

# *Лекция по фармакологии*

## *ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ*

### *АНТИДОТЫ*

*Зав. кафедрой д. фарм. н. Ермоленко Т.И.*

# Отравления (интоксикации) - патологические состояния, возникающие вследствие воздействия на организм токсических веществ окружающей среды

- 1. Химические агенты
- 2. Продукты бытовой и производственной химии
- 3. Лекарственные средства
- 4. Растительные и животные яды
- 5. Боевые отравляющие вещества и др.

# ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

1. **ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ**
2. **БЫТОВЫЕ**
3. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ**

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ИНТОКСИКАЦИИ

- **Токсическое действие ЛС** – следствие их абсолютной и относительной передозировки
- - **Абсолютная передозировка** – возникает при превышении максимально допустимых доз (в. р., в.с.)
- (ЛП имеет малую широту действия – сердечные гликозиды, противоопухолевые)
- **Относительная передозировка**
- применение ЛП в терапевтических дозах в определенных условиях (кумуляция, нарушение биотрансформации)





# Психотропные ЛП – УРОКИ ИСТОРИИ

## ТАЛИДОМИД

1956 – 1964 гг.



10 000 детей с фоконелией

«Идеальное снотворное»

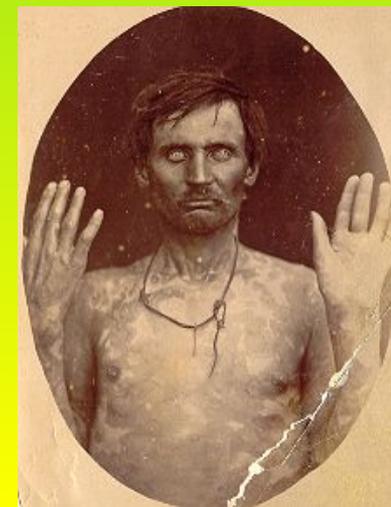
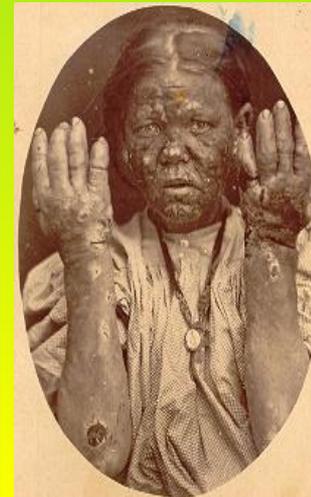


## КОНТЕРГАН

2000 – 2003 гг.

**Мощный иммунодепрессант для лечения:**

- Бронхиальной астмы
- Ревматоидного артрита
- Лепры
- Онкологических заболеваний



## **Болгарский диссидент **Георгий Марков****

**7 сентября 1978 года, проходя по мосту Ватерлоо в Лондоне, получил укол зонтиком от неизвестного лица. Укол был такой слабый, что Марков даже не обратил на него внимания. Дома он почувствовал себя плохо и был госпитализирован. Но и в больнице не сразу обнаружили след от укола – микроскопическую ранку на бедре. Через четыре дня болгарский писатель и журналист скончался. Когда при вскрытии выяснилось, что причиной смерти стало высокотоксичное отравляющее вещество рицин, который попал в организм вместе с крошечной пулькой.**

- **Клещевина обыкновенная** (*Ricinus communis*)



# Яды политропного действия

- **Цитоплазматические яды** (растительные ....)

## Избирательного действия

- **Кардиотоксичные** (сердечные гликозиды, трициклические антидепрессанты, соли бария, калия)
- **Нейротоксичные** (наркотические анальгетики, снотворные, транквилизаторы, аналептики, ФОС, алкоголь и его суррогаты)
- **Гепатотоксичные** (четырёххлористый углерод, дихлорэтан, фосфор, акрихин, рифампицин, парацетамол, тетрациклин, бледная поганка)
- **Нефротоксичные** (этиленгликоль, кислоты щавелевая, уксусная, аминогликозиды, цефалоспорины)

- **Метгемоглобинообразующие** – (амилнитрит, фенацетин) – окисляют гемоглобин в метгемоглобин, нарушая транспорт кислорода тканям.

## Стадии клинического течения острых отравлений

**1 стадия – Токсикогенная** – характеризуется наличием специфических признаков действия яда, который циркулирует в крови или токсических метаболитов на соответствующие рецепты.

