

УДК 615.015 (075.8)
ББК 52.84
Л 59

Утверждено Министерством образования и науки Украины (№1/11-6131 от 25.04.14)

Рецензенты: проф. Мамчур В.Й., проф. Высоцкий И.Ю.

Авторы:

Белик Галина Владимировна, кандидат фармацевтических наук, доцент
Бутко Ярослава Александровна, доктор фармацевтических наук, доцент
Бухтиярова Татьяна Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор,
член-кор. Академии медицинских наук Украины
Верейтинова Валентина Прокофьевна, кандидат медицинских наук, доцент
Деримедведь Людмила Витальевна, доктор медицинских наук, профессор
Дрогоров Светлана Мефодьевна, доктор медицинских наук, профессор
Журавель Ирина Александровна, доктор химических наук, профессор
Коваленко Валентина Николаевна, доктор биологических наук, профессор
Кононенко Анна Владимировна, кандидат фармацевтических наук, ассистент
Кравец Дмитрий Станиславович, кандидат медицинских наук, доцент
Кудина Олеся Викторовна, кандидат фармацевтических наук, доцент
Лукьянчук Виктор Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор
Матвеева Елена Валерьевна, кандидат медицинских наук, директор
департамента послерегистрационного надзора государственного предприятия
«Государственный экспертный центр» МЗ Украины
Никитина Наталья Сергеевна, кандидат биологических наук, ст. науч. сотрудник
Рыженко Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор
Столетов Юрий Витальевич, кандидат биологических наук, доцент
Шейман Борис Семенович, доктор медицинских наук, профессор
Штрыголь Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор
Щекина Екатерина Геннадиевна, доктор фармацевтических наук, профессор

Л 59 Лекарственная токсикология: учебник-справочник/ Дрогоров С.М.,
Лукьянчук В.Д., Шейман Б.С. – Х.: Титул, 2015. – 592 с.

ISBN 978-617-7127-04-7

В учебнике-справочнике «Лекарственная токсикология» авторы обобщили и систематизировали современные знания по токсикологии лекарств. Книга состоит из двух частей: общая токсикология и частная токсикология. В результате анализа и систематизации современные данные о токсикологии лекарств представлены в логической последовательности, удобной форме для восприятия специалистами. Информация по каждой фармакологической группе лекарств включает следующие разделы: номенклатура и классификация современных и широко применяемых лекарств (названия указаны в INN), диапазон доз (терапевтических, токсических и летальных); патогенез лекарственных интоксикаций, токсикодинамика, токсикокинетика лекарств и комплекс профилактических и лечебных мероприятий при отравлениях лекарствами. Данная книга предназначена для широкого круга специалистов: врачей, провизоров, лиц занятых разработкой и производством лекарственных препаратов, а также для студентов, интернов, магистрантов, клинических ординаторов, интересующихся вопросами токсикологии. Аналогов данному изданию нет!

ISBN 978-617-7127-04-7

УДК 615.015 (075.8)
ББК 52.84
© проф. Дрогоров С.М.

Содержание

Введение	5
Часть 1 Общая лекарственная токсикология (токсикологическая азбука)	7
Предмет, цели и задачи лекарственной токсикологии.....	7
Понятия основных терминов лекарственной токсикологии	8
Причины различной чувствительности организма к токсиканту.....	11
Значение физико-химических свойств лекарств для их токсичности ...	16
Классификация токсических эффектов лекарств.....	22
Токсикометрия.....	24
Токсикокинетика	26
Механизмы токсического действия лекарства	37
Общие принципы диагностики отравлений.....	47
Принципы детоксикации организма при отравлении. Антидоты	72
Часть 2 Частная лекарственная токсикология.....	103
Лекарственные препараты, влияющие на центральную нервную систему	103
Опиоидные (наркотические) анальгетики (ОА).....	103
Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики	111
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).....	119
Суматриптан	131
Психомиметики	133
Антипсихотические препараты (нейролептики).....	139
Анксиолитики (транквилизаторы).....	152
Гипнотики (снотворные средства).....	158
Антиконвульсанты (противосудорожные средства)	166
Противопаркинсонические средства.....	175
Седативные средства	183
Психостимуляторы.....	186
Антидепрессанты.....	199
Аналгетики.....	228
Ноотропные препараты	235
Адаптогены	238
Лекарственные препараты, влияющие на периферическую нервную систему	239
Местноанестезирующие препараты.....	239
Препараты медиаторного действия	244
Баклофен	270
Препараты, влияющие на обмен веществ.....	273
Препараты с активностью гормонов гипофиза	273
Ингибиторы секреции гормонов гипофиза	277
Препараты с активностью гормонов поджелудочной железы.....	278
Синтетические пероральные гипогликемические средства.....	282

