

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Факультет                      Медико-Фармацевтичний

Кафедра                        Загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор, науково-педагогічної роботи

Едуард БУРЯКІВСЬКИЙ

«\_1\_» вересня 2025 р.



**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**  
**ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ**

Навчальна дисципліна: «Лікарська токсикологія»

Рівень вищої освіти: другий (магістерський)

Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність: 226 «Фармація, промислова фармація»

Спеціалізація: 226.01 «Фармація»

Освітньо-професійна програма: Фармація, промислова фармація

**Затверджено:**

Засіданням кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії  
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від "28" серпня 2025 р.

Завідувач кафедри



(Ярослав РОЖКОВСЬКИЙ)

**Розробники:**

Рожковський Ярослав Володимирович доктор медичних наук, професор, завідувач  
кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії

Кресюн Валентий Йосипович доктор медичних наук, професор,

Приступа Богдан Володимирович кандидат біологічних наук, в.о. доцента

Герасимюк Наталя Валеріївна асистент

## **Лекція № 1: «Загальні поняття лікарської токсикології» - 2 год**

### **1. Актуальність теми. Обґрунтування теми.**

З глибокої древності відома істина, що ліки не тільки лічать, але можуть і вбивати. Потенціально любий лікарський засіб володіє токсичністю та при неправильному використанні його, а особливо у людей з підвищеною чутливістю, може викликати побічну або токсичну дію. В Україні, контролюючим органом по запобіганню отруєнь є Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», в США - «Управління харчовими та лікарськими засобами». Тим не менше, кількість отруєнь лікарськими засобами в світі зростає і цьому спонукає багато різних причин, в т.ч. необхідність в прийманні великої кількості ліків, а також погано контрольований їх продаж та ін.

Перше місце середнього отруєння лікарськими засобами в процесі самолікування займають нейро- та психофармакологічні засоби: барбітурати, бензодіазепіни, трициклічні антидепресанти та інші. Крім того, існують небезпечні в токсикологічному плані лікарські засоби, які використовуються із суттєвим ризиком інтоксикації. Виправдане їх вживання - це угроза життя пацієнтів та відсутність інших лікарських засобів, усуваючи цю загрозу. До таких ліків відносяться, наприклад, протипухлинні препарати, антибіотики - аміноглікозиди, амфотерицин В, серцеві глікозиди та деякі інші.

Іноді токсичні наслідки застосування лікарських засобів можуть бути пов'язані з недостатнім вивченням його безпеки. Класичним прикладом є тератогенна дія талідоміда, не виявлене на доклінічному етапі його дослідження яке стало причиною великої кількості людських трагедій.

Лікарська токсикологія вивчає ефекти токсичних речовин, в т.ч. смертельні дози лікарських засобів та шляхи їх детоксикації. Таким чином, лікарська токсикологія - нова дисципліна, яка містить знання, які дозволяють проводити безпечну, ефективну та адекватну фармакотерапію.

### **2. Цілі лекції (мета):**

#### ***- навчальні***

- Дати визначення термінології лікарської токсикології. – I рівень
- Ознайомити зі основними цілями та задачами лікарської токсикології – II рівень
- Сформувати уявлення про причини різної чутливості організму до токсиканта – III рівень
- Сформувати уявлення про токсикометрію та токсикокінетику.

#### ***- виховні***

- Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань токсичної дії препаратів у практичній діяльності провізора.

### 3. План та організаційна структура лекції.

№ № п.п.	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. Обладнання лекції.	Розподіл часу
1	2	3	4	5
<b>I.</b> 1. 2.	<b>Підготовчий етап.</b> Визначення навчальної мети. Забезпечення позитивної мотивації.			<b>5 %</b>
<b>П.</b> 3.	<b>Основний етап.</b> Викладення лекційного матеріалу за планом: 1. Вступ. Предмет, цілі та задачі лікарської токсикології (ЛТ) 2. Визначення понять ЛТ 3. Значення фізико-хімічних властивостей ліків для їх токсичності 4. Класифікація токсичних ефектів 5. Токсикометрія 6. Токсикокінетика	I III  II II III	Комбінована. Методичні розробки, мультимедійний проектор	<b>90 %</b>
<b>III.</b> 4. 5. 6.	<b>Заключний етап.</b> Резюме лекції. Загальні висновки. Відповідь лектора на можливі запитання. Завдання для самопідготовки.		Список літератури, питання, завдання.	<b>5 %</b> 2 % 2 % 3 %

### 4. Зміст лекційного матеріалу:

Єдиного загальноприйнятого визначення токсикології як науки в даний час не існує. Найпростішим визначенням є безпосередньо впливає з назви науки: від грец. *toxikos* - отрута і *logos* - наука, тобто токсикологія - наука про отрути. В «Енциклопедичному словнику медичних термінів» (1982) зазначено: токсикологія - галузь медицини, що вивчає фізичні, хімічні властивості отрут (шкідливих і отруйних речовин), механізми їх дії на організм людини і розробляє методи діагностики, лікування і профілактики отруєнь».

Лікарська токсикологія - наука, що вивчає механізми дії на організм людини лікарських препаратів в токсичних і субтоксических дозах і розробляє методи діагностики, лікування і профілактики отруєнь.

Головні цілі лікарської токсикології - попередження, розпізнавання і лікування інтоксикацій, викликаних ліками, в т.ч. віддалених шкідливих наслідків дії їх на людину і потомство.

Завдання лікарської токсикології

1. Визначення комплексу токсикометричних параметрів, що характеризують ступінь токсичності і небезпеки виникнення і розвитку отруєнь в умовах одно- або багаторазового надходження ліки в організм.

2. Вивчення токсикодінамічних ефектів, що викликаються токсичними дозами ліків, в т.ч. механізми їх токсичної дії.

3. Вивчення етапів токсикокінетіки: всмоктування, розподіл по органах і тканинах,

біотрансформація, екскреція ліків в токсичних дозах.

4. Пошук, вивчення і розробка протиотрут (антидотів) при отруєнні ліками.

5. Розробка методів екстраполяції даних, отриманих в токсикологічному експерименті, на людину.

Поняття основних термінів лікарської токсикології

Токсикант - широке поняття, вживається не тільки для позначення речовин, які можуть негативно (токсичну) дію на організм, але провокують і інші форми токсичного процесу в організмі і в біологічних системах: клітин (цитотоксикант), популяцій (екотоксикантами).

Ксенобіотик - це чужорідне для організму людини і тварин речовина, в т.ч. ліки.

Токсичність - основне поняття сучасної токсикології, що характеризує властивість (здатність) хімічних речовин викликати пошкодження або загибель клітин або організму в цілому.

Дія речовин (ліків), що викликає структурно-функціональні порушення в організмі або його загибель, називається токсичною дією. В основі механізму токсичної дії лежить взаємодія токсиканти з організмом на різних рівнях його організації (субмолекулярном, молекулярному, клітинному і т.п.).

Найважливішим елементом будь-якого токсикологічного дослідження є вивчення механізмів і закономірностей формування токсичного процесу, його якісних і кількісних характеристик, які визначаються, перш за все, будовою речовини і його дозою.

Єдиною формою прояву токсичного процесу є інтоксикація, особливості розвитку якої вивчаються на клітинному, органному, організмовому і популяційному рівнях. Характер токсичної процесу залежить від особливостей організму.

Токсичний процес на клітинному рівні проявляється:

- характером структурно-функціональних змін в клітці і її органелах;
- мутаціями (генотоксичність).

Дані про вивчення токсичної дії ліків на окремі органи і системи свідчать про органічної токсичності препаратів: нейро-, гепато-, гемато, нефротоксичності і т. Д.

Інтоксикація на рівні цілісного організму проявляється:

- патологією хімічної етіології;

- транзиторними токсичними реакціями, тобто швидко і спонтанно проходять станами, що супроводжуються короткочасною втратою функції (явища роздратування очей, дихальних шляхів; седативно-гіпнотичні стани; психодіслептичеські стани і т. д.);

- аллобіозом - стійкими змінами реактивності організму на вплив фізичних, хімічних, біологічних факторів навколишнього середовища, а також на психічні та фізичні навантаження (алергія, імуносупресія, підвищена стомлюваність і т. Д.);

- спеціальними віддаленими токсичними ефектами, що розвиваються лише у частини популяції і характеризуються тривалим прихованим періодом (канцерогенез, ембріотоксичність, порушення репродуктивної функції і т. Д.).

Токсична дія речовин, що реєструється на популяційному і біогеоценологічеських рівні, може бути позначено як екотоксическое.

Глибоке розуміння різних форм проявів токсичності ліків лікарем, провізором, біологом, екологом, іншими фахівцями необхідно для:

- правильної організації доклінічного вивчення токсичності та ступеня небезпеки нових ліків і інтерпретації отриманих результатів;

- виявлення, профілактики і надання раціональної допомоги при несприятливих впливах токсикантів (ліки) на людину.

Токсичні процеси, які виявляються на рівні організму, можна віднести до однієї з наступних груп:

Процеси, що формуються по пороговому принципом

Причинно-наслідковий зв'язок між фактом дії ліки і розвитком м токсичного процесу

має незаперечний характер: при дії ліків в нетоксичних дозах токсичний процес не розвивається; при досягненні токсичної дози препарату процес формується. Залежність "доза-ефект" простежується на рівні кожного окремого організму. При цьому доза препарату пропорційна токсичного процесу. До цієї групи належать: інтоксикації, транзиторні токсичні реакції, деякі аллобіотическіе стану.

Процеси, що розвиваються по безпорогова принцип

Причинно-наслідкові зв'язки між фактом дії ліків і розвитком токсичного процесу носять імовірнісний характер. Так, ймовірність формування біологічного ефекту зберігається при дії на організм навіть однієї молекули токсиканти. Разом з тим, у окремих організмів процес може і не розвинути, незважаючи на значне збільшення дози ліків (близькі до смертельних). Дозова залежність вираженості шкідливої дії, як правило, простежується на рівні популяції. Іншими словами, чим більше доза, тим у більшій частині особин реєструється біологічний, в т.ч. токсичний ефект. До таких токсичним процесам ставляться: деякі аллобіотическіе стану, спеціальні токсичні процеси (канцерогенез, тератогенез, порушення репродуктивної функції і т.д.).

З усіх форм прояву токсичного процесу найбільш вивченої є інтоксикація (отруєння). Механізми формування та особливості клінічного перебігу інтоксикацій залежать від хімічної будови отруту (ліків) і величин їх доз, умов взаємодії з організмом.

Однак можна виділити деякі загальні характеристики цієї форми токсичного процесу.

1. В залежності від дози, тривалості взаємодії ліки і організму інтоксикації можуть бути гострими, підгострими і хронічними.

Гостра інтоксикація розвивається в результаті одноразового або повторного надходження ліків в організм у великих дозах протягом обмеженого періоду часу (як правило, протягом доби).

Подострая інтоксикація розвивається в результаті безперервного або переривається в часі (інтермітуючого) дії тривалістю до 90 діб.

Хронічна інтоксикація розвивається в результаті тривалого (іноді роки) дії токсиканту.

2. Протягом будь інтоксикації можна виділити чотири основні періоди: період контакту з ліками, прихований (латентний) період, період розпалу (маніфестації) захворювання, результат (одужання або смерть). Іноді виділяють період ускладнень. Виразність і тривалість кожного з періодів залежить від виду і властивостей ліки, що викликав інтоксикацію, його дози і умов взаємодії з організмом.

3. В залежності від локалізації патологічного процесу токсичний процес може бути місцевим і загальним.

Місцевим називається патологічний процес, який розвивається безпосередньо на місці аплікації отрути. Можливо місцеве ураження токсикантом очей, ділянок шкіри, дихальних шляхів і легенів, різних областей ШКТ. Місцеве токсичну дію може проявлятися альтерацією тканин (формування запально-некротичних змін - дія кислот і лугів на шкірні покриви, на очі, слизові ШКТ, легені і т. Д.) І функціональними реакціями (без морфологічних змін - звуження зіниці при дії антихолінестеразних засобів) .

Загальним називається патологічний процес, при якому залучаються багато органів і системи організму, в тому числі віддалені від місця аплікації токсиканти.

Ліки, до яких поріг чутливості того чи іншого органу або системи значно нижче, ніж інших органів, позначають як вибірково діючі. У зв'язку з цим використовують такі терміни як: нейротоксиканти (наприклад, психотропні), нефротоксиканти (наприклад, солі ртуті), гепатотоксиканти (наприклад, чотиріхлористий вуглець), гематотоксиканти, пульмонотоксиканти і т. Д. У ряді випадків інтоксикація носить змішаний (як місцевий, так і загальний) характер.

4. В залежності від інтенсивності впливу токсиканту (яка формулюється дозотимчасовими характеристиками) інтоксикація може бути важкою, середнього та легкого ступеня тяжкості.

Важка інтоксикація - загрожує життю екстремальне стан. Крайня форма важкої

інтоксикації - смертельне отруєння.

Інтоксикація середнього ступеня тяжкості - стан, що характеризується тривалим перебігом, розвитком ускладнень, необоротним пошкодженням органів і систем, що приводить, як правило, до інвалідизації.

Легка інтоксикація закінчується повним одужанням протягом декількох діб.

Транзиторні токсичні реакції найбільш часто розвиваються внаслідок подразнюючої та седативно-гіпнотичної дії токсикантів. Наприклад, явища подразнення слизової дихальних шляхів, очей, шкіри відзначається при гострій дії альдегідами, кетонами, галогенами і т.д. Ці стани зазвичай суб'єктивно важко сприймаються постраждалими, порушують їх працездатність.

Збільшення дози токсиканту призводить до збільшення токсичної реакції і трансформації в отруєння: сп'яніння переростає в кому; явище роздратування - в системну запальну реакцію, генералізований запальний процес і т.д. Разом з тим, токсичні реакції можуть загрожувати життю потерпілого, так і не трансформувались у хворобу (рефлекторна смерть від зупинки серця і дихання при інгаляції аміаку в високих концентраціях).

Причини різної чутливості організму до токсиканту

Відмінності в чутливості організму до токсиканту визначаються, перш за все, його фізіологічними особливостями: ступенем розвитку окремих систем, досконалістю їх компенсаторних механізмів і адаптаційними можливостями, а також інтенсивністю окремих видів обмінних процесів, в тому числі біотрансформації чужорідних речовин. Такий підхід, наприклад, дозволяє біохімічно оцінити факт стійкості кроликів та інших тварин до великих доз атропіну сульфату. Наприклад, собаки і кролики можуть переносити атропіну сульфат в дозі, що перевищує в 100 разів дозу, смертельну для людини. Виявилось, що їх кров містить естеразу, яка гідролізує атропін, але вона відсутня у людини. З іншого боку, існують отрути, що володіють більш сильною дією на окремі види тварин, ніж на людину. До них відноситься синильна кислота, оксид вуглецю та ін.

Вважається, що в цілому людина більш чутливий до хімічних речовин, ніж теплокровні тварини. У зв'язку з цим безперечний інтерес представляють результати дослідів на добровольцях. Ці досліді показали, що людина в 5 разів чутливіша морських свинок і кроликів і в 25 разів більш чутливий щурів до токсичної дії сполук срібла. Ось чому експерименти на тваринах (в тому числі - вищих) з вивчення дії ліків та інших чужорідних речовин не завжди дають підстави для певних суджень про можливе їх вплив на організм людини. Однак треба визнати видові відмінності чутливості до отрут, які, в кінцевому рахунку, впливають на екстраполяцію на людину даних, отриманих в досліді на тваринах.