**Проявляется избирательная токсичность**

**• 2 стадия – Соматогенная –**

**начинает проявляться по мере превращения токсического агента до нетоксичных метаболитов или выведения их из организма.**

**Клиническими проявлениями на этой стадии – последствия поражения токсическими ядами органов и систем.**

**Токсикологическая специфичность яда исчезает.**

**2 стадия рассматривается как осложнение отравлений, например: почечная, печеночная недостаточность, отек легких, пневмония и др.**

# Основные механизмы детоксикации при острых отравлениях

- **Повышение природных путей детоксикации (промывание желудка, очищение кишечника, форсированный диурез, фармакологическая регуляция активности ферментов детоксикации)**
- **Методы детоксикации (гемодиализ, гемосорбция, плазмасорбция, перитониальный диализ)**
- **Детоксикация с использованием специфических антидотов и фармакологических антагонистов**

# Фармакологическая регуляция активности ферментов детоксикации

- **Индукторы** – когда метаболиты менее токсичны, чем первоначальные соединения
- **Ингибиторы** – когда яды метаболизируются путем летального синтеза

# Детоксикация антидотами

**Антидоты** – лек. ср-ва, которые при введении в организм в условиях острой интоксикации, связывают ядовитые вещества образуя нетоксические соединения, которые легко экскретируются из организма.

**Антидоты** используются только при условии клинико-лабораторной идентификации острого отравления.

## **Хелатирующие агенты (комплексоны)**

Гибкие молекулы с 2 или более электроотрицательными группами, образующие стабильные ковалентные связи с положительно заряженными атомами металлов.

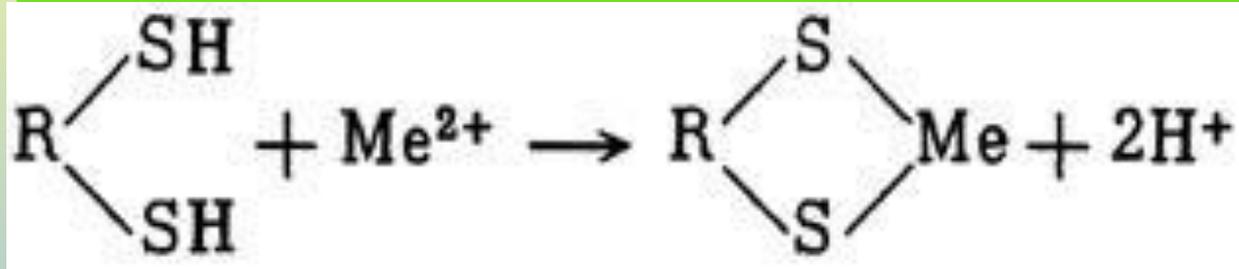
(-OH, -SH, -NH)

# Тиоловые яды и их противоядия

- Тиоловые яды — ртуть, свинец, мышьяк, кадмий, сурьма и др. Некоторые из этих веществ входят в состав лекарственных препаратов. Избирательно вступают в химическое взаимодействие с сульфгидрильными (-SH), или тиоловыми, группами различных макромолекул организма, в первую очередь — ферментных и некоторых аминокислот.
- -SH соединения выполняют важную роль в осуществлении биохимических процессов и поддержании жизнедеятельности. Известно более 100 ферментов, активность которых может тормозиться при блокировании в их молекулах SH-групп.
- С веществами, содержащими -SH , связано проведение нервного импульса, тканевое дыхание, мышечное сокращение, проницаемость клеточных мембран и другие важнейшие функции.
- Вот почему избирательное сродство ядовитых соединений к SH-группам приводит к блокированию (нарушению) течения ряда биохимических процессов, что и лежит в основе развития соответствующих отравлений.