Препараты с активностью гормонов щитовидной железы	288
Препараты с активностью гормонов коры надпочечников	294
Витаминные препараты	298
Препараты, влияющие на кровь.....	314
Препараты, понижающие свертываемость крови	314
Препараты, повышающие свертываемость крови	324
Средства, влияющие на эритропоэз	326
Препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему	328
Сердечные гликозиды	328
Антиаритмические препараты	337
Антиангинальные препараты	349
Антигипертензивные препараты	354
Диуретические препараты	362
Препараты для лечения атеросклероза	370
Препараты, влияющие на мозговое кровообращение	373
Химиотерапевтические средства	379
β-лактамы антибиотики	379
Тетрациклины и макролиды	391
Аминогликозиды	396
Антибиотики разных групп	401
Фторхинолоны (ФХ)	406
Сульфаниламидные препараты	410
Противотуберкулезные средства	416
Препараты для лечения гельминтозов	420
Противогрибковые препараты	424
Противовирусные средства	429
Противомаларийные препараты	435
Противосифилитические препараты	439
Антисептики и дезинфицирующие препараты	441
Препараты других групп	459
Антибластомные средства	459
Антигистаминные препараты	479
Лекарственная аллергия	492
Циклоспорин (иммунодепрессант)	503
Препараты железа	506
Препараты тяжелых металлов	512
Препараты мышьяка	521
Симптоматическое лечение отравлений у детей и возможные осложнения этой терапии	528
Словарь токсикологических дефиниций	538
Список препаратов и их синонимов	567
Список используемой литературы	575

*Посвящается корифеям токсикологии,
достижения которых стали научной
и методической основой данного издания*

ВВЕДЕНИЕ

С глубокой древности известна истина, что лекарство не только лечит, но может и убивать. Потенциально любое лекарственное средство обладает токсичностью и при неправильном его использовании, а особенно у людей с повышенной чувствительностью, может вызвать побочное или токсическое действие. Поэтому в настоящее время ни одно лекарство не разрешается к клиническому применению доклинического изучения его безопасности в соответствии с требованиями государственных органов, регулирующих выход на рынок фармакологических средств. В Украине таким органом является Государственное предприятие «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины», в США – «Управление пищевых и лекарственных средств». Тем не менее, число отравлений лекарствами в мире неуклонно растет, чему способствует множество различных причин, в т.ч. потребность в приеме большого количества лекарств, а также плохо контролируемая их продажа и безудержная реклама и др.

Первое место среди отравления лекарствами в процессе самолечения занимают нейро – и психофармакологические средства: барбитураты, бензодиазепины, трициклические антидепрессанты и другие. Кроме того, существуют весьма опасные в токсикологическом плане лекарственные средства, использование которых сопряжено с существенным риском интоксикации. Оправданием их применения является угроза жизни пациента и отсутствие других лекарств, устраняющих эту угрозу. К числу таких лекарств относятся, например, противоопухолевые препараты, антибиотики – аминогликозиды, амфотерицин В, сердечные гликозиды и некоторые другие.

Иногда токсические последствия применения лекарства могут быть связаны с недостаточным изучением его безопасности. Классическим примером является тератогенное действие талидомида, не выявленное на доклиническом этапе его исследования и ставшее причиной большого числа человеческих трагедий.

