

РАЗДЕЛ II

МЕТОДОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНТИДОТНОЙ ТЕРАПИИ

АНТИДОТЫ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКА НОВЫХ СРЕДСТВ

С. А. Куценко

Российская Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

В клинической токсикологии, как и в других областях практической медицины, в качестве лечебных, используют симптоматические, патогенетические и этиотропные средства терапии (табл. 1). Поводом для введения этиотропных препаратов, является знание непосредственной причины отравления, особенностей токсикокинетики яда. Симптоматические и патогенетические вещества назначают, ориентируясь на проявления интоксикации, при этом одно и то же лекарство порой можно вводить отравленным совершенно разными токсикантами.

Специфичность лекарств, в отношении действующих токсикантов убывает в ряду: этиотропное — патогенетическое — симптоматическое средство. В такой же последовательности убывает эффективность применяемых средств. Этиотропные препараты, введенные в срок и в нужной дозе, порой практически полностью устраняют проявления интоксикации. Симптоматические средства устраняют лишь отдельные проявления отравления, облегчают его течение (табл. 2).

В токсикологии, термину этиотропное средство терапии, тождествен термин антидот (противоядие).

Антидотом (от *Antidotum*, «даваемое против») — называется лекарство, применяемое при лечении отравлений и способствующее обезвреживанию яда или предупреждению и устранению вызываемого им токсического эффекта (В. М. Карасик, 1961).

1. История вопроса.

В старой медицине многие болезни рассматривались как отравления, а потому эффективные против них лекарства называли антидотами. Под ядом обычно понимали всё, что вызывает болезни, в том числе неизвестные в те времена инфекции. Представления

Таблица 1

Некоторые механизмы действия лекарственных средств, применяемых при острых интоксикациях

Средства	Некоторые механизмы действия
Этиотропные	А. Химический антагонизм — нейтрализация токсиканта Б. Биохимический антагонизм — вытеснение токсиканта из связи с биосубстратом; — другие пути компенсации, нарушенного токсикантом количества и качества биосубстрата В. Физиологический антагонизм — нормализация функционального состояния субклеточных биосистем (синапсов, митохондрий, ядра клетки и др.) Г. Модификация метаболизма токсиканта
Патогенетические	— модуляция активности процессов нервной и гуморальной регуляции; — устранение гипоксии; предотвращение пагубных последствий нарушений биоэнергетики; — нормализация водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния; — нормализация проницаемости гисто-гематических барьеров; — прерывание патохимических каскадов, приводящих к гибели клеток и др.
Симптоматические	— устранение боли судорог психомоторного возбуждения — нормализация дыхания — нормализация гемодинамики и др.

о механизмах действия ядов вплоть до конца 18 века также отличались от современных. Отравление рассматривали как результат механического повреждения органов невидимыми частицами яда. Представление о том, что существуют вещества, которые имеют невидимую остроту, ранящую живое тело, позже «подкрепилось» тем, что при микроскопировании различных солей обнаруживались кристаллы, имеющие форму мечей, копий и т. д. Такие представления побуждали использовать в качестве антидотов вещества, которые могли смягчить ядовитую остроту. Вот почему врачи так часто назначали смягчающие средства — жиры и слизи при отравлениях, например, мышьяком. Таким антидотам приписывали способность оказывать не только местное, но и резорбтивное благоприятное действие.

Другое распространенное воззрение на отравление зиждилось на гуморальной теории патологии. В классификации ядов, предложенной ещё Галеном, различались группы охлаждающих, согревающих, вызывающих гниение ядов, а противоядиями против них считались вещества, которые по воззрениям гуморалистической теории могли восстановить нарушенное в организме равновесие качеств:

Различия ожидаемых эффектов от использования средств этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии острых интоксикаций

Средства	Ожидаемый эффект	Примеры
Этиотропные	Ослабление или устранение всех проявлений интоксикации	Устранение (или полное предотвращение развития) признаков отравления цианидами при своевременном введении метгемоглобинообразователей (азотистокислого натрия, диметиламинофенола)
Патогенетические	Ослабление или устранение проявлений интоксикации, в основе которых лежит данный патогенетический феномен	Временное улучшение состояния (частичное устранение признаков гипоксии головного мозга) пораженных удушающими веществами (хлором) при ингаляции кислорода
Симптоматические	Ослабление или устранения отдельного проявления интоксикации	Устранение судорожного синдрома, вызванного фосфорорганическим соединением, с помощью больших доз диазепама

теплое против холодного (бобровая струя — тёплое средство — против опия — средство холодное).

Бытовало представление, что противоядие должно изгонять яд из тела, поскольку нарушение здоровья вызывается некой болезнетворной, подлежащей удалению, материей. С этим представлением связано широкое использование лекарств, вызывающих рвоту пототделение, слюнотечение. Важнейшим лечебным мероприятием на протяжении многих веков было кровопускание.

Следует упомянуть о противоядиях, которым столетиями приписывалась сказочная сила. Такими считались знаменитые териак — антидоты средних веков и эпохи Возрождения. В состав териак входили многочисленные компоненты (до 200) самой невероятной природы. Способ их приготовления держался в секрете и требовал длительного времени, поскольку зелье должно было «настояться».

Современная история антидотов началась в XIX веке, когда с развитием химии и внедрением эксперимента в практику медицинских исследований, разработка этих средств встала на научную основу.

2. Характеристика современных антидотов

По сути любой антидот — химическое вещество, предназначенное для введения до, в момент или после поступления токсиканта в организм, то есть коергист, обязательным свойством которого должен быть антагонизм к яду. Антагонизм никогда не бывает абсолютным и его выраженность существенным образом зависит от последовательности введения веществ, их доз, времени между введениями. Очень часто антагонизм носит односторонний характер: одно из соединений ослабляет

действие на организм другого, но не наоборот. Так, обратимые ингибиторы холинэстеразы при профилактическом введении ослабляют действие фосфорорганических веществ, но фосфорорганические вещества не являются антагонистами обратимых ингибиторов. В этой связи антидоты внедряются в практику после тщательного выбора оптимальных сроков и доз введения на основе глубокого изучения токсикокинетики ядов и механизмов их токсического действия.

В настоящее время антидоты разработаны лишь для ограниченной группы токсикантов. В соответствии с видом антагонизма к токсиканту они могут быть классифицированы на несколько групп (табл. 3).

Таблица 3

Противоядия, используемые в клинической практике

Вид антагонизма	Противоядия	Токсикант
1. Химический	ЭДТА, унитиол и др. Со-ЭДТА и др. азотисто-кислый Na амилнитрит диэтиламинофенол антитела и Fab- фрагменты	тяжелые металлы цианиды, сульфиды -//- -//- гликозиды ФОС паракват токсины
2. Биохимический	кислород реактиваторы ХЭ обратим. ингибит. ХЭ пиридоксин метиленовый синий	СО ФОС ФОС гидразин метгемоглобино-образователи
3. Физиологический	атропин и др. аминостигмин и др. сибазон и др. флюмазенил налоксон	ФОС, карбаматы холинолитики, ТАД, нейролептики, ГАМК-литики бензодиазепины опиаты
4. Модификация метаболизма	тиосульфат Na ацетилцистеин этанол 4-метилпиразол	цианиды ацетаминофен метанол, этиленгликоль

2.1. Краткая характеристика механизмов антидотного действия

Обычно выделяют следующие механизмы антагонистических отношений двух химических веществ (см. выше):

1. Химический;
2. Биохимический;
3. Физиологический;
4. Основанный на модификации процессов метаболизма ксенобиотика.

Антидоты с **химическим антагонизмом** непосредственно связываются с токсикантами. При этом осуществляется нейтрализация свободно циркулирующего яда.

Биохимические антагонисты вытесняют токсикант из его связи с биомолекулами-мишенями и восстанавливают нормальное течение биохимических процессов в организме.

Физиологические антидоты как правило нормализуют проведение нервных импульсов в синапсах, подвергшихся атаке токсикантов.

Модификаторы метаболизма препятствуют превращению ксенобиотика в высокотоксичные метаболиты, либо, ускоряют биодетоксикацию вещества.