# Механизмы действия тиоловых ядов

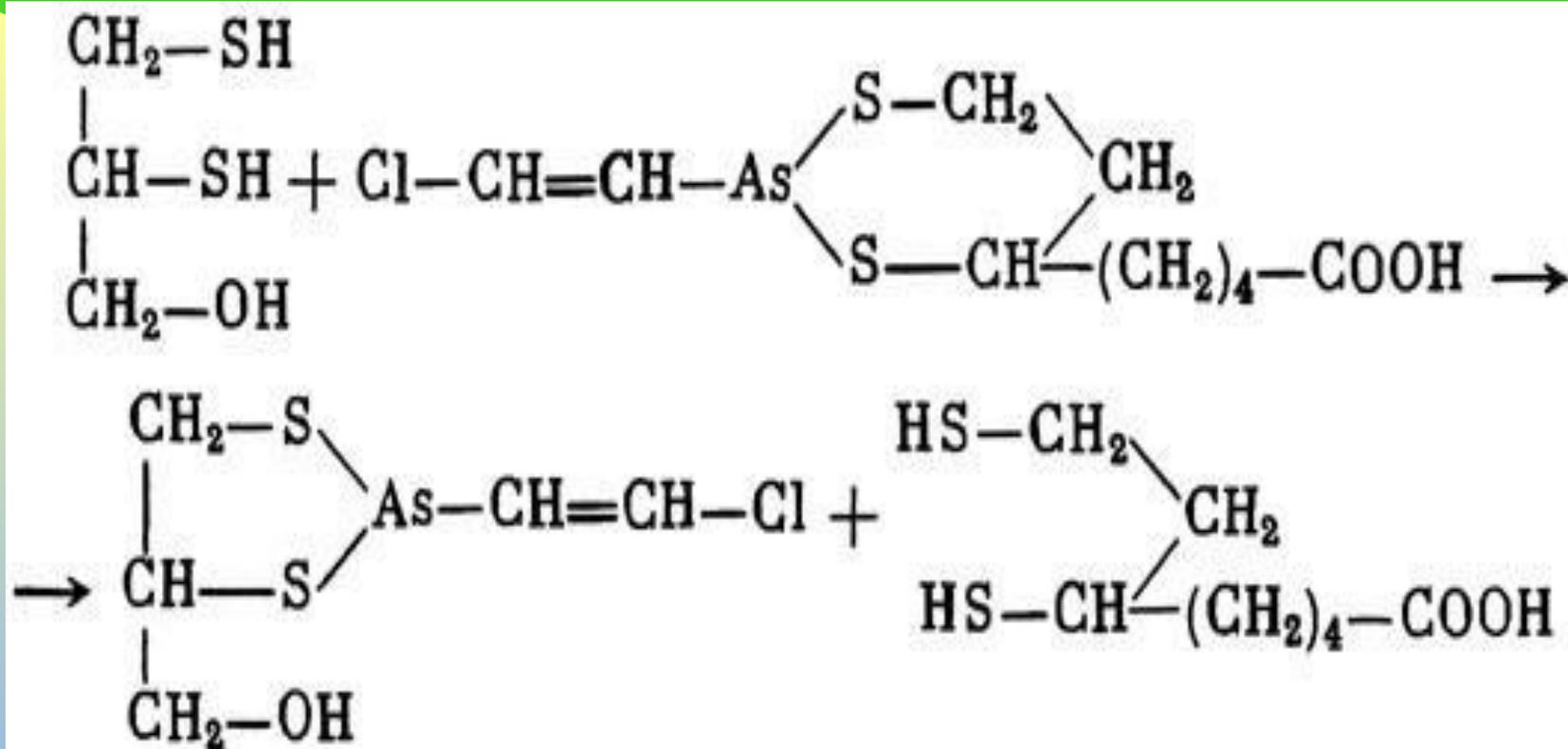
- В результате реакции ионов металлов с SH-группами образуются слабо диссоциирующие и нерастворимые соединения — меркаптиды.



Различные тяжелые металлы обладают разным химическим сродством к сульфгидрильным группам.

Сильнее всего оно выражено у ртути, трехвалентного мышьяка, серебра, свинца и трехвалентной сурьмы

# Британский антилюизит (Димеркапрол)



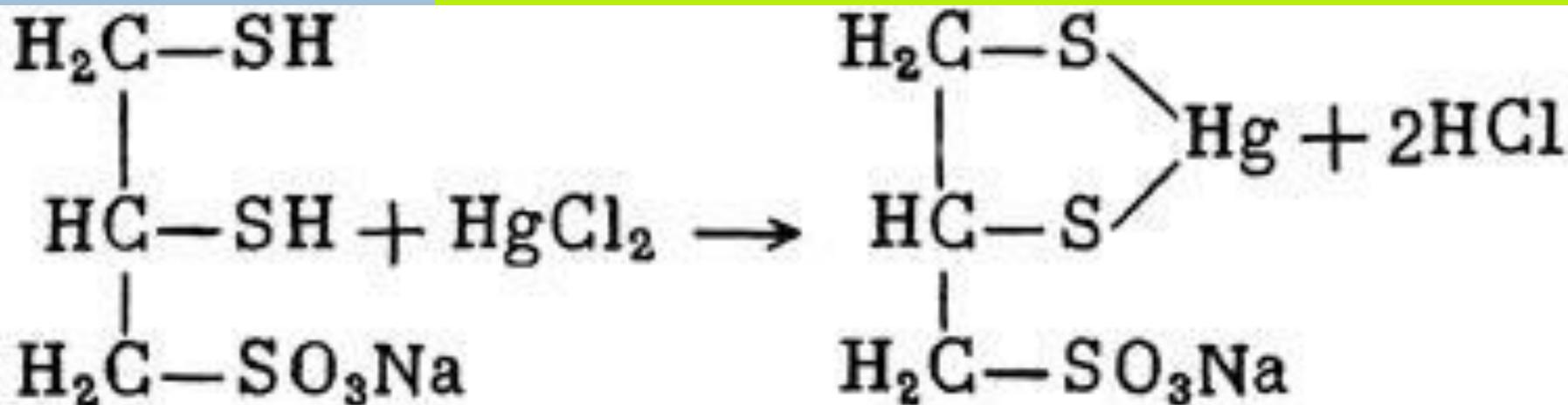
- **Побочное действие:** тахикардия, тошнота, рвота, слезо- и слюноотечение, лихорадка (особенно у детей), болезненность в местах введения, тромбоцитопения

# Унитиол

Синтезирован в начале 50-х годов киевскими токсикологами и химиками под руководством академика АМН СССР А. И. Черкеса и проф. В. Е. Петрунькина

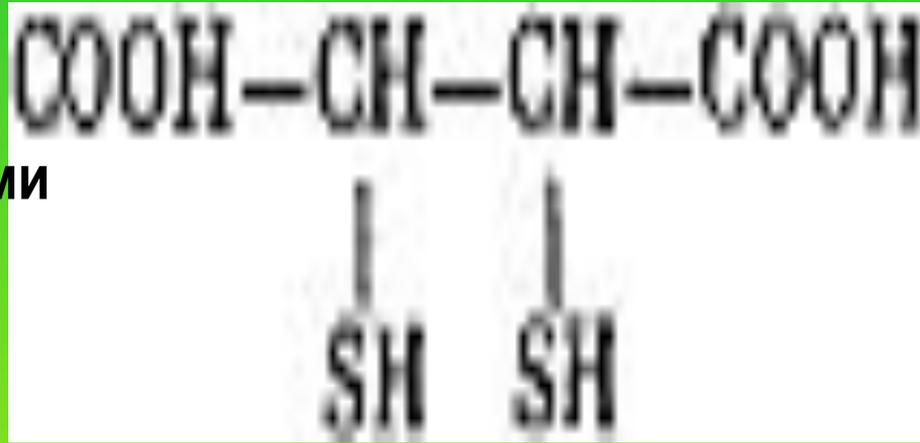
**Применение:** отравления различными соединениями мышьяка, ртути, свинца, кадмия, никеля, хрома, кобальта, ряда радиоактивных элементов

**Побочное действие:** при передозировке или повышенной чувствительности к нему организма могут возникнуть головная боль, снижение кровяного давления. Длительное использование Унитиола приводит к усиленному выведению из организма микроэлементов, как медь и марганец.



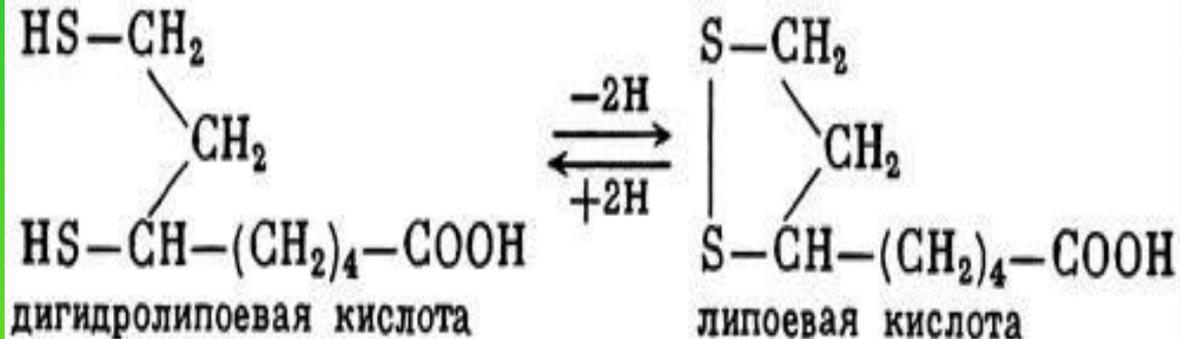
# Димеркаптоянтарная кислота (Сукцимер)

Открыт китайскими исследователями в 1950г. ДМЯ имеет большую терапевтическую широту и лишена какого-либо нежелательного побочного действия. При ее применении отмечена большая скорость выведения мышьяка из организма отравленных животных, чем под влиянием **Унитиола**. Как положительное свойство ДМЯ следует отметить, что она включает активный метаболит — янтарную кислоту, активирующую ряд ферментных процессов при интоксикации тиоловыми ядами.



**Применение:** отравления различными соединениями мышьяка, ртути, свинца

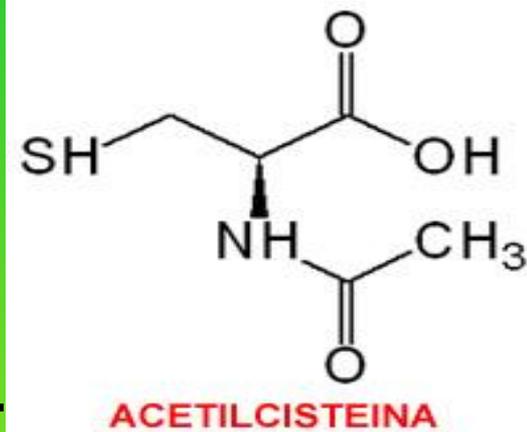
# Липоевая кислота



Впервые была выделена из печени животных в 1951 г. американцем Ридом, где определили ее химическую структуру и синтезировали. В организме (ежедневная потребность в ней — 1–2 мг) липоевая кислота ферментативно быстро восстанавливается в дигидролипоевую кислоту с 2 активными сульфгидрильными группами. Эксперименты на животных и лечебная практика свидетельствуют об ее эффективности при отравлениях соединениями мышьяка, сурьмы и другими подобными ядами.

**Применение:** при ряде патологических состояний, связанных с нарушением обмена веществ, прежде всего углеводного и жирового, а также при заболеваниях печени. Постоянно присутствуя в крови и тканях организма являясь «точкой приложения» тиоловых ядов

# Ацетилцистеин



- Увеличивает синтез глутатиона и активирует процессы детоксикации.
- Обладает противовоспалительными свойствами, обусловленными подавлением образования свободных радикалов и реактивных кислородных метаболитов, ответственных за развитие острого и хронического воспаления в легочной ткани и воздухоносных путях

## Применение:

Отравление парацетамолом, фенолом и др. веществами

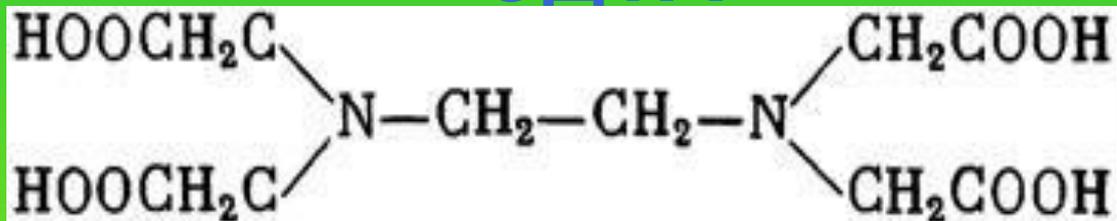
# Ацетатаминофен (Парацетамол)

- Разовый прием в дозе 150-200мг/кг (дети) или 7 г (взрослые) – вызывает интоксикацию
- 1 стадия – асимптоматична
- 2 стадия (через 24-36ч) – признаки поражения печени (↑активности аминотрансфераз и гипопротромбинемией) → печеночная недостаточность+почечная недостаточность → гибель.

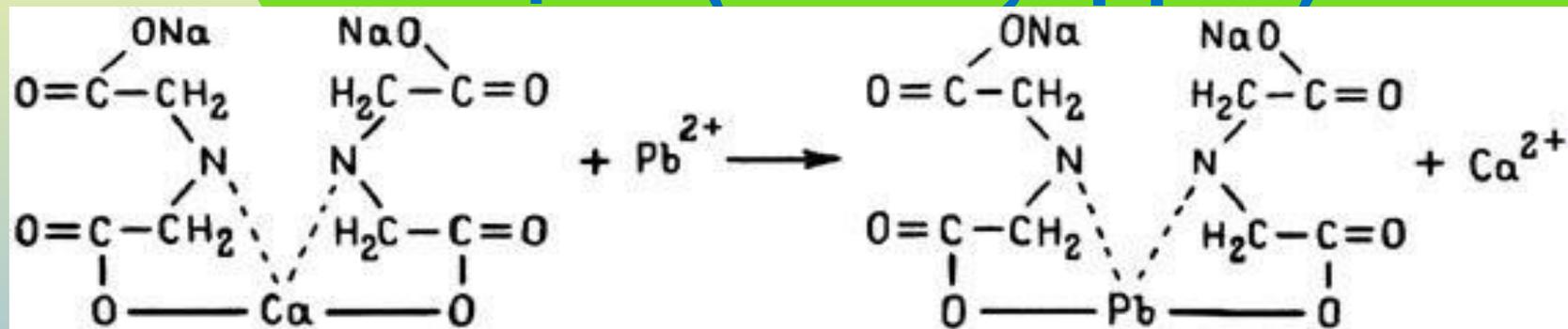
# Комплексоны и их антидотное действие

- Эти вещества отличаются способностью образовывать прочные неионизирующие водорастворимые комплексы со многими неорганическими катионами, в том числе с тяжелыми металлами.
- При их помощи можно ускорить выведение из организма токсичных металлов. Молекулы комплексонов практически не подвергаются расщеплению или какому-либо изменению в биологической среде, что является их важной фармакологической особенностью

# ЭДТА



## Тетацин (CaNa<sub>2</sub>ЭДТА)



### Применение

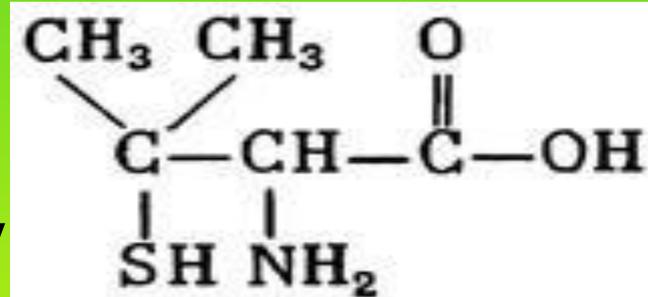
Отравление свинцом, ртутью, кобальтом, кадмием, барием. Для промывания желудка отравленных с целью связывания яда, еще не всосавшегося в кровь. Очень эффективно применение Тетацина посредством аэроингаляция, когда антидот быстро всасывается и долго циркулирует в крови. Под влиянием аэрозоля у отравленных отмечалось значительное усиление экскреции свинца почками, что свидетельствует о мобилизации металла из тканевых депо и переходе его в плазму крови

# Трилон Б ( $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ )

- **Применение:** при отравлении кальцием и его соединениями —  $\text{CaO}$  (негашеная известь),  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  (гашеная известь),  $\text{CaC}_2$  (карбид кальция) — молекулы **Трилона Б**, присоединяя ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , превращаются в **Тетацин**.
- - При заболеваниях, сопровождаемые избыточным отложением  $\text{Ca}^{2+}$  в суставах, мышцах, почках, стенке вен, патологическом окостенении скелета, склеродермия, эктопические аритмии **В** связи с передозировкой сердечными гликозидами

# D-пеницилламин (D-ПАМ) (Купренил)

который представляет собою диметилцистеин, т. е. аминокислоту следующей химической структуры:



**Применение:** отравления

Соединениями Си, или для предупреждения, лечение болезни

Вильсона. Отравления Pb, Au, As.

Тормозит прогрессирующую деструкцию костей и хрящей → лечение ревматоидного артрита

# Дефероксамин (Десфераль)

- **Активно связывает Fe и незначительно металлы, необходимые организму в следовых количествах. Конкурируя за слабо связанное Fe в железосодержащих белках (гемосидерин, ферритин), не конкурирует за Fe в микросомальных и митохондриальных цитохромах.**
- **Применение:** передозировка препаратами Fe, интоксикации AI
- **Побочное действие:** гипотензия при в/в, прилив крови к лицу, пятнистая эритема, раздражение кишечника, уртикарная сыпь, моча-оранжево-красного цвета

# ФИТИН

- **Отличается** высокой степенью комплексообразования — сложный органический препарат, представляющий собой смесь кальциевых и магниевых солей инозитфосфорных кислот. Его получают из обезжиренных конопляных жмыхов. По данным проф. Ж. И. Абрамовой, **Фитин** полностью защищает животных, отравленных смертельными дозами свинца. При этом он в отличие от солей ЭДТА выводит яд преимущественно через желудочно-кишечный тракт, а не через почки. **Фитин** — совершенно безвредный лечебный препарат с дневной дозой около 1,5 г; он может быть рекомендован и при отравлении другими ядовитыми металлами, причем для полного выведения яда из организма допускается назначение такой дозы **Фитина** в течение нескольких недель.

