лечения психоэмоциональных нарушений. Следует тщательно оценить состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем. При определенных отравлениях можно вы-

делить у пациента ряд клинических «токсидромов» (см. таблицу 20.3). Оценку функции центральной нервной системы (ЦНС), которую традиционно проводят по шкале глубины комы Глазго, лучше производить по шкале AVPU (см. таблицу 20.4), поскольку шкала Глазго не предназначена для неврологической оценки при отравлениях, а шкала AVPU проще и удобнее. Оценка Р соответствует примерно 8 баллам по шкале комы Глазго, и у пациентов, имеющих оценку ниже 8, существует риск обструкции дыхательных путей, поэтому в этом случае следует подумать о переводе их в отделение более высокого уровня наблюдения (например, в отделение интенсивной терапии).

Таблица 20.3. Симптоматика отравлений

Проявления	Токсические вещества
Возбуждение	Антихолинергические препараты, амфетамин, кокаин, этанол, растворители, трициклические антидепрессанты
Кома	Барбитураты, бензодиазепины, этанол, этиленгликоль, гамма-оксимасляная кислота (ГОМК), метанол, опиаты, растворители, трициклические антидепрессанты
Судороги	Амфетамин, кокаин, «экстази», фосфорорганические соединения, фенотиазины, теofilлин, трициклические антидепрессанты
Узкие зрачки	Фосфорорганические соединения, опиаты, ГОМК
Широкие зрачки	Антихолинергические препараты, кокаин, фенотиазины, хинин, симпатомиметики, трициклические антидепрессанты
Аритмии сердца	Антиаритмические препараты, антихолинергические препараты, фенотиазины, хинин, симпатомиметики, трициклические антидепрессанты
Отек легких	Аспирин, этиленгликоль, раздражающие газы, опиаты, фосфорорганические соединения, трициклические антидепрессанты
Метаболический ацидоз	Аспирин, этанол, этиленгликоль, метанол
Гипертермия	Антихолинергические препараты, кокаин, «экстази», ингибиторы моноаминоксидазы
Печеночная недостаточность	Парацетамол, органические растворители, ядовитые грибы
Почечная недостаточность, не связанная с гипотензией и рабдомиолизом	Этиленгликоль, препараты лития, метанол, нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол

Таблица 20.4. Шкала AVPU

A (Awake) — ясное сознание
V (Verbal) — реакция на голос
P (Pain) — реакция на болевой стимул
U (Unresponsive) — реакция отсутствует

Примечание: в отделениях неотложной медицины и отделениях интенсивной терапии можно использовать шкалу комы Глазго.

Скорость развития клиники отравления и временной профиль токсичности различаются у разных веществ и зависят от механизма действия токсического агента. Симптомы отравления метаболическими ядами (например, парацетамолом) могут проявиться более чем через 24 ч после отравления, а симптомы отравления более быстродействующими препаратами (например, опиатами, инсулином) появляются в течение нескольких минут, особенно при внутривенном введении. Большинство ядов принимают внутрь, но они могут также всасываться через дыхательные пути (вдыхание клея) или через кожу (гербициды, плавиковая кислота). Тщательный сбор анамнеза и клиническое обследование могут оказаться полезнее, чем лабораторные исследования, в том числе потому, что многие исследования требуют времени, и кроме того, между клиникой отравления и концентрацией в плазме иногда нет корреляции, особенно если время с момента отравления неизвестно или пациент «привычен» к токсическому агенту (например, наркоман).

Обследование включает не только обычные физикальные признаки, необходимо также обращать внимание на состояние дыхательных путей (ожоги, волдыри в полости рта и запах алкоголя и летучих растворителей) и кожи (ожоги и следы инъекций). У пациентов, которые были найдены в бессознательном состоянии через несколько часов после отравления, могут развиваться клинически

важные осложнения: очаги сдавления, волдыри и рабдомиолиз, особенно на конечностях, сдавленных во время бессознательного состояния. Сдавление конечностей может привести к развитию компартмент-синдрома и потребовать хирургической декомпрессии с целью избежания ампутации.

Токсикологический анализ

У пациента в сознании и четкой клиникой отравления он необходим только в том случае, если уровень концентрации препарата в плазме будет влиять на лечение (в случае отравления парацетамолом, дигоксином, метотрексатом). Ключ к идентификации токсина может дать биохимический анализ сыворотки крови (примеры представлены на рисунке 20.1). Может также помочь запись 12 отведений ЭКГ, особенно при отравлениях трициклическими антидепрессантами (вызывают расширение комплекса QRS) и антипсихотическими и другими препаратами, такими как терфенадин и дифенгидрамин (димедрол), которые блокируют калиевые (K_i) каналы, удлиняют интервал QT и усиливают риск развития сердечной аритмии.

Неотложное лечение

Если не считать поддерживающего лечения, за последние 10 лет некоторые аспекты оказания помощи при отравлениях пересмотрены. Согласно международным протоколам, опубликованным в середине 1990-х годов, рутинная *деконтаминация желудка* путем его промывания или вызывания рвоты при отравлениях больше не рекомендуется. Опасности при промывании желудка включают развитие гипоксии, увеличение скорости всасывания яда и усиление интоксикации при добавлении воды

	Гипоксия и респираторный ацидоз	Респираторный алкалоз	Метаболический ацидоз	Гипокальциемия	Гиперкальциемия	Гипокальциемия	Гипоттикемия	Гипергликемия	Повышенная осмолярность
Спирты	○	○				○			●
Этанол		●							●
Метанол		●			○	○			●
Этиленгликоль	●	○							
Барбитураты	●	○							
Угарный газ	○	●							
Цианид	○	●							
Дигоксин				●					
Инсулин						●			
Опиоиды	●			○					
Пероральные гипогликемические препараты						●			
Парацетамол		○					○		
Сальбутамол		○	●				●		
Салицилаты	●	●				○	○	○	
Теofilлин		●	●		○		●		
Трициклические антидепрессанты	●	○							

● — обычно наблюдается
○ — возникновение менее вероятно, но может быть выраженным

Рисунок 20.1. Биохимическое исследование при острых отравлениях (воспроизведено из *British Medical Journal*).