

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

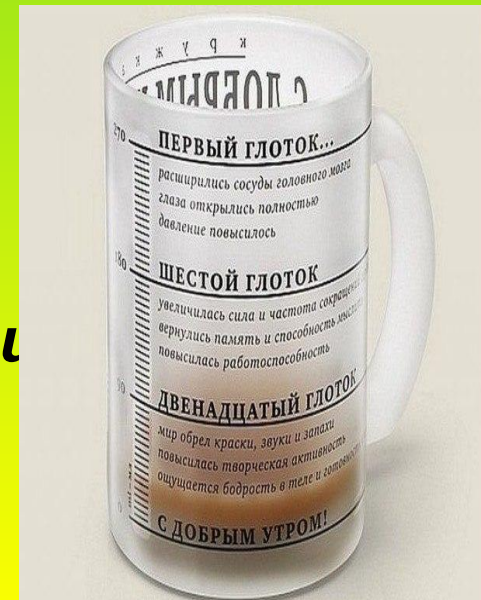
- 1. Химические агенты
- 2. Продукты бытовой и производственной химии
- 3. Лекарственные средства
- 4. Растительные и животные яды
- 5. Боевые отравляющие вещества и др.

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»

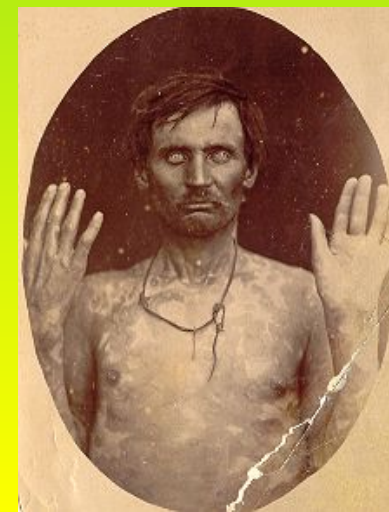
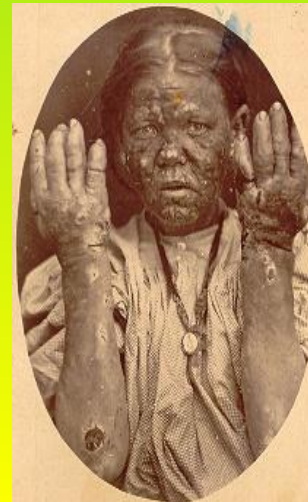


КОНТЕРГАН

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 антиадренергетики, 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.

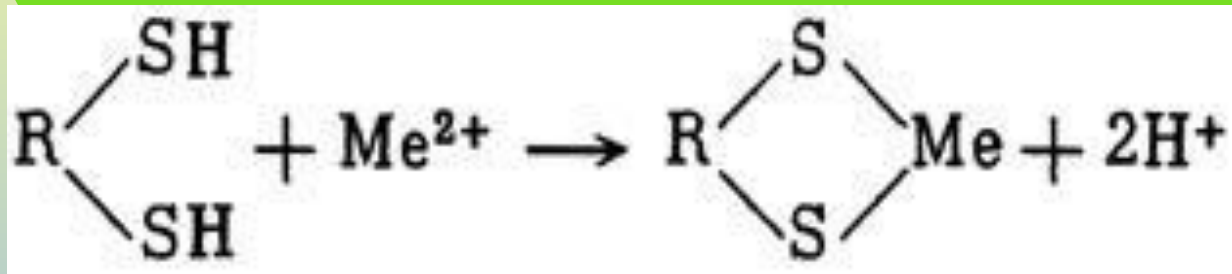
(-OH, -SH, -NH)