# **Острое отравление антихолинэстеразными средствами (ФОС)**

**тошнота, рвота, понос, боль в животе  
резкое сужение зрачков, ухудшается зрение  
(спазм аккомодации)  
увеличиваются слюно-, потовыделение  
бронхоспазм  
тахи- или брадикардия  
судороги, возбуждение, потеря сознания,  
коматозное состояние**

**Смерть наступает в результате  
недостаточности дыхания, бронхоспазма  
и отека легких**

# Лечение острого отравления

Лечение начинают немедленно  
промывание желудка раствором **натрия гидрокарбоната**

солевое слабительное, энтеросорбенты  
сифоновые клизмы

тщательным образом смывают яд из кожи  
форсированный диурез, в тяжелых случаях -  
гемосорбция, гемодиализ

Обязательным является назначение **антагониста - атропина сульфата**. Его вводят внутривенно повторно, по 2-4 мл 0,1 % раствора, с интервалом 5-10 мин. Критериями достаточности дозы **атропина сульфата** является появление тахикардии, расширения зрачков, сухости во рту.

Назначают также **реактиваторы холинэстеразы**, которые восстанавливают активность этого фермента - **дипироксим, алоксим, изонитрозин** (хорошо проникает в ЦНС)

# Симптомы острого отравления М-холиноблокаторами

- **"Атропиновый психоз"**: бред, галлюцинации, дезориентация, психомоторное возбуждение
- Покраснение и сухость кожи, повышения температуры тела
- Сухость слизистых вызывает расстройства глотания (дисфагия), языка (дизартрия, охриплость голоса)
- Жажда
- Резкое расширение зрачков (мидриаз)
- Светобоязнь (фотофобия)
- Нарушение зрения (паралич аккомодации)
- Тахикардия
- Атония кишечника
- Задержка мочи

**Смерть наступает от паралича дыхательного центра**

# ЛЕЧЕНИЕ острого отравления М-ХОЛИНОБЛОКАТОРАМИ

- промывание желудка **0,5 %** раствором танина, слабительное, сорбенты, форсированный диурез
- **специфические антагонисты - антихолинэстеразные средства:** повторное введение **прозерина, галантамина гидробромида** до получения симптомов исчезновения блокады М-холинорецепторов
- снятие психомоторного возбуждения - **аминазин, сибазон, барбитураты**
- устранение тахикардии - **анаприлин**
- для облегчения фотофобии больного помещают в затемненную комнату
- для снижения температуры тела его обкладывают грелками со льдом
- При значительном угнетении дыхания - искусственное дыхание с ингаляцией кислорода

# Отравление морфином

Токсический эффект морфина в дозе свыше 120 мг

## Симптомы

- Оглушение, потеря сознания
- Нарастающее угнетение дыхания (Чейна – Стокса), цианоз слизистых оболочек, кожные покровы бледные, холодные
- Морфиновая кома (АД↓, брадикардия, гипотермия, анурия, миоз (при выраженной гипоксии зрачки расширяются)
- Нарушение кровообращения
- Повышение сухожильных рефлексов (локтевого, коленного, ахиллова)

**Смерть – от паралича дыхательного центра**

**НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ.**

**Введение антагониста – Налоксона г/х.**

Независимо от путей и времени введения морфина необходимо промыть желудок 0,05% раствора калия перманганата (окисляет морфин в неактивную форму – оксиморфин)

Адсорбирующие средства, Солевые слабительные, форсированный диурез

Повторное введение Атропина сульфата для снижения тонуса парасимпатической нервной системы

Искусственное дыхание

Если смерть при отравлении опиоидами не наступила в первые 6-12 ч, прогноз считается благоприятным, т.к. за это время большая часть введенного препарата инактивируется.

# Метиленовый синий

Внутривенно 1% р-р по 50-100 мл при отравлениях **синильной кислотой или ее солями цианидами** (в больших дозах переводит гемоглобин в метгемоглобин который вступает в связь с цианидами образуя нетоксичный комплекс цианметгемоглобин)

При введении в вену в небольших дозах (0,1-0,15 мл/кг 1% р-ра) наоборот метиленовый синий восстанавливает метгемоглобин в гемоглобин (**при отравлении нитритами, анилином и др.**)

# Отравление Аспирином (салицилаты)

- Разовая доза  $>200$  мг/кг – **острое отравление**
- **Хроническая интоксикация** – (при лечении хронических болей)

- **Клинические симптомы**

Гипервентиляция легких, ЗВОН В УШАХ, Одышка, СТИМУЛЯЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА → респираторный алкалоз → метаболический ацидоз

Гипертермия (до очень высоких значений)

Судороги, кома

- **ОКАЗАНИЕ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:**

- 1. ОПРЕДЕЛИТЬ СОДЕРЖАНИЕ В ПЛАЗМЕ КРОВИ САЛИЦИЛАТОВ, КОНЦЕНТРАЦИЮ ЭЛЕКТРОЛИТОВ,  $O_2$  И  $CO_2$ .
- 2. ДО 24 ЧАСОВ С МОМЕНТА ОТРАВЛЕНИЯ:
  - ЗОНДОВОЕ ПРОМЫВАНИЕ ЖЕЛУДКА
  - АКТИВИРОВАННЫЙ УГОЛЬ
- ПРИ ТЯЖЕЛОМ ОТРАВЛЕНИИ ( $50$  МГ/Л И  $\uparrow$ ) В/В  $NaHCO_3$  И ГЕМОДИАЛИЗ.

- **Этанол и седативно- снотворные (бенздиазепины, барбитураты)**

- Эйфория и скандальное поведение («пьяный»)
- Ступор и кома («мертвецки пьяный»)- алкоголя более 300 мг/дл в крови, но у алкоголиков →толерантность

### **Симптомы**

Депрессия дыхания, притупление рефлексов, защищающие дыхательные пути.

Переохлаждение

### **Неотложная помощь**

Поддерживающая симптоматическая терапия

Специфических антидотов при отравлении спиртом, бенздиазепинами, снотворными не существует!

При отравлении бенздиазепинами помогает **Флумазенил.**

**Но не используется в эмпирической практике, т.к. сам может вызвать судороги у тех кто злоупотребляет бенздиазепинами и ТЦА**

# Этиленгликоль Метанол

- Метаболизм метанола → формиловая кислота (метаболический ацидоз, слепота, кома)
- Этиленгликоль → гипуровая, щавелевая, гликолевая кислоты (почечную недостаточность)
- Антидот – **ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ** (конкурентно связывает алкогольдегидрогеназу) перорально или в/в 5% до тех пор пока концентрация в крови достигнет 100 мг/дл
- Антидот – **ФОМЕТИЗОЛ** (блокируя алкогольдегидрогеназу, не вызывает опьянения)

# Отравление сердечными гликозидами (Дигоксин, Дигитоксин, алколоиды Олеандра)

Симптомы отравления

Рвота, нарушение зрения, гиперкалиемия,  
нарушения сердечного ритма

## Неотложная ПОМОЩЬ

Общая поддерживающая терапия

**Избегать назначения Кальция → летальные аритмии**

Желудочковых аритмиях – Лидокаина г/х

Брадикардии – Атропина сульфат

АНТИДОТ **ДИГИБАЙДН** (иммунные антитела к дигоксину)

# Амфетамин и другие стимуляторы (крэнк, экстази, кокаин, эфедрин, фенилпропаноламин, кофеин)

## • Симптомы отравления

- **Беспокойство, агитация, острый психоз на фоне гипертензии и тахикардии**
- **Продолжительная мышечная гиперреактивность вызывает дегидратацию и гипотензию, судороги→гипертермии (42 С) →повреждение головного мозга→почечная недостаточность и рабдомиолизу.**
  - **Неотложные мероприятия**
- **Судороги – бенздиазепины (Лоразепам), блокаторы нервно-мышечной передачи**
  - **Общие поддерживающие мероприятия**

- **Какому известному ученому принадлежит следующее выражение:**

***«Все есть яд и все есть лекарство.  
Только доза делает лекарство ядом и  
яд лекарством»***

**сказанное им в XVI веке, стало постулатом в развитии понимания о токсическом и терапевтическом действии лекарственных средств**

**Парацельс**  
(полное имя -  
**Филипп Ауреол**  
**Теофраст**  
**Бомбаст фон**  
**Гогенгейм)**  
**1493-1541**



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !**

**-ДОРОГАЯ, ТЫ БРАЛА ЭНТЕРОСГЕЛЬ? -ДА,  
ДОРОГОЙ, ЭТО НА СЛУЧАЙ ОТРАВЛЕНИЯ**



[www.naturephoto.com](http://www.naturephoto.com)

**ААА, ПОНЯТНО...**