Відмінності в чутливості до токсикантів визначається особливостями статі, особливо у тварин. По-перше, неоднакове реагування тварин різної статі на одні й ті ж отрути в силу біологічної специфіки чоловічих і жіночих статевих гормонів. Відмінності токсичності ліків, пов'язані з підлогою, у людини виражені слабше, ніж у тварин. По-друге, істотні відмінності особин різної статі в швидкості біотрансформації отрут. Процес абсорбції деяких ліків у чоловіків і жінок проходить з різною швидкістю. Так, у жінок в шлунково-кишковому тракті гірше всмоктується саліцилова кислота. Ксілокаїн гірше, а діазепам краще зв'язується з білками крові у жінок, ніж у чоловіків. У жінок, як правило, більше жирової тканини, що позначається на характері розподілу гідрофільних і гідрофобних ліків. Активність деяких ензимів, метаболізующих ксенобіотики, у чоловіків і жінок неоднакова.

Таким чином, неоднакова токсичність одного і того ж ліки для різних організмів обумовлена як успадкованими, так і набутими їх особливостями. Крім генетичних механізмів чутливість окремого організму до токсиканту визначається взаємодією внутрішніх чинників (гормональний фон, інтенсивність обміну речовин і т.д.) і факторів зовнішнього середовища.

Середньолетальній доза (ЛД<sub>50</sub>) - доза, що викликає загибель 50% піддослідних тварин. На її значення впливають особливості токсико-кінетики (всмоктування, розподілу, біотрансформації, виведення) і токсикодинаміки токсиканти (особливості взаємодії з біомішені і формування токсичного процесу).

Аналізуючи видові відмінності чутливості до антибіотиків на фармакокінетичну рівні, можна як приклад привести обсяг розподілу пропранололу (в перерахунку на 1 кг маси тіла), який у людини становить 3,62; у мавп - 0,60; у собаки - 1,71; у щура - 5,30; у кішки - 1,57. Причинами таких відмінностей є особливості структури білків крові, а, отже, і здатність зв'язувати ксенобіотики, інтенсивність кровопостачання окремих органів і тканин, вмісту жиру в організмі.

Існує зворотний зв'язок між масою тіла тварини і швидкістю ферментативного перетворення чужорідного з'єднання. Тому пряме перенесення даних по токсичності ліків з одного виду тварин на інший загрожує великою ймовірністю помилки. Іншим прикладом видових відмінностей метаболізму ксенобіотиків є неоднакове співвідношення процесів мікосомального окислення і кон'югації.

Встановлено, що видові відмінності в чутливості до антибіотиків, слабометаболізіруючим в організмі, можуть бути обумовлені істотними відмінностями в швидкості їх виведення. Особливо це стосується ліків, екскретіруємих за допомогою механізму активної секреції в сечу або жовч. Відомо, що швидкість екскреції істотно залежить від розмірів виділеної молекули. Для речовин-аніонів, що виділяються через печінку, поріг молекулярної маси становить у щурів близько 325 Дт, морської свинки - 400 Дт, кролика - 475 Дт. Для катіонів з різною масою молекули відсутні видові відмінності в швидкості біліарної екскреції: поріг виведення для всіх згаданих видів тварин становить 200 - 250 Дт.

Ступінь токсичності ліків для різних людей коливається в досить широких межах. Ці коливання обумовлені генетичними особливостями організмів одного і того ж виду. Іноді генетичні особливості людей і навіть цілих сімей виражені настільки істотно, що це проявляється в їх надзвичайно високої чутливості до тих чи інших токсикантів, що виходить за рамки довірчого інтервалу мінливості популяції. З'ясування причин генетичних особливостей чутливості організму до різних токсикантів є предметом токсико-генетичних досліджень. Як правило, підвищена чутливість обумовлена генетичним поліморфізмом або мутацією генів, що відповідають за синтез ензимів, що беруть участь в біотрансформації ксенобіотиків, стану рецепторних структур або транспортних білків. Як приклад можна привести дефекти глюкозо-6-фосфатдегідрогенази або гемоглобіну. Особи з подібними генетичними дефектами реагують на цілий ряд речовин (сульфо-, нітро-, аміносоединення і т.д.) бурхливим утворенням метгемоглобіну і гемолізом.

У деяких осіб дуже низька швидкість реакцій ацетилювання ліків і їх метаболітів. Так, звичайно напівперіод метаболізму гідразину та його похідних в організмі людини становить 40-80 хвилин. У осіб з низькою швидкістю ацетилювання - 150-200 хвилин. Кількість осіб з таким дефектом метаболізму в Європі становить близько 50%.

Ще один вид генетичної аномалії проявляється при призначенні пацієнтам суксаметонію гідрохлориду. Цей миорелаксант в нормі руйнується холінестеразою плазми крові з утворенням холіну та бурштинової кислоти. Завдяки високій активності даного ензиму у більшості людей тривалість дії препарату обчислюється хвилинами. Однак у деяких осіб при введенні терапевтичної дози цих ліків розвивається тривала миорелаксація і навіть апное. Активність ферменту у таких осіб становить лише 10-20% від норми, оскільки в крові циркулює атипова псевдохолінестеразой.

Є і інші аномалії ензимів, що мають велике токсикологічне значення. Серед них дефекти алкогольдегідрогенази, каталази, дофамін-β-монооксигенази, моноаміноксидази, глутатіонсінтетази, глюкуронілтрансфераза, катехол-О-метилтрансферази, тіопуринметилтрансферази, тіолметилтрансферази.

Кількість рецепторів певного виду в тканинах теплокровних тварин різних видів

також неоднаково. Наприклад, виносить насіннєвий канатик миші містить переважно δ-опіатні рецептори, щура і кролика - рецептори переважно ε- і κ-типів.

Клініко-гігієнічні та експериментальні дані свідчать про більш високу чутливість до отрути дітей, ніж дорослих, що прийнято пояснювати віковою незрілістю нервової і ендокринної систем дитячого організму, особливостями вентиляції легенів, процесів всмоктування в шлунково-кишковому тракті, проникності бар'єрних структур та ін.

У процесі індивідуального розвитку людини і тварин виділяють ембріональний, фетальний, неонатальний, перинатальний періоди, а також періоди дозрівання, зрілого віку і старості. Чутливість організму до токсикантів в ці періоди різна. Це обумовлено процесами розвитку, дозрівання і диференціації тканин, віковими особливостями морфології, фізіології і біохімії органів і систем організму. У різні періоди розвитку і життя організму піддаються істотним змінам характер васкуляризації тканин, проникності гістогематичні бар'єрів, функцій нервової, ендокринної, імунної систем і т.д. Нижче представлені деякі відмінності між організмами, що знаходяться в різних періодах розвитку і життя, що позначаються на чутливості до ксенобіотиків.

Функціонально-морфологічні відмінності між організмами, що знаходяться в різних періодах розвитку

#### I. Відмінності між неонатальним періодом і зрілим віком

Абсорбція в шлунково-кишковому тракті. Швидкість всмоктування чужорідних сполук в неонатальному періоді вище, а швидкість евакуації вмісту шлунка нижче, ніж у дорослих.

Розподіл. У дітей неонатального віку щодо дорослих більш високе співвідношення обсягів екстрацелюлярної / інтрацелюлярної рідини, але більш низький вміст жирової тканини.

Знижена здатність білків плазми крові зв'язувати ксенобіотики.

Підвищено проникність гематоенцефалічного і ликворного бар'єрів. Більш висока відносна маса мозку і печінки.

Біотрансформація. Маса гладкого ЕПР в гепатоцитах в постнатальному періоді зростає.

Біотрансформація чужорідних сполук в цілому низька, в постнатальному періоді зростає. Здатність до індукції ферментів у новонароджених вище, ніж у дорослих.

Екскреція. Співвідношення маси нирки / тіла у новонароджених в два рази вище, ніж у дорослих, але число і розміри ниркових клубочків у новонароджених нижче. Фільтраційна здатність невисока, в постнатальному періоді підвищена. Канальцева секреція редукована; поступово підвищується в процесі дозрівання. Швидкість реабсорбції у дітей вище, але секреція жовчі обмежена в порівнянні зі зрілим віком.

#### II. Відмінності між періодом зрілості і старості

Абсорбція в шлунково-кишковому тракті: поступове зниження з віком числа резорбуючих клітин і підвищення рН вмісту шлунка.

Зниження моторики шлунково-кишкового тракту і інтенсивності обміну в слизовій тонкій кишці в літньому віці.

Розподіл: зменшення кількості води в організмі, але збільшення кількості жирової тканини в старості.

Ослаблення кровотоку в тканинах, зниження проникності гістогематичні бар'єрів і зв'язує здібності білків крові.

Біотрансформація. Часткове зниження метаболічної активності печінки у осіб похилого віку.

Екскреція. У старості незначне зниження ниркової екскреції.

Надлишкова маса тіла, як правило, є наслідком надмірного накопичення жирової тканини. Ліки у людини з надмірною жировою тканиною проявляють меншу активність. Ожиріння нерідко супроводжується порушенням функцій печінки, тому у огрядних людей характер токсичної дії деяких ліків, що метаболізуються переважно в печінці, може істотно

змінюватися.

Під час вагітності змінюються багато параметрів організму: маса тіла, співвідношення обсягів інтра- і екстрацелюлярної рідини, кількість жирової тканини, швидкість евакуації шлункового вмісту, концентрація білків плазми крові, відносний обсяг серця, кровопостачання нирок, інтенсивність фільтрації і т.д. Все це природно призводить до значної зміни чутливості вагітних до токсикантів. До того ж змінений гормональний фон позначається на активності ензимів, що беруть участь у метаболізмі ліків. У більшості випадків практично неможливо передбачити, як зміниться токсичність речовини при вагітності.

Місце проникнення токсикантів в організм обумовлює особливості його дії. Більшість ліків вводять через рот, і вони починають всмоктуватися переважно в кишечнику, далі проникають в кров і через систему ворітної вени в печінку, де частково знешкоджуються. Проникаючи через дихальні шляхи, токсиканти надходять безпосередньо в кров, викликаючи значно більший і швидкий токсичний ефект, ніж при введенні всередину. Через неушкоджену шкіру можуть проникати препарати, розчинні в жирах. Ще більш швидкий ефект проявляють токсиканти при введенні безпосередньо в кров. Введення в пряму кишку теж призводить до швидкого їх всмоктування. Через гемороїдальні вени ліки, минаючи печінку, потрапляє у велике коло кровообігу.

Значення фізико-хімічних властивостей ліків для їх токсичності

Токсичність ліків визначається:

1.Способністю препарату досягти структури-мішені, взаємодія з якою ініціює токсичний процес.

2.Характером і міцністю зв'язку між токсикантом і структурою мішенню.

3. Ступенем значущості структури-мішені для підтримки гомеостазу в організмі.

Якісні та кількісні характеристики розвивається токсичного процесу залежать від будови молекули токсикантів, що визначає розміри молекули, її масу, розчинність, летючість, агрегатний стан.

Розміри молекули і молекулярна маса токсикантів впливають на його токсичність: зі збільшенням молекулярної маси ускладнюється процес надходження і розподілу токсиканту в органи і тканини. Низькомолекулярні, інертні в хімічному відношенні ліки у вигляді газу або розчину, як правило, легко проникають в кров через легені, шлунково-кишкового тракту, іноді і шкіру, швидко розподіляються в тканинах, проходячи через гістогематичні бар'єри. Для низькомолекулярних сполук здатність проникати через бар'єри в чому визначається розчинністю. Гідрофільні молекули навіть з молекулярною масою 50-100 Дт мають обмежену здатність абсорбуватися, наприклад, через слизові оболонки.

Для високомолекулярних сполук процес проходження через гістогематичні бар'єри, як правило, утруднений. З іншого боку, ліпофільні речовини, незважаючи на великі розміри молекул, відносно легко проходять через біологічні бар'єри. Великі молекули ліків, погано розчинних у воді і ліпідах (штучні і природні полімери), практично не проникають у внутрішні середовища організму і, отже, не володіють загальнотоксичними дією.

Зі збільшенням молекулярної маси збільшується число можливих ізомерних форм молекули токсикантів і одночасно зростає специфічність його токсичної дії. Зі збільшенням розмірів молекули зростає ймовірність взаємодії токсикантів з біосубстратами за рахунок сил Ван-дер-Ваальса (див. Нижче).

Чим більше розміри молекули, тим більше число атомів токсикантів контактує з ділянкою його зв'язування, тим міцніше формується при цьому зв'язок. Оскільки великі молекули мають відому "гнучкість", це в ще більшому ступені сприяє "притискання" ліганда до рецептора, тобто збільшення його афінності. Нейромедіатори, гормони (і інші ендогенні біорегулятори) взаємодіють з рецепторним апаратом клітин в основному за рахунок сил Ван-дер-Ваальса. Однак сили ці як правило, невеликі, і відразу після взаємодії відбувається дисоціація комплексу ліганд-рецептор. Окремі токсиканти, що нагадують будовою ендогенні біологічно активні речовини, також вступають у взаємодію з

рецепторами, імітуючи (агоністи) їх ефекти. Такий механізм лежить в основі токсичної дії багатьох алкалоїдів (нікотину, анабазіна і ін.), Глікозидів, синтетичних токсикантів і т.д. Якщо токсикант має істотно більші розміри, ніж природний агоніст, то за рахунок сил Ван-дер-Ваальса здійснюється його міцна фіксація на рецепторі. Це призводить до їх антагонізму. Так діють, наприклад, атропін і курарін на М- і Н-холінорецептори. Значно більша кількість токсикантів є антагоністами відповідних молекул-биорегуляторів.

#### Геометрія молекули токсиканти

Вивчення залежності "будова - активність" в токсикології можливо тільки з урахуванням уявлень про просторову організацію молекул токсиканти. Велика кількість ліків, що відрізняються високою токсичністю, існує у формі ізомерів. Форми ізомерії: структурна, оптична, геометрична, таутомерія.

Основні закономірності, що визначають вплив ізомерії молекули ліки на його токсичність речовин, полягають у наступному:

1. Чим специфічне взаємодія ліки і рецептора, тим виразніше відмінності в дії ізомерів. Оскільки токсичність в значній мірі визначається специфічністю взаємодії токсиканти зі структурами-мішенями, що мають велике значення в підтримці гомеостазу в організмі, тим вище токсичність ліки і істотніше відмінності біологічної активності його ізомерів.

2. Якщо асиметричний атом в молекулі токсиканти займає ключову позицію, визначальну багато в чому його ефект, то відмінності в дії ізомерів, як правило, також істотні. І навпаки, якщо асиметричний атом знаходиться в положенні, не визначає біологічний ефект, то стереоізомери володіють практично однаковою токсичністю.

3. Чим «жорсткіше» конформація рецептора, тим більш виражені відмінності активності діючих на нього ізомерів токсиканти. Наприклад, структурна гнучкість Н-холінорецепторів гангліонарних і нейром'язових синапсів виражена настільки, що стереоізомери речовин, що взаємодіють з ними, мають практично однаковою активністю.

У низькомолекулярних речовин, таких як дихлоретан, відмінності просторової організації ізомерів незначно позначаються на їх біологічної активності. Такі молекули, здебільшого, викликають малоспецифічними ефекти: наприклад, порушення проникності збудливих біологічних мембран, освіта ковалентних зв'язків з молекулами білків, нуклеїнових кислот і т.д. Відмінності в токсичності стереоізомерів можуть бути пов'язані не тільки з особливостями їх токсикодинаміки, але і токсикокінетики (активний транспорт через мембрани, метаболізм). Так, алкалоїд L-скополамін швидко руйнується естераз плазми крові кролика на L-Тропова кислоту і Тропін (Скопин), втрачаючи біологічну активність, D-скополамін не руйнується ензимом і тому діє значно довше.

Фізико-хімічні властивості ліків істотно позначаються на їх токсичності. Визначальними є: розчинність в воді, в ліпідах, кислотно-основна природа токсиканти.