Лекарственная токсикология изучает эффекты токсических, в т.ч. смертельных доз лекарственных средств и пути их детоксикации. Данная дисциплина, которая сформировалась во второй половине XX века, в равной степени может быть разделом как токсикологии, так и фармакологии. Это связано с появлением и внедрением в клиническую практику большого количества новых и сильнодействующих лекарств. Таким образом, лекарственная токсикология – новая дисциплина, которая содержит знания, позволяющие проводить безопасную, эффективную и адекватную фармакотерапию.

В предлагаемом читателю издании авторы проанализировали и обобщили многочисленные данные литературы, накопленные по лекарственной токсикологии. Результатом длительной и кропотливой работы стало то, что в каждой главе данного учебника-справочника в логической последовательности представлены:

- Номенклатура и классификация современных лекарств (названия указаны в INN).
- Диапазон доз (терапевтических, токсических и летальных).
- Токсикодинамика – совокупность основных токсических эффектов, возникающих при острых и хронических отравлениях лекарствами.
- Механизмы развития лекарственных интоксикаций. Представлялось важным по возможности акцентировать внимание читателя на сходстве и различиях механизмов фармакотерапевтического и токсического действия лекарств, поскольку только такой анализ даёт ключ к пониманию того, как можно усилить реализацию первых и ослабить (или избежать) последних эффектов.
- Лечение острой и хронической интоксикации лекарствами: комплекс лечебных мероприятий, направленных на детоксикацию лекарств.
- Профилактика отравлений лекарствами – анализ и систематизация факторов, способствующих предупреждению развития абсолютной и относительной передозировок лекарствами с целью проведения безопасной фармакотерапии.

Данная книга предназначена для врачей, провизоров и лиц, занятых разработкой и производством лекарственных препаратов, а также для студентов, интернов, магистрантов и клинических ординаторов.

Очень хочется надеяться, что книга найдет своего читателя, и, несомненно, авторы готовы с благодарностью принять критические замечания и предложения, которые будут учтены при переиздании данного учебника-справочника.

«Взгляд через взгляд – ещё одно добавление к огромным знаниям о безопасности лекарств и большое желание помочь врачу, провизору и больному обезопасить применение лекарств»

С.М.Дроговоз

ЧАСТЬ 1 ОБЩАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ (токсикологическая азбука)

*«Всё есть яд, ничто не лишено ядовитости.
Одна только доза делает яд незаметным».*

Парацельс

ПРЕДМЕТ, ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Единого общепринятого определения токсикологии как науки в настоящее время не существует. Самым простым определением является непосредственно вытекающее из названия науки: от греч. *τοξικός* – яд и *λογία* – наука, то есть **токсикология** – наука о ядах. В «Энциклопедическом словаре медицинских терминов» (1982) указано: токсикология – область медицины, изучающая физические, химические свойства ядов (вредных и отравляющих веществ), механизмы их действия на организм человека и разрабатывающая методы диагностики, лечения и профилактики отравлений».

Лекарственная токсикология – наука, изучающая механизмы действия на организм человека лекарственных препаратов в токсических и субтоксических дозах и разрабатывающая методы диагностики, лечения и профилактики отравлений лекарствами.

Главные цели лекарственной токсикологии – предупреждение, распознавание и лечение интоксикаций, вызванных лекарствами, в т.ч. отдаленных вредных последствий действия их на человека и потомство.

Задачи лекарственной токсикологии

1. Определение комплекса **токсикометрических** параметров, характеризующих степень токсичности и опасности возникновения и развития отравлений в условиях одно – или многократного поступления лекарства в организм.
2. Изучение **токсикодинамических** эффектов, вызываемых токсическими дозами лекарств, в т.ч. **механизмы** их токсического действия.
3. Изучение этапов **токсикокинетики**: всасывание, распределение по органам и тканям, биотрансформация, экскреция лекарств в токсических дозах.
4. Поиск, изучение и разработка **противоядий (антидотов)** при отравлении лекарствами.
5. Разработка методов **экстраполяции** данных, полученных в токсикологическом эксперименте, на человека.