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

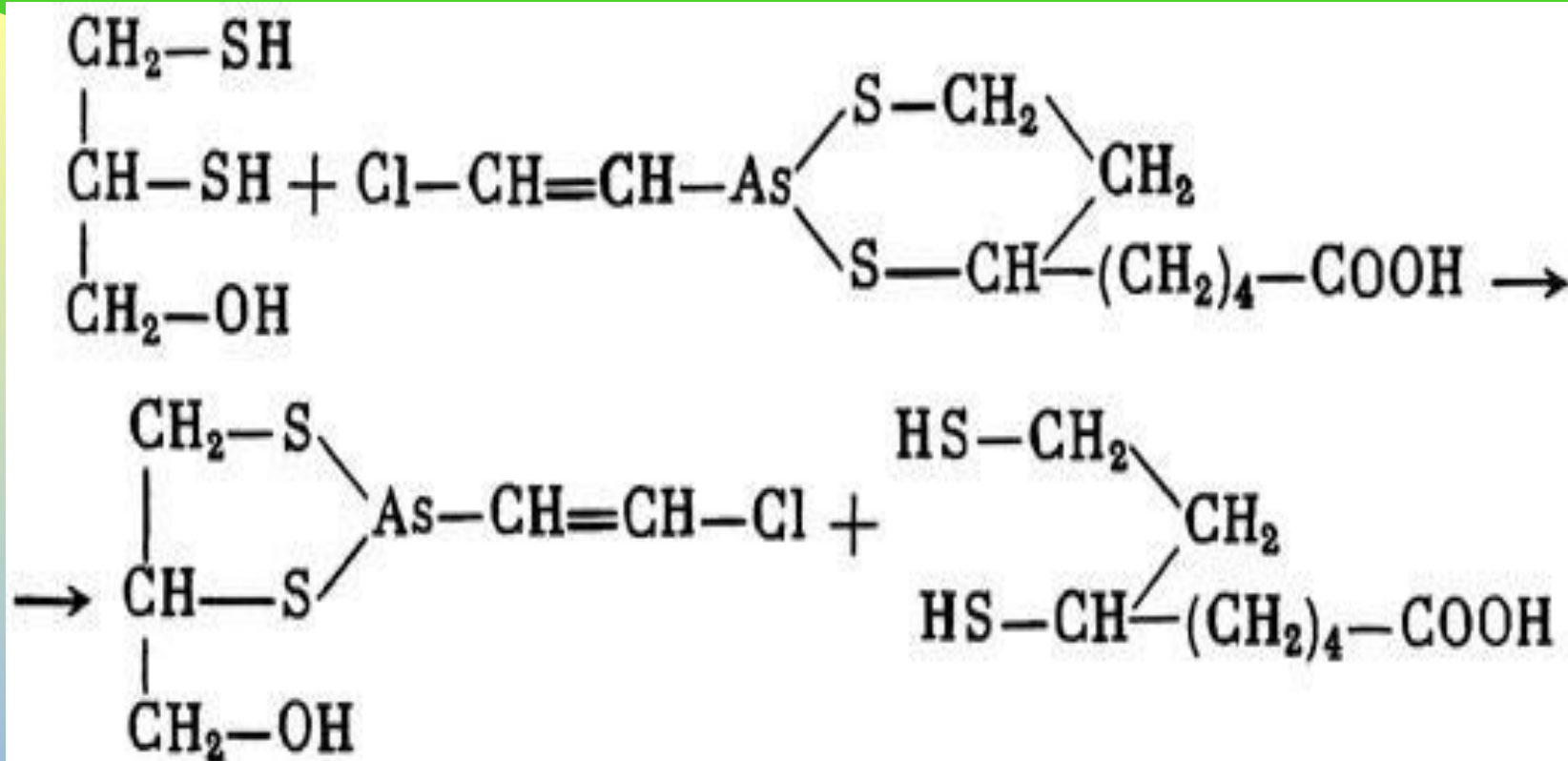
- В результате реакции ионов металлов с SH-группами образуются слабо диссоциирующие и нерастворимые соединения — меркаптиды.



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)



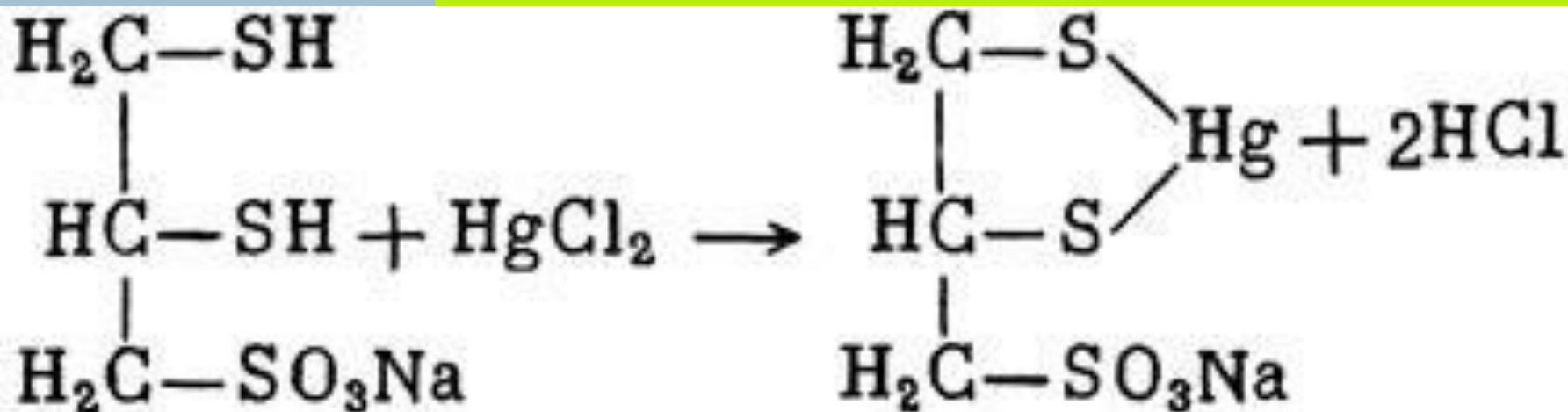
- **Побочное действие:** тахикардия, тошнота, рвота, слезо- и слюноотечение, лихорадка (особенно у детей), болезненность в местах введения, тромбоцитопения