2.1.1. Антидоты связывающие токсикант (химические антагонисты)

В XIX в полагали, что сфера действия противоядий, основанных на способности химически взаимодействовать с токсикантом, ограничена. Считалось, что антидоты могут оказывать пользу только в тех случаях, когда яд ещё находится в кишечном канале, если же он успел проникнуть в кровеносную систему, то все средства подобного рода оказываются бесполезными. Лишь в 1945г, Томпсону и коллегам удалось создать средство, нейтрализующее токсикант во внутренних средах организма, и опровергнуть неверное предположение. Созданным препаратом был 2,3-димеркаптопропанол — Британский антилюизит (БАЛ).

В настоящее время антидоты с химическим антагонизмом широко используют в практике оказания помощи отравленным.

2.1.1.1. Прямое химическое взаимодействие

Антидоты этой группы непосредственно связываются с токсикантами. При этом возможны:

- химическая нейтрализация свободно циркулирующего токсиканта;
- образование малотоксичного комплекса;
- высвобождение структуры-рецептора из связи с токсикантом;
- ускоренное выведение токсиканта из организма за счет его «вымывания» из депо.

К числу таких антидотов относятся глюконат кальция, используемый при отравлениях фторидами, хелатирующие агенты, применяемые при интоксикациях тяжелыми металлами, а также Со-ЭДТА и гидроксикобаламин — антидоты цианидов. К числу средств рассматриваемой группы относятся также моноклональные антитела, связывающие сердечные гликозиды (дигоксин), ФОС (зоман), токсины (ботулотоксин).

Хелатирующие агенты — комплексообразователи (рис. 1).

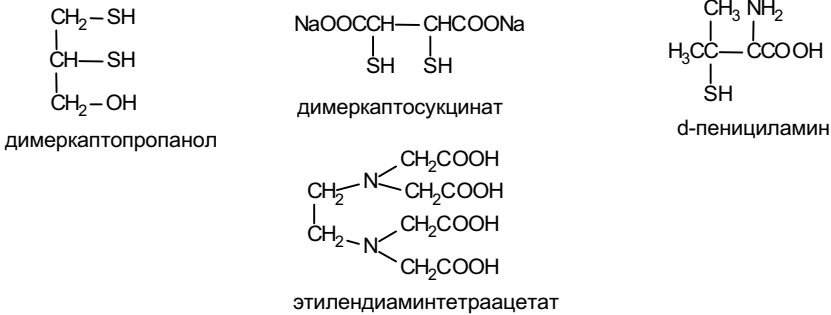


Рисунок 1. Структура некоторых комплексообразователей

К этим средствам относится большая группа веществ, мобилизующих и ускоряющих элиминацию из организма металлов, путем образования с ними водорастворимых малотоксичных комплексов, легко выделяющихся через почки (рис. 2).

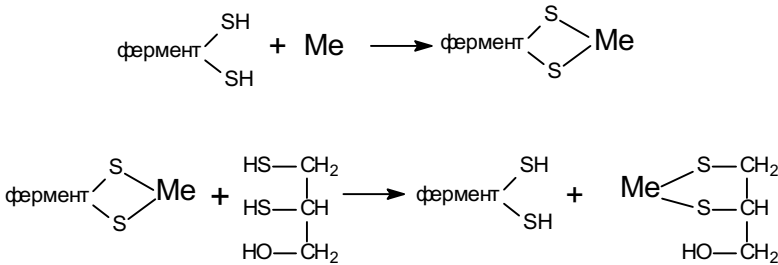


Рисунок 2. Механизм антидотного действия комплексообразователя (БАЛ) при отравлении металлами (Me)

По химическому строению комплексообразователи классифицируются на следующие группы:

1. Производные полиаминполикарбоновых кислот (ЭДТА, пентацид и т. д.);
2. Дитиолы (БАЛ, унитиол, 2,3-димеркаптосукцинат);
3. Монотиолы (d-пеницилламин, N-ацетилпеницилламин);
4. Разные (десфероксамин, прусская синь и т. д.).

Производные полиаминполикарбоновых кислот активно связывают свинец, цинк, кадмий, никель, хром, медь, марганец, кобальт. Дитиольные комплексообразователи используются для выведения из организма мышьяка, ртути, сурьмы, кобальта, цинка, хрома, никеля (табл. 4).

**Преимущественное средство комплексообразователей
к некоторым металлам**

Комплексообразователь	Металл
Унитиол (БАЛ)	Hg, As, Sb, Co, Zn, Cr, Ni
Димеркаптоксукцинат	Hg, Pb
Д-пеницилламин	Cu, Hg, Pb
Диэтилдитиокарбамат	Cu, Tl, Ni
ЭДТА	Pb, Cd, Ni, Cr, Cu, Mn, Co

Монотиольные соединения образуют менее прочные комплексы с металлами, чем дитиольные, но в отличие от последних всасываются в желудочно-кишечном тракте и потому могут назначаться через рот. Десфероксамин избирательно связывает железо, а прусская синь (ферроцианат калия) — таллий.

Препараты, содержащие кобальт. Известно, что кобальт образует прочные связи с циан-ионом. Это дало основание испытать соли металла (хлорид кобальта) в качестве антидота при отравлении цианидами. Был получен положительный эффект. Однако неорганические соединения кобальта обладают высокой токсичностью, следовательно малой терапевтической широтой, что делает сомнительной целесообразность их применение в клинической практике. Ситуация изменилась после того, как в опытах на животных была показана эффективность гидроксикобаламина для лечения отравлений цианистым калием. Препарат весьма эффективен, мало токсичен, но дорог, что потребовало поиска других соединений. Среди испытанных средств были: ацетат, глюконат, глутамат, гистидинат кобальта и кобальтовая соль ЭДТА. Наименее токсичным и эффективным оказался последний препарат (Paulet, 1952), который и используется в некоторых странах в клинической практике (рис. 3).

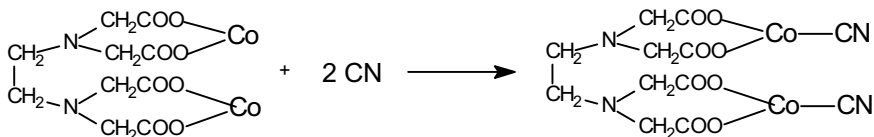


Рисунок 3. Взаимодействие Co-ЭДТА с циан-ионом

Антитела к токсикантам. Для большинства токсикантов эффективные и хорошо переносимые антидоты не найдены. В этой связи возникла идея создания универсального подхода к проблеме разработки антидотов, связывающих ксенобиотики, на основе получения антител к ним. Теоретически такой подход может быть использован при интоксикациях любым токсикантом, на основе которого может быть синтезирован комплексный антиген. Однако на

практике существуют значительные ограничения возможности использования антител (в том числе моноклональных) в целях лечения и профилактики интоксикаций. Это обусловлено:

- сложностью (порой непреодолимой) получения высокоаффинных иммунных сывороток с высоким титром антител к токсиканту;
- технической трудностью изоляции высокоочищенных IgG или их Fab-фрагментов (часть белковой молекулы иммуноглобулина, непосредственно участвующая во взаимодействии с антигеном);
- «моль на моль» — взаимодействием токсиканта и антитела (при умеренной токсичности ксенобиотика, в случае тяжелой интоксикации, потребуется большое количество антител для его нейтрализации);
- не всегда выгодным влиянием антител на токсикокинетику ксенобиотика;
- ограниченностью способов введения антител;
- иммуногенностью антител и способностью вызывать острые аллергические реакции.

В настоящее время в эксперименте показана возможность создания антидотов на рассматриваемом принципе в отношении некоторых фосфорорганических соединений (зоман, малатион, фосфакол), гликозидов (дигоксин), дипиридинов (паракват) и др. Однако в клинической практике препараты, разработанные на этом принципе, применяется, в основном, при отравлении токсинами белковой природы (бактериальные токсины, змеиные яды и т. д.).

2.1.1.2. Опосредованная химическая нейтрализация.

Некоторые вещества не вступают в химическое взаимодействие с токсикантом при введении в организм, но существенно расширяют ареал «немых» рецепторов для яда.

К числу таких противоядий относятся метгемоглобинообразователи — антидоты цианидов и сульфидов, в частности: азотистокислый натрий, амилнитрит, 4-метиламинофенол, 4-этиламинофенол (антициан) и др. Как и прочие метгемоглобинообразователи, эти вещества окисляют двухвалентное железо гемоглобина до трехвалентного состояния.

