

АНТИДОТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

УО «Гродненский медицинский университет»

Кафедра анестезиологии-реаниматологии

Доцент Дорохин К.

Антидот (Antidotum – даваемое против, противоядие).
Антидотная терапия является важнейшей составной частью комплексного лечения отравлений.

- Согласно определению экспертов Международной программы химической безопасности Всемирной организации здравоохранения (МПХБ ВОЗ), антидотом является препарат, обладающий способностью устранять или ослаблять специфические эффекты ксенобиотика за счет его иммобилизации, уменьшения концентрации или противодействия на уровне эффективных систем.

По мнению специальной комиссии МПХБ ВОЗ, применение антидотов существенно сокращают количество медицинских ресурсов, необходимых для лечения пострадавших, уменьшают нагрузку на медицинский персонал и приносят существенную экономическую выгоду.

- Главная задача применения антидотов заключается в спасении жизни и максимальном сохранении здоровья пострадавших с острыми отравлениями, носящими случайный (бытовой, производственный) или преднамеренный характер, включая криминальное, террористическое использование токсичных веществ, аварии на транспорте, промышленных и других объектах.

Методы антидотной (фармакологической) детоксикации

- токсикотропные (физико-химические);
- токсикокинетические (биохимические);
- фармакологические (симптоматические);
- антитоксические иммунопрепараты.

Токсикотропные противоядия

Токсикотропные противоядия способны оказывать прямое действие на физико-химическое состояние вещества в желудочно-кишечном тракте (химические противоядия контактного действия), и осуществлять физико-химическое взаимодействие с токсикантом в гуморальной среде организма (химические противоядия парентерального действия).

- К **химическим противоядиям** контактного действия относят различные энтеросорбенты.

Токсикотропные противоядия

К числу химических противоядий парентерального действия, способных реализовать свои антидотные свойства в отношении всосавшегося яда, относится ряд соединений.

Монотиоловые соединения (*D*-пеницилламин, *N*-ацетилпеницилламин) и дитиоловые (унитиол, 2,3-димер-каптосукцинат), применяемые для лечения острых отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка. Тиоловые соединения относятся к *комплексообразователям* и способствуют элиминации из организма металлов путем образования с ними *водорастворимых малотоксичных комплексов*, легко выделяющихся через почки.

Дитиоловые комплексообразователи используются для выведения из организма мышьяка, ртути, сурьмы, кобальта, цинка, хрома, никеля.

Токсикотропные противоядия

Монотиоловые соединения образуют менее прочные комплексы с металлами, чем дитиоловые, но в отличие от последних они всасываются в ЖКТ и могут применяться перорально.

- Производные полиаминполикарбоновых кислот (ЭДТА, тетагин, пентагин и др.) относятся к хелатирующим соединениям. Активно связывают свинец, цинк, кадмий, никель, хром, медь, марганец, кобальт, образуя в организме нетоксичные соединения — хелаты.
- Десфериоксамин избирательно связывает железо, прусская синь (ферроцианат калия) — таллий и некоторые радиоактивные металлы.

Токсикотропные противоядия

Соли аминоалкилполифосфовых кислот (фосфоцин, пентафосфоцин) связывают и ускоряют выведение бериллия, урана, свинца.

- Азотистокислый натрий, амилнитрит, 4-метиламинофенол, 4-этиламинофенол (антициан) и другие метгемоглобинообразователи, применяемые для лечения острых отравлений цианидами и сульфидами.

(Основной механизм токсического действия цианидов и сульфидов в организме связан с блокадой цитохромоксидазы за счет их связывания с трехвалентным железом этого фермента и ингибированием тканевого дыхания. При своевременном введении метгемоглобинообразователя создаются условия, когда находящийся в крови яд связывается с трехвалентным железом метгемоглобина.)

Препараты, содержащие кобальт (Со-ЭДТА и гидроксикобаламин), применяются для лечения острых отравлений цианидами за счет образования прочных комплексов с циан-ионом.

- Глюконат кальция, применяется при отравлениях фторидами с образованием нетоксичного фторида кальция.

Токсикокинетические противоядия

- ***Токсикокинетические противоядия*** модифицируют метаболизм токсичных веществ в организме или направления биохимических реакций, в которых они участвуют, не влияя на физико-химическое состояние самого токсиканта.