Розчинність ліків в воді - необхідна умова його абсорбції у внутрішні середовища організму: *contra non agunt nisi soluta* (що не розчиняється, то не діє). Для того щоб досягти структури-мішені токсикант як мінімум повинен потрапити в водну фазу, так як вода - основа міжклітинної рідини організму. Розчинність ліки в воді залежить від наявності та кількості в його молекулі полярних груп і їх будови.

Розчинність ліків в ліпідах має основне значення для процесів проникнення і розподілу великих молекул токсикантів в організмі. Чим вище розчинність ліків в ліпідах, тим гірше воно виводиться з організму. Нерозчинні в ліпідах молекули можуть потрапити в організм з навколишнього середовища лише в тому випадку, якщо вони проходять через біологічні мембрани, або проникають через гісто-гематичеськие бар'єри за допомогою різних спеціальних механізмів (див. Розділ "Токсикокінетика"). Великі, нерозчинні в ліпідах речовини, як правило, відносяться до числа малотоксичних.

Жиророзчинні і водорастворимість - пов'язані між собою властивості: чим полярних молекул ліки, тим краще вона розчиняється в воді і гірше - в ліпідах. Найбільшою активністю, як правило, мають токсиканти з проміжною розчинністю. У зв'язку з цим

важливою для токсикології характеристикою є коефіцієнт розподілу ліки в середовищах: масло / вода або гептан / вода. Для багатьох ліків їх біологічна проникність пропорційна величині цього коефіцієнта.

Кислотно-основна природа токсиканти

Численні токсиканти є слабкими кислотами або підставами, тобто можуть, в залежності від рН середовища, перебувати в прото-лося раніше або депротонованої формі. Кислоти, перебуваючи в протонівану формі, - незаряджені молекули, азотисті основи, навпаки, являють собою катіони. У депротонованої формі кислоти являють собою аніони, а підстави - не заряджені. Активність кислоти або підстави визначається здатністю до дисоціації, яка характеризується величиною константи дисоціації ( $K_a$  або  $pK_a$  - негативний десятковий логарифм значення  $K_a$ ). Чим вище значення  $pK_a$ , тим легше здійснюється процес протонирования речовини.

Співвідношення іонізованої і неіонізованої форм токсикантів в середовищі крім величини  $pK_a$  визначається рівнем рН середовища. рН пропорційно числу незаряджених молекул підстав і заряджених аніонів кислот. Часто іонізація токсиканти супроводжується посиленням його спорідненості до рецептора, проте одночасно ускладнюється проходження молекули через біологічні бар'єри. Сильні кислоти і луки (повністю диссоциирующие у водних розчинах) при дії на тканини організму, різко змінюючи рН, викликають денатурацію макромолекул клітин. Цей процес лежить в основі хімічного опіку покривних тканин.

Стабільність токсиканти в середовищі

Токсикант може впливати лише за умови його достатньої стабільності в навколишньому середовищі і субстратах організму. Якщо речовина нестабільно, то розвивається токсичний ефект пов'язаний з впливом продуктів його перетворення. Активні в хімічному відношенні речовини рідко стають безпосередніми причинами загальнотоксичної дії. Ці речовини або вже в навколишньому середовищі вступають в хімічні реакції, перетворюючись в більш інертні, але відносно стабільні з'єднання, або реагують з покривними тканинами організму (шкірою, слизовими), витрачаючи свій хімічний потенціал на їх альтерацію тканинних структур (місцеву дію).

Після потрапляння в організм більша частина ксенобіотиків з різною швидкістю піддається біотрансформації. Тому часом дуже важко вирішити, яка саме речовина є безпосередньо діючим початком розвивається токсичного процесу.

Хімічні властивості ліки

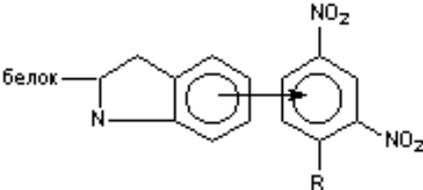
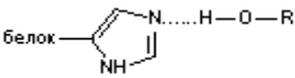
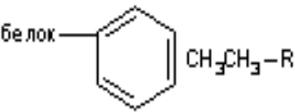
Взаємодія токсиканти з молекулами-мішенями організму підкоряється тим же закономірностям, що і будь-яка інша хімічна реакція, що протікає *in vivo* і, отже, багато в чому залежить від його хімічних властивостей. Більшість високотоксичних сполук - інертні в хімічному відношенні молекули. Сила міжмолекулярної взаємодії між токсикантом і біологічної молекулою-мішенню діє, як правило, локально; утворюється зв'язок в більшості випадків оборотна і здатна до дисоціації. Вивільнена з зв'язку з токсикантом «біомішені» відновлює вихідні властивості. У подібних випадках досить елімінувати незв'язаних частина токсиканти з організму для того, щоб хімічна рівновага зрушила в бік руйнування комплексу «токсикант-мішень», і, тим самим, усунути дію отрути.

Іноді між токсикантом і молекулою-мішенню утворюються міцні зв'язки. У цих випадках зруйнувати комплекс «токсикант-мішень» часом, можливо тільки за допомогою інших засобів, що утворюють з отрутою ще більш міцні комплекси. Зокрема, для відновлення активності ацетилхолінестерази, інгібованої фосфорорганічними сполуками (ФОС), застосовують реактиватори холінестерази з групи оксимов, що вступають у взаємодію з токсикантами і викликають тим самим дефосфорілірованіе активного центру ензиму.

При взаємодії токсиканти з біологічними структурами-мішенями можуть утворюватися з певною енергією різні типи хімічних зв'язків (таблиця 1).

Таблиця 1

Типи хімічних зв'язків між токсикантом і біологічними структурами

Вид Зв'язку	Приклад	Енергія зв'язку (кдж/мол)
Іонна	белок — NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ..... <sup>-</sup> O O C — R	20
Ковалентна	белок — S — H <sub>2</sub> — R белок — O — P — R    O	40 - 600
Донорно-акцепторна		4 - 20
Іон-дипольна	белок — NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> ..... O <sup>-</sup> — H <sup>+</sup>	8 - 20
Диполь-дипольна	белок <sup>+</sup> ..... O <sup>-</sup> = C <sup>+</sup> — NH <sub>2</sub>	4 - 12
Водородна		4 - 28
Ван-дер-Ваальса		1 - 4
Гидрофобна	белок — CH <sub>2</sub> — CH — CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> — R	1 - 6

Іонний зв'язок. У водних розчинах багато ліків дисоціюють з утворенням іонів. Між позитивно і негативно зарядженими іонами токсиканти і ендogenous іонами-мішенями починають діяти сили електростатичного притягання і виникає хімічний зв'язок, яка називається електровалентною або іонною. Освічені катіонами і аніонами речовини не несуть електричного заряду: A- + B + AB

Токсичні наслідки подібної взаємодії в організмі розвиваються в разі утворення нерозчинного у воді комплексу іона-токсиканти з біологічно значимим іоном-мішенню. Наприклад, при інтоксикації фторидами іон фтору може вступати у взаємодію з іоном кальцію. В результаті утворюється нерозчинний фторид кальцію.

Ступінь дисоціації багатьох ліків в водному розчині істотно залежить від рН середовища, кількість які утворилися за рахунок іонної зв'язку комплексів «токсикант-мішень» також залежить від цього показника.

Ковалентний зв'язок. Для утворення ковалентного зв'язку взаємодіючі атоми повинні мати на зовнішній електронній орбіті неспарені електрони. Ці електрони займають одну і ту ж орбіталь, а що утворилася загальна пара формує силу тяжіння між атомами. В результаті утворення такої загальної пари електронів кожен з взаємодіючих атомів набуває "завершений набір" електронів і утворене з'єднання стає стабільним. Енергія ковалентного зв'язку велика і складає в середньому 200-400 кдж / моль.

Висока стабільність зв'язку цього типу означає практично незворотного характеру приєднання токсиканти до структури-мішені. Прикладами речовин, що утворюють з

біомолекулами подібний зв'язок, являються ФОС (взаємодіють з серином, що входять в структуру активного центру ацетилхолінестерази (ХЕ)). Внаслідок міцності утворилася зв'язку руйнування комплексу «токсикант-мішень» можливо тільки за допомогою спеціальних засобів (реактиваторов ХЕ при інтоксикації ФОС). Заповнення змісту пошкодженої токсикантом біологічної структури можливо також за рахунок синтезу її *de novo*.

Координаційна зв'язок - це ковалентний зв'язок, в якій один з атомів є донором, а інший акцептором електронної пари, тому цей зв'язок називають також донорно-акцепторної. Акцепторами часто являються катіони металів або атоми перехідних металів (Zn, Cu, Fe), що входять до складу молекули. Таким чином, зокрема, оксид вуглецю взаємодіє з залізом гемоглобіну з утворенням карбоксигемоглобіна.

Водневий зв'язок. Ковалентний зв'язок між атомом водню і електронегативний атомом (кисень, азот, сірка і т.д.) більш-менш поляризована. Внаслідок цього атом водню набуває незначний позитивний заряд. Якщо поблизу такого атома знаходиться молекула або група, що містить аніон або електронегативний атом, між ними утворюється слабкий зв'язок, звана водневої.

Воднева зв'язок може утворюватися як між молекулами, так і між атомами всередині молекул. Енергія зв'язку невелика і в водному розчині становить близько 20 кДж / мол.

Водневі зв'язки мають дуже велике значення для підтримки просторової структури білків, нуклеїнових кислот та інших високомолекулярних сполук. Речовини, здатні руйнувати водневу зв'язок, можуть змінювати просторову структуру, тобто конформацію макромолекул.

До складу молекул токсикантів входять групи, здатні брати участь в утворенні водневих зв'язків. Якщо ці групи є структурними елементами "активного" радикала токсиканти, то вони беруть участь в утворенні складної зв'язку речовини з молекулою-мішенню. Оскільки водневі зв'язки є по суті електростатичними, їх сила слабшає в присутності речовин, що володіють властивостями діелектриків ("неелектролітів").

Зв'язки Ван-дер-Ваальса. Форма електронної хмари молекул квазістабільності, тобто не змінюється до тих пір, поки на неї не діють зовнішні сили. Під впливом електромагнітних полів електронні хмари молекул деформуються. Ступінь деформації електронної хмари залежить від енергетичних характеристик впливають полів і поляризуєності самої молекули. Здатність електронного хмари до деформації (поляризованість) залежить від розмірів молекули. У великих молекул вона більше, ніж у малих, оскільки змістити електрони, знаходяться на значній відстані від ядра атома, легше.

У цьому процесі першорядну роль грають сили електростатичної взаємодії. Однак після того як контакт між токсикантом і рецептором стався, сили Ван-дер-Ваальса забезпечують його орієнтацію і щільну фіксацію.

Гідрофобна взаємодія. Гідрофобні зв'язку формуються у водному середовищі, коли молекули взаємодіють речовин контактують один з одним неполярними (гідрофобними) ділянками. На відміну від взаємодії Ван-дер-Ваальса і донорно-акцепторної взаємодії, які також формуються при взаємодії неполярних груп, освіта гідрофобних зв'язків обумовлено властивостями води, без участі якої взаємодія відбуватися не може. Гідрофобні зв'язку мають велике значення при взаємодії неполярних молекул ксенобіотиків з клітинними і внутрішньоклітинними мембранами, для утворення комплексів з білками в процесі біотранспорту, коли можливе порушення конформації макромолекул.

Класифікація ліків за їх токсичних ефектів

Токсичні ефекти ліків - це реакції, обумовлені абсолютним, або відносним передозуванням, прискореного насичення молекулами препарату організму, а також недостатній функції органів виділення або порушення процесів знешкодження в організмі.

В даний час запропоновано групувати побічна і токсичну дію ліків по системним принципом:

1. Поліорганні порушення (анафілаксія, ангіоневротичний набряк, васкуліт, зляккісна

гіпертермія, сироваткова хвороба та ін.).

2. Ендокринні порушення (синдром, подібний з хворобою Аддісона, галакторея, гінекомастія, порушення еякуляції, надниркових залоз і ін.).

3. Порушення обміну речовин (гіпербілірубінемія, електролітні порушення, метаболічний ацидоз і ін.).

4. Ураження шкіри (алопеція, контактний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла та ін.).

5. Гематологічні порушення (агранулоцитоз, еозінофілія, тромбоцитопенія, порушення згортання крові та ін.).

6. Серцево-судинні порушення (стенокардія, аритмії, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія та ін.).

7. Порушення функцій дихальної системи (бронхоспазм, кашель, набряк легенів, набряк слизової оболонки носа, пригнічення дихання та ін.).

8. Шлунково-кишкові розлади (виразки шлунка і кішечнику, токсичне ураження печінки, панкреатит, шлунково-кишкова кровотеча та ін.).

9. Ураження нирок і сечовидільної системи (інтерстиціальний нефрит, кристалурія, нефротичний синдром і ін.).

10. Неврологічні порушення (інсульт геморагічний і ішемічний), синдром псевдопухлини головного мозку, екстрапірамідні розлади і ін.).

11. Порушення зору (порушення сприйняття кольору, набряк рогівки, помутніння рогівки, неврит зорового нерва, ретинопатія та ін.).

12. Порушення слуху (вестибулярні порушення, глухота і ін.).

13. Патологія опорно-рухового апарату (остеопороз, остеомалія, рабдоміоліз і ін.).

14. Психічні розлади (делірій, сплутаність свідомості, депресія-ся, сонливість, галюцинації, шизофреноподібні реакції і ін.).

Практично будь-яке отруєння може викликати розвиток так названих «віддалених ефектів» - розвиток патологічних процесів і станів у осіб, що мали контакт з шкідливими речовинами в окремі періоди їхнього життя, а також протягом життя декількох їх поколінь. До нього відносяться гонадотропну, тератогенну, ембріотоксичну, канцерогенну, мутагенну дію на організм.

Гонадотропну дію проявляється порушенням сперматогенезу, овогенезу, появою викиднів, ослабленням статевої потенції і безпліддя у чоловіків і жінок. Вплив токсикантів під час вагітності може викликати у розвитку плоду різні порушення:

- тератогенні - гістоморфологічні, біохімічні, функціональні та інші порушення розвитку органів і систем плода;

- ембріотоксичні - внутрішньоутробна загибель, зниження маси і розмірів ембріонів при нормальної диференціювання тканин. Ліки в дозах, що не викликають токсичний ефект у матерів, можуть пошкодити ембріону.

Критичні періоди з дуже високою чутливістю до зовнішніх впливів - 3 тижні розвитку (попередні імплантації) і 4-7 тижнів (формування плаценти) вагітності.

Ембріотоксичний ефект залежить від ступеня проникності плаценти. Наприклад, нікотин робить плаценту проникною навіть для тих ліків, які в звичайних умовах через неї не проходять. Тому дози ліків, недостатні, щоб викликати токсичний ефект у некурящей матері, у кращий, - проникаючи через плаценту, можуть надавати неприємні вплив на плід.

Під мутагенну дію ліків слід розуміти зміна спадкових властивостей організму, що проявляються у його потомства. Мутагенний процес під впливом токсикантів можна розділити на мутагенез в зародкових клітинах і мутагенезу в соматичних клітинах. Мутації, зв'язані зі зміною числа хромосом, відносять до геномних, а зі зміною структури хромосом - до хромосомних.

#### Токсикометрія

В системі доклінічних досліджень майбутніх ліків центральне місце займає токсикологічні дослідження, основним завданням яких є адекватна оцінка співвідношення

фармакотерапевтичної ефективності потенційних ліків і тих небажаних ефектів, які можуть виникнути при їх застосуванні.

Метою першого етапу токсикологічної оцінки потенційного ліки є проведення токсикоетричеських досліджень. Токсикоетрия - система принципів і методів визначення токсичності і опаності хімічних сполук, включаючи лікарські засоби.