Унитиол

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

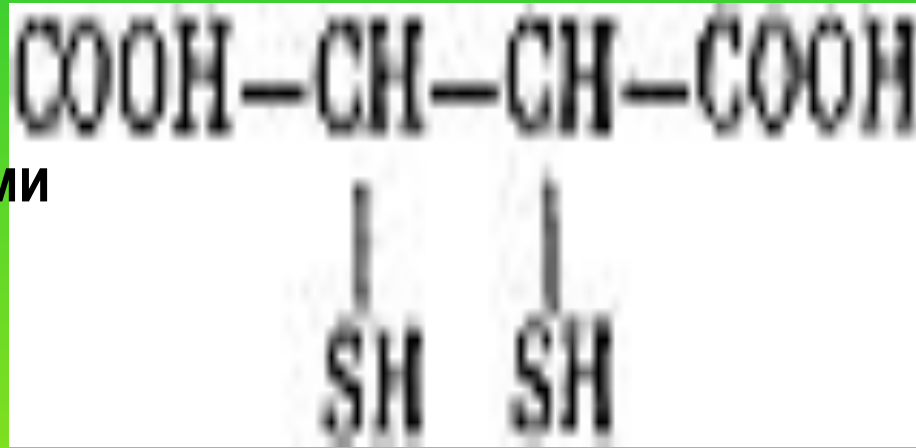
Применение: отравления различными соединениями мышьяка, ртути, свинца, кадмия, никеля, хрома, кобальта, ряда радиоактивных элементов

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.



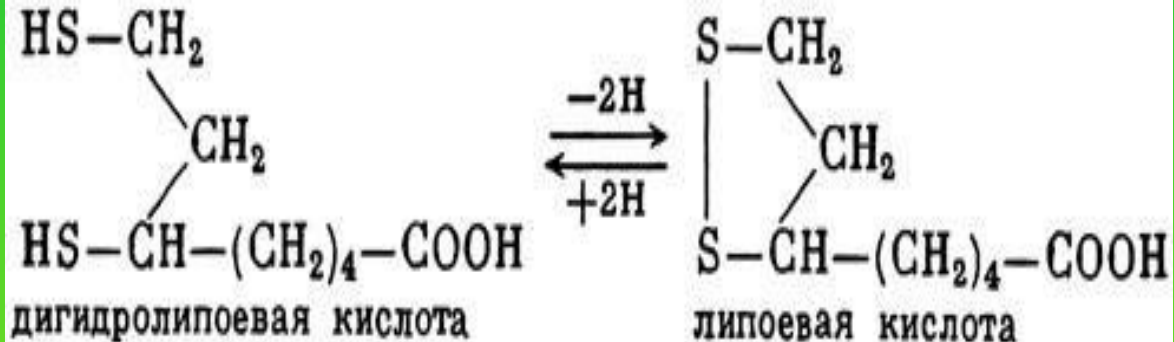
Димеркаптоянтарная кислота (Сукцимер)

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

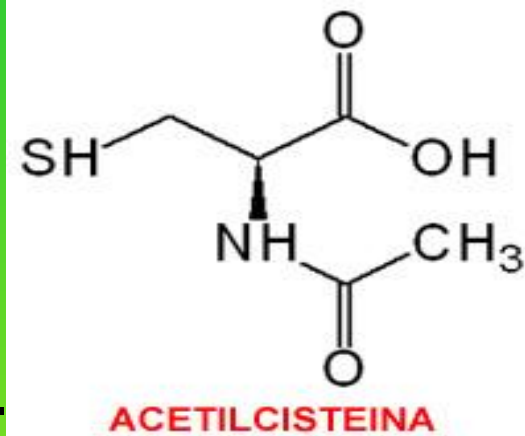
Липоевая кислота



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

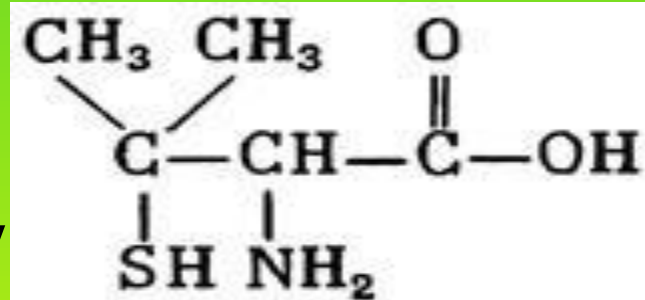
- Эти вещества отличаются способностью образовывать прочные неионизирующие водорастворимые комплексы со многими неорганическими катионами, в том числе с тяжелыми металлами.
- При их помощи можно ускорить выведение из организма токсичных металлов. Молекулы комплексонов практически не подвергаются расщеплению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

Трилон Б ($\text{Na}_2\text{ЭДТА}$)

- **Применение:** при отравлении кальцием и его соединениями — CaO (негашеная известь), $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (гашеная известь), CaC_2 (карбид кальция) — молекулы **Трилона Б**, присоединяя ионы Ca^{2+} , превращаются в **Тетацин**.
- - При заболеваниях, сопровождаемые избыточным отложением 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 Рb, 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

ААА, ПОНЯТНО...