Как известно, основным механизмом токсического действия цианидов и сульфидов, попавших в кровь, является проникновение в ткани и взаимодействие с трехвалентным железом цитохромоксидазы, которая утрачивает при этом свою физиологическую активность. С железом, находящимся в двухвалентном состоянии (гемоглобин), эти токсиканты не реагируют. Если отравленному быстро ввести в необходимом количестве метгемоглобинообразователь, то образующийся метгемоглобин (железо трехвалентно) будет вступать в химическое взаимо-

действие с ядами, связывая их и препятствуя поступлению в ткани. Более того концентрация свободных токсикантов в плазме крови понизится и возникнут условия для разрушения обратимой связи сульфид-и/или циан-иона с цитохромоксидазой (рис. 4).

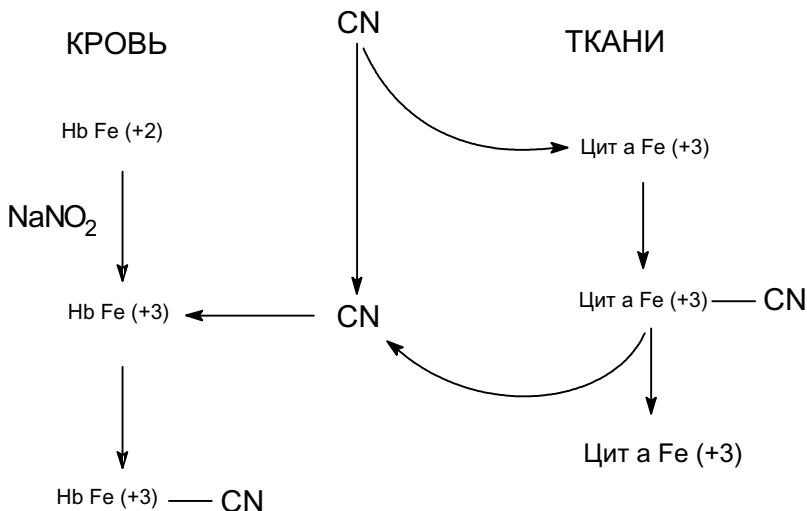


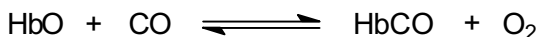
Рисунок 4. Механизм антидотного действия метгемоглибинообразователей (NaNO₂) при отравлении цианидами

2.1.2. Биохимический антагонизм

Токсический процесс развивается в результате взаимодействия токсиканта с молекулами (или молекулярными комплексами) — мишенями. Это взаимодействие приводит к нарушению свойств молекул и утрате ими специфической физиологической активности. Химические вещества, разрушающие связь «мишень-токсикант» и восстанавливающие тем самым физиологическую активность биологически значимых молекул (молекулярных комплексов) или препятствующие образованию подобной связи, могут использоваться в качестве антидотов.

Данный вид антагонизма лежит в основе антидотной активности кислорода при отравлении оксидом углерода, реактиваторов холинэстеразы и обратимых ингибиторов холинэстеразы при отравлениях ФОС, пиридоксальфосфата при отравлениях гидразином и его производными.

Кислород используют при интоксикациях различными веществами, однако специфическим противоядием он является для оксида углерода. Оксид углерода (угарный газ) имеет высокое сродство к двухвалентному железу гемоглобина, с которым образует прочный, хотя и обратимый комплекс — карбоксигемоглобин. Карбоксигемоглобин не



способен осуществлять кислородтранспортные функции. Кислород конкурирует с оксидом углерода за связь с гемоглобином и при высоком парциальном давлении вытесняет его.

Соотношение между содержанием карбоксигемоглобина в крови и парциальным давлением O_2 и CO выражается уравнением Холдена:

$$COHb/O_2Hb = (m)pCO/pO_2.$$

В силу высокого сродства гемоглобина к CO (в 240 раз выше, чем к O_2) требуется высокое содержание кислорода во вдыхаемом воздухе для того, чтобы быстро снизить содержание карбоксигемоглобина в крови. Выраженный эффект может быть получен при гипербарической оксигенации:

- 21% O_2 во вдыхаемом воздухе = 0,3 мл O_2 / 100 мл крови
- 100% O_2 во вдыхаемом воздухе = 2 мл O_2 / 100 мл крови
- 2 АТМ O_2 во вдыхаемом воздухе = 4,3 мл O_2 / 100 мл крови

Поскольку CO связывается не только с гемоглобином, но и с миоглобином сердечной мышцы, тканевыми цитохромами, полагают, что эффект Холдена справедлив и для этих рецепторов CO .

Реактиваторы холинэстеразы. Фосфорорганические соединения, к которым относятся некоторые боевые отравляющие вещества, инсектициды, лекарственные препараты, являются конкурентными ингибиторами холинэстераз. При легких интоксикациях этими веществами активность энзимов угнетена более чем на 50%, а при тяжелых — более, чем на 90%. Инактивация холинэстераз приводит к накоплению в крови и тканях отравленного ацетилхолина, который, действуя на холинорецепторы, нарушает нормальное проведение нервных импульсов в холинэргических синапсах. Взаимодействие ФОС с активным центром фермента проходит в два этапа. На первом (продолжительностью для разных ФОС от нескольких минут до часов) — образующийся комплекс обратим. На втором, он трансформируется в прочный необратимый комплекс («старение» фосфорилированной холинэстеразы). Существуют вещества, в частности содержащие оксимную группу в молекуле (рис. 5), способные разрушать обратимый комплекс ФОС-энзим (первый этап взаимодействия), т. е. дефосфорилировать холинэстеразу. Оксимы, с успехом используемые в клинической практике оказания помощи отравленным ФОС: пралидоксим (2ПАМ), дипироксим (ТМБ4), токсогонин (LuH6) и др., — получили название реактиваторы холинэстеразы. Препараты малоэффективны при интоксикациях веществами, вызывающими быстрое «старение» ингибированного энзима (зоман) и практически не эффективны при отравлении карбаматами — обратимыми ингибиторами холинэстеразы.

По некоторым данным оксимы способны вступать в химическую реакцию со свободно циркулирующими в крови ФОС, а следовательно выступать и в качестве химических антагонистов токсикантов.

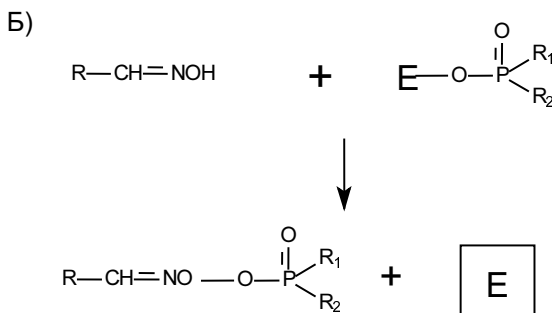
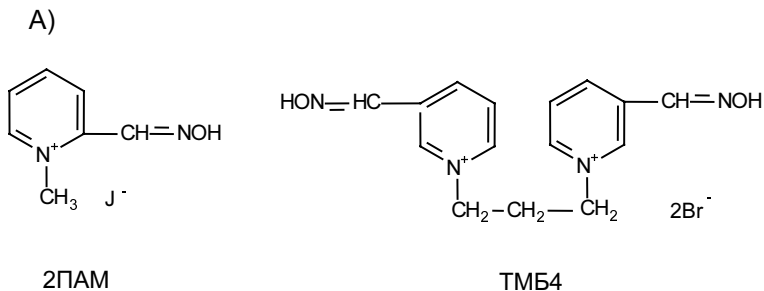


Рисунок 5. Структура некоторых реактиваторов холинэстеразы (А) и схема механизма их антидотного действия (Б). Е — холинэстераза

Обратимые ингибиторы холинэстеразы. С целью профилактики отравления ФОС, в конечном итоге необратимо связывающихся с холинэстеразой (см. выше), используют другую группу ингибиторов фермента, образующих с его активным центром обратимый комплекс. Эти вещества, относящиеся к классу карбаматов (рис. 6), также являются высоко токсичными соединениями. Но при использовании с профилактической целью в рекомендуемых дозах (угнетение активности холинэстеразы на 50–60%) совместно с холинолитиками (см. ниже) они существенно повышают резистентность организма к ФОС. В основе защитного действия карбаматов лежит способность «экранировать» активный центр холинэстеразы (самим обратимым ингибитором и избыточным количеством субстрата — ацетилхолина, накапливающимся в синаптической щели) от необратимого взаимодействия с ФОС. В качестве компонентов защитных рецептур могут быть использованы такие вещества, как физостигмин, галантамин, пиридостигмин, аминостигмин и др. Наибольшей активностью обладают вещества, способные проникать через гематоэнцефалический барьер.