### **Токсикокінетика**

Токсикокінетика вивчає закономірності, а також якісні та кількісні характеристики всмоктування (абсорбції), розподілу, зв'язування з білками (біотранспорт), біотрансформації (метаболізм) і виведення (екскреції) токсикантів з організму. З позицій токсикокінетики організм являє собою складну гетерогенну систему, що складається з великого числа компартментов (відділів): кров, тканини, позаклітинна рідина, внутрішньоклітинний вміст з різними властивостями відокремлених один від одного біологічними бар'єрами.

Найважливішими характеристиками ліки, що впливають на його токсикокінетичні параметри, є:

- коефіцієнт розподілу в системі масло / вода визначає здатність накопичуватися в відповідному середовищі: жиророзчинні в ліпідах, водорозчинні в воді;

- розмір молекули впливає на здатність дифундувати в середовищі і проникати через біологічні мембрани і гисто-гематичеськие бар'єри;

- константа дисоціації визначає відносну частину молекул токсиканти, диссоціированного в умовах внутрішнього середовища організму, тобто співвідношення молекул, що знаходяться в іонізованій і неіонізованій формі. Диссоціированного молекули (іони) погано проникають через іонні канали та не проникають через ліпідні бар'єри;

- хімічні властивості визначають спорідненість токсиканти до хімічних і біохімічних елементів клітин, тканин і органів.

Властивості організму, що впливають на Токсикокінетика ксенобіотиків

Властивості компартментов:

- співвідношення води і жиру в клітинах, тканинах і органах. Біологічні структури можуть містити або мало (м'язова тканина), або багато жиру (жирова тканина, мозок);

- наявність молекул, активно зв'язують токсиканти. Наприклад, в кістках є структури, активно зв'язують не тільки кальцій, але і інші двовалентні метали (свинець, стронцій і т.д.).

Властивості біологічних бар'єрів: товщина і розміри пір, наявність або відсутність механізмів активного або полегшеного транспорту ліків.

Проникнення ліків через біологічні бар'єри

На шляху ліків в процесі їх переносу в організмі постійно зустрічаються бар'єри, а саме: епітеліальні, в т.ч. ендотеліальні структури; клітинні та субклітинні мембрани і т.д.

**5. Матеріали щодо активації студентів під час проведення лекції (питання, задачі, проблемні ситуації тощо).**

*Питання:*

1. Що таке лікарська токсикологія?

2. Назвіть основні задачі лікарської токсикології.

3. Розкрийте сутність поняття – «Ксенобіотик».

4. Що таке ЛД<sub>50</sub> ?

5. Чим визначається токсичність ліків?

6. Назвіть типи хімічних зв'язків між токсикантом та біологічними структурами.

**6. Загальне матеріальне та методичне забезпечення лекції:**

Лекційна аудиторія, мультимедійний проектор, мультимедійна презентація за темою лекції.

*Питання:*

1. Розподіл ксенобіотиків в організмі?
2. Біотрансформація ксенобіотиків ...
3. Назвіть механізми токсичної дії ліків.
4. Перелічіть основні дії токсиканта на елементи міжклітинного простору.

*Тестові завдання*

1. Що вивчає наука токсикологія:
  - А. Види токсичної дії отрут на організм;
  - Б. Методи виявлення токсичних речовин в біологічних об'єктах;
  - В. Закони взаємодії живого організму та токсичної речовини;
  - Г. Механізми токсичної дії отрут на організм.
  
2. У теперішній час в токсикології виділяють розділи:
  - А. Побутова, воєнна, хімічна;
  - Б. Кримінальна, соціальна, гігієнічна;
  - В. Профілактична, теоретична, клінічна, спеціальна;
  - Г. Експериментальна, промислова.
  
3. Підрозділами теоретичної токсикології є:
  - А. Вивчення метаболізму та біотрансформації;
  - Б. Токсикодинаміка та токсикокінетика;
  - В. Вивчення гострих клінічних отруєнь;
  - Г. Наркологічна токсикологія.
  
4. Головними діагностичними завданнями клінічної токсикології є:
  - А. Вивчення ознак, які характерні для даного отруєння;
  - Б. Вивчення ступеня токсичності хімічних сполук;
  - В. Вивчення епідеміології отруєнь;
  - Г. Моделювання на лабораторних тваринах.
  
5. До спеціальних видів токсикології відносять:
  - А. Клінічну токсикологію;
  - Б. Теоретичну та клінічну токсикологію;

- В. Військову, авіаційно-космічну, судову токсикології;
- Г. Експериментальну та клінічну токсикології.

6. Основними параметрами, що характеризують токсичність речовин, є:

- А. Поріг одноразової дії токсичної речовини;
- Б. Середньосмертельна доза;
- В. Гранично допустима концентрація речовин;
- Г. Усе наведене вірно.

7. Розвиток інтоксикацій в організмі характеризується головними фазами:

- А. Токсикогенною і соматогенною;
- Б. Резорбцією;
- В. Елімінацією;
- Г. Резорбцією та елімінацією.

**б). з теми наступної лекції (література, перелік основних питань, тестові завдання).**

*Перелік основних тестових питань:*

1. Токсична дія опіатів проявляється у вигляді:

- А. Психотропної дії;
- Б. Нейротоксичної дії;
- В. Зниження збудливості дихального центру;
- Г. Усе вказане вірно.

2. Алкалоїд морфін належить до похідних:

- А. Піридину і піперидину;
- Б. Індолу;
- В. Тропану;
- Г. Ізохіноліну.

3. Симптомами вживання токсичних доз опіатів є:

- А. Значне звуження зіниць;
- Б. Гіперемія шкіри;
- В. Гіпертонус м'язів;
- Г. Усе вказане вірно.

4. Специфічними антидотами при отруєнні опіатами є:

- А. Налоксон та налтероксон;
- Б. Унітіол та тіогліцерол;

В. Глюкозамін та тіосульфат натрію;

Г. Дипіроксим та ізонітрозин.

5. Основними напрямками надання невідкладної допомоги при отруєнні опіатами є:

А. Патогенетична терапія;

Б. Дезитоксикаційна терапія;

В. Антидотна терапія;

Г. Усе вказане вірно.

6. До синтетичних опіодів відносять:

А. Кодеїн, морфін;

Б. Папаверин, тебаїн;

В. Ефедрин, ефедрон;

Г. Фентаніл, промедол.

7. Лікарський препарат метадон відноситься до групи:

А. Серцевих глікозидів;

Б. Транквілізаторів;

В. Антидепресантів;

Г. Опіодів.

8. Метаболіти фентанілу, що утворюються в процесі біотрансформації, є:

А. Фармакологічно активними;

Б. Фармакологічно неактивними;

В. Фармакологічно активними і неактивними метаболітами;

Г. Фентаніл не піддається біотрансформації.

9. Для НПЗЗ характерними є такі види фармакологічної дії:

А. Анальгезуюча;

Б. Жарознижуюча;

В. Протизапальна;

Г. Усі види дії, що перелічені вище.

## Лекція № 2: «Механізми токсикологічної дії лікарських засобів» - 2 год

### 1. Актуальність теми. Обґрунтування теми.

З глибокої древності відома істина, що ліки не тільки лічать, але можуть і вбивати. Потенціально любий лікарський засіб володіє токсичністю та при неправильному використанні його, а особливо у людей з підвищеною чутливістю, може викликати побічну або токсичну дію. В Україні, контролюючим органом по запобіганню отруєнь є Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», в США - «Управління харчовими та лікарськими засобами». Тим не менше, кількість отруєнь лікарськими засобами в світі зростає і цьому спонукає багато різних причин, в т.ч. необхідність в прийманні великої кількості ліків, а також погано контрольований їх продаж та ін.

Перше місце середнього отруєння лікарськими засобами в процесі самолікування займають нейро- та психофармакологічні засоби: барбітурати, бензодіазепіни, трициклічні антидепресанти та інші. Крім того, існують небезпечні в токсикологічному плані лікарські засоби, які використовуються із суттєвим ризиком інтоксикації. Виправдане їх вживання - це угроза життя пацієнтів та відсутність інших лікарських засобів, усуваючи цю загрозу. До таких ліків відносяться, наприклад, протипухлинні препарати, антибіотики - аміноглікозиди, амфотерицин В, серцеві глікозиди та деякі інші.

Іноді токсичні наслідки застосування лікарських засобів можуть бути пов'язані з недостатнім вивченням його безпеки. Класичним прикладом є тератогенна дія талідоміда, не виявлене на доклінічному етапі його дослідження яке стало причиною великої кількості людських трагедій.

Лікарська токсикологія вивчає ефекти токсичних речовин, в т.ч. смертельні дози лікарських засобів та шляхи їх детоксикації. Таким чином, лікарська токсикологія - нова дисципліна, яка містить знання, які дозволяють проводити безпечно, ефективно та адекватну фармакотерапію.

### 2. Цілі лекції (мета):

- навчальні

- Ознайомити зі основними цілями та задачами механізму токсичної дії – II рівень
- Сформуванню уявлення про причини отруєння та методами взаємодії токсиканта з клітинами – III рівень
- Сформуванню уявлення про механізм токсичної дії ксенобіотиків на організм людини.

- виховні

- Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань токсичної дії препаратів у практичній діяльності провізора.

### 3. План та організаційна структура лекції.

№	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. Обладнання лекції.	Розподіл часу
	2	3	4	5
I.	<b>Підготовчий етап.</b> Визначення навчальної мети. Забезпечення позитивної мотивації.			5 %
II.	<b>Основний етап.</b> Викладення лекційного матеріалу за планом: 1. Вступ. Предмет, цілі та задачі теми лекції 2. Визначення понять 3. Значення механізму дії токсикантів	I II III	Комбінована. Методичні розробки, мультимедійний проектор	90 %

	4. Класифікація механізмів дії токсикантів	II		
III.	<b>Заключний етап.</b> Резюме лекції. Загальні висновки. Відповідь лектора на можливі запитання. Завдання для самопідготовки.		Список літератури, питання, завдання.	5 % 2 % 2 % 1 %

#### 4 Зміст заняття

##### Механізми токсичної дії ліків

Характер і особливості взаємодії токсиканти або продуктів його перетворення в організмі з біосубстратами, що лежить в основі розвивається токсичного процесу, називається механізмом токсичної дії. Взаємодія здійснюється за рахунок комплексу фізико-хімічних і хімічних реакцій.

Найчастіше в основі токсичної дії лежать хімічні реакції токсиканти з певними біосубстратами. Структурний компонент біологічної системи, з яким вступає в хімічну взаємодію токсикант, називається його "рецептором" або "мішенню".

У токсикології (як і фармакології) терміном "рецептор" позначають молекулу (або її частина) на поверхні клітинної мембрани або органели або в цитоплазмі клітини, специфічно реагує зміною своєї просторової конфігурації при приєднання до неї молекули певних ендogenous молекул (гормони, медіатори) або хімічного речовини (ліки) за умови, що процес зв'язування оборотний і підкоряється закону діючих мас. Як рецепторів можуть ви-ступати молекули білків, ліпопротеїдів, нуклеїнових кислот, полісахаридів, ліпідів або їх фрагменти.

Рецептори біологічних систем мають найвищим спорідненістю до окремим спеціальним біорегулятори - отримали назву "селективні рецептори". Ліки, які взаємодіють з селективними рецепторами відповідно до закону діючих мас, називаються лігандами.

Постійні рецептори - це селективні рецептори, будова і властивості яких кодується за допомогою спеціальних генів або постійних генних комплексів. До числа постійних рецепторів відносяться:

- рецептори нейромедіаторів і гормонів, які здатні вибірково взаємодіяти і з деякими ксенобіотиками (ліками, токсикантами);
- ензими - білкові структури, селективно взаємодіють з субстратами, перетворення яких вони каталізують;
- транспортні протеїни вибірково пов'язують екзо і ендogenous ліганди, здійснюючи їх перенесення через різні біологічні бар'єри.

Рецептори зі змінною структурою - це в основному антитіла і антигензв'язуючих рецептори Т-лімфоцитів.

Рецептори можуть бути "німими" і активними.

"Німий" рецептор - структурний компонент біологічної системи, взаємодія якого з ліками не приводить до формування відповідної реакції (наприклад, зв'язування миш'яку білками, що входять до складу волосся, нігтів).

Активний рецептор - структурний компонент біологічної системи, взаємодія якого з токсикантом ініціює токсичний процес.

У токсикології для характеристики механізму токсичної дії токсиканту мають місце такі постулати:

- токсична дія ліків виражено тим сильніше, чим більша кількість активних рецепторів (структур-мішеней) вступило у взаємодію з токсикантом;
- токсичність речовини тим вище, чим менше його кількість зв'язується з "німими" рецепторами, ніж ефективніше воно діє на активний рецептор (структуру-мішень), чим більше значення має рецептор і пошкоджується біологічна система для підтримки

гомеостазу організму.

Збільшення концентрації ліганда в біосистемі призводить до розширення спектра типів рецепторів, з якими він вступає у взаємодію, а, отже, зміни його біологічної активності. Мішенями (рецепторами) для впливу токсикантів можуть бути:

- елементи міжклітинної простору;
- елементи клітин організму;
- елементи систем регуляції клітинної активності.

Дія токсикантів на елементи міжклітинної простору

Можливі такі механізми токсичної дії, обумовлені взаємодією токсиканти з компонентами міжклітинної рідини:

1. Електролітний ефекти. Порушення електролітного складу спостерігається при отруєнні ліками, здатними зв'язувати іони.

2. рН-ефекти. Інтوکсикація, незважаючи на високу буферну ємність міжклітинної рідини, може супроводжуватися істотним порушенням кислотно-основних властивостей внутрішнього середовища організму. Так, отруєння метанолом призводить до накопичення в організмі мурашиної кислоти, що викликає важкий ацидоз.

3. Зв'язування і інактивація структурних елементів міжклітинної рідини і плазми крові. У плазмі крові містяться структурні елементи, що володіють високою біологічною активністю, здатні стати мішенню дії токсикантів, наприклад, фактори згортання крові, гідролітичні ферменти (естерази), що руйнують ксенобіотики і т.д.

4. Істотні порушення осмотичного тиску крові і інтерстиціальної рідини при інтоксикаціях, як правило, носять опосередкований характер (порушення функцій печінки, нирок, токсичний набряк легенів).

Дія токсикантів на структурні елементи клітин

Структурними елементами клітин, з якими взаємодіють токсиканти, як правило, є білки, нуклеїнові кислоти, фосфоліпідні елементи біомембран, селективні рецептори ендогенних біорегуляторів (гормонів, нейромедіаторів і т.д.).

Взаємодія токсикантів з білками

Основні функції білків: транспортна, структурна, ензиматичес кая. Токсичний ефект може розвиватися при порушенні кожної з цих функцій. Роль ензимів в забезпеченні процесів життєдіяльності організму величезна. Не дивно, що речовини, модулюючі їх активність, мають високу біологічну активність, часом є високотоксичними речовинами.

Посилення каталітичної активності ферментів під впливом токсикантів відбувається в результаті:

- посилення синтезу ензимів;
- попередження руйнування ензимів;
- активації ензимів.

Пригнічення каталітичної активності ферментів реалізується шляхом:

- пригнічення синтезу ензимів;
- прискорення руйнування ензимів;
- пригнічення специфічної активності.

Зміна конформації ензимівНайбільше часто в основі інтоксикації лежить інгібування токсикантом специфічної активності ензимів.

