

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный научно-клинический центр
специализированных видов медицинской помощи и медицинских
технологий Федерального медико-биологического агентства»
(ФГБУ ФНКЦ ФМБА России)**

**АКАДЕМИЯ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ТОКСИКОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

Л Е К Ц И Я

на тему: «Принципы антидотной терапии»

г.Москва, 2023

ЦЕЛЕВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКЦИИ:

совершенствовать знания слушателей по вопросам проведения антидотной терапии.

УЧЕБНОЕ ВРЕМЯ: 2 часа.

ПЛАН ЛЕКЦИИ:

№ п/п	Основные вопросы лекции	Время, мин
1	Введение	5
2	Особенности антидотной терапии	15
3	Химические (токсикотропные) противоядия	15
4	Биохимические (токсико-кинетические) противоядия	15
5	Фармакологические (симптоматические) противоядия	10
6	Антитоксическая иммунотерапия	10
7	Особенности антидотной терапии при подострых и хронических отравлениях	10
12	Ответы на вопросы	10
	И т о г о :	90

ЛИТЕРАТУРА

1. Куценко С.А., Бутомо Н.В., Гребенюк А.В. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник / Под редакцией С.А.Куценко.- СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004.- 528с.
2. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: руководство для врачей. 2-е издание, доп. и перераб. – М.: Медицина, 2000. – 434 с.:
3. Указания по военной токсикологии. - М., 2000. – 300 с.
4. Бадюгин, И.С. Экстремальная токсикология: руководство для врачей / И.С. Бадюгин [и др.]; под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 416 с.
5. Куценко, С.А. Основы токсикологии: научно-методическое издание /С.А. Куценко. – СПб.: «Издательство Фолиант», 2004. – 720 с.
6. Лужников, Е.А. Физиогемотерапия острых отравлений / Е.А. Лужников [и др.] – М.: Медпрактика – М, 2002. – 200 с.
7. Токсикология спиртов: учебное пособие. – СПб.: Лань, Военно-медицинская академия, 2001. – 120 с.
8. Лужников, Е.А. Неотложные состояния при острых отравлениях (диагностика, клиника, лечение) / Е.А. Лужников [и др.] – М.: Медпрактика – М, 2001. – 220 с.

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

Лекция читается в учебном классе (аудитории), оборудованном мультимедийной установкой. Участие лаборантов в процессе чтения лекции не требуется. Перед лекцией в период самостоятельной подготовки слушатели должны изучить рекомендованную литературу.

Слушателям профильных групп лекция читается с акцентом на преимущественное использование полученных знаний в практической деятельности.

При чтении лекции используются элементы активного обучения.

Научность и современность материала лекции обеспечивается постоянным внесением корректив с учетом последних данных, исключением из лекции материалов, не имеющих подробное отражение в учебниках, учебных пособиях и руководствах.

I. ВВЕДЕНИЕ

Уже на рубеже XVIII—XIX веков развитие химии и биологии позволяло предложить для лечебных целей ряд лекарственных препаратов, **антидотное** действие которых было связано с обезвреживанием:

- **неорганических токсичных веществ** (кислоты, щелочи, окиси и др.) *путем химической нейтрализации и превращения их в нерастворимые соли,*

- **органических веществ** (алкалоиды, белковые токсины и др.) — *с помощью адсорбции на растительном угле.*

Эффективность этих методов строго ограничивалась влиянием на токсическое вещество, находящееся в желудочно-кишечном тракте, и только сравнительно недавно, 20—30 лет назад, *открылась возможность использования новых биохимических противоядий, способных воздействовать на токсичное вещество, пребывающее во внутренней среде организма — в крови, паренхиматозных органах и др.*

II. ОСОБЕННОСТИ АНТИДОТНОЙ ТЕРАПИИ

Проведение антидотной терапии имеет ряд особенностей о которых должен знать токсиколог.

1. Антидотная терапия сохраняет свою эффективность только на ранней токсикогенной стадии острых отравлений, длительность которой различна и зависит от токсикокинетических особенностей токсического вещества.

Наибольшая продолжительность этой стадии и, следовательно, антидотной терапии бывает при отравлениях соединениями тяжелых металлов (8—12сут), наименьшая — при воздействии на организм высокотоксичных и быстро метаболизируемых соединений, например цианидов, хлорированных углеводов и др.

2. Антидотная терапия высокоспецифична и поэтому может быть использована только при достоверной клинико-лабораторной идентификации острого отравления. В противном случае при ошибочном введении антидота в большой дозе возможно его токсическое влияние на организм.