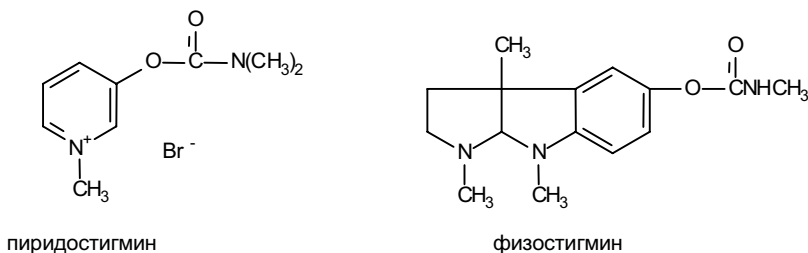


Рисунок 6. Структура обратимых ингибиторов холинэстеразы

Пиридоксин. При тяжелом остром отравлении гидразином и его производными в тканях резко снижается содержание пиридоксальфосфата. В основе эффекта лежит способность гидразина вступать во взаимодействие с альдегидной группой пиридоксаля с образованием пиридоксальгидразона (рис. 7).

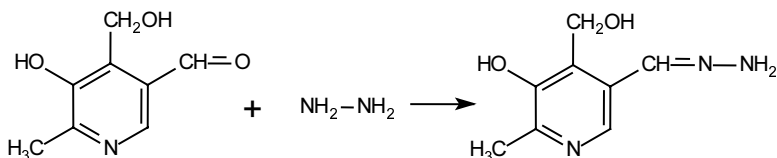


Рисунок 7. Схема взаимодействия пиридоксаля с гидразином

Пиридоксальгидразон является конкурентным ингибитором пиридоксалькиназы, фермента, активирующего процесс фосфорилирования пиридоксаля. Пиридоксальфосфат — кофактор более 20 ферментов, активность которых при интоксикации гидразином также существенно снижается. Среди них трансаминазы, декарбоксилазы аминокислот, аминоксидазы и др. Особенно страдает обмен ГАМК — тормозного нейромедиатора ЦНС. Пиридоксин — антагонист гидразина в действии на организм. При введении в организм отравленного с лечебной целью, это вещество, превращаясь в пиридоксаль, может вытеснить пиридоксальгидразон из связи с пиридоксалькиназой, восстанавливая её активность. В итоге нормализуется содержание пиридоксальфосфата в тканях, устраняются многие неблагоприятные эффекты гидразина, в частности судорожный синдром.

Метиленовый синий. Еще одним примером биохимического антагониста является метиленовый синий, используемый при интоксикациях метгемоглобинообразователями. Этот препарат при внутривенном введении в форме 1% раствора увеличивает активность НАДН-зависимых метгемоглобинредуктаз и, тем самым, способствует понижению уровня метгемоглобина в крови отравленных. Необходимо помнить, что при введении в избытке метиленовый синий сам может стать причиной метгемоглобинообразования.

2.1.3. Физиологический антагонизм.

Механизм действия многих токсикантов связан со способностью нарушать проведение нервных импульсов в центральных и периферических синапсах. В конечном итоге, не смотря на особенности действия, это проявляется либо перевозбуждением либо блокадой постсинаптических рецепторов, стойкой гиперполяризацией или деполяризацией постсинаптических мембран, усилением или подавлением восприятия иннервируемыми структурами регулирующего сигнала. Вещества, оказывающие на синапсы, функция которых нарушается токсикантом, противоположное токсиканту действие, можно отнести к числу антидотов с физиологическим антагонизмом. Эти препараты не вступают в ядом в химическое взаимодействие, не вытесняют его из связи с ферментами. В основе антидотного эффекта лежат: непосредственное действие на постсинаптические рецепторы или изменение скорости оборота нейромедиатора в синапсе (ацетилхолина, ГАМК, серотонина и т. д.).

Впервые возможность использовать противоядия с таким механизмом действия была установлена Шмидебергом и Коппе (1869), выделившими из мухомора мускарин и показавшими, что эффекты алкалоида противоположны, вызываемым в организме атропином и, что атропин предупреждает и устраняет симптомы мускаринового отравления. Позже стало известно, что атропин ослабляет токсические эффекты, вызываемые также пилокарпином и физостигмином, а последний, в свою очередь, может ослабить эффекты, вызываемые токсическими дозами атропина. Эти открытия послужили основанием для становления учения о «физиологическом антагонизме ядов» и «физиологических противоядиях». Понятно, что специфичность физиологических антидотов ниже, чем у веществ с химическим и биохимическим антагонизмом. Практически любое соединение, возбуждающее проведение нервного импульса в синапсе, будет эффективно в той или иной степени при интоксикациях веществами, угнетающими проведение импульса, и наоборот. Так, холинолитики оказываются достаточно эффективными при отравлении большинством холиномиметиков, а холиномиметики, в свою очередь, могут быть использованы при отравлениях антихолинэргическими токсикантами. При этом твердо установлено: выраженность наблюдаемого антагонизма конкретной пары токсиканта и «противоядия» колеблется в широких пределах от очень значительной, до минимальной. Антагонизм никогда не бывает полным. Это обусловлено:

- гетерогенностью синаптических рецепторов на которые воздействуют токсикант и противоядие;
- неодинаковыми средством и внутренней активностью веществ в отношении различных субпопуляций рецепторов;
- различиями в доступности синапсов (центральных и периферических) для токсикантов и противоядий;
- особенностями токсико- и фармакокинетики веществ.

Чем в большей степени в пространстве и времени совпадает действие токсиканта и антидота на биосистемы, тем выраженнее антагонизм между ними.

В качестве физиологических антидотов в настоящее время используют (рис. 8):

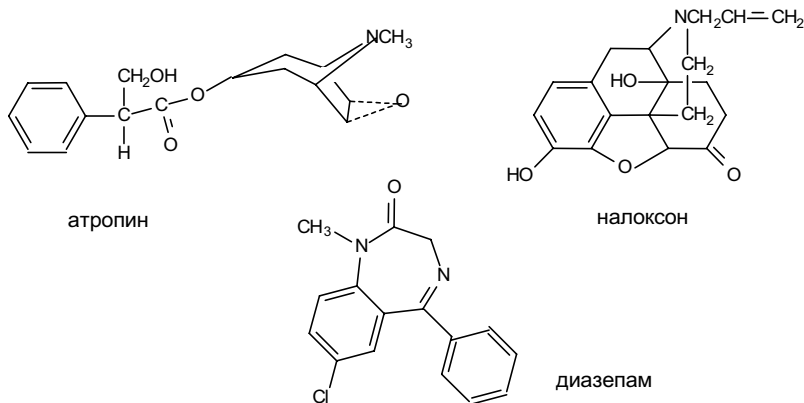


Рисунок 8. Структура некоторых противоядий

- атропин и другие холинолитики при отравлениях фосфорорганическими соединениями (хлорофос, дихлофос, фосфакол, зарин, зоман и др.) и карбаматами (прозерин, байгон, диокскарб и др.);
- галантамин, приридостигмин, аминостигмин (обратимые ингибиторы ХЭ) при отравлениях атропином, скополамином, ВЗ, дитраном и другими веществами с холинолитической активностью (в том числе трициклическими антидепрессантами и некоторыми нейролептиками);
- бензодиазепины, барбитураты при интоксикациях ГАМК-лигандными (бикукуллин, норборнан, бициклофосфаты, пикротоксин и др.);
- флюмазенил (антагонист ГАМК_A-бензодиазепиновых рецепторов) при интоксикациях бензодиазепинами;
- налоксон (конкурентный антагонист опиоидных μ -рецепторов) — антидот наркотических анальгетиков.