Таблиця 1

**Патохімічна класифікація ферментних отрут (А.А. Покровський, 1962):**

Механізм ензимотоксичності	Представники токсикантів
Структурні аналоги даного субстрату, які взаємодіють з ним за типом "конкурентного гальмування"	ФОС і інші антихолінестеразні з'єднання, циклосерин, галоїдпроізводние пиримидина і ін.
Попередники структурних аналогів субстрату, з яких утворюються інгібітори	Фторацетат, хлорацетат, галоїдовмісних похідні піримідину і пурину, метиловий спирт,

ферментів в процесі "летального синтезу"	етиленгліколь та ін.
Структурні аналоги коферментів, антивітаміни. конкурентне гальмування	Антивітаміни РР, В6 і ін.
З'єднання, які гальмують біосинтез ферментів. Конкурентне гальмування; в окремих випадках неконкурентное	Структурні аналоги природних амі-нокислот (фторфенілаланін, азатріптофан і ін.), Пеніцилін, левоміцетин, Ауреоміцин і ін.
З'єднання, що блокують функціональні групи білка або коферменту. неконкурентное гальмування	Ціаніди, сірководень, окис вуглецю, метгемоглобіноутворювачі, з'єднання, що зв'язують SH-групи та ін.
З'єднання, що порушують зв'язку атомів металів в молекулі ферменту	Хелатируючі з'єднання: ЕДТА, ДТПА, 8-оксіхінолідін і ін.
З'єднання, що роз'єднують комбіновану діяльність ферментів	Разобщителі окисного фосфор-вання, фториди, наркотики та ін.
З'єднання, денатурируючі білок (грубе порушення структури білкової молекули)	Сильні кислоти, луги, важкі метали, органічні розчинники
Біологічні отрути, що містять ферменти, що руйнують структурні елементи клітин і тканин, що утворюють в організмі токсичні речовини	Отрути змій і комах, бактеріальні токсини
Аналоги медіаторів	Інгібітори моноаміноксидази і ін.

#### Наслідки дії токсикантів на ензими

Оскільки всі процеси в живих організмах протікають за участю ензимів, теоретично будь-які прояви життя можуть бути порушені тими чи іншими токсикантами, що змінюють активність ензимів.

#### Взаємодія токсикантів з нуклеїновими кислотами

Токсиканти здатні вступати у взаємодію не тільки з пуриновими і піримідинових основ, але і з вуглеводно-фосфатною основою молекули нуклеїнової кислоти. При цьому відбувається її денатурація. Вважають, що таким чином може взаємодіяти з нуклеїновими кислотами формальдегід.

Багато ксенобіотики утворюють Нековалентні зв'язку з ДНК. При цьому змінюється конформація нуклеїнової кислоти. Так, відомо високу спорідненість до нуклеїнових кислот похідних акридину, які, вбудовуючись в молекулу ДНК між сусідніми парами підстав (інтеркалація), змінюють її структуру.

#### Взаємодія токсикантів з ліпідами

Речовини, що руйнують або змінюють структуру ліпідів і порушують липід-білкові взаємини, пошкоджують біологічні мембрани і тому називаються мембранотоксикантами. До числа таких з'єднань відносяться багато спирти, граничні і галогенсодержащие вуглеводні ("неелектролітів"), детергенти (поверхнево-активні речовини), а також отрути, що володіють фосфоліпазною активністю (отрути змій). Ряд токсикантів надає опосередковане мембранотоксическое дію, підвищуючи рівень внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$ , активуючи ендogenousні фосфоліпази, вільнорадикальні процеси в клітинах.

Взаємодія токсикантів з селективними рецепторами

Виділяють такі типи селективних рецепторів мембран:

- формують іонні канали;
- пов'язані з G-протеїнами;
- володіють тірозінкіназною активністю.

Рецептори, що формують іонні канали, беруть участь у передачі нервових імпульсів в ЦНС і на периферії. Першим з вивчених каналотворюючих рецепторів був нікотинчувствительний рецептор ацетилхоліну. Цей рецептор складається з чотирьох типів

субодиниць, з яких ацетілхолінсвязивающа  $\alpha$ -субодиниця представлена в рецепторі двічі.

Рецептори пов'язані з G-протеїнами (регуляторними протеїнами). У цьому випадку сигнали, викликані дією ліганда, призводять до конформаційних змін рецепторного білка, потім переносяться на білки сполучення, які в свою чергу або стимулюють, або пригнічують ефекторну систему в цілому. До числа рецепторів такого типу відносяться, зокрема, мускарінчутствительні холінергічні рецептори (M-холінорецептори),  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори і т.д.

Рецептори з тірозінкіназної активністю, зокрема, рецептори до інсуліну і гормону росту. Ці рецептори складаються з однієї або двох білкових субодиниць, закріплених в ліпідному Біслі за допомогою пептидного  $\alpha$ -спіралі.

### **Полірецепторний профіль зв'язування токсикантів**

Селективне зв'язування токсикантів з рецепторами одного типу характерно лише для дуже невеликого числа високотоксичних сполук (наприклад, деякі ФОС). Ці ксенобіотики в малих дозах вибірково взаємодіють з рецепторами одного типу (наприклад, нейролептики, трициклічні антидепресанти втручаються в передачу нервових імпульсів в дофамінергічних синапсах мозку), проте, в високих дозах дія поширюється і на інші синаптичні структури (згадані речовини мають виражену холіноблокуючу активність).

### **механізми цитотоксичності**

В основі токсичної дії ліків лежить пошкодження клітин, що супроводжується їх функціональними або структурно-функціональними змінами. До числа найважливіших цитотоксичних механізмів можна віднести наступні:

- порушення енергетичного обміну;
- порушення гомеостазу внутрішньоклітинного кальцію;
- активація вільнорадикальних процесів в клітині;
- порушення процесів синтезу білка і клітинного ділення;
- пошкодження клітинних мембран.

### **Порушення процесів біоенергетики**

Найбільш уразливими для дії токсикантів елементами біологічної системи, що забезпечує освіту макроергів в організмі, є: механізми біологічного окислення (ферменти циклу трикарбонових кислот, ферменти мітохондріальної ланцюга), механізми сполучення біологічного окислення і фосфорилування (утворення АТФ з АДФ і фосфату), механізми доставки кров'ю кисню до клітин.

Пригнічення активності ензимів гліколізу рідко призводить до суттєвого порушення енергетичного обміну, так як метаболізм інших речовин (жирів, білків) може компенсувати цей вид порушень.

Механізми токсичної пошкодження систем енергозабезпечення клітини призводять до пошкодження клітини, аж до її загибелі. Токсиканти можуть впливати на енергетичні процеси різними шляхами. Оскільки енергозабезпечення клітини здійснюється переважно в мітохондріях, то зміна їх структури в результаті прямого або опосередкованого пошкодження мітохондріальних мембран призводить до порушення функціонування ферментів ланцюга транспорту електронів. Механізмом порушення енергозабезпечення клітини є пригнічення мітохондріальної транслокази, що забезпечує транспорт синтезованої АТФ з мітохондрій в цитоплазму. інгібування ензимів в циклі трикарбонових кислот є згубним для клітини. Токсиканти, які блокують елементи ланцюга дихальних ферментів, можуть протягом декількох хвилин привести організм до загибелі. Перший ступінь ланцюга дихальних ферментів чутлива до барбітуратів.

Деякі ліки здатні роз'єднувати процеси біологічного окислення і фосфорилування. Такими властивостями володіють, як правило, ліпофільні сполуки, що містять фенольних групування в молекулі і є слабкими органічними кислотами.

Непрямим механізмом цитотоксичного дії є зниження токсикантами парціального тиску кисню в тканинах.

Порушення гомеостазу внутрішньоклітинного кальцію, що супроводжується

істотним підвищенням його концентрації в цитоплазмі, лежить в основі механізму клітинної загибелі при цілому ряді патологічних станів, таких як ішемія, аутоімунні процеси і т.д. Цитотоксичну дію самих різних токсикантів (ціанідів, чотирихлористого вуглецю, свинцю, алкиліруючих агентів, діоксину і т.д.) також пов'язано з підвищенням рівня кальцію всередині клітин.

Порушення механізмів підтримки гомеостазу внутрішньоклітинного кальцію може стати наслідком:

- пошкодження біологічних мембран і посилення їх проникності для іонів;
- порушення біоенергетики клітини, що призводять до виснаження запасів макроерогов;
- зміни функціонального стану білкових комплексів, що утворюють канали для  $Ca^{2+}$ .

Цитотоксичний ефект в результаті стійкого підвищення вмісту кальцію в цитоплазмі пов'язується з розвиваються при цьому пошкодженням цілісності цитоскелета і неконтрольованою активацією катаболічних ензимів (фосфоліпаз, протеаз, ендонуклеаз).

Цитоплазма клітини крім цитозоля і клітинних органел, як правило, містить ще й ниткоподібні білкові структури, які в масі формують клітинний скелет. Білки цитоскелета пошкоджуються не тільки в результаті підвищення вмісту  $Ca^{2+}$  в цитоплазмі, але і в результаті впливу токсикантів з іншими механізмами токсичної дії. Так, безпосередньо взаємодіють з білками алкалоїди барвінку (вінбластин, вінкристин).

#### **Активация вільнорадикальних процесів в клітині**

Одним з можливих результатів біотрансформації ксенобіотиків є утворення високореакціонноспособних проміжних продуктів. Поява неспареного електрона на зовнішній орбіталі робить такий метаболіт надзвичайно реакціонноспособним. Інтегральний ефект такого каскаду радикал-ініціюють реакцій призводить до значного порушення структурно-функціонального стану клітинних і субклітинних мембран, функціонування клітини, її структурному пошкодження.

Механізми активації ксенобіотиків з утворенням вільних радикалів:

1. Посилене утворення вільних радикалів може початися в декількох незалежних компартаментах клітини (ЕПР, мітохондріях, ядрі, цитоплазмі)
2. Активация ксенобіотиків до активних радикалів може стати наслідком послідовної дії на токсикант декількох ферментів.
3. Можливо неензіматическое утворення вільних радикалів. Перетворення одного з ксенобіотиків може активувати перетворення іншого. Так, блеомицин пошкоджує ДНК в присутності митомицина С.

Наслідки активації вільнорадикального процесу в клітині

В результаті утворення агресивних вільних радикалів ушкоджуються самі різні структури-мішені: мембрани, амінокислоти, полісахариди, нуклеїнові кислоти, рецепторні молекулярні комплекси, транспортні протеїни. Підсумком такої дії є зміна функціонального стану і загибель клітини, мутація її генетичного коду, що призводить до явища масивної клітинної загибелі (некроз), розростання сполучної тканини в органі (фіброз), мутагенезу, розвитку новоутворень у віддалені періоди після дії токсиканту.

Найвищою реакційною здатністю володіють проміжні продукти, що утворюються в ході так званого "суїцидні метаболізму". Ці продукти руйнують утворюють їх ензими. До числа "суїцидних" інгібіторів Р-450 відносяться, зокрема, дигідропіридини, циклопропільніє з'єднання.

Пошкодження мембранних структур - ефекти можуть бути як неспецифічними (відсутність суворої залежності між структурою токсикантів і країнам, що розвиваються ефектом), так і строго специфічними. Специфічність є наслідком дії токсикантів на ензими і рецепторні білкові комплекси. Часто дія носить змішаний "полуспеці-фического" характер.

В результаті неспецифічної дії численних токсикантів може порушуватися структурна цілісність мембран, що призводить до деформації мембран, лізису клітини і її загибелі. При

дії таких речовин на мембрани еритроцитів розвивається гемоліз.

Важливим механізмом пошкодження біологічних мембран є гідроліз фосфоліпідів, який настає внаслідок активації фосфоліпаз (особливо фосфоліпази А2). Активація ензиму відбувається в результаті прямого або опосередкованого (гіпоксія, порушення гомеостазу внутрішньоклітинного кальцію і т.д.) дії токсикантів на організм.

Ще одним продуктом ензиматичного пошкодження мембран є фактор агрегації тромбоцитів (ФАТ) - клон біологічно активних речовин (більше 150 аналогів) близького будови. ФАТ - надзвичайно токсичні речовини (LD50 для кролика - 0,005 мг / кг; для собаки - 0,07 мг / кг), що викликають при внутрішньовенному введенні шокоподібний стан (гострий некупіруемый колапс, бронхоспазм і ін.).

Наслідки дії токсикантів на клітинні мембрани

Речовини, що діють на клітинні мембрани, змінюють такі їх параметри:

1. Проникність: змінюється надходження субстратів в клітини, вихід продуктів метаболізму з клітки, інтенсивність обміну речовин в клітині, порушуються електричні властивості мембран.

2. Електричний заряд: змінюється поріг збудження збудливих клітин.

3. Порушується структура клітини, можлива загибель клітини.

Крім того, Патохімічна процеси, що проходять в мембрані, призводять до утворення цілого ряду біологічно активних речовин, що беруть участь в патогенезі токсичного процесу.

Пошкодження процесів синтезу білка і клітинного ділення

Розподіл, зростання, диференціація клітин, їх мутація і малігнізація - процеси, нерозривно пов'язані з обміном нуклеїнових кислот (ДНК і РНК) і синтезом білка. Дія речовин, що порушують нуклеїнових обмін і білковий синтез, дуже різноманітно.

Точки прикладання шкідливої дії токсикантів на процеси синтезу білка і нуклеїнових кислот:

1. Синтез ДНК. реплікація

-зміна структури (конформації) і процесу полімеризації ДНК;

-порушення синтезу нуклеотидів і руйнування ДНК;

-порушення процесу репарації ДНК і механізмів регуляції синтезу ДНК.

2. Синтез РНК. транскрипція

-порушення полімеризації РНК, синтезу нуклеотидів;

-разрушення РНК;

-порушення механізмів регуляції синтезу РНК.

3. Синтез білка. трансляція

-порушення організації рибосом і полісом;

-порушення полімеризації амінокислот;

-порушення освіти аміноацетіл-t-РНК;

-порушення формування конформації білка, його третинної і четвертинної структур;

-порушення механізмів регуляції трансляції.

В основі перерахованих процесів лежать загальні механізми, проте перетворення конкретного речовини в «канцероген», «тератоген», «мутаген» залежить від цілого ряду умов:

Токсичний процес	Чутливість тканини	Оптимальний час впливу	Тривалість дії і доза
канцерогенез	Проліферірующая тканину	невизначений; будь-яка стадія мітозу	Зазвичай хронічне, безпорогове
мутагенез	Герментативние клітини	Всі стадії гаметогенезу	Гостре і хронічне, безпорогове
Тератогенез	зародкові тканини	Найвища - на ранніх стадіях диференціації тканин	Тільки гостре, в дозах вище порогових

Іншим, важливим з позиції токсикології наслідком дії токсиканту на процеси синтезу

білка є індукція ферментів і, отже, збільшення швидкості і характеру біотрансформації ксенобіотиків.

### **Дія токсикантів на механізми регуляції клітинної активності**

Можна виділити три основні механізми регуляції клітинної активності: пряме міжклітинний взаємодія, нервовий і гуморальний контроль. Кожен з цих механізмів може стати об'єктом токсичного впливу ліків.

Пряме міжклітинний взаємодія (найпростіша форма взаємодії) - вплив на сусідні клітини продуктами власного метаболізму. Міжклітинний простір для більшості тканин становить близько 15 нм, тому метаболіти шляхом простої дифузії долають цю відстань з великою швидкістю. Механізм дії деяких токсикантів може бути пов'язаний з активацією процесу освіти метаболітів цих речовин, пригніченням руйнування, імітацією їх дії (агоністи). Наприклад, в основі регулюючого впливу оксиду азоту на тонус судин лежить його здатність утворювати з деякими ендogenousними SH-містять речовинами нестабільні нітрозотіоли. Період напівіснування такого з'єднання в організмі 3-5 секунд:



Зниження АТ, що спостерігається при отруєнні такими речовинами, як  $NaNO_2$ , нітроприсид, органічні нітрати і нітрити може бути обумовлено утворенням нітрозотіолів, тобто перераховані речовини в даному випадку можуть проявляти властивості агоністів NO.

Механізми гуморальної регуляції, коли вплив передається через кров і міжклітинну рідину. Як переносників інформації (речовин-регуляторів) виступають продукти метаболізму цих спеціальних клітин (гормони). Можна виділити дві основні групи гормонів з урахуванням механізму їх дії:

Гормони, що регулюють процеси синтезу білка. До числа таких відносяться естроген, андрогени, тироксин, трийодтиронін, соматотропін, глюкокортикоїди, інсулін, АКТГ і деякі інші. Ці гормони посилюють білковий синтез. Їх дія порушується інгібіторами синтезу білка: актиноміцином і ін. Індукують активність гормонів по-різному реалізується в різних тканинах. Ефект настає після тривалого латентного періоду (від декількох годин, до доби). Практично значущими є проблеми, пов'язані з хронічним отруєнням цими гормонами або їх синтетичними аналогами.

Гормони, що регулюють зміст вторинних месенджерів (цАМФ, цГМФ, диацилглицерол, фосфоінозитидів і ін.). До числа гормонів, що діють подібним чином, відносяться окситоцин, вазопресин, інсулін, глюкагон, паратгормон і інші. Аналогічним чином діють такі біологічно активні речовини, як простагландини, катехоламіни, серотонін, гістамін, ангіотензин та ін. Ці гормони і речовини взаємодіють з відповідними рецепторами, що локалізуються на зовнішній стороні клітинної мембрани, що і призводить до зміни змісту в клітинах регуляторів клітинної активності. Розподіл цих рецепторів в тканинах визначає характер дії на них гормонів.

В результаті токсичної дії ксенобіотиків на регуляторні механізми формуються порушення сприйняття, пам'яті, мислення, рухової активності, гемодинаміки, дихання, вегетативних процесів, метаболізму в органах і тканинах і ін. При цьому спостерігаються такі закономірності:

1. Чим більше токсикант структурно нагадує природний регулятор, тим специфічне його дію на організм. При цьому в залежності від властивостей токсикант або імітує ефект даного регулятора (агоніст), або блокує його (антагоніст).

2. Токсикант, будучи аналогом біологічно активної речовини, може впливати лише на частину ефектів, контрольованих в організмі цим биорегулятором. Найкраще цей феномен вивчений для речовин, що діють на холінергічні синапси (нейромедіатор - ацетилхолін).

3. Вещества, що змінюють кількість нейромедіатора, що знаходиться в синаптичній щілині в момент передачі нервового імпульсу, як правило, мають високу токсичність. Це

обумовлено тим обставиною, що ступінь порушення постсинаптичних рецепторів визначається кількістю комплексів, що утворюються «медіатор - рецептор» в одиницю часу, а, отже, залежить від концентрації медіатора в синаптичній щілині. В основі токсичної дії таких речовин лежить порушення механізмів синтезу нейромедіаторів (гідразин і його похідні), їх вивільнення (тетанотоксин, ботулотоксин) і руйнування (ФОС, карбаматів).

### **Загальні принципи діагностики отруєнь**

Клінічна діагностика гострих отруєнь заснована на даних анамнезу, вивчення клінічної картини захворювання і результатів лабораторних досліджень.

Основними елементами діагностики гострих отруєнь є оперативність збору інформації та проведення комплексної порівняльної оцінки анамнестичних даних, клінічних проявів, результатів інструментального, клінічного, токсикологічного, інструментального та лабораторного методів досліджень. Слід особливо зазначити те, що при першому знайомстві з потерпілим саме детально зібраний епідеміологічний і токсикологічний анамнези, уважно проведений огляд пацієнта, навіть при відсутності інформації про прийняте отруті (характеристика, назва, особливості дії та інші ознаки токсичної речовини), дозволяє здійснити первинну клінічну ідентифікацію хімічної приналежності токсиканти, а в деяких випадках - безпосередньо визначити отруту і надати невідкладну медичну, в т.ч. і цілеспрямовану токсикологічну допомогу.

Токсикологічний анамнезі. У тактиці збору токсикологічного анамнезу, перш за все, необхідно уточнити ті специфічні ознаки, які дозволяють анамнез назвати токсикологічними, а клінічні прояви у хворого пов'язати з дією токсичної речовини.

1. Наявність інформації, яка вказує на раптовість виникнення скарг у потерпілого на тлі початково задовільного стану здоров'я, (відсутність травм або наявності стабільного соматичного синдрому (захворювання), унаслідок якого останнім часом проводилося лікування).

2. Наявність інформації про контакт потерпілого з хімічною речовиною (ліками), після якого у пацієнта раптово з'явилися скарги. Необхідно пам'ятати, що у потерпілого на момент його звернення клінічні прояви інтоксикації можуть бути відсутні (можливо - латентна стадія отруєння).

3. Наявність інформації про раптовість виникнення скарг у групи людей, які мали однотипний з потерпілим контакт з потенційно можливими носіями отрути (їжа, напої, вода і ін.).

4. Відсутність будь-якої інформації про можливий контакт з отрутою на тлі раптової появи скарг і клінічних проявів.

При зборі анамнезу важливим є уточнити питання про прийняте токсичному речовині (ліки):

1. Вид або назву ліків, прийнятого постраждалим дозволяє, не тільки поставити точний діагноз, а й визначити можливу тяжкість перебігу токсичного процесу, характер ускладнень, прогноз захворювання, тактику лікування, необхідність госпіталізації хворого і т.д.

2. Час прийому токсиканти (експозиція отрути в організмі) дає можливість з певною точністю припустити, в якій фазі отруєння (токсикогенної або соматогенної) знаходиться хворий, а також визначити прогноз отруєння. У токсикогенної фазі - тяжкість стану обумовлена безпосередньо токсичним впливом речовини на орган або систему, а в соматогенної - характером патологічних змін, викликаних перебуванням отрути в організмі.

3. Доза прийнятого токсиканти в значній мірі визначає швидкість розвитку і тяжкість перебігу отруєння.

4. Шлях надходження токсиканту в організм визначає інтенсивність наростання симптомів отруєння.

5. Обставини, що сприяють виникненню отруєння, з необхідністю з'ясувати, до якої категорії отруєнь (випадкове або навмисне) відноситься даний випадок.

**5. Матеріали щодо активації студентів під час проведення лекції (питання, задачі, проблемні ситуації тощо).**

*Питання:*

1. Що відносять до числа постійних рецепторів?
2. Дія токсикантів на структурні елементи клітини...
3. Яка взаємодія токсикантів з білками?
4. В результаті чого відбувається посилення каталітичної активності ферментів під впливом токсикантів?
5. Які наслідки дії токсикантів на ензими?
6. Яка взаємодія токсикантів з ліпідами?

**6. Загальне матеріальне та методичне забезпечення лекції:**

Лекційна аудиторія, мультимедійний проектор, мультимедійна презентація за темою лекції.

*Питання:*

1. Що таке «Постійні рецептори»?
2. Які постулати мають місце у токсикології для характеристики механізму токсичної дії токсиканту?
3. Які Можливі механізми токсичної дії, обумовлені взаємодією токсиканта з компонентами міжклітинної рідини?
4. Які механізми цитотоксичності Ви знаєте?
5. Назвіть основні аспекти порушення процесів біоенергетики.
6. Яким чином проходить активація вільно радикальних процесів в клітині?
7. Назвіть наслідки дії токсикантів в клітинній мембрані.
8. Назвіть основні порушення процесів синтезу білка та клітинного ділення.
9. Які основні дії токсикантів на механізми регуляції клітинної активності Ви знаєте?

**б). з теми наступної лекції (література, перелік основних питань, тестові завдання).**

1. Назвіть основні методи детоксикації організму.
2. Назвіть основні заходи з припинення дії отрути на шляхах впровадження його в організм.
3. Які особливості використання контактних антидотів?
4. Які заходи при важких отруєннях організму?
5. Як проводиться терапія порушення дихання?
6. Назвіть терапію синдромів порушення гемодинаміки

### Лекція № 3: «Принципи детоксикації організму при отруєннях. Використання антидотів» - 2 год

#### 1. Актуальність теми. Обґрунтування теми.

З глибокої древності відома істина, що ліки не тільки лічать, але можуть і вбивати. Потенціально любий лікарський засіб володіє токсичністю та при неправильному використанні його, а особливо у людей з підвищеною чутливістю, може викликати побічну або токсичну дію. В Україні, контролюючим органом по запобіганню отруєнь є Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», в США - «Управління харчовими та лікарськими засобами». Тим не менше, кількість отруєнь лікарськими засобами в світі зростає і цьому спонукає багато різних причин, в т.ч. необхідність в прийманні великої кількості ліків, а також погано контрольований їх продаж та ін.

Перше місце середнього отруєння лікарськими засобами в процесі самолікування займають нейро- та психофармакологічні засоби: барбітурати, бензодіазепіни, трициклічні антидепресанти та інші. Крім того, існують небезпечні в токсикологічному плані лікарські засоби, які використовуються із суттєвим ризиком інтоксикації. Виправдане їх вживання - це угроза життя пацієнтів та відсутність інших лікарських засобів, усуваючи цю загрозу. До таких ліків відносяться, наприклад, протипухлинні препарати, антибіотики - аміноглікозиди, амфотерицин В, серцеві глікозиди та деякі інші.

Іноді токсичні наслідки застосування лікарських засобів можуть бути пов'язані з недостатнім вивченням його безпеки. Класичним прикладом є тератогенна дія талідоміда, не виявлене на доклінічному етапі його дослідження яке стало причиною великої кількості людських трагедій.

Лікарська токсикологія вивчає ефекти токсичних речовин, в т.ч. смертельні дози лікарських засобів та шляхи їх детоксикації. Таким чином, лікарська токсикологія - нова дисципліна, яка містить знання, які дозволяють проводити безпечну, ефективну та адекватну фармакотерапію.

#### 2. Цілі лекції (мета):

##### - навчальні

- Ознайомити зі основними цілями та задачами принципу детоксикації організму – II рівень
- Сформувати уявлення про механізм антидототерапії.

##### - виховні

- Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань токсичної дії препаратів у практичній діяльності провізора.

#### 3. План та організаційна структура лекції.

№	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. Обладнання лекції.	Розподіл часу
	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>I.</b>	<b>Підготовчий етап.</b> Визначення навчальної мети. Забезпечення позитивної мотивації.			<b>5 %</b>
<b>II.</b>	<b>Основний етап.</b> Викладення лекційного матеріалу за планом: 1. Вступ. Предмет, цілі та задачі теми лекції 2. Визначення понять	<b>I</b> <b>II</b>	Комбінована. Методичні розробки, мультимедійний проектор	<b>90 %</b>



хімічні протиотрути:

- контактної дії;
- системної дії;

біохімічні:

- фармакологічні антагоністи.

Заходи з припинення дії отрути на шляхах впровадження його в організм

При інгаляційному шляху надходження отрути в організм потерпілого видаляють із забрудненої атмосфери (в разі потреби використовують протигаз або респіратор).

При попаданні отрути на шкіру з ураженого знімають одяг, обережно (НЕ розмазуючи і не розтираючи) видаляють отруту з шкіри за допомогою тампонів, обмивають її струменем теплої (не гарячою!) Води з милом протягом 15-30 хв.

При попаданні отрути всередину обов'язково екстрено проводиться зондове промивання шлунка (ПШ) з використанням адекватних обсягів води кімнатної температури до отримання чистих промивних вод.

Обсяги рідини, які використовують для санації шлунково-кишкового тракту, представлені в таблицях 21 і 22. Для промивання шлунка використовують гіперосмолярний (5%) розчин NaCl. Повторні санації кишечника гіперосмолярним водним розчином проводять через кожні 8 год. Протягом першої доби від моменту госпіталізації пацієнта.

Таблиця 1

**Болюсні обсяги рідини, які застосовуються для промивання шлунка**

Вік (міс.)	Обсяг рідини (мл)	Вік (роки)	Обсяг рідини (мл)
новонародженим	15-20	2-3	200-250
1	40-50	4-5	300-350
3-4	60-90	6-7	350-400
5-6	100-110	8-11	400-450
7-8	110-120	12-15	450-500
9-12	150-200	У підлітків і дорослих	до 1 000

Таблиця 2

**Болюсні обсяги рідини, які застосовуються для санації кишечника**

Вік	Обсяг рідини для очисної клізми (мл)	Обсяг рідини для сифонної клізми (мл)
1-2 мес.	30 – 40	–
2-4 мес.	60	800 – 1000
6-9 мес.	100 – 120	1000 – 1500
9-12 мес.	200	1000 – 1500
2-5 лет	300	2000 – 5000
6-10 лет	400 – 500	5000 – 8000
10-14 лет	500 – 1000	8000 – 10000
У підлітків і дорослих	1000 – 3000	10000 – 15000

Не має сенсу прийом всередину кислот з метою нейтралізації у шлунку лугу (через неможливість розрахувати необхідну дозу і малої ефективності), а питво розчину соди при отруєнні кислотою навіть протипоказано (рясне виділення вуглекислого газу, різко розтягуючи шлунок, провокує больовий синдром або рефлекторну зупинку серця, а також може викликати розрив шлунка).

Промивання шлунка має передувати застосуванню контактної антидоту хімічного дії (таблиця 3).

## Особливості застосування контактних антидотів

токсиканти	антидоти	Доза для введення в желудок (в г)
Лікувальні препарати	Глина біла, крохмаль, вугілля активоване	5 – 10
Алкалоїди, солі важких ме-Таллі, бактеріальні токсини	Вугілля активоване	10 – 20
Алкалоїди, солі важких металів	Танін, 0,1% р-р калію перманганату	5 – 10
солі барію	натрію сульфат	5 – 7 10 – 15
нітрат срібла	Магнію сульфат (1% р-р)	10 – 20
Похідні фосфору і ціано-водень, аконітін	Хлорид натрію	1:2000
з'єднання фосфору	калію перманганат	0,1 -0,2
Ртуть, миш'як	міді сульфат	0,2 – 0,3
кислоти	Унітіол (5% р-р)	1 – 2
Миш'як, ртуть, свинець, синільна кислота і її солі, солі йоду і бромю	магнію окис	0,5 – 2 в виде 10 % р-ра
Залізо	Натрію тіосульфат, тетацін кальцію	3 – 5
Солі магнію, щавлева і фториста кислоти	Цефуроксамін, 0,5% р-р десферала	3 – 5
Метали, рідкоземельні елементи	Кальцію хлорид, 1% р-р кальцію глюконату	0,5 – 1
Радіоактивні речовини, цинк, свинець	Натрію-кальцію едетат (тетацин кальцію)	0,1-0,2 на год жизни
формальдегід	Меркаміна гідрохлорид, меркаміна аскорбінат, пентацін	
калію перманганат	3% р-р амонію хлориду	

Ефективність ПШ помітно знижується в міру збільшення терміну, що пройшов з моменту отруєння. У перші 15-20 хв ПЖ надійно перериває розвиток отруєння, ефективно і в строк до 3-4 ч (час евакуації вмісту шлунка). Доцільно проводити його і пізніше, так як частина отрути може затриматися в складках слизової оболонки шлунка і на більш тривалий термін (при отруєнні речовинами, що сповільнюють перистальтику шлунково-кишкового тракту, і антихолінергічними засобами), а деякі отрути (метанол, барбітурати, анілін, амітриптилін, серцеві глікозиди, опіати) виділяються в порожнину шлунка протягом доби і більше. ПЖ слід проводити при отруєннях отрутами коррозійного (местноповреждающего) дії, навіть при кривавої блювоти.