3. Эффективность антидотной терапии значительно снижена на терминальной стадии острых отравлений при тяжелых нарушениях кровообращения и газообмена, что требует одновременного проведения реанимационных мероприятий.

4. Антидотная терапия играет существенную роль в предупреждении необратимости при острых отравлениях, но неэффективна при их развитии, особенно на соматогенной стадии этих отравлений.

5. Одним из принципов антидотной терапии является наиболее раннее их применение. Наибольший эффект антидотная терапия приносит при проведении её в стадии резорбции и наименьший – стадии

элиминации токсикогенной фазы острых отравлений. Поэтому рассматривается вопрос об их использовании специализированными токсикологическими бригадами на догоспитальном этапе.

6. Объём антидотной терапии должен определять с учётом:

- тяжести острого отравления;

- динамики клинических проявлений (уменьшение выраженности клиники острого отравления свидетельствует об адекватности проводимой антидотной терапии).

7. Антидотная терапия является элементом комплексной, разнонаправленной терапии острых отравлений.

III. ХИМИЧЕСКИЕ (ТОКСИКОТРОПНЫЕ) ПРОТИВОЯДИЯ

Противоядия (антидоты) при острых отравлениях можно разделить на 4 основные группы.

1. Химические (токсикотропные) противоядия

Химические (токсикотропные) противоядия – это антидоты влияющие на физико-химическое состояние токсического вещества в желудочно-кишечном тракте.

Они представлены 3 группами антидотов:

- 1. Химические противоядия контактного действия.**
- 2. Энтеросорбенты.**
- 3. Химические противоядия парентерального действия.**

А. Химические противоядия контактного действия:

- ТУМ;**
- антидот металлов,**
- антидот Стржизhevского и др.**

Многочисленные химические противоядия этой группы в настоящее время *потеряли практическое значение ввиду изменения "номенклатуры" химических веществ, вызывающих отравления.*

Кроме того, *применение этих антидотов предполагает ускоренную эвакуацию связанных ими ядов из желудка и кишечника через зонд.*

Широко использовавшийся ранее «универсальный антидот» (ТУМ) оказался малоэффективным, т.к. его составные части (жжёная магнезия, танин, активированный уголь) взаимно нейтрализуют друг друга.

Зондовое промывание желудка и кишечника остается наиболее простым, всегда доступным и надежным способом снижения резорбции

токсичных веществ при их пероральном поступлении *независимо от использования химических антидотов контактного действия.*

Б. Энтеросорбенты

Сохраняет свое значение применение внутрь в качестве **неспецифического сорбента активированного угля**, 1 г которого сорбирует до 800 мг морфина, 700 мг барбитала, 300—350 мг других барбитуратов и алкоголя. В целом этот метод лечения отравлений в настоящее время относится к **энтеросорбции**.

3. Химические противоядия парентерального действия.

Химические противоядия парентерального действия – это химические противоядия, вступающие в специфическое физико-химическое взаимодействие с токсичным веществом в гуморальной среде организма.

К этим препаратам относятся

А. Тиоловые соединения (унитиол, мекапид), применяемые для лечения острых отравлений соединениями тяжёлых металлов и мышьяка.

Б. Хелатообразователи (соли ЖДТА, тетацин) для образования в организме нетоксичных соединений (хелатов) с солями некоторых металлов (свинец, кобальт, кадмий и др.).

IV. БИОХИМИЧЕСКИЕ (ТОКСИКО-КИНЕТИЧЕСКИЕ) ПРОТИВОЯДИЯ

Биохимические (токсико-кинетические) противоядия – это антитоды, обеспечивающие выгодное изменение метаболизма токсических веществ в организме или направления биохимических реакций, в которых они участвуют, не влияя на физико-химическое состав самого токсичного вещества.

Из них наибольшее клиническое применение в настоящее время находят:

- *реактиваторы холинэстеразы* (оксимы) при отравлениях фосфорорганическими соединениями;
- *метиленовый синий* при отравлениях метгемог-лобинообразователями,
- *этиловый алкоголь* при отравлениях метиловым спиртом и этиленгликолем,
- *антиоксиданты* при отравлениях четыреххлористым углеродом.

V. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ (СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ) ПРОТИВОЯДИЯ

Фармакологические (симптоматические) противоядия – это антидоты, оказывающие лечебное действие в силу фармакологического антагонизма с действием токсичных веществ на одни и те же функциональные системы организма.

В клинической токсикологии наиболее широко используется фармакологический антагонизм:

- между атропином и ацетилхолином при отравлениях фосфорорганическими соединениями,*
- между прозеринем и пахикарпином,*
- налоксоном и морфином,*
- хлоридом калия и сердечными гликозидами.*

Это позволяет купировать многие опасные симптомы отравления данными препаратами, но редко приводит к ликвидации всей клинической картины интоксикации, так как данный антагонизм обычно оказывается неполным.

VI. АНТИТОКСИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Антитоксическая иммуноterapia получила наибольшее распространение для лечения *отравлений животными ядами при укусах змеями и насекомыми в виде .антитоксической сыворотки* (противозмеиная "антигюрза", противокаракуртовая и др.). Кроме того, в последние годы предложена *моновалентная антидигоксиновая сыворотка при отравлении дигоксином.*

Недостатком антитоксической иммунотерапии является:

- *малая эффективность при позднем применении* (через 3—4 ч после отравления)
- *возможность развития у больных анафилаксии.*

VII. ОСОБЕННОСТИ АНТИДОТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОДОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ОТРАВЛЕНИЯХ

Детоксикация при подострых и хронических отравлениях имеет свои особенности, которые зависят от условий формирования данной патологии.

Во-первых, поскольку при хронических отравлениях токсичные вещества обычно депонируются, т. е. вступают в прочную связь с органическими или неорганическими структурами клеток и тканей, выведение их из организма крайне затруднено. **Методы ускоренного очищения организма, так же как гемодиализ и гемосорбция, оказываются неэффективными и антидотная терапия становится основным способом детоксикации.**

Во-вторых, основное место в лечении хронических отравлений занимают препараты, воздействующие на поступивший в организм ксенобиотик и продукты его метаболизма, т. е. **проводится своеобразная химиотерапия, направленная на токсичный агент.**

В составе химиотерапии следует выделить

- 1. специфические средства антидотной детоксикации***
- 2. препараты для неспецифической патогенетической***
- 3. препараты симптоматической терапии.***

1. Специфические средства антидотной детоксикации

К первой группе относятся комплексобразующие соединения

- **соли аминокислот поликарбоновых кислот (тетрацин и пентацин), эффективные при отравлениях свинцом, марганцем, никелем, кадмием,**
- **соли аминокислот полифосфоновых кислот (фосфицин и пентафосцин), ускоряющие выведение бериллия, урана, свинца.**

- дителиолы (унитиол, сукцимер, D-пеницилламин) проявляют свои защитные свойства при хронических отравлениях ртутью, мышьяком, свинцом, кадмием.

В действии всех комплексообразующих соединений есть много общего, связанного с их избирательной способностью хелатировать (захватывать и удалять) в связанном виде с мочой многие токсичные металлы и металлоиды.

Их применяют длительно (1—2 мес) повторными курсами, что ведет к уменьшению содержания этих веществ в организме и симптоматики отравления.

2. Препараты для неспецифической патогенетической

Ко второй группе относятся многочисленные лекарственные средства, широко применяемые для общей дезинтоксикационной терапии при различных заболеваниях.

Так, курсы лечения аскорбиновой кислотой уменьшают проявление токсического действия некоторых металлов — свинца, хрома, ванадия; витаминов группы В с глюкозой — хлорированных углеводов и др.

При марганцевой интоксикации с синдромом паркинсонизма успешно применяется 2-ДОФА, в результате чего у больных:

- усиливается образование норадреналина,
- улучшается мышечный тонус,
- улучшается походка,
- улучшается речь.

Особенностью клинического применения этих лекарств также является необходимость их *длительного использования повторными курсами*.

VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подробное изучение токсикокинетики токсических веществ в организме, путей их биологических превращений и реализации токсического действия позволило в настоящее время более точно оценить возможности антидотной терапии и определить её значение в различных периодах острых заболеваний химической этиологии.

К сожалению возможности применения антидотов ограничены в связи с их небольшим количеством и большим количеством известных химических соединений. Кроме того, ежегодно появляются десятки новых химических веществ - потенциальных ксенобиотиков. Поиск же новых антидотов процесс длительный и сложный. В настоящее время лишь в 5% случаев острых отравлений возможно проведение антидотной терапии.

В последние годы ВОЗ поставила вопрос перед компаниями, производящими предметы бытовой и промышленной химии, а также перед фармацевтическими фирмами вопрос о том, что внедрение нового химического соединения (лекарства) в широкое пользование должно сопровождаться разработкой методов антидотной (детоксикационной) терапии при острых отравлениях этим веществом