Механизмы действия физиологических антидотов определяются их фармакологической активностью (см. соответствующие разделы руководств по фармакологии). Однако дозы и схемы применения веществ в качестве антидотов порой существенно отличаются от рекомендуемых к применению при других видах патологии. Так, предельная суточная доза атропина для взрослого человека составляет 1 мг. При тяжелых интоксикациях ФОС препарат иногда приходится вводить длительно, внутривенно в суммарной дозе более 100 мг в сутки.

2.1.4. Противоядия, модифицирующие метаболизм ксенобиотиков.

Как известно многие ксенобиотики подвергаются в организме метаболическим превращениям. Как правило, это сопряжено с образованием продуктов, значительно отличающихся по токсичности от исходных веществ, как в сторону её уменьшения, так, порой, и в сторону увеличения. Ускорение метаболизма детоксицируемых ксенобиотиков и угнетение превращения веществ, подвергающихся биоактивации — один из возможных подходов к разработке противоядий. В качестве средств, модифицирующих метаболизм, могут быть применены препараты, изменяющие активность ферментов первой и второй фаз метаболизма: индукторы и ингибиторы микросомальных ферментов, активаторы процессов конъюгации, а также вещества, модифицирующие активность достаточно специфично действующих энзимов, и потому активных лишь при интоксикациях вполне конкретными веществами.

Используемые в практике оказания помощи отравленным препараты могут быть отнесены к одной из следующих групп:

А. Ускоряющие детоксикацию.

- тиосульфат натрия — применяется при отравлениях цианидами;
- бензонал и другие индукторы микросомальных ферментов — могут быть рекомендованы в качестве средств профилактики поражения фосфорорганическими отравляющими веществами;
- ацетилцистеин и другие предшественники глутатиона — используются в качестве лечебных антидотов при отравлениях дихлорэтаном, некоторыми другими хлорированными углеводородами, ацетаминофеном (парацетамолом).

Б. Ингибиторы метаболизма.

- этиловый спирт, 4-метилпиразол — антидоты метанола, этиленгликоля.

Тиосульфат натрия. Установлено, что одним из путей превращений цианидов в организме является образование роданистых соединений при взаимодействии с эндогенными серусодержащими веществами. Образующиеся роданиды, выделяющиеся из организма с мочой, примерно в 300 раз менее токсичны, чем цианиды.

Истинный механизм образования роданистых соединений до конца не установлен (рис. 9), но показано, что при введении тиосульфата натрия скорость процесса возрастает в 15–30 раз, что и является обоснованием целесообразности использования вещества в качестве дополнительного антидота (помимо препаратов, рассмотренных выше) при отравлениях цианидами.

Ацетилцистеин. Известно, что некоторые вещества метаболизируют с образованием реактивных промежуточных продуктов, взаимодействием которых с биомолекулами и обусловлено их токсическое действие. К числу таких в частности относится ацетаминофен

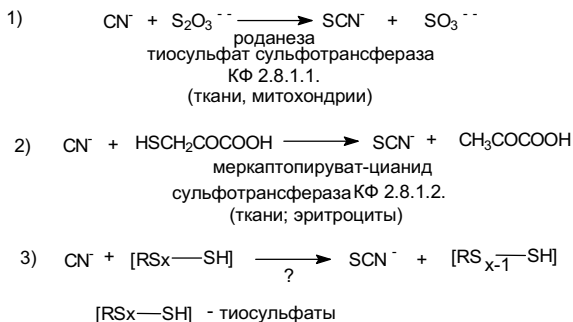


Рисунок 9. Предполагаемые механизмы образования роданистых соединений в организме отравленных цианидами

(парацетамол). Токсический процесс проявляется центрлобулярным некрозом клеток печени с последующим развитием фиброза. Установлено, что одним из механизмов связывания активных промежуточных продуктов вещества является взаимодействие с глутатионом и другими содержащими серу молекулами (рис. 10). В этой связи для профилактики поражения печени при отравлении ацетаминофеном рекомендуют назначать предшественники глутатиона и отдельные тиолы, такие как L-цистеин, цистеамин и **ацетилцистеин** (рис. 11).

Этиловый спирт. 4-метилпиразол. В организме человека спирты, и в частности метиловый и этиленгликоль, под влиянием ферментов алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы превра-

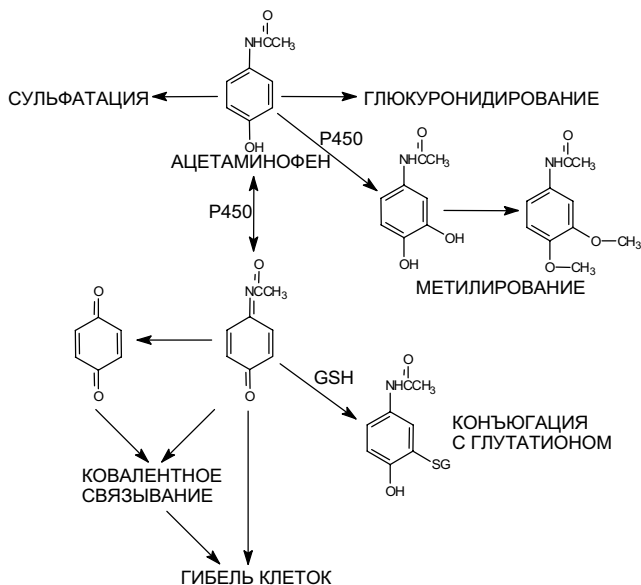


Рисунок 10. Схема метаболизма ацетаминофена

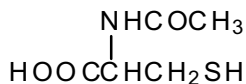


Рисунок 11. Ацетилцистеин

щаются в соответствующие альдегиды, а затем кислоты. Эти продукты метаболизма обладают относительно высокой токсичностью. Именно с их накоплением в организме отравленных связывают пагубные последствия интоксикации метанолом и этиленгликолем (рис. 12)

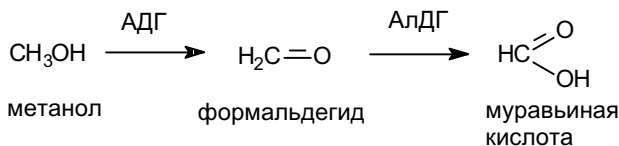


Рисунок 12. Схема метаболизма метилового спирта при участии алкогольдегидрогеназы (АДГ) и альдегиддегидрогеназы (АлДГ)

С целью предупреждения образования в органах и тканях токсичных продуктов метаболизма спиртов рекомендуют применение либо ингибиторов АДГ (4-метилпирозол) либо этилового спирта, имеющего большее сродство к ферментам, чем токсичные спирты, и образующим в ходе биопревращения продукты, усваиваемые тканями (ацетат-ион).

2.2. Применение противоядий

Поскольку любой антидот это такое же химическое вещество, как и токсикант, против которого его применяют, как правило не обладающее полным антагонизмом с токсикантом, несвоевременное введение, неверная доза противоядия и некорректная схема могут самым пагубным образом сказаться на состоянии пострадавшего. Попытки коррегировать рекомендуемые способы применения антидотов, ориентируясь на состояние пострадавшего у его постели, допустимы только для высококвалифицированного специалиста, имеющего большой опыт использования конкретного противоядия. Наиболее частая ошибка, связанная с применением антидотов, обусловлена попыткой усилить их эффективность повышая вводимую дозу. Такой подход возможен лишь при применении некоторых физиологических антагонистов, но и здесь имеются жесткие ограничения, лимитируемые переносимостью препарата. В реальных условиях, как и для многих других этиотропных препаратов, схема применения антидотов предварительно отрабатывается в эксперименте, и лишь затем рекомендуется практическому здравоохранению. Отработка правильной схемы применения препарата является важнейшим элементом разработки и выбора эффективного противоядия. Поскольку некоторые

виды интоксикации встречаются нечасто, порой проходит продолжительное время перед тем, как в условиях клиники удастся окончательно сформировать оптимальную стратегию использования средства.

Лекарственные формы и схемы применения основных противоядий представлены на таблице 5.

Таблица 5

Лекарственные формы и схемы применения некоторых противоядий

Антидоты	Лекарственная форма. Способ применения
амилнитрит, пропилнитрит антициан	ампулы по 0,5 мл для ингаляции. Отравление цианидами
атропина сульфат	ампулы по 1,0 мл 20% раствора; внутривенно по 0,75 мл внутримышечно. Отравление цианидами
десфероксамин (десферал)	ампулы по 1,0 мл 0,1% раствора; внутривенно, внутримышечно. При интоксикациях ФОС первоначальная доза 2–8 мг, затем по 2 мг через каждые 15 мин до явлений переатропинизации. Отравление ФОС, карбаматами
дигоксин- специфичные FАВ- антитела	порошок 500 мг во флаконе для приготовления раствора для инъекций. При тяжелом отравлении солями железа вводят 15 мг/кг/ч внутривенно
дипириксим	порошок во флаконах. Содержимое одного флакона связывает 0.6 мг дигоксина.
дикобальтовая соль ЭДТА	ампулы по 1,0 мл 15% раствора, внутримышечно, внутривенно. Можно повторять введение каждые 3–4 часа, либо обеспечить постоянную внутривенную инфузию 250–400 мг/ч. Отравление ФОС
димеркапрол (БАЛ)	ампулы по 20 мл 1,5% раствора внутривенно, капельно медленно. Отравление цианидами
метиленовый синий	ампулы по 3 мл 10% раствора. Вводить 3–5 мг/кг каждые 4 часа внутримышечно в течение 2 дней, затем 2–3 мг/кг каждые 6 часов в течение 7 дней. Отравления мышьяком, свинцом, ртутью
налоксон	ампулы по 20 мл или флаконы по 50–100 мл 1% раствора в 25% растворе глюкозы («хромосмон»). При отравлениях цианидами, метгемоглобинообразователями (анилин, нитриты, нитробензол и т. д.)
натрия нитрит	ампулы по 0,4 мг в 1 мл. Начальная доза 0,4 мг внутривенно, внутримышечно, подкожно. Назначать повторно при рецидивах проявлений отравлений наркотическими анальгетиками
	ампулы по 10–20 мл 2% раствора, внутривенно, капельно. Отравление цианидами

Антидоты	Лекарственная форма. Способ применения
натрия тиосульфат	ампулы по 10–20 мл 30% раствора, внутривенно. Отравления цианидами, соединениями ртути, мышьяка, метгемоглобинообразователями
пеницилламин	капсулы по 125–250 мг, таблетки по 250 мг. Вводить по 1 г в сутки, разделив на 4 дозы. Внутрь перед едой. Интоксикации свинцом, мышьяком
пиридоксин гидрохлорид	ампулы по 3–5 мл 5% раствора, внутримышечно, внутривенно при интоксикациях гидразином
пралидоксим (2-ПАМ)	постоянная внутривенная инфузия 250–400 мг/ч. Интоксикация ФОС
тетацин-кальций (ДТПА)	ампулы по 20 мл 10% раствора, внутривенно капельно в 5% растворе глюкозы. Отравления ртутью, мышьяком, свинцом
унитиол	ампулы по 5 мл 5% раствора, внутримышечно по 1 мл на 10 кг массы тела каждые 4 часа первые 2 дня, каждые 6 часов последующие 7 дней. Отравления мышьяком, ртутью, люизитом
физостигмин	раствор 1 мг/мл для внутримышечных или внутривенных инъекций. Начальная доза 1 мг. Назначать повторно при рецидивах проявлений отравлений М-холинолитическими препаратами
флумазенил	ампулы по 500 мкг в 5 мл. Начальная доза 0,3 мг внутривенно. Дозу повторяют до восстановления сознания (максимальная суммарная доза — 2 мг). Отравления бензодиазепинами. Не вводить пациентам с судорожным синдромом и при передозировке трициклических антидепрессантов!
этанол	начальная доза рассчитывается на достижение уровня этанола в крови не менее 100 мг/100 мл (42 г/70 кг) — в виде 30% раствор внутрь по 50–100 мл; в виде 5% раствора внутривенно. Отравления метанолом, этиленгликолем
ЭДТА-Са	вводить 50–75 мг/кг/сут внутримышечно или внутривенно за 3–6 приемов в течение 5 дней; после перерыва повторить курс. Отравления свинцом, другими металлами

3. Разработка новых антидотов.

Поводом для создания эффективного противоядия является либо случайное обнаружение факта антагонизма веществ, либо целенаправленное и глубокое изучение механизмов действия токсиканта, особенностей его токсикокинетики и установление на этой основе возможности химической модификации токсичности. В любом случае, пока не найден относительно активный антагонист процесс разработки антидотов идет сложно.

После выявления антагониста начинается планирование и проведение целенаправленных, порой длительных исследований по выбору из большого числа аналогов исходного вещества таких средств, которые в наибольшей степени соответствуют требованиям:

- высокая эффективность,
- хорошая переносимость,
- дешевизна.

Примером подобного подхода является разработка антидотов мышьяка и мышьякорганических соединений. Первым в ряду препаратов этой группы был димеркаптопропанол (БАЛ — британский антилюизит) вещество, разработанное группой Томпсона в годы 2^й Мировой войны в Великобритании. Вещество представляет собой жирорастворимый хелатирующий дитиол, достаточно токсичный, но активно связывающий мышьяк, входящий в структуру отравляющего вещества люизита. Введенные в практику позже 2,3-димеркаптосукцинат и димеркаптопропансульфоновая кислота также содержат в молекуле дисульфидные группы, однако они являются более растворимыми в воде (следовательно более удобными для применения) и менее токсичными соединениями. Сама идея использовать дитиолы в качестве антидотов мышьяксодержащих веществ родилась из представлений о механизмах действия люизита, а именно его способности взаимодействовать с дисульфидными группами биологических молекул.

3.1. Оценка эффективности.

Оценка эффективности средств, рассматриваемых как потенциальные антидоты, может быть проведена в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

3.1.1. Опыты *in vitro*

Некоторые свойства антидотов могут быть оценены *in vitro*. Особенно это касается препаратов, в основе действия которых лежит химический и биохимический антагонизм.

Так, в опытах с простыми биологическими объектами (простейшие, примитивные ракообразные, культуры клеток и т. д.) удается провести скрининг эффективности хелатирующих агентов в отношении тех или иных металлов. На первый взгляд антидотную активность этих препаратов можно прогнозировать и на основе теоретических представлений об образовании соответствующей координационной связи, анализа величин констант стабильности комплекса хелатор-металл. Однако, как указывают Jokel, Kostenbauder, эффективность комплексообразователя определяется помимо сродства к металлу, еще и растворимостью его в воде, липофильностью и способностью накапливаться в сайтах клетки, где аккумулируются металлы, некоторыми другими особенностями взаимодействия комплекса с биосистемами. В этой связи опыты с простыми биологичес-

кими объектами могут быть важным элементом предварительной оценки препаратов перед детальным обследованием *in vivo*.

Активность некоторых антидотов связана с ингибиторным действием на ферменты. В этой связи возникает возможность провести скрининг веществ, анализируя их ингибиторные свойства. Таким образом можно, в частности, оценить эффективность обратимых ингибиторов холинэстеразы (ХЭ), как потенциальных компонентов профилактических антидотных рецептур при поражениях ФОС или лечебных антидотов при отравлении холинолитиками. Полезные исследования могут быть проведены *in vitro* для оценки эффективности реактиваторов холинэстеразы. В подобных опытах изучается кинетика восстановления активности энзимов, угнетенных различными ФОС. Именно в таких опытах удалось установить феномен двухфазности в действии ФОС на энзим, определить характеристики скорости «старения» и спонтанной (самопроизвольной) реактивации ХЭ, выбрать эффективные препараты для использования в клинике. Преимущество таких исследований состоит не только в простоте получения большого количества важных данных, но и возможности работать с ацетилхолинэстеразой человека, что упрощает процесс экстраполяции экспериментальных данных на условия клинической практики.

Для характеристики антидотов с физиологическим антагонизмом опыты *in vitro* не всегда информативны. Однако в ряде случаев эффективные антагонисты токсиканта могут быть найдены в опытах с изолированными органами, содержащими рецепторы к тем или иным нейромедиаторам. Такого рода эксперименты широко проводились при оценке холинолитиков, как потенциальных антидотов фосфорорганических отравляющих веществ.

Важные данные при характеристике антидотов, конкурирующих с токсикантами за взаимодействие с биорецепторами, могут быть получены *in vitro* с помощью радиолигандных методов исследования.

Однако опыты *in vitro* не могут дать исчерпывающей информации о потенциальной активности изучаемых средств. Так, известно, что метгемоглобинообразователи вызывают эффект как непосредственно действуя на гемоглобин (фенилгидроксиламин, 4-аминофенол, 4-диметиламинофенол и др.), так и после соответствующих метаболических превращений в организме (анилин). В этой связи простое сравнение кинетики *in vitro* метгемоглобинообразования вызываемого например 4-диметиламинофенолом и веществом типа анилина не даст объективной информации о соотношении эффективности этих соединений как антидотов при отравлении цианидами.

Особенно очевидны ограничения метода при попытке сравнивать эффективность средств с различным механизмом действия.

3.1.2. Опыты in vivo.

Перед внедрением антидота в клиническую практику необходимо доказать его эффективность в опытах in vivo. Именно в экспериментах на лабораторных животных можно четко определить условия взаимодействия токсиканта и противоядия, выбрать оптимальные дозы, учесть временные особенности развития интоксикации и, тем самым, получить количественные характеристики ожидаемого антидотного эффекта. Исследование эффективности — типичный научный эксперимент, который необходимо планировать таким образом, чтобы получить максимальное количество нужной информации с минимальной затратой средств. Данные должны быть достоверными, а потому количество животных в группах — достаточным. Выбор животных должен быть тщательно продуман с учетом знаний видовых особенностей биологического объекта. Необходимо чтобы эффекты токсиканта и механизмы действия антидота были одинаковы у экспериментального животного и человека. Следует стремиться к тому, чтобы последовательность поступления токсиканта и антидота в организм имитировали ситуацию, ожидаемую в реальных условиях использования противоядия на практике. Типовой вариант протокола изучения эффективности антидотов представлен на таблице 6.

Токсикант. Важным фактором, влияющим на замысел эксперимента, является доза токсиканта, условия его введения. Возможно испытание эффективности противоядия в условиях введения фиксированной дозы яда, либо путем определения характеристик зависимости «доза-эффект» (например ЛД₅₀) у интактных и леченых антидотом животных, с последующим сравнением величин (например расчет коэффициента защиты). Преимущество второго подхода состоит в том, что полученный результат основывается на большой выборке данных и носит однозначный характер. Недостаток метода — необходимость использовать большое количество животных в эксперименте. Поэтому опыты проводят, как правило, на мелких грызунах. Напротив, опыты с фиксированной дозой выполняют на ограниченном количестве высокоорганизованных крупных животных.

Сложности могут возникнуть при интерпретации получаемых результатов. Одна из таких сложностей связана с неодинаковым углом наклона экспериментальных прямых токсичности в координатах «логарифм дозы — пробит летальности» интактных и защищенных антидотом животных (рис. 13).

В данном случае необходимо помнить, что коэффициент защиты, определяемый, как отношение ЛД₅₀^{*}/ЛД₅₀ (где ЛД₅₀^{*} — среднесмертельная доза у защищенных антидотом животных), характеризует эффективность антидота только в одной точке (ЛД₅₀). Поскольку исследователя интересует эффективность препарата и

Типовой протокол эксперимента изучения эффективности антидота

Животные	— вид, линия, пол — число — контроли
Токсикант	— доза — способ введения — растворитель, разбавитель, эмульгатор — концентрация — стабильность — объем
Антидот	— доза — способ введения — растворитель, разбавитель, эмульгатор — концентрация — стабильность — объем
Временной фактор	— последовательность введения яд — антидот — время между введениями — схема введения
Показатель активности	— смерть — биохимические признаки токсического процесса — гематологические признаки токсического процесса — физиологические реакции — поведенческие реакции — нейротоксичность — патологоанатомические изменения

при других действующих дозах токсиканта, коэффициент защиты может стать источником либо завышенных, либо заниженных данных, в зависимости от направления расхождения кривых доза-эффект и условий интоксикации (большие или малые дозы воздействия).

Простой способ обойти проблему состоит в нахождении еще одной характеристики эффективности антидота по соотношению величин LD_{10}^*/LD_{90} (LD_{10}^* — величина, определенная у защищенных животных). Если это отношение больше 1, эффективность антидота признается удовлетворительной (возможны и другие подходы).

Как уже указывалось, коэффициент защиты обычно не определяют в опытах на крупных животных. В подобных случаях используют метод при котором одну фиксированную дозу токсиканта вводят как интактным, так и защищаемым антидотом животным.

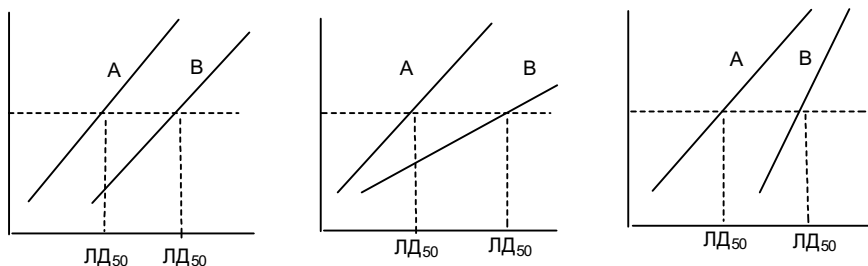


Рисунок 13. Варианты сдвига кривой зависимости доза-эффект токсиканта (А) при его введении животным, леченым антидотом (В).

Обычно дозу выбирают с учётом знания величины LD_{50} (1, 2, 3 и более ЛД) и предполагаемой эффективности антидота. Основная сложность эксперимента состоит в том, чтобы подобрать такую дозу токсиканта, при которой отмечалась бы максимально возможная летальность в контрольной группе животных, но одновременно отчетливо выявлялся защитный эффект противоядия (если он имеется). Для научной верификации получаемых результатов разработаны параметрические и непараметрические методы статистического анализа данных. Подобный подход широко используется в токсикологии особенно на заключительных этапах оценки эффективности разрабатываемого средства.

Антидот. Выбор дозы разрабатываемого антидота осуществляется как правило эмпирически. На ранних этапах исследования его эффективность оценивается при введении животным в нескольких дозах. В этих опытах и вырабатываются оптимальные схемы, которые в дальнейшем корректируются результатами исследований переносимости препарата. На заключительных этапах оценивается эффективность рекомендуемой схемы (дозы). Способ введения противоядия при его экспериментальном изучении должен соответствовать способу применения в клинической практике.

Важной характеристикой препаратов является стабильность их лекарственных форм. Нестабильные при хранении препараты, не смотря на их порой высокую эффективность, не могут найти широкое применение в практике. По этой причине не получил широкого распространения высокоэффективный реактиватор холинэстеразы НИ-6.

Временной фактор. Важным фактором, влияющим на эффективность антидотов, является временной промежуток между началом его введения и моментом действия токсиканта. Это особенно важно в случае интоксикации быстродействующими веществами, такими как цианиды, фосфорорганические соединения и т. д. Поэтому при испытаниях разрабатываемого противоядия его необходимо вводить с учетом временного фактора. В ходе испытаний противоядия

могут быть назначены до введения токсиканта, через определенное время после токсиканта, либо при появлении первых признаков интоксикации.

Антидоты, назначаемые до контакта с токсикантом, называются профилактическими. Такие средства нашли применение в военной медицине. В частности разработаны профилактические антидоты ФОВ (см. выше). Их применение с лечебной целью недопустимо. Противоядия применяемые после воздействия токсиканта называются лечебными. К числу лечебных относится подавляющее большинство существующих антидотов. Условия испытания эффективности противоядия должны соответствовать условиям, на которые рассчитано его применение в реальной обстановке.

Показатель активности. В большинстве исследований эффективность антидота оценивают по его влиянию на выживаемость экспериментальных животных, отравленных токсикантом (см. выше).

Другим критерием эффективности нередко служит продолжительность жизни отравленного лабораторного животного. Существенное увеличение показателя свидетельствует в пользу эффективности испытываемого средств.

Вполне допустимо применение целого арсенала других методических приемов (биохимические, физиологические, морфологические методы исследования) для оценки эффективности противоядия. Необходимо учитывать, что при отравлении многими веществами не удастся создать противоядия, защищающие от смертельных доз, однако вполне возможна разработка антидотов, существенно облегчающих течение несмертельного поражения, сокращающих сроки госпитализации, уменьшающих вероятность развития осложнений и инвалидизации отравленных, существенно повышающих эффективность других средств и методов терапии отравлений. В этих случаях использование прецизионных методов оценки функционального состояния экспериментальных животных совершенно необходимо. При выборе биохимических и физиологических методов следует учитывать механизм токсического действия яда, особенности патогенеза интоксикации, ибо в этом случае получаемые результаты будут представлять особый интерес. Так, уровень метгемоглобина при отравлении метгемоглобинообразователями, ацидоза при отравлении метанолом, активности холинэстеразы при отравлении карбаматами и ФОС, количество эритроцитов в крови при отравлении гемолитиками и т. д., — позволят сделать обоснованное заключение об эффективности антидотов соответствующих веществ. Часто для целей оценки эффективности антидотов используют классические инструментальные методы исследований: показатели АД, ЭКГ, ЭЭГ, миографию, скорость проведения нервного импульса по нервному волокну, частоту дыхания и т. д.

Если токсикант вызывает специфические морфологические изменения в органах и тканях, ценная информация может быть получена при использовании макроскопических и микроскопических методов исследований.

Еще одним подходом к оценке разрабатываемого средства может быть изучение поведения лабораторных животных. Этот подход оказывается особенно ценным при разработке противоядий, препятствующих развитию психодислептических эффектов токсикантов, либо предназначенных для профилактики неблагоприятных последствий интоксикаций, связанных с нарушением функций ЦНС.

При оценки антидотов, вступающих в химическое взаимодействие с токсикантами (новые комплексообразователи) или влияющих на их метаболизм, объективными показателями активности могут стать характеристики токсикокинетики яда — период полувыведения, величина клиренса, объем распределения, содержание метаболитов в крови, моче и т. д. Данные, свидетельствующие об ускорении элиминации веществ, угнетении образования токсичных метаболитов являются свидетельствами эффективности разрабатываемых противоядий.

3.2. Создание комплексных антидотных рецептур

В некоторых случаях к разрабатываемым антидотам предъявляются особо жесткие требования. Так, антидоты боевых отравляющих веществ должны обладать не только высокой эффективностью, но и хорошей переносимостью, поскольку препараты выдаются на руки бойцам и четкий контроль за правильностью их использования организовать весьма затруднительно. Один из путей решения поставленной задачи — создание антидотных рецептур. В состав таких рецептур включают препараты — антагонисты действия токсиканта на разные подтипы структур-мишеней, вещества с различными механизмами антагонизма, а иногда и средства коррекции неблагоприятных эффектов антагонистов. За счет этого удастся значительно снизить дозы препаратов, входящих в рецептуру, повысит терапевтическую широту (переносимость) антидота. По такому принципу разрабатываются антидоты ФОВ. Так, в состав профилактических рецептур входят вещества с биохимическим и физиологическим антагонизмом: обратимые ингибиторы холинэстеразы и холинолитики; в состав антидота само- и взаимопомощи вводят несколько холинолитиков, «прикрывающих» различные типы холинорецепторов, и реактиваторы холинэстеразы.

При разработке рецептур сталкиваются с дополнительными трудностями. Входящие в рецептуру препараты должны быть химически совместимы и иметь близкие токсикокинетические характеристики (период полужизни и т. д.).

3.3. Внедрение новых антидотов в практику

Перед внедрением новых средств в клиническую практику следует провести их детальное сравнение с существующими. Показателями сравнения являются: эффективность, переносимость, удобство использования, сроки хранения, стоимость. Только значительные преимущества нового средства над имеющимся, являются поводом для внедрения его в производство.

Порядок проведения исследований на переносимость, организация и проведение клинических испытаний новых антидотов осуществляется по общим правилам, в соответствии с которыми оцениваются все разрабатываемые лекарственные средства.

3.4. Перспективы

К настоящему времени изучены токсикометрические, токсикокинетические и токсикодинамические характеристики десятков тысяч ксенобиотиков. Токсикологами постоянно «отслеживается» роль химических веществ, как причин острых интоксикаций среди населения. Накопленные данные позволяют формулировать прогноз, относительно перспектив разработки новых противоядий.

1. Противоядия **могут быть** разработаны лишь для ограниченного количества ксенобиотиков.

Во-первых маловероятна разработка лечебных антидотов в отношении токсикантов, в основе механизма действия которых лежит альтерация биологических систем (например денатурация макромолекул, разрушение биологических мембран) и образование прочных ковалентных связей с биомолекулами (например действие алкилирующих агентов на белки и нуклеиновые кислоты). Сроки, в течение которых антагонисты подобных веществ оказываются эффективными, крайне непродолжительны и ограничены временем, необходимым для взаимодействия токсиканта с молекулами-мишенями (минуты).

Во-вторых антидоты к малотоксичным (но порой весьма опасным) токсикантам редко оказываются достаточно эффективными. Установлено, что чем менее токсично вещество, тем менее специфично его действие, тем больше механизмов, посредством которых оно инициирует развитие токсического процесса. Поскольку антагонизм веществ никогда не бывает абсолютным (см. выше) и, как правило, развивается по вполне конкретному механизму, антидоты к малотоксичным веществам в большинстве случаев способны «прикрыть» лишь один, из многочисленных механизмов действия яда и потому не обеспечивают надлежащей защиты организма. Подавляющее большинство химических веществ относится к числу малотоксичных.

2. Противоядия **следует** разрабатывать лишь для ограниченного количества ксенобиотиков и вполне конкретным условиям оказания помощи.

Известны более 10 миллионов химических соединений, большая часть которых теоретически может стать причиной острых отравлений. Уже одно количество потенциальных токсикантов показывает насколько нереалистичной является постановка задачи на разработку антидотов к любому из них. И действительно, такая задача не корректна ни с теоретической, ни с практической точек зрения.

Вместе с тем, антидот требуется всегда, когда помощь должна быть оказана быстро и большому количеству пострадавших, когда нет возможности сделать это в условиях хорошо оснащенной, специализированной клиники. Критериями, позволяющими определить вещества, разработка антидотов к которым имеет смысл в современных условиях могут быть:

- потенциальная возможность применения токсиканта с военными и полицейскими целями;
- большие масштабы производства и высокая вероятность формирования массовых поражений людей при авариях и катастрофах;
- высокая токсичность ксенобиотика, в сочетании с обратимостью действия на системы-мишени;
- установленные механизмы токсического действия, позволяющие предполагать возможность разработки противоядия;
- наличие данных о существовании веществ-антагонистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Голиков С. Н.* (Ред.). Неотложная помощь при острых отравлениях. Справочник по токсикологии. М.: Медицина, 1977. 311 с.
2. *Голиков С. Н.* (Ред.). Руководство по токсикологии отравляющих веществ. М.: Медицина, 1972. 471 с.
3. *Карасик В. М.* Исторический очерк учения о противоядиях. // Природа. 1939. N 7. С. 90–94.
4. *Карасик В. М.* Противоядия. // Руководство по фармакологии. Т.2 Л.: Медгиз, 1962. С. 436–452.
5. *Катцунг Б. Г.* Базисная клиническая фармакология. Т.2. Пер. с англ. М.-СПб.: Бинوم. Невский Диалект, 1998. 669 с.
6. *Маркова И. В., Афанасьев В. В., Цыбулькина Э. К.* (Ред.). Клиническая токсикология детей и подростков. Часть 2. СПб.: Интермедика, 1999. 400 с.
7. *Маркова И. В., Афанасьев В. В., Цыбулькина Э. К., Неженцева М. В.* (Ред.). Клиническая токсикология детей и подростков. Часть 1. СПб.: Интермедика, 1998. 304 с.
8. *Могош Г.* Острые отравления. Диагноз. Лечение. Бухарест: Мед. изд., 1984. 579 с.

9. *Оксигендлер Г. И.* Яды и организм. Проблемы химической опасности. СПб.: Наука, 1991. 317 с.
10. *Саватеев Н. В.* (Ред.). Военная токсикология, радиология и медицинская защита. Л.: ВМА, 1987. 355 с.
11. *Черкес А. И., Луганский Н. И., Родионов П. В.* (Ред.). Руководство по токсикологии отравляющих веществ. Киев: Здоровье, 1964. 464 с.
12. *Hauschild F.* Pharmakologie und Grundlagen der Tjxikologie. Leipzig: VEB Georg Thieme, 1973. 1251 с.
13. *Ludewig R., Lohs K.* Akute Vergiftungen. Jena: VEB Gustav Fischer, 1974. 633 с.