Токсикокинетические противоядия

— *кислород* при отравлении оксидом углерода, конкурирующий с последним за связь с гемоглобином и при высоком парциальном давлении вытесняющий токсикант;

— *реактиваторы холинэстеразы* — оксимы (пралидоксим, карбоксим), дефосфорилирующие ингибированную ФОС холинэстеразу;

— *обратимые ингибиторы холинэстеразы* (физостигмин, галантамин, пиридостигмин, аминостигмин и др.), при использовании с профилактической целью «экранирующие» активный центр холинэстеразы от необратимого ингибирования ФОС;

Токсикокинетические противоядия

- *пиридоксин* при отравлениях гидразином, нормализующий содержание пиридоксальфосфата в тканях за счет вытеснения пиридоксальгидразона (образующегося в результате взаимодействия гидразинов с пиридоксалем) из связи с пиридоксалькиназой — ферментом, активирующим процесс фосфорилирования пиридоксаля;
- — *метиленовый синий* при интоксикациях метгемоглобинообразователями, увеличивающий активность НАДН-зависимой метгемоглобинредуктазы, способствуя уменьшению уровня метгемоглобина в крови;
- — *гипохлорит натрия* при отравлениях метгемоглобинообразователями;

Токсикокинетические противоядия

- *этиловый спирт* при отравлениях метанолом и этиленгликолем, блокирующий метаболизацию токсикантов за счет более высокого сродства к алкогольдегидрогеназе;
- — *4-метилпиразол* - ингибитор алкогольдегидрогеназы (также является антидотом этиленгликоля и метанола).

Фармакологические противоядия

Фармакологические противоядия обеспечивают лечебный эффект вследствие фармакологического антагонизма, действуя на те же биомишени, что и токсикант. В основе антидотного эффекта лежит непосредственное действие на постсинаптические рецепторы или изменение скорости оборота нейромедиатора в синапсе.

В настоящее время используют следующие физиологические антидоты:

- *атропин* и другие холинолитики при отравлениях ФОС и карбаматами;
- — *галантамин* и другие обратимые ингибиторы холинэстеразы при отравлениях атропином, скополамином и другими веществами с холинолитической активностью;
- — *бензодиазепины*, барбитураты при интоксикациях ГАМК-литиками;
- — *флумазенил* (антагонист бензодиазепиновых рецепторов) при интоксикациях бензодиазепинами;
- — *налоксон* (конкурентный антагонист опиоидных μ -рецепторов) при интоксикациях наркотическими анальгетиками.

Антитоксическая *иммуноterapia*
используется для лечения отравлений
природными ядами и токсинами.

В клинической практике примерами антитоксической иммунотерапии является: моновалентная антидигоксиновая сыворотка при отравлении дигоксином, антитоксические сыворотки при ботулизме, укусах ядовитых змей, насекомых.

Группы антидотов по срочности применения

(классификация МПХБ ВОЗ)

- «А» — применяемые незамедлительно (в течение 30 мин) после контакта с ядом (атропин, аминостигмин (нивалин), амилнитрит, карбоксим, кислород, метиленовый синий, натрия тиосульфат, натрия нитрит, налоксон, 4-диметил-аминофенол, пеликсим, пиридоксин, уголь активированный, ацизол);
- «В» — применяемые в течение 2 часов (десферал, унитиол, ферроцин, пентацин, этанол);
- «С» — используемые в течение 6 часов после отравления (пеницилламин).

Отнесение тех или иных антидотов к группам с учетом экстренности оказания медицинской помощи представляет определенную проблему, так как мнения специалистов по этому вопросу достаточно противоречивы.

Примеры антидотной терапии при отравлении различными веществами

Вид токсиканта	Антидот	Примечание
Блокаторы кальциевых каналов (адалат, амлодипин, верапамил и др.)	Пимадин	Внутривенно медленно 10-20 мг
Сердечные гликозиды (адонизит)	Унитиол 5%	Внутривенно 10 мл каждые 6-8 часов
Антипсихотические, нейролептические препараты (азалептин)	Аминостигмин 0,1% Прозерин 0,05% Гидрокарбонат Na 4%	Внутривенно, внутримышечно - 0,02-0,1 мг/кг (до 14 мг/сут, QRS не более 0,12с). Внутримышечно 1-2 мг каждые 8 часов. Внутривенно 2-10 мл на 1 кг, при QRS более 0,12с/
Нейролептики – производные фенотиазина, бутерофенона и тиоксантена (аминазин)	Аминостигмин (см. выше) и реланиум	Внутривенно при психозе, до успокоения пациента

Вид токсиканта	Антидот	Примечание
<p>Антидепрессанты трициклические и тетрациклические (амитриптилин)</p>	<p>Аминостигмин 0,1%</p> <p>Прозерин 0,05%</p> <p>Гидрокарбонат Na 4%</p>	<p>Внутривенно, внутримышечно 0,02-0,1 мг/кг (до 14 мг/сут, QRS не более 0,12с).</p> <p>Внутримышечно 1-2 мг каждые 8 часов.</p> <p>Внутривенно 2-10 мл на 1 кг, (при QRS более 0,12с)</p>
<p>Местные анестетики</p>	<p>Жировая эмульсия 20%</p>	<p>Внутривенно болюс 1,5 мг/кг за 1 минуту (до трех болюсов), инфузия 0,25-0,5 мл/кг/мин. Максимальная доза 10 мл/кг за первые 30 минут</p>
<p>Антагонисты β-адренорецепторов (анаприлин)</p>	<p>нет</p>	
<p>Антигистаминные препараты: астемазол, димедрол, кларитин, супрастин.</p>	<p>Галантамин, аминостигмин 0,1%</p>	<p>Внутривенно 0,02-0,1 мг/кг (до 14 мг/сут, QRS не более 0,12с).</p>
<p>Антикоагулянты</p>	<p>Протамин сульфат</p>	<p>Внутривенно 1 мг нейтрализует 100 единиц гепарина</p>

Вид токсиканта	Антидот	Примечание
Варфарин, дикумарол, средства от грызунов	Менадион (витамин К)	Внутривенно 2-5 мг/кг (необходимо повторное введение)
Парацетамол	N-ацетилцистеин	Стартовая доза — 150 мг/кг в 200 мл 5% раствора глюкозы в течение 15 мин. Затем 50 мг/кг в 4 часов и затем в дозе 100 мг/кг в течение 16 ч. Если имеются признаки токсического поражения печени, по прошествии 20 ч инфузию ацетилцистеина необходимо продолжить.
Атропин	Аминостигмин 0,1% Галантамин	Внутривенно, внутримышечно 0,02-0,1 мг/кг (до 14 мг/сут, QRS не более 0,12с). Внутривенно, подкожно 4-7 мг/кг
Барбитураты (барбамил)	нет	
Бензодиазепины	Флумазенил (анексат)	Внутривенно после стабилизации состояния больного 1-10 мг

Вид токсиканта	Антидот	Примечание
В-адреноблокаторы (анаприлин, атенолол, индерал, корданум, лабеталол, надолол, окспренолол, обзидан, пропранолол)	нет	
Сердечные гликозиды (дигоксин, дигитоксин)	Унитиол 5% Fab – фрагмент (часть белковой молекулы иммуноглобулина, непосредственно участвующая во взаимодействии с антигеном);	Внутривенно 10,0 мл каждые 6-8 ч; 0,2-2 г в течение 1- 2 часа
Препараты АПФ: (каптоприл, эналаприл, энап)	нет	
Токсическое действие цианистого водорода (синильная кислота, цианиды, цианистый калий)	Амилнитрит Нитрит натрия 1% Тиосульфат натрия 30% Метиленовый синий 1%	Ингаляция (2—3 ампулы) Внутривенно 10 мл в/в медленно каждые 10 мин. 2—3 раза. Внутривенно 50 - 60 мл, Внутривенно 50 мл в/в
Сульфаниламиды	Метиленовая синь Унитиол 5%	Внутривенно 3-5 мг/кг Внутривенно 30 мл /сутки

Вид токсиканта	Антидот	Примечание
Ртуть	Унитиол 5% Тетацин кальция 10%; Тиосульфат натрия 30%	Внутривенно 10,0 мл каждые 6-8 ч;
Углерод четырёххлористый	Витамин Е 30%; Унитиол 5% N-ацетилцистеин Тетацин кальция 10%	Внутривенно 2мл 3-4-раза; Внутривенно 10 мл 4 раза. Внутривенно 40-60 мл
Фосфорорганические соединения (тиофос, хлорофос, карбофос, дихлорофос, метафос, меркаптофос,	Атропина сульфат 0,1% Дипироксим 15% (реактиваторы ХЭ)	Внутривенно до признаков атропинизации (до купирования бронхореи до 30 мл в первый час и далее ежечасно (до купирования мускариноподобного эффекта)) – поддерживающая доза до 5 суток), Внутривенно 1,0 не более 1,5 г/сут., изонитрозин 40% -2 мл (не более 3-4 г), в/м
Эфедрин (фенамин, амфитамин, эфедрон, «экстази») препараты, действующие преимущественно на вегетативную нервную систему	Аминостигмин 0,1% Фентоламин 5 мг в/в Клофелин по 0,1 мг Натрия нитропруссид	Внутривенно Внутривенно в 20,0 мл 40% р-ра глюкозы повторно через 10-15 мин., Внутривенно в 20,0 мл 0,9% NaCl, Внутривенно от 0,1 мкг/кг/мин. (сист.АД до 130 Нг.)

Вид токсиканта	Антидот	Примечание
Алкоголь (C ₂ H ₅ OH)	Витамин B1 5%	Внутривенно до 1000 мг
Спирты неочищенные (антифриз, метанол, этиленгликоль)	Этиловый спирт до 10% Унитиол 5%	Внутривенно 1-2 г 96% на 1 кг массы, в течение 3-х суток с момента отравления при средней, тяжёлой степени отравления. Внутрь 30% -100 мл в течение 3-х суток при лёгкой степени отравления. 10,0 в/в через 8 часов в течение 2-3-х суток.
Антабус	нет	
Едкие кислоты (азотная кислота, аккумуляторная жидкость (H ₂ SO ₄))	нет	
Едкие щелочи (аккумуляторная жидкость NaOH; аммиак;)	нет	
Нитропроизводные и аминопроизводные бензола	Метиленовый синий 1% Тиосульфата натрия 30% Унитиол	MtHb в крови выше 15% Внутривенно из расчета 1 мл/кг в 5% р-ре глюкозы Внутривенно 50-100 мл. Внутривенно 20-30 мл/сут.

Вид токсиканта	Антидот	Примечание
Алкалоиды (аконит, борец)	Атропин 0,1%	Внутривенно, внутримышечно 0,3-1мг
Белена, беладонна	Аминостигмин 0,1%	Внутривенно, внутримышечно 0,02-0,1 мг/кг (до 14 мг/сут, QRS не более 0,12с).
	Галантамин	Внутривенно, подкожно 4-7 мг/кг
Чемерица	Атропин по 1 мг	Внутривенно до нормализации ЧСС
	Унитиол 5%	Внутривенно 10 мл ч-з 6 часов
Бледная поганка	Липоевая кислота 0,5%	Внутривенно до 20-30 мг/кг/сут.
Укус змеи (гадюка, гюрза)	специфическая противозмеиная сыворотки - 500-1000 ЕД	Внутримышечно, подкожно

Рассматривая роль и место антидотной терапии в системе оказания медицинской помощи при острых отравлениях, необходимо учитывать ряд обстоятельств.

- Антидотная терапия эффективна только в ранней, токсикогенной фазе острых отравлений, длительность которой различна и зависит от токсико-кинетических особенностей токсичного вещества (наибольшая продолжительность этой фазы при отравлениях соединениями тяжелых металлов (8-12 сут.), наименьшая - при воздействии на организм высокотоксичных и быстро метаболизируемых соединений, например, цианидов, хлорированных углеводородов и др.).
- Антидотная терапия отличается высокой специфичностью и должна быть использована только при условии достоверного клинико-лабораторного диагноза данного вида острой интоксикации. В противном случае может проявиться его токсическое влияние на организм.
- Эффективность антидотной терапии значительно снижена в терминальной стадии острых отравлений при развитии тяжелых нарушений системы кровообращения и газообмена.
- Антидотная терапия играет существенную роль в профилактике состояний необратимости при острых отравлениях, но не оказывает лечебного влияния при их развитии, особенно в соматогенной фазе этих заболеваний.

Спасибо за внимание!
Всем удачи и здоровья!