ПШ завжди проводиться після ліквідації загрозливих для життя порушень дихання і кровообігу, купірування судом, психомоторного збудження, больового синдрому, введення антидотів (якщо встановлений вид отрути).

Пацієнтам в глибокій (атонической) комі ПШ проводиться тільки після попередньої інтубації трахеї ендотрахеальною трубкою з раздувній манжеткою. Спочатку краще оральне, ніж назогастральний зондування, щоб застосувати більш товстий зонд. Після введення

зонда в шлунок необхідно обов'язково переконатися, що зонд не потрапив в трахею (не можна почути дихальні шуми, немає кашлю і нападу задухи, ціанозу шкіри і слизових оболонок). З цією метою проводиться проба з повітрям (вводиться 20 см<sup>3</sup> повітря в зонд). У випадках, якщо після введення зонда з нього не випливає шлунковий вміст, ПШ проводиться за принципом сифона. Промиваючи шлунок, слід завжди враховувати кількість введеної і виведеної рідини, щоб уникнути розриву шлунка і гіпергідратації пацієнта. Щоб уникнути аспірації блювотних мас доцільно проводити ПЖ у пацієнта в положенні лежачи на боці зі злегка нахиленою вниз головою. При повторному ПЖ можна використовувати як оральний, так і назогастральний зонд. Перед ПЖ вводять 0,3-0,5 мл 0,1% розчину атропіну сульфату в усіх випадках, крім отруєнь антихолінергічними засобами. Зонд повинен бути змазаний вазеліном і бути пружним.

Першу порцію промивних вод, а також шлунковий вміст необхідно направити на хіміко-токсикологічне дослідження.

Після ПШ всім пацієнтам, крім отруєних припікальними (коррозійного) отрутами, борної і синильної кислоти, ціанідами, сполуками заліза і літію, етанолом, етиленгліколь, метанолом, розчинниками, парацетамолом, органічними фосфатами, вводять активоване вугілля (сорбент) в дозі 1 г / кг або в 10 разів перевищує кількість токсичної речовини. Чи не адсорбуються вугіллям іонізовані молекули малих розмірів. Також після ПШ в шлунок необхідно ввести (варіанти вибору та / або поєднання): глину білу, крохмаль, рисовий або вівсяний слизіві відвари в обсязі до 200 мл, яєчні білки (12 білків на 1 л молока).

Поряд з вугіллям зазвичай вводять сольове проносне (натрію або магнію сульфат в дозі 0,5 г / кг) у разі гострого отруєння водорозчинними отрутами (за винятком коррозійного речовин) або вазелінове масло (в дозі 200 мл до промивання і стільки ж після ПШ) при отруєнні жиророзчинними отрутами.

*Введення рослинного масла в разі отруєння жиророзчинними отрутами категорично протипоказано, тому що воно посилює всмоктування отрути!*

За допомогою зондового ПШ неможливо видалити великі насіння або ягоди. Воно є малоефективним і важко, якщо в шлунку знаходяться великі залишки харчових мас. Тому в цих випадках, якщо пацієнт у свідомості, надання допомоги необхідно почати з беззондового ПЖ, використовуючи, так званий "ресторанний" спосіб шляхом подразнення кореня язика. Однак завершити ПШ слід обов'язково зондовим методом. Беззондовий ПШ не показано в разі отруєння коррозійного отрутами, летючими вуглеводнями, бензином, гасом, іншими продуктами переробки нафти, скипидаром, хвойним, смерековим маслом і т. П., А також при порушенні свідомості пацієнта.

Зондове ПШ є незрівнянно ефективніше отримала широке поширення за кордоном штучно спричиненої блювоти (на догоспітальному етапі - прийомом сиропу іпекакуани в дозі до 1 мл / кг з подальшим рясним питтям, а в стаціонарі - підшкірним введенням апоморфіну в дозі 0,07 мг / кг в поєднанні з вазоконстрікторним лікарським засобом, наприклад, фенілефрину г / х в дозі 0,3-1 мл 1% розчину). Штучне викликання блювоти не показано у випадках недоцільності беззон-дового ПШ. Препарати іпекакуани можна застосовувати, якщо підозрюється розвиток коматозного стану протягом найближчої півгодини. Неефективні вони при отруєнні протиблювотними засобами (наприклад, хлорпромазином). Апоморфін в поєднанні з нейротропними засобами викликає пригнічення дихального центру, ЦНС з порушенням свідомості, гіпотензія. Після блювоти його дію можна нейтралізувати введенням налоксону.

Видалення токсиканти з місць його надходження в організм потерпілого (шкіра, слизові оболонки, гастро-інтестинального тракт і ін.) За умови наявних або потенційно можливих ознаках перебування на зазначених поверхнях токсичної речовини: в разі потрапляння отрути на слизові оболонки очей необхідно промивання очей водою кімнатної температури або антидотом протягом 15-30 хв з подальшим закапуванням дикаїну і накладенням асептичної пов'язки. При вагінальному або ректальному попаданні отрути показані, відповідно, інсталяції та очисна клізма.

Заходи при важких отруєннях, що загрожують життю - надання першої допомоги пацієнтам в комі, шоці, з гострою дихальною недостатністю (ОДН), порушеннями ритму і провідності серця, судомами починають з симптоматичної терапії, що дозволяє ліквідувати загрозу для життя порушення дихання і кровообігу.

Підтримка і відновлення адекватної функції зовнішнього дихання (аж до його протезування з використанням ШВЛ)

При наявності у постраждалого клінічних проявів гострої дихальної недостатності (центрального, обструктивної-констриктивного, легеневого або торако-абдомінального виду) надання заходів невідкладної допомоги представлено наступним алгоритмом дій для відновлення прохідності дихальних шляхів:

- Забезпечення вільної прохідності дихальних шляхів (санація ротової порожнини, аспірація з верхніх дихальних шляхів слизу, блювотних мас, видалення сторонніх предметів і ін.);

- Інтубація трахеї у потерпілих, які перебувають в коматозному стані (в тому числі перед зануренням зонда в шлунок для промивання);

- Повітровід на етапі транспортування в ЛПУ;

- Конікотомія або трахеотомія при механічній асфіксії, набряку гортані (за загальноприйнятими показаннями);

- Лаваж трахеобронхіального дерева (за загальноприйнятими показаннями);

- Респіраторна терапія (оксигенотерапія 100% киснем протягом 1 години, потім відносна кількість кисню повинно бути не більше 50%, ШВЛ).

Заходи щодо запобігання токсичної дії всмоктався отрути і підвищенню стійкості організму включають: специфічну (антидотну) захист, повторні санації шлунково-кишкового тракту і ентеросорбцію, водне навантаження з форсованим діурезом, лікувальну гіпервентиляцію, гіпербаричної оксигенації, еферентні методи детоксикації, операцію заміщення крові. Також застосовують в / в крапельне введення 0,06% розчину гіпохлориду натрію в обсязі 500 мл (1/10 ОЦК) за один сеанс (30-45 хв). Введення обсягу, що перевищує 20% ОЦК, неприпустимо, так як розвивається гемоліз. Непряме електрохімічне окислення плазми гіпохлоридом натрію надає ГЕМОРЕОЛОГІЧНИХ, коригуючий гемостаз, детоксицирующее і імуномодулюючу дію на організм, а також супроводжується зменшенням кількості середньомолекулярних пептидів, ацидозу, підвищенням оксигенації крові, прискоренням детоксикації. Найбільший ефект при використанні гіпохлориду натрію на-блюдається в разі отруєння метгемоглобінообразуючими і психотропними отрутами, в тому числі алкоголем. При цьому прискорюється вихід з алкогольного делірію.

### АНТИДОТИ

Специфічна (антидотна) терапія можлива тільки тоді, коли встановлений вид отрути, і тільки в ранній (токсикогенной) фазі отруєнь. При цьому використовуються різні властивості протиотрут: інактивує вплив яєчного білка, сорбентів на фізико-хімічний стан токсичної речовини в травному тракті; специфічне фізико-хімічну взаємодію антидотного кошти з токсикантом.

Результатом Міжнародної програми з хімічної безпеки був розроблений "Список антидотів", які можуть бути рекомендовані для використання при виникненні гострих отруєнь. Список був підготовлений групою експертів ВООЗ з метою класифікації антидотів і супутніх лікарських засобів відповідно до їх реальної клінічної ефективності і термінами застосування.

#### *Весь перелік антидотів було систематизовано в 4 групи:*

Група 1 - 48 антидотів, застосування яких надає позитивний вплив на перебіг гострих отруєнь.

Група II - 12 препаратів, які доцільно застосовувати для попередження всмоктування отрути, а також для прискорення їх елімінації з шлунково-кишкового тракту, для забезпечення симптоматичного лікування.

Група III - 19 засобів, які створюють позитивний фон при лікуванні гострих отруєнь.

Група IV - 23 антидоту і супутніх препаратів, які застаріли, і застосування яких на сучасному етапі не рекомендується в результаті їх недостатньою (недоведеною) ефективності.

Класифікація антидотів I групи заснована, в першу чергу, на умовах терміновості їх застосування:

а) необхідно використовувати негайно (протягом перших 30 хв. з моменту виникнення отруєння);

б) необхідно використовувати в перші 2 год.

в) необхідно використовувати в перші 6 год.

Важливим компонентом інтенсивної терапії гострих отруєнь є антидотні кошти, використання яких обґрунтовано тільки в токсикогенній стадії, особливо на початковому етапі гострих екзогенних інтоксикацій.

Антидотом (від *antidotum*, "дається проти") називається ліки, що застосовується при лікуванні отруєнь та сприяє знешкодженню отрути або запобігання та усунення що викликається ним токсичного ефекту. Будь-антидот - хімічна речовина, призначене для введення до, в момент або після надходження токсиканти в організм, тобто коергіст, обов'язковим властивістю якого повинен бути антагонізм до отрути.

Коергізм - термін позначення всіх форм ефектів, що розвиваються при спільній дії хімічних речовин, незалежно від їх будови і виду піддається впливу біологічної системи. Прояви коергізма можливо як внаслідок одномоментного (комбінація), так і послідовного (сукцесія) дії речовин на організм.

В даний час антидоти розроблені лише для обмеженої групи токсикантів. Відповідно до виду антагонізму до токсиканту вони можуть бути класифіковані на кілька груп, як це представлено в таблиці 4.

Таблиця 4

### Протиотрути, які використовуються в клінічній практиці

вид антагонізму		протиотрути		
			токсикант	
Хімічний		ЕДТА, унітіол	Важкі метали, серцеві глікозиди	
		З-ЕДТА	Ціаніди, сульфід	
		Азотистокислий Na, d-пеніцил-амін, тетацин-кальцію (ДТПА), десфероксамін (десферал)	Важкі метали та солі заліза	
		Амілнітрит, пропилнітрит, антиціан	ціаніди	
		Діетіламінофенол	ФОС	
		антитіла	серцеві глікозиди	
		Гав-фрагменти	Токсини рослинні і тваринні	
	біохімічний		кисень	Чадний газ
			Реактиватори ХЕ (дипироксим, пралідоксім)	ФОС
		піридоксин	гідразин	
		метиленовийсиній	метгемоглобіноутворювачі	
фізіологічний		атропіну сульфат	ФОС, карбаматів	
		аминостигмин	Холіноблокатори, нейролептики, трициклічні антидепрісанти	
		Флюмазеніл	бензодіазепіни	
		налоксон	опіати	
м	о	тіосульфат Na	ціаніди	

	ацетилцистеїн	ацетамінофен
	етанол	Метанол, етиленгліколь
	Дікоболтова сіль ЕДТА	ціаніди
	Димеркапрол (БАЛ)	Миш'як, свинець, ртуть
	N-ацетілпеніциламін	
	прусска синь	

ПАМ'ЯТАТИ, що при введенні в надлишку метиленовий синій сам може стати причиною метгемоглобінообразование.

Фізіологічні антидоти, як правило, нормалізують проведення нервових імпульсів в синапсах, що піддалися атаці токсикантів.

Як фізіологічних антидотів в даний час використовують:

- атропіну сульфат та інші холіноблокатори при отруєннях ФОС сполуками і карбаматами (неостигміну метілсульфат і ін.);
- галантамин, пріридостігмін, аминостигмин (оборотні інгібітори холінестерази) при отруєннях атропіну сульфатом, скополаміном, дітраном і іншими ліками з холіноблокуючу активність (у тому числі трициклічними антидепресантами і деякими нейролептиками);
- бензодіазепіни, барбітурати при інтоксикаціях ГАМК-літики (біциклофосфати, пікротоксін і ін.);
- флюмазеніл (антагоніст ГАМКА-бензодіазепінових рецепторів) при інтоксикаціях бензодіазепінами
- налоксон (конкурентний антагоніст опіоїдних  $\mu$ -рецепторів) - антидот наркотичних аналгетиків.

Механізми дії фізіологічних антидотів визначаються їх фармакологічної активності. Однак дози і схеми застосування речовин в якості антидотів часом істотно відрізняються від рекомендованих до застосування при інших видах патології. Так, гранична добова доза атропіну сульфату для дорослої людини складає 1 мг. При важких інтоксикаціях ФОС препарат іноді доводиться вводити тривало, в / в в сумарній дозі більше 100 мг на добу.

#### *Протиотрути, що модифікують метаболізм ксенобіотиків*

##### *А. Прискорюють детоксикацію:*

- тіосульфат натрію застосовується при отруєннях ціанідами;
- бензонал та інші індуктори мікросомальних ферментів можуть бути рекомендовані для профілактики отруєння ФОС;
- ацетилцистеїн і інші попередники глутатіону відновленого використовуються в якості антидотів при отруєннях дихлоретаном і іншими хлоровані вуглеводнями, ацетамінофеном.

##### *Б. Інгібітори метаболізму:*

• етиловий спирт, 4-метилпіразолу - антидоти метанолу, етиленгліколю. В організмі людини спирти, і, зокрема, метиловий, і етиленгліколь під впливом ферментів алкогольдегідрогенази (АДГ) і альдегіддегідрогенази перетворюються в відповідні альдегіди, а потім в кислоти. Ці продукти метаболізму мають високу токсичність. З метою попередження утворення токсичних продуктів метаболізму спиртів рекомендують застосування або інгібіторів АДГ (4-метилпіразол), або етилового спирту, що має більшу спорідненість до ензиму, ніж токсичні спирти, і утворює в ході біоперетворення продукти, засвоєвані тканинами (ацетатіон).

• тіосульфат натрію. Одним із шляхів перетворень ціанідів в організмі є утворення роданистих з'єднань при взаємодії з ендogenousними серосодержащими речовинами. Утворені роданіди, що виділяються з сечею, приблизно в 300 разів менш токсичні, ніж ціаніди.

- ацетилцистеїн. Деякі речовини, наприклад, ацетамінофен, метаболізуються з

утворенням реактивних проміжних продуктів, взаємодією яких з біомолекулами і обумовлено їх токсичну дію. Токсичний процес проявляється центролобулярних некрозом клітин печінки з подальшим розвитком фіброзу. Одним з механізмів зв'язування даних активних продуктів є взаємодія з глутатионом і іншими містять сірку молекулами. У зв'язку з цим для профілактики ураження печінки при отруєнні ацетамінофеном рекомендують призначати попередники синтезу глутатіону і окремі Меркаптани, такі як L-цистеїн, цистеамін і ацетилцистеїн.

### Особливості застосування антидотів

Оскільки будь-який антидот - це часом таке ж за токсичністю хімічна речовина як і токсикант, проти якого його застосовують, як правило, що не володіє повним антагонізмом з токсикантом, несвоєчасне введення, невірна доза протиотрути або некоректна схема можуть вкрай згубно позначитися на стані потерпілого в силу реалізації токсичних властивостей не тільки отрути, але і самого антидоту.

Таблиця 5

### Лікарські форми і схеми застосування деяких протиотрут

Токсична сполука	Антидоты	Лекарственная форма Способы применения
Цианіди	Амілнітрит, пропилнітрит	Амп. по 0,5 мл для інгаляції.
	антіціан	Амп. по 1,0 мл 20% розчину; в / в по 075 мл в / м.
	Дікоболтова сіль ЕДТА	Амп. по 20 мл 1,5% розчину в / в, крапельно, повільно.
	натрію нітрит	Амп. по 10 - 20 мл 2% р-ра, в / в, крапельно.
ФОС Карбомати	атропіну сульфат	Амп. по 1,0 мл 0,1% розчину; в / в, в / м. При інтоксикаціях ФОС початкова доза 2-8 мг, потім по 2 мг через кожні 15 хв до явищ атропінзації.
ФОС	дипіроксим	Амп. по 1,0 мл 15% розчину, в / в. Можна повторювати введення кожні 3 - 4 ч. Або забезпечити постійну в / в інфузію 250-400 мг / год.
	Пралідоксім	Постійна в / в інфузія 250-400 мг / год.
Солі заліза	Десферіоксамін (десферал)	Порошок 500 мг у флаконі для приготування розчину для ін'єкцій. При тяжкому отруєнні солями заліза вводять 15 мг / кг / год в / в
миш'як свинець ртуть	Димеркапрол (БАЛ)	Амп. по 3 мл 10% розчину. вводити 3-5 мг / кг кожні 4 год. В / м протягом 2 днів, потім 2-3 мг / кг кожні 6 ч. Протягом 7 днів.
	Тетацин кальцію (ДТПА)	Амп. по 20 мл 10% розчину, в / м крапельно в 5% розчині глюкози.
свинець миш'як	пеніциламін	Капсули по 125-250 мг, таблетки по 250 мг. Вводити по 1 г на добу, розділив на 4

		дози. Всередину перед їжею.
Свинець Металлы	ЕДТА-Са	Вводити 50-75 мг / кг / сут в / м або в / в за 3-6 прийомів протягом 5 днів; після перерви повторити курс.
миш'як ртуть люїзит	унітіол	Амп. по 5 мл 5% розчину, в / м по 1 мл на 10 кг маси тіла кожні 4 год. перші 2 дні, кожні 6 ч. в наступні 7 днів.
ціаніди Сполуки ртуті, миш'яку метгемоглобіноутворювачами	натрію тіосульфат	Амп. по 10-20 мл 30% розчину, в / в.
Ціаніди метгемоглобінообразователям (анілін, нітрити, нітробензол)	метиленовийсиній	Амп. по 20 мл або флакони по 50-100 мл 1% р-ра в 25% розчині глюкози ("хромосмон").
Дигіталіс	Дигоксин- специфічні FAB- антитіла	Порошок у флаконах. Вміст одного флакона пов'язує 0,6 мг дигоксину.
М-холіноблокатори	фізостигмін	Р-р 1 мг / мл для в / м або в / в ін'єкцій. Початкова доза 1 мг.
бензодіазепіни	флумазеніл	Амп. по 500 мкг в 5 мл. Початкова доза 0,2 мг в / в. Дозу повторюють до відновлення свідомості (макс. Доза - 3 мг). Не вводити пацієнтам з судорожним синдромом і при передозуванні трициклічних антидепресантів!
Метанол, етиленгліколь	етанол	Початкова доза розраховується на досягнення рівня етанолу в крові не менше 100 мг / 100 мл (42 г / 70 кг) - у вигляді 30% р-р всередину по 50-100 мл; у вигляді 5% розчину в / в.
гідразин	піридоксину гідрохлорид	Амп. по 3-5 мл 5% розчину, в / м, в / в
наркотичні аналгетики	налоксон	Амп. по 1,0 мл 0,1% розчину. Початкова доза 1-2 мг в / в, в / м, п / к.

Таблиця 6

## Орієнтовна схема детоксикації організму при отруєнні

Види медичної допомоги	Заходи медичної допомоги
Антидотная терапія	При наявності контактного антидоту хімічного дії ПЖ повинно передувати або супроводжувати його застосування, види контактних антидотів Протиотрути, які використовуються в клінічній практиці Лікарські форми і схеми застосування деяких протиотрут
Заходи з видалення отрути з шлунково-	Санація шлунка і кишечника (при пероральному шляху надходження отрути):

кишкового тракту	<p>- Попереднє спорожнення шлунка перед санацією (ресторанний або зондський метод)</p> <p>- Блювоту можна викликати п / к призначенням апоморфина в дозі 0,07 мг / кг,</p> <p>Прийом проносних:</p> <p>- Цитрат магнію 5-10% р-р, per os, кожні 4-6 год. До отримання ефекту в дозі: для дітей у віці 2-5 років - 20-50 мл; у віці 6-12 років - 100-150 мл; середня добова доза для дітей - 200-300 мл; для дорослих - 200-300 мл.</p> <p>- Магнію сульфат 10% р-р, per os, кожні 4-6 год. До отримання ефекту в дозі: для дітей у віці 2-5 років - 2-5 г; у віці 6-12 років - 5-10 г; середня добова доза для дітей - 10-30 м</p> <p>- Обсяги рідини, які використовують для санації шлунково-кишкового тракту (табл. 20, 21)</p> <p>- Для ПЖ використовують гіперосмолярний (5%) р-р NaCl</p> <p>- Після промивання в шлунок необхідно ввести (варіанти вибору та / або поєднання): глину білу, крохмаль, вугілля активоване (в дозі 1 г / кг), рисовий або вівсяний слизові відвари в обсязі до 200 мл, яєчні білки (12 білків на 1 л молока)</p> <p>- Повторні санації кишечника гіперосмолярним (5%) розчином NaCl через кожні 8 годин протягом першої доби від моменту госпіталізації пацієнта</p> <p>Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання (варіанти вибору):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Гідрогель метилкремнієвої кислоти.</li> <li>2. Вугілля активоване (для дорослих - всередину по 50-100 г кожні 4-6 год .; для дітей до 1 року - 1 г / кг, кожні 4-6 год .; для дітей 1-12 років - 25 г, болусно , кожні 4-6 год.)</li> <li>3. Інші ентеросорбенти.</li> </ol> <p>Видалення токсиканти з місць його надходження в організм потерпілого (шкіра, слизові оболонки, гастро-інтестинального тракт і ін.)</p>
Заходи з видалення отрути, який всмоктався в кров'яне русло	<p>Методи штучної детоксикації організму</p> <p>Консервативні методи детоксикації:</p> <p>Парентеральна або ентеральна водне навантаження:</p> <p>Див. «Терапія синдрому рабдоміолізу»</p> <p>Стимуляція процесів біотрансформації і виведення отрут:</p> <p>- Донатори SH-груп: кислота ліпоева (тіоктова) в дозі 10-30 мг / кг / сут., В / в, per os; ацетилцистеїн в / в, 5-10% р-р (стартова доза 140 мг / кг, потім по 50-70 мг / кг на 5% розчині глюкози, кожні 4 ч., але не більш ніж 1330 мг за 72 год. , у дорослих); 1.4 мл / кг 10% р-р; 0.7 мл / кг 20% р-р; підтримуюча доза - 0,7 мл / кг 6 разів на добу. протягом 4-5 днів.</p> <p>Стимуляція реакцій глюкуронізації, гепатопротектори:</p> <p>Див. В розділі «Терапія синдрому гострої печінкової недостатності»</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Фосфоліпіди доцільно застосовувати в соматогенній стадії отруєння і на етапах реабілітації (10% р-р в дозі 1-10 мл, в залежності від віку, в / в, на аутокрові)</li> <li>- Стимуляція процесу жовчоутворення і жовчовиділення</li> <li>Запобігання інтестіно-гепатической рециркуляції отрути:</li> <li>- Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання, стор.</li> <li>- Повторні санації кишечника гіперосмолярним (5%) розчином NaCl</li> </ul>
<p>Заходи синдромальної, ситуаційної, симптоматичної та корегуючої терапії</p>	<p>Підтримка і відновлення адекватної функції зовнішнього дихання (аж до його протезування з використанням ШВЛ):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Терапія синдрому респіраторних порушень</li> <li>2. Терапія токсичних пневмоній</li> <li>3. Терапія бронхоспазму</li> </ol> <p>Підтримка та відновлення функції серцево-судинної системи:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Терапія синдрому серцево-судинної недостатності</li> <li>2. Терапія порушень скорочувальної здатності міокарда</li> <li>2. Терапія надшлуночкової тахікардії</li> <li>3. Терапія шлуночкової тахікардії</li> <li>4. Терапія шлуночкової екстрасистолії</li> <li>5. Терапія шлуночкової аритмії</li> <li>6. Терапія брадикардії</li> <li>7. Терапія гіпертензії</li> <li>8. Терапія гіпотонії</li> <li>9. Терапія синдрому злоякісної артеріальної гіпертонії</li> </ol> <p>Підтримка і відновлення функції ЦНС:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Терапія синдрому токсичної енцефалопатії</li> <li>2. Терапія епістатусу і некупирующей судом</li> <li>3. Терапія токсин-індукованої (лікарської) торсіонної дистонії</li> <li>4. Терапія токсин-індукованої (лікарської) акатизии</li> <li>5. Терапія токсин-індукованого (лікарського) приапізму</li> <li>6. Терапія токсин-індукованої (лікарської) дискінезії</li> <li>7. Терапія токсин-індукованої (лікарської) дистонії</li> <li>8. Терапія токсин-індукованої (лікарської) хореї</li> <li>9. Терапія серотонінового синдрому</li> <li>10. Терапія синдрому набряку мозку</li> <li>11. Терапія синдрому відміни</li> </ol> <p>Синдром токсичної психопатії</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Терапія при хвилюванні і почутті тривоги</li> <li>2. Терапія при психозі та ажитації</li> <li>3. Терапія при виникненні важких спогадів</li> <li>4. Терапія при виникненні галюцинацій</li> <li>5. Терапія нейролептического злоякісного синдрому</li> </ol> <p>Токсична дія на кров</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Терапія синдрому коагулопатії</li> <li>2. Терапія синдрому метгемоглобінемії</li> </ol>

	3. Терапія синдрому гемолізу Інші токсикосиндроми при інтоксикації 1. Терапія синдрому рабдоміолізу 2. Терапія синдрому гострої алергічної реакції 3. Терапія синдрому анафілаксії 4. Терапія синдрому гострої печінкової недостатності, (гепатопротекторну терапія) 5. Терапія синдрому гострої ниркової недостатності 6. Терапія синдрому ексікозу і водно-електролітних порушень, 7. Терапія синдрому епідермального некролізу
Примечание	У кожній групі препаратів є специфічні особливості, характерні для кожної групи

**5. Матеріали щодо активації студентів під час проведення лекції (питання, задачі, проблемні ситуації тощо).**

*Питання:*

1. Назвіть основні методи детоксикації організму.
2. Назвіть основні заходи з припинення дії отрути на шляхах впровадження його в організм.
3. Які особливості використання контактних антидотів?
4. Які заходи проводять при важких отруєннях організму?
5. Як проводиться терапія порушення дихання?
6. Назвіть терапію синдромів порушення гемодинаміки.

**6. Загальне матеріальне та методичне забезпечення лекції:**

Лекційна аудиторія, мультимедійний проектор, мультимедійна презентація за темою лекції.

*Питання:*

1. Назвіть основні принципи детоксикації організму при отруєнні.
2. Які методи посилення природної детоксикації організму ви знаєте?
3. Що відносять до методів штучної детоксикації?
4. Який обсяг рідини для сифонної клізми застосовують для санації кишечника у підлітків та дорослих?
5. Які особливості застосування контактних антидотів під час промивання шлунка?
6. Чому введення рослинного масла в разі отруєння жиророзчинними отрутами категорично протипоказано?
7. Що неможливо видалити за допомогою зондового промивання шлунка?
8. Який алгоритм дій для відновлення прохідності дихальних шляхів?
9. Коли можлива специфічна (антидотна) терапія?
10. Назвіть та розкрийте сутність 4-х груп систематизованого переліку антидотів.
11. На чому в першу чергу заснована класифікація антидотів I групи?
12. Що таке «коергізм»?
13. Які протиотрути модифікують метаболізм ксенобіотиків?
14. Наведіть орієнтовану схему детоксикації організму при отруєнні.

**б). з теми наступної лекції (література, перелік основних питань, тестові завдання).**

1. Що таке серцеві глікзиди?

2. Назвіть класифікацію серцевих глікозидів.
3. Які симптоми виділяють при отруєннях серцевими глікозидами?
4. Розкрийте сутність гострого та хронічного отруєння серцевими глікозидами.
5. Наведіть механізм токсичної дії серцевих глікозидів.
6. Токсикокінетика серцевих глікозидів.
7. Які фактори впливають на токсикокінетику серцевих глікозидів?
8. Які лікарські препарати підвищують абсорбцію серцевих глікозидів?
9. Приведіть основну тактику при лікуванні отруєнь серцевими глікозидами.
10. Назвіть специфічні антидоти при лікуванні отруєнь СГ.
11. Як проводять лікування гострого отруєння СГ?
12. Які фактори підвищують токсичність СГ?
13. Які фактори знижують токсичність СГ?
14. Які лікарські засоби називають Антиаритмічними?
15. Приведіть класифікацію антиаритмічних засобів.
16. Який механізм токсичної дії дизопіраміду?
17. Як проводять лікування отруєть антиаритмічними засобами?
18. Які фактори підвищують токсичну дію антиаритмічних препаратів?
19. Які препарати відносять до антиангінальних?
20. Механізм токсичної дії антиангінальних препаратів.
21. Приведіть токсикокінетичні характеристики триметазидину.
22. Класифікація антигіпертензивних препаратів.
23. Приведіть механізм токсичної дії антигіпертензивних препаратів.  
Які фактори знижують токсичну дію антигіпертензивних препаратів?

## Лекція № 4: «Препарати, що впливають на серцево-судинну систему.

Токсикологічна характеристика» - 2 год

### 1. Актуальність теми. Обґрунтування теми.

З глибокої древності відома істина, що ліки не тільки лічать, але можуть і вбивати. Потенціально любий лікарський засіб володіє токсичністю та при неправильному використанні його, а особливо у людей з підвищеною чутливістю, може викликати побічну або токсичну дію. В Україні, контролюючим органом по запобіганню отруєнь є Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», в США - «Управління харчовими та лікарськими засобами». Тим не менше, кількість отруєнь лікарськими засобами в світі зростає і цьому спонукає багато різних причин, в т.ч. необхідність в прийманні великої кількості ліків, а також погано контрольований їх продаж та ін.

Перше місце середнього отруєння лікарськими засобами в процесі самолікування займають нейро- та психофармакологічні засоби: барбітурати, бензодіазепіни, трициклічні антидепресанти та інші. Крім того, існують небезпечні в токсикологічному плані лікарські засоби, які використовуються із суттєвим ризиком інтоксикації. Виправдане їх вживання - це угроза життя пацієнтів та відсутність інших лікарських засобів, усуваючи цю загрозу. До таких ліків відносяться, наприклад, протипухлинні препарати, антибіотики - аміноглікозиди, амфотерицин В, серцеві глікозиди та деякі інші.

Іноді токсичні наслідки застосування лікарських засобів можуть бути пов'язані з недостатнім вивченням його безпеки. Класичним прикладом є тератогенна дія талідоміда, не виявлене на доклінічному етапі його дослідження яке стало причиною великої кількості людських трагедій.

Лікарська токсикологія вивчає ефекти токсичних речовин, в т.ч. смертельні дози лікарських засобів та шляхи їх детоксикації. Таким чином, лікарська токсикологія - нова дисципліна, яка містить знання, які дозволяють проводити безпечну, ефективну та адекватