

**Днепропетровская государственная медицинская академия**  
**Кафедра общей и клинической фармации**



***Клиническая  
ТОКСИКОЛОГИЯ***

***Методы детоксикации  
организма***

**Преподаватель к.б.н.  
Слесарчук Владлена Юрьевна**

Токсикология (от греч. *toxicon* — яд и *logos* — учение) — область медицины, изучающая законы взаимодействия живого организма и яда.

- В роли яда может оказаться практически любое химическое соединение, попавшее в организм в количестве, способном вызвать нарушения жизненно важных функций и создать опасность для жизни. Токсичность вещества тем больше, чем меньшее его количество (доза) вызывает расстройства жизнедеятельности организма. Вещество, вызывающее отравление или смерть при попадании в организм в малом количестве, называется ядом.

## Задачи:

- обнаружение и характеристика токсич. св-в хим.в-в, которые способны вызвать в организме животных или человека патологические изменения, а также изучение условий, при которых эти свойства возникают, наиболее ярко проявляются и исчезают;
- определение зоны токсического действия изучаемого химического вещества (токсикометрия);
- изучение клинических и патоморфологических признаков отравления при различных путях поступления яда в организм.

# Клиническая токсикология — раздел токсикологии, исследующий заболевания химической этиологии, т.е. химические болезни человека, возникающие вследствие токсического влияния химических соединений окружающей его среды

- Основными разделами клинической токсикологии являются:
- токсикология острых химических болезней (отравлений), развивающихся вследствие одномоментного воздействия токсической дозы химических соединений;
- токсикология хронических химических болезней (отравлений), возникающих при длительном и многократном воздействии токсических веществ;
- наркологическая токсикология, Предметом изучения которой являются механизмы болезненного пристрастия человека к некоторым видам токсичных веществ, именуемых наркотиками, и меры борьбы с ними;
- лекарственная токсикология, задача которой — определение широты терапевтического индекса лекарственных средств, их побочного и вредного действия на организм (лекарственная болезнь), разработка способов предупреждения и лечения лекарственных отравлений.
- В последнее время к клиническому направлению токсикологии относят учение о биологическом действии синтетических материалов, имплантируемых в организм человека (сосудистые протезы, искусственные клапаны сердца и т.д.).

# Задачи и методы клинической ТОКСИКОЛОГИИ

- Диагностические задачи: разработка и исследование способов клинической и лабораторной диагностики отравления, причем в последней имеется в виду клиническая интерпретация полученных лабораторных данных.
- Лечебные задачи: - разработка и применение комплексного метода лечения отравлений, включающего мероприятия по ускоренному удалению ядов из организма, снижению токсичности при помощи противоядий (антидотов), и проведении симптоматической терапии- направленной на поддержание функций органов и систем организма, наиболее пострадавших при воздействии токсина
- Профилактические задачи: включают изучение эпидемиологии отравлений, причин их развития и способов предотвращения. При этом Следует учитывать, что большинство отравлений развивается вследствие несчастных случаев, предотвращение которых является сложной социальной проблемой.



# Методы активной детоксикации

Методы усиления  
естественных  
процессов  
детоксикации

Методы антитоксической  
(Фармакологической)  
детоксикации

Методы  
искусственной  
детоксикации



# Методы усиления естественных процессов детоксикации

- **Очищение ЖКТ:**
- **рвотные средства** (апоморфин, ипекакуана),  
**промывание желудка** (простое, зондовое),  
**промывание кишечника** (зондовый лаваж, клизма),  
**слабительные средства** (солевые, масляные, растительные), **электростимуляция кишечника**
- **Форсированный диурез: водно-электролитная нагрузка** (пероральная, парентеральная), осмотический диурез (мочевина, маннитол, трисамин), салуретический диурез (лазикс)
- **Регуляция ферментативной активности**  
(фармакологическая, методы физио- и химиогемотерапии)
- **Лечебная гипервентиляция легких**
- **Лечебная гипер- и гипотермия**
- **Гипербарическая оксигенация**

# Методы антидотной (фармакологической) детоксикации

- Химические противоядия (токсикотропные) контактного действия, парентерального действия
- Биохимические противоядия (токсико-кинетические)
- Фармакологические антагонисты (симптоматические)
- Антитоксическая иммунотерапия



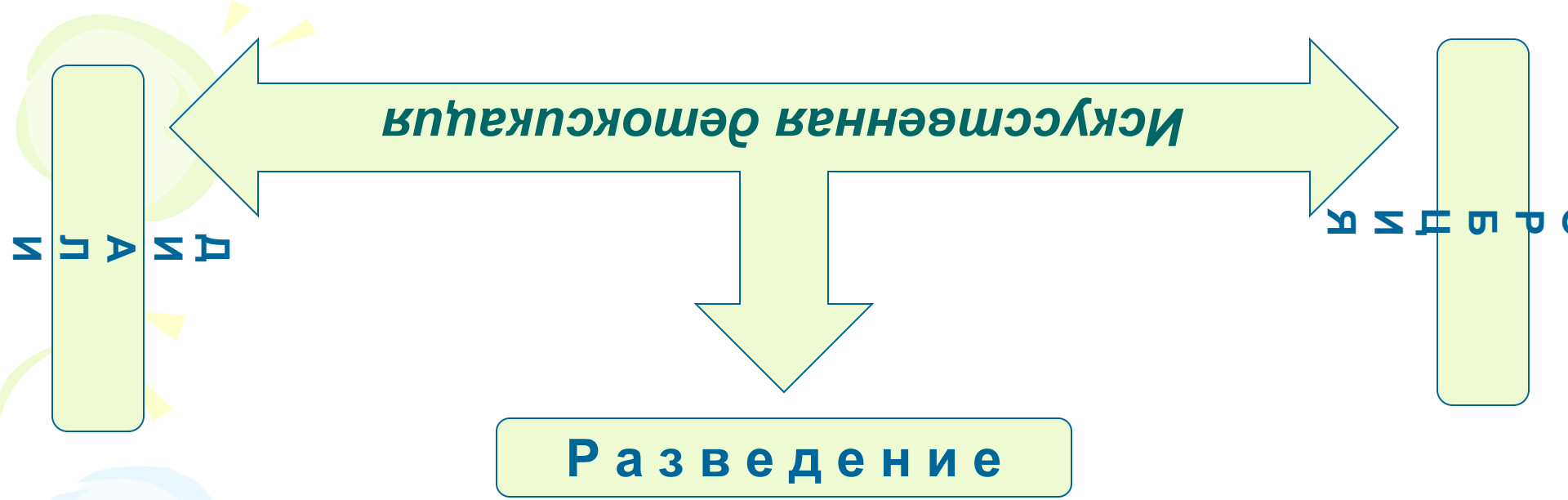
# Методы искусственной детоксикации

- Аферетические методы — разведение и замещение крови (лимфы). Инфузионные средства, плазмозамещающие препараты, замещение крови, плазмаферез, лечебная лимфорез, лимфостимуляция
- Диализ и фильтрация крови (лимфы). Экстракорпоральные методы: гемо- (плазмо-, лимфо-) диализ, ультрафильтрация, гемофильтрация, гемодиализация. Интракорпоральные методы: перитонеальный диализ, кишечный диализ
- Сорбция. Экстракорпоральные методы: гемо- (плазмо- лимфо-) сорбция, аппликационная сорбция, биосорбция. Интракорпоральные методы: энтеросорбция
- Физио- и химиогемотерапия в сочетании с методами диализа и сорбции. Ультрафиолетовая (УФГТ), лазерная (ЛГТ), электромагнитная (ЭМГТ), электрохимическая (ЭХГТ) терапия.

# Методы усиления естественных процессов очищения организма



- Они реализуются с помощью различных средств и способов стимуляции работы присущих человеку механизмов детоксикации при условии сохранения их функции. Многие из них давно применяются в клинической практике (очищение кишечника, форсированный диурез), другие только начинают приобретать известность (регуляция ферментативной активности).



- *Методы искусственной детоксикации (разведение и замещение, диализ и фильтрация, сорбция и т.д.). Эти методы позволяют моделировать вне или внутри организма некоторые естественные процессы его очищения или являются существенным к ним добавлением, что в случае повреждения выделительных органов и нарушения их детоксикационной функции дает возможность временного ее замещения.*

# Разведение

- Разведение — процесс разбавления или замещения биологической жидкости, содержащей токсичные вещества, другой подобной ей биологической жидкостью или искусственной средой с целью снижения концентрации токсичных веществ и выведения их из организма.
- Широко используется метод гемодилюции, позволяющий с помощью увеличения объема циркулирующей крови снизить концентрацию экзогенных и эндогенных токсичных веществ.
- Наибольшее распространение получило кровопускание, известное с незапамятных времен как средство снижения концентрации токсичных веществ в организме, с последующим возмещением потерянного объема донорской кровью — операция замещения крови (ОЗК).

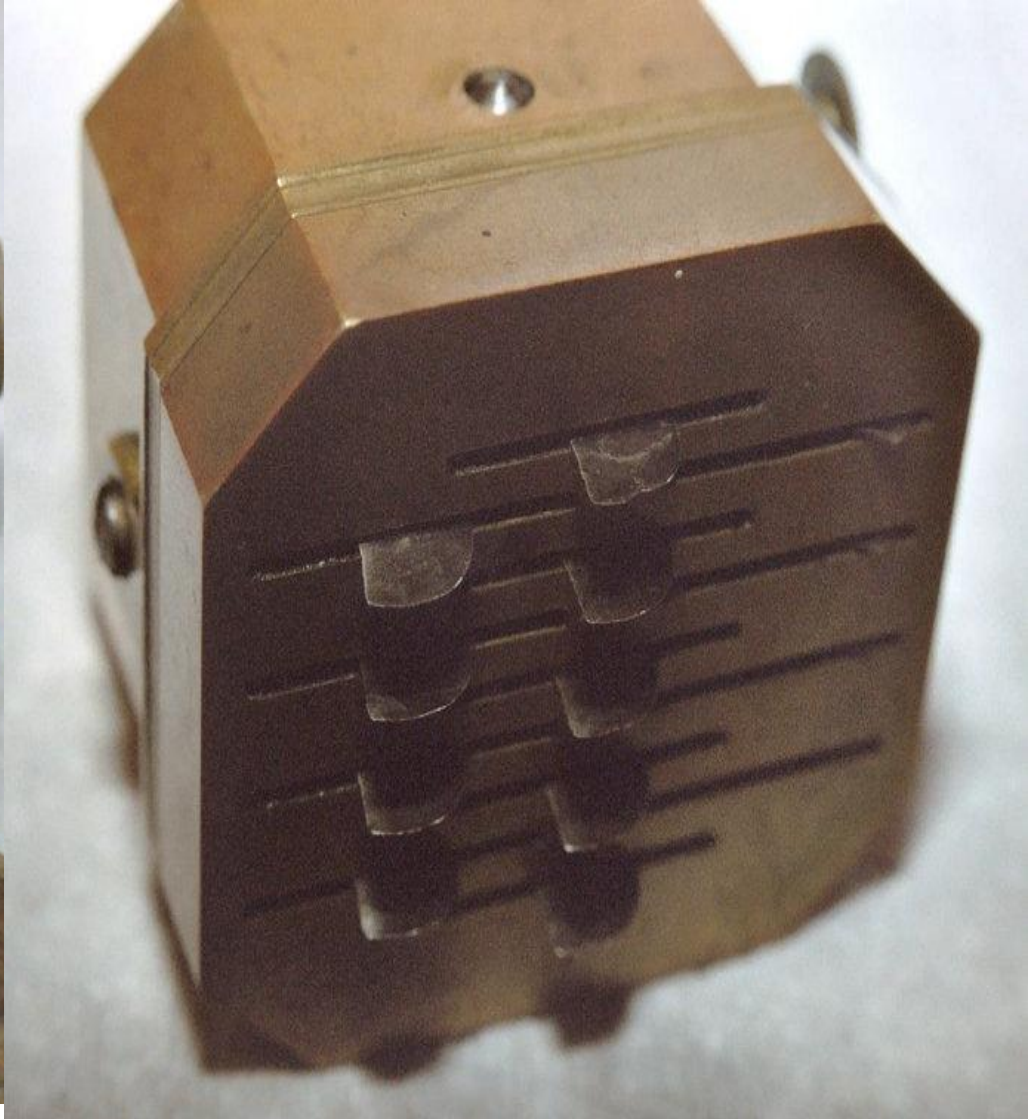


- Кровопускание (лат. *missio sanguinis*) как способ лечения уходит корнями во времена древнейших культовых обрядов и ритуалов. Считалось, что «плохая» кровь больного за несколько часов заменится «хорошей». Чем тяжелее была болезнь, тем больше пускалось крови и... тем быстрее умирали пациенты.





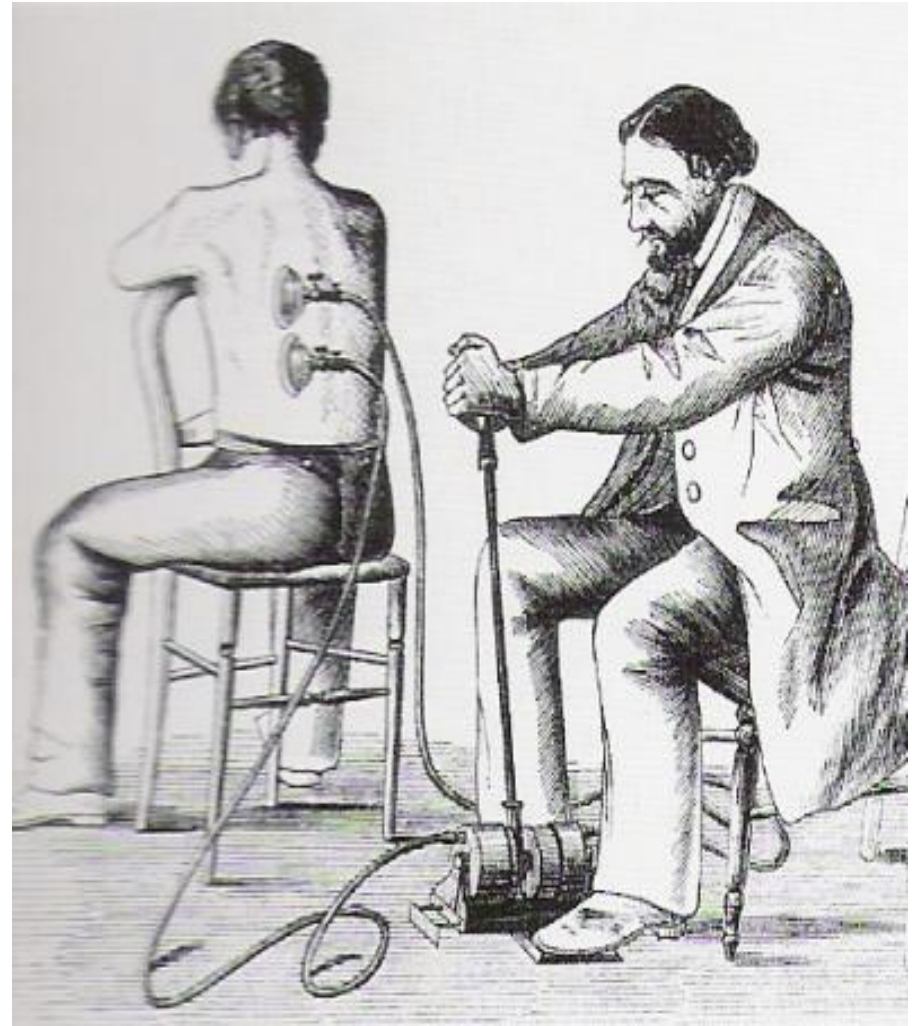
- **Ланцеты**



**Скарификаторы (внутри и снаружи)  
для кровопусканий**

*«Почти все люди умирают  
не от болезней, а от лечения...»  
Мольер*

## Пациент с банками







Контейнер для пиявок



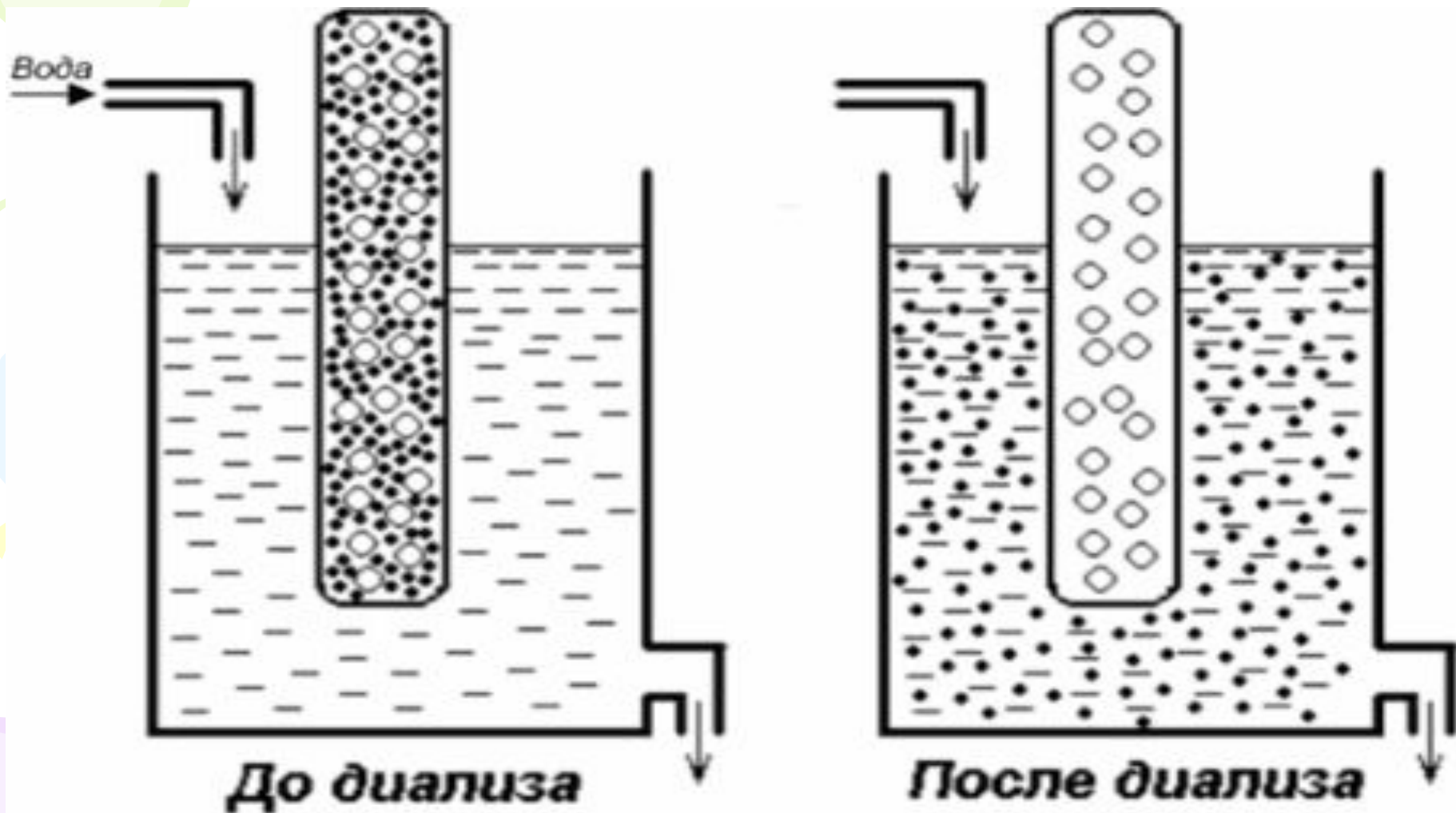
Гирудотерапия



# Диализ

- **Диализ** (от греч. dialysis — разложение, разделение) — процесс удаления низкомолекулярных веществ, основанный на свойстве полупроницаемых мембран пропускать водорастворимые низкомолекулярные вещества и ионы, соответствующие по размеру их порам (до 500 Å), и задерживать коллоидные частицы и макромолекулы.
- В качестве полупроницаемых мембран используют естественные (серозные оболочки) и искусственные мембраны (целлофан, купрофан и т.д.). Современные диализаторы снабжены полисульфоновой мембраной.
- Способность различных веществ проникать через поры этих мембран называется *диализабельностью*.

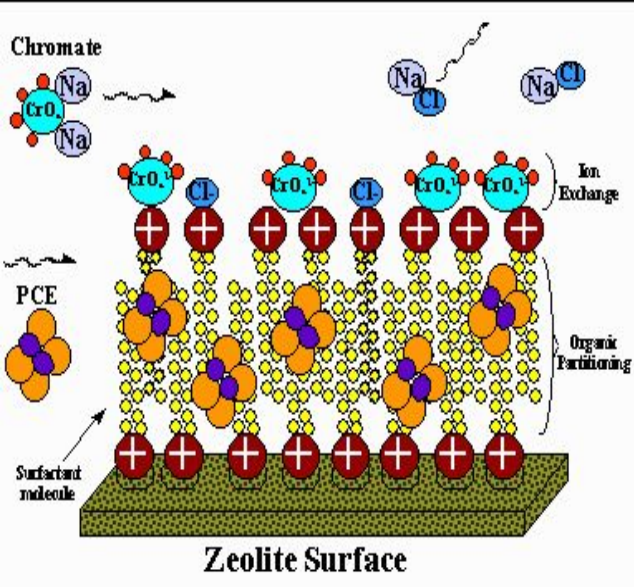
# Диализ



Диализ (белые крупные кружки - молекулы белка, черные - молекулы хлористого натрия)

# СОРБЦИЯ

Сорбенты:  
биологические,  
растительные,  
искусственные.

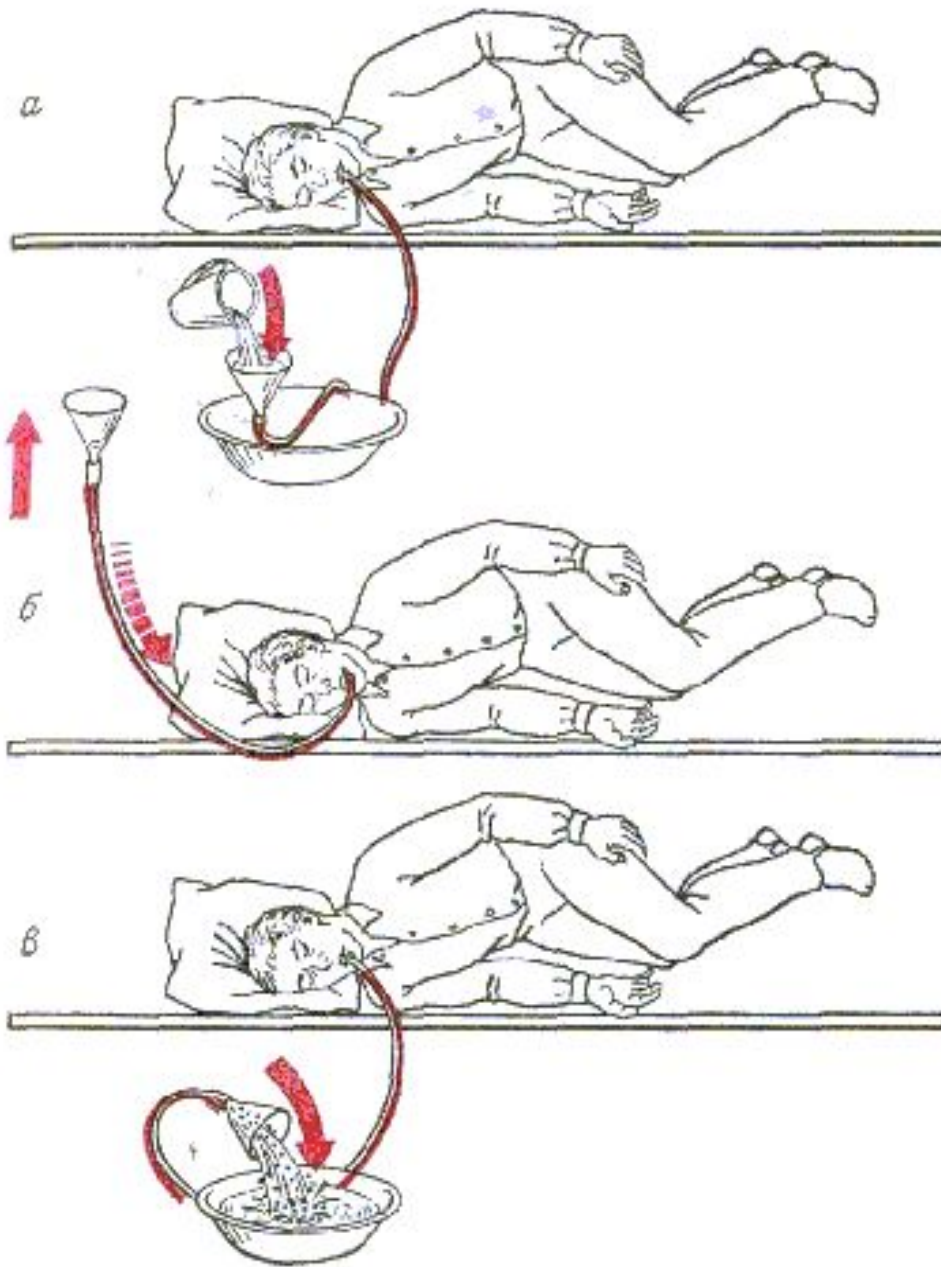


- Сорбция (от греч. sorbeo — поглощаю) — процесс поглощения молекул газов, паров или растворов поверхностью твердого тела или жидкости. Адсорбция веществ из растворов древесным углем открыта русским химиком Т.Е.Ловицем в 1785 г. В отличие от диализа и фильтрации при гемосорбции возможно выведение из организма токсичных жирорастворимых веществ со средней и крупной молекулярной массой.

# Методы усиления естественной детоксикации

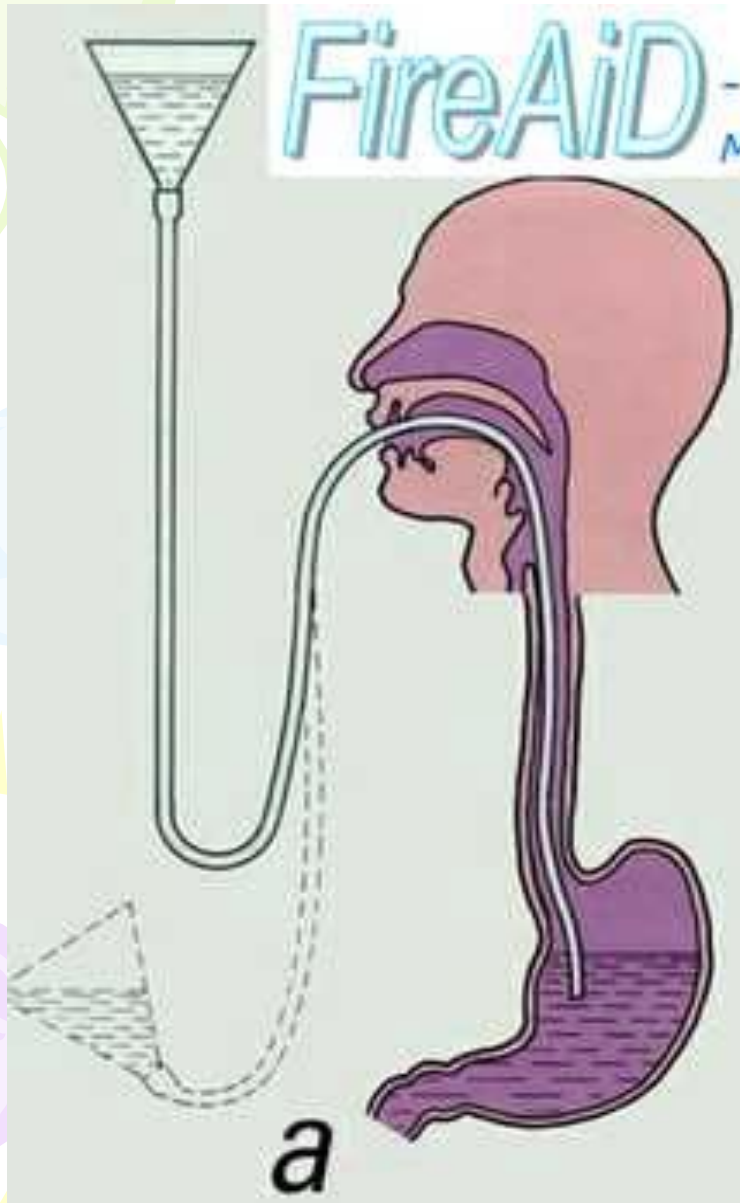
- Возникновение рвотного рефлекса при некоторых видах острых отравлений нужно рассматривать как защитную реакцию, направленную на выведение токсичного вещества из организма. Этот процесс естественной детоксикации может быть усилен путем применения рвотных средств, а также промывания желудка через зонд
- Ограничения экстренного очищения желудка:
  - при отравлениях прижигающими жидкостями (повторное прохождение кислоты или щелочи по пищеводу может усилить ожог.);
  - увеличение вероятности аспирации прижигающей жидкости и развития тяжелого ожога дыхательных путей.





Техника промывания желудка:  
а - заполнение системы водой;  
б - заполнение желудка за счет перепада давления;  
в - извлечение воды с содержимым желудка,

# FireAiD - все по медицине.



# Методы усиления естественной детоксикации

- использование слабительных средств не имеет самостоятельного значения в качестве метода ускоренной детоксикации организма.
- В клинической практике используются также очистительные клизмы, фармакологическая и электрическая стимуляция. Детоксикационное действие очистительной клизмы также ограничено временем, необходимым для пассажа токсичного вещества из тонкой кишки в толстую. Поэтому раннее применение этого метода в первые часы после отравления обычно эффекта не дает.
- Для сокращения этого времени рекомендуется использовать фармакологическую стимуляцию кишечника с помощью внутривенного введения 10—15 мл 4% раствора хлорида кальция на 40% растворе глюкозы и 2 мл (10 ЕД) питуитрина внутримышечно (противопоказано при беременности).
- Наиболее выраженный эффект дает прямая электрическая стимуляция кишечника, осуществляемая с помощью специального аппарата. Наиболее надежным способом очищения кишечника от токсичных веществ является его промывание с помощью прямого зондирования и введения специальных растворов — кишечный лаваж.



# Кишечный лаваж

- Лечебное действие этого метода заключается в том, что он дает возможность непосредственного очищения тонкой кишки, где при позднем промывании желудка (через 2—3 ч после отравления) депонируется значительное количество яда, продолжающего поступать в кровь.
- Для выполнения кишечного лаважа больному через нос вводят в желудок двухканальный силиконовый зонд (длиной около 2 м) со вставленным в него металлическим мандреном. Затем под контролем гастроскопа этот зонд проводят, после чего мандрен извлекают. Через отверстие перфузионного канала, расположенного у дистального конца зонда, вводят специальный солевой раствор, идентичный по ионному составу химусу



## Состав раствора для проведения кишечного лаважа:

- Фосфат натрия однозамещенный
- $\text{NaH}_2\text{PO}_4$
- Хлорид натрия  $\text{NaCl}$
- Ацетат натрия  $\text{CH}_3\text{COONa}$
- Хлорид калия  $\text{KCl}$

# Методика проведения

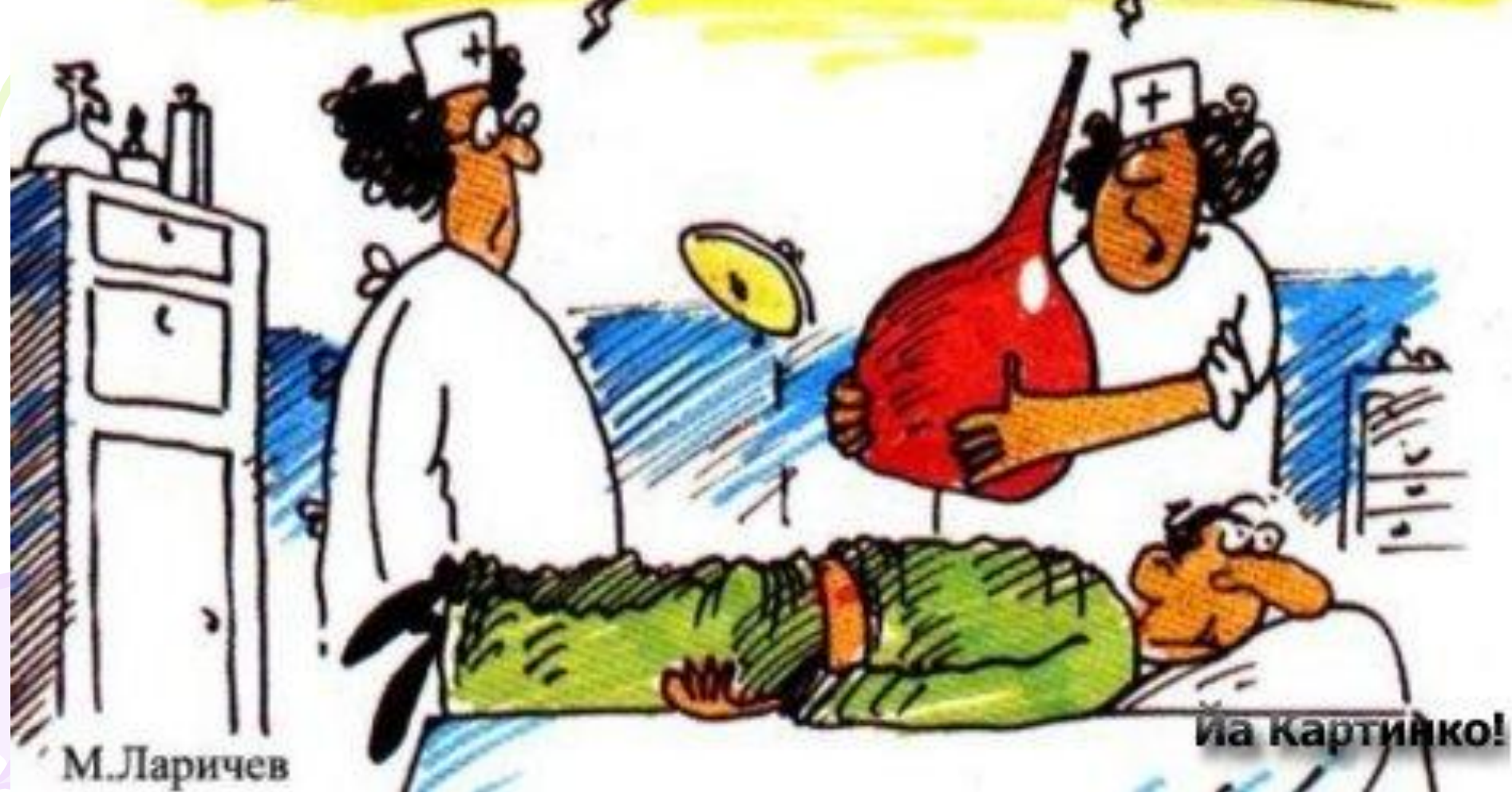
- Раствор, подогретый до 40°C, вводят со скоростью около 100 мл/мин. Через 10—20 мин по аспирационному каналу начинают оттекать промывные воды, которые удаляют с помощью электроотсоса, а с ними и кишечное содержимое. Через 1/2—1 1/2 ч по дренажу из прямой кишки появляется ее содержимое, одновременно отмечается усиление диуреза. В промывных водах, оттекающих по аспирационному каналу зонда и по дренажу из прямой кишки, обнаруживается токсичное вещество.
- Для полного очищения кишечника (о чем можно судить по отсутствию токсичного вещества в последних порциях промывных вод) требуется введение 500 мл солевого раствора на 1 кг массы тела больного (всего 25—30 л). Однако уже после перфузии первых 10—15 л отмечается улучшение клинического статуса пациента, связанное со снижением концентрации токсичного вещества в крови. Возможно беззондовое пероральное введение раствора до 3—5 л (1 л/ч) при сохранении сознания больных.



- Кишечный лаваж не является дополнительной нагрузкой для сердечно-сосудистой системы, поэтому может с успехом использоваться как при экзотоксическом шоке, так и у пожилых больных с неустойчивой гемодинамикой.
- В качестве осложнений возможно развитие симптомов гипергидратации при бесконтрольном введении жидкости и травмы слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки при грубом манипулировании во время проведения зонда из желудка в кишечник.

-ДА ОН ЖЕ  
ЛОПНЕТ...

-А ТЫ НАЛЕЙ...  
И ОТОЙДИ!



М.Ларичев

Иа Картинко!

# Форсированный диурез

- Форсированный диурез как метод детоксикации основан на применении препаратов, способствующих резкому возрастанию диуреза, и является наиболее распространенным методом консервативного лечения отравлений, когда выведение токсичных веществ осуществляется преимущественно почками.

# Осмотические диуретики

- осмотические диуретики (**мочевина, маннитол, трисамин**), клиническое применение которых было начато датским врачом Лассеном в 1960 г.
- **Основное требования к диуретикам:**
  - Осмотический диуретик должен распределяться только во внеклеточном секторе,
  - не подвергаться метаболическим превращениям,
  - полностью фильтроваться через базальную мембрану клубочка, не реабсорбироваться в канальцевом аппарате почки.

# Форсированный диурез

- Рекомендуется следующая методика форсированного диуреза:
- производят компенсацию развивающейся гиповолемии в/в введением плазмозамещающих растворов (полиглюкин, гемодез и 5% раствор глюкозы в объеме 1,0—1,5 л). Одновременно определяют концентрацию токсичного вещества в крови и моче, гематокрит и вводят постоянный мочевого катетер для измерения почасового диуреза.
- Мочевину или маннитол (15—20% раствор) вводят в/в струйно в количестве 1,0—1,5 г/кг массы тела больного в течение 10—15 мин, затем — раствор электролитов со скоростью, равной скорости диуреза. Высокий диуретический эффект (500—800 мл/ч) сохраняется в течение 3—4 ч, после чего осмотическое равновесие восстанавливается. При необходимости весь цикл повторяют.
- Особенность метода состоит в том, что при использовании обычной дозы диуретиков достигается большая скорость диуреза (до 20—30 мл/мин) за счет более интенсивного введения жидкости в период наивысшей концентрации лекарственного вещества в крови.



# Особенности форсированного диуреза

- Сочетанное применение осмотических диуретиков с салуретиками (фуросемид) дает дополнительную возможность увеличить диуретический эффект в 1'2 раза, однако высокая скорость и большой объем форсированного диуреза, достигающего 10—20 л/сут, таят в себе потенциальную опасность быстрого вымывания из организма электролитов плазмы.
- Во избежание тромбофлебита рекомендуется вводить растворы в подключичную вену.
- При длительном применении осмотических диуретиков (свыше 3 сут) возможно развитие осмотического нефроза и острой почечной недостаточности.
- Противопоказания: интоксикации, осложненные острой СС-недостаточностью, олигурия, азотемия, повышение сод.креатинина.

# Лечебная гипервентиляция

- обеспечивается ингаляцией карбогена или подключением больного к аппарату искусственного дыхания, позволяющему повысить минутный объем дыхания (МОД) в 1½—2 раза. Этот метод считается особенно эффективным при острых отравлениях токсичными веществами, которые в значительной степени удаляются из организма легкими.
- Эффективно метод применяется для детоксикации при острых отравлениях сероуглеродом (до 70% его выделяется через легкие), хлорированными углеводородами, угарным газом. Однако длительная гипервентиляция приводит к развитию нарушений газового состава крови (гипокапния) и кислотно-основного состояния (дыхательный алкалоз). Поэтому под контролем указанных параметров проводится прерывистая гипервентиляция (по 15—20 мин) повторно 1—2 ч в течение всей токсик. фазы отравления.



# Гипербарическая оксигенация

- Метод *гипербарической оксигенации (ГБО)* нашел широкое применение для лечения острых экзогенных отравлений, поскольку при этой патологии встречаются все основные типы и формы гипоксии.
- Отравления:  
Нитритами,  
нитратами и их  
производными



# Гипербарическая оксигенация

- При определении показаний к проведению ГБО первостепенное значение имеет стадия отравления. В токсикогенной стадии, метод ГБО показан в тех случаях, когда биотрансформация ядов происходит по типу окисления при непосредственном участии кислорода без образования более токсичных метаболитов (монооксид углерода, метгемоглобинообразующие вещества).
- ГБО противопоказана в токсикогенной стадии отравлений ядами, биотрансформация которых протекает по типу окисления с летальным синтезом, что приводит к образованию более токсичных метаболитов (карбофос, этиленгликоль и т.д.).

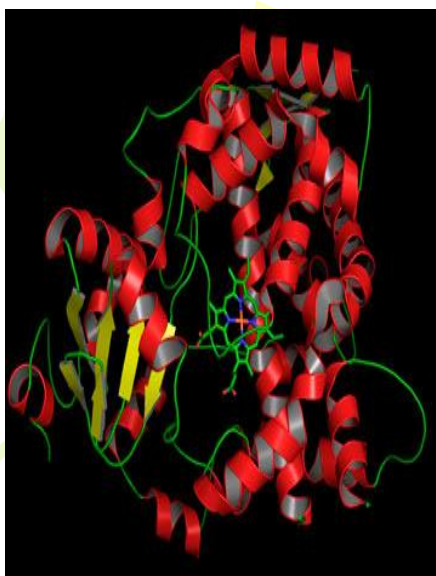


# **Регуляция ферментативной активности**

- Биотрансформация токсичных веществ является одним из важнейших путей естественной детоксикации организма.
- В клинической практике используются препараты-индукторы или ингибиторы ферментов, влияющие на биотрансформацию ксенобиотиков с целью снижения их токсического действия.

# Индукторы Ферментов

- В настоящее время известно более 200 веществ, способных влиять на активность микросомальных ферментов печени (P-450). Кроме того, в качестве индукторов используются методы физиогемотерапии (МТГ, ЛГТ, УФГТ)
- Наиболее изученными индукторами являются барбитураты, в частности фенобарбитал или бензонал, а также гепакедин, карбамазепин, димедрол, супрастин, алкоголь. Под влиянием этих препаратов в митохондриях печени увеличиваются уровень и активность цитохрома P-450. Поэтому лечебное действие проявляется не сразу, а спустя 1,5—2 сут, что значительно ограничивает возможности их применения только при тех видах острых отравлений, токсикогенная фаза которых развивается медленно и протекает более длительно.
- Клиническое применение индукторов ферментативной активности показано при отравлениях (передозировке) стероидными гормонами, антикоагулянтами кумаринового ряда, контрацептивными средствами стероидной структуры, анальгетиками типа антипирина, сульфаниламидами, противоопухолевыми препаратами (цитостатиками), витамином D, а также некоторыми инсектицидами (особенно при подостром отравлении) из группы карбаминовой кислоты (диоксикарб, пиримор, гении, фурадан) и фосфорорганическими соединениями (валексон, хлорофос)



- 
- Цитохром P450
  - Флаavin-содержащие монооксигеназы
  - Моноаминовые оксигеназы
  - UDP-глюкуронзилтрансферазы
    - Сульфотрансферазы
    - Глутатион-S-трансферазы
    - Альдегиддегидрогеназы
    - Алкогольдегидрогеназы
    - N-ацетилтрансферазы
  - NADPH-егидрогеназа (хинон)
    - Альдокеторедуктаза
  - Различные метилтрансферазы, трансаминазы, гликозилазы, гидролазы и эстеразы

● Примеры ферментов, метаболизирующих лекарства

# Ингибиторы ферментов

- В качестве *ингибиторов* ферментативной активности предложены при отравлении веществами, претерпевающими в многие лекарственные препараты, в частности ниаламид (ингибитор моноаминоксидазы), левомецетин, тетурам, циметидин, метилпиразол и т.д. Однако их клиническая эффективность *организме летальный синтез, ограничена*, так как ингибирующее действие развивается на 3—4-е сутки, когда токсикогенная фаза большинства отравлений уже на исходе. Имеются рекомендации по применению больших доз левомецетина (2—10 г в сутки внутрь) при отравлении дихлорэтаном и бледной поганкой.



# Лечебная гипотермия

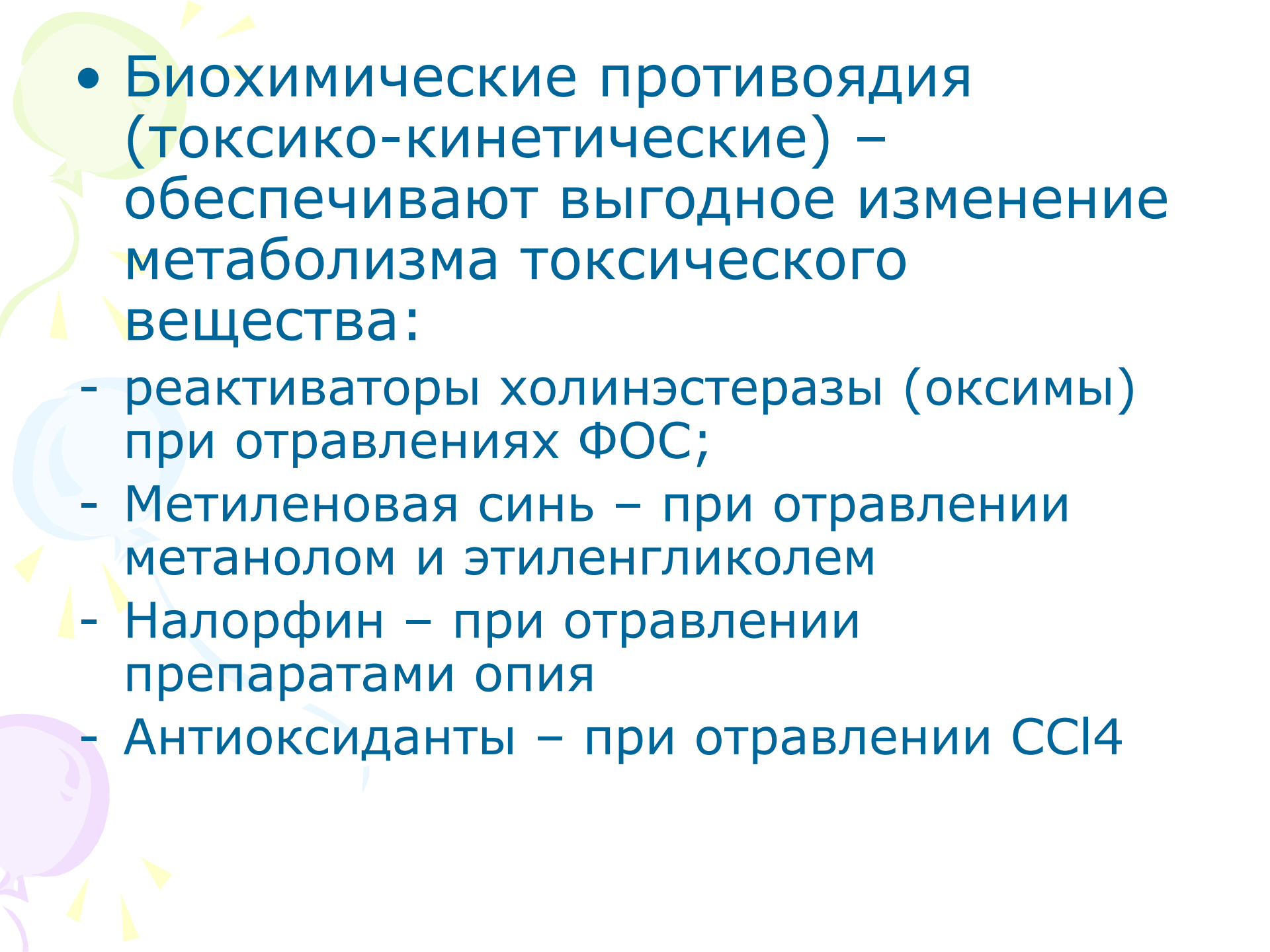
- Искусственное охлаждение тела с целью снижения интенсивности метаболических процессов и повышения устойчивости к гипоксии находит более широкое применение как метод симптоматической терапии острых отравлений при токсическом отеке мозга, вызванном отравлением наркотическими ядами. а также в целях замедления летального синтеза при отравлениях метиловым спиртом, этиленгликолем, хлорированными углеводородами.

# Антидотная детоксикация

- *Основные положения антидотной терапии:*
  - Сохраняет свою эффективность только в ранней токсикогенной фазе отравлений
  - Высокоспецифична (м.б. использована только при достоверном диагнозе отравления)
  - Эффективность значительно снижена в терминальной стадии отравления при развитии тяжелых нарушений системы кровообращения и газообмена
  - Играет роль в профилактике состояний необратимости, но не оказывает лечебного влияния (особенно в соматогенной фазе)

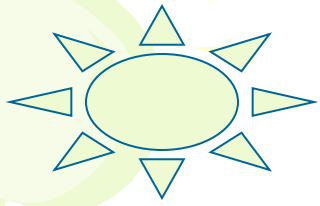
# Основные виды противоядий

- Химические противоядия (токсикотропные):
  - контактного действия – ТУМ, антидот Стржижевского, активированный уголь
  - парентерального действия – тиоловые соединения (унитиол, мекаптид), хелеобразователи (соли ЭДТА, тетацин)



- Биохимические противоядия (токсико-кинетические) – обеспечивают выгодное изменение метаболизма токсического вещества:

- реактиваторы холинэстеразы (оксимы) при отравлениях ФОС;
- Метиленовая синь – при отравлении метанолом и этиленгликолем
- Налорфин – при отравлении препаратами опиоя
- Антиоксиданты – при отравлении  $CCl_4$



## *Фармакологические антагонисты (симптоматические) —*

обеспечивают лечебный эффект;  
действуют на те же функциональные  
системы, что и токсин:

- антагонизм между атропином и  
ацетилхолином (при отравлении  
ФОС);

- прозерин ↔ пахикарпин;

- хлорид калия ↔ сердечные  
гликозиды



**Антитоксическая иммунотерапия** – для лечения отравлений животными ядами при укусах змей, насекомых в виде антитоксической сыворотки.

Недостаток: малая эффективность при позднем применении и возможности развития у больных анафилактики.



Антидоты	Токсические вещества, при которых антидоты эффективны	Дозы и способы применения
Амилнитрит	Синильная кислота и ее соли, цианиды	Ингаляционно: содержимое вскрытой ампулы 0,5 мл вдыхается
Антициан	Синильная кислота, цианиды	По 1 мл 20% раствор, внутривенно или по 0,75 мл - внутримышечно
Атропина сульфат	ФОС	1-2 мл 0,1% раствор, подкожно
Дипроксим	Мышьяковистый водород, ФОС	1 мл 15% раствор, внутримышечно
Диэтиксим	ФОС	1 мл 10% раствор, внутримышечно
Изонитрозин	ФОС	3 мл 40% раствор, внутримышечно
Кальция хлорид	Щавелевая, фтористоводородная кислота	10 мл 10% раствор, внутримышечно
Кислород	Оксись углерода, сероводород и др.	Ингаляционно
Магния оксид	Неорганические кислоты	20-40 г в 1 л воды (промывание желудка)
Метиленовый синий	Синильная кислота, цианиды, анилин, нитробензол	20 мл в ампулах или 50-100 мл 1% раствор в 25% растворе глюкозы ("хромосмон") внутривенно
Натрия нитрит	Синильная кислота, цианиды	10-20 мл 2% раствор, внутривенно
Натрия тиосульфат	Синильная кислота, цианиды, соединения ртути, мышьяка	10-20 мл 30% раствор, внутривенно
Налорфин (анторфин)	Морфин, промедол и др. наркотические анальгетики	1-2 мл 0,5% раствор, подкожно, внутримышечно, внутривенно
Пеницилламин	Соединения мышьяка, соли меди, ртути, свинца, талия, железа	1 г в день внутрь, взрослым
Пентацин	Плутоний, радиоактивный иттрий, церий, цинк, свинец, смесь продуктов деления урана	Ингаляционно - в аэрозолях. Орошение загрязненных радионуклидами ран. 30 мл 5% раствор, внутримышечно
Противозмеяная сыворотка	Яды гадюки, гюрзы, эфы	500-2500 АЕ подкожно, внутримышечно
Тетацин кальция	Соли свинца, кадмия, никеля, кобальта, ванадия, ртути, иттрия, церия и др.	10-20 мл 10% раствор, внутривенно
Уголь активированный	Органические и неорганические соединения	30-50 г внутрь в виде взвеси в воде до и после промывания желудка
Унитиол	Соединения мышьяка, соли ртути, хрома, висмута и др. тяжелых металлов (кроме свинца)	5-10 мл 5% раствор, подкожно, внутривенно
Этанол (этиловый спирт)	Метиловый спирт, этиленгликоль	50-100 мл 30% раствор, внутривенно



Указатель,  
предупреждающий о  
кубомедузах на  
пляже Кейп  
Трибьюлейшн (*Cape  
Tribulation*) в  
Квинсленде,  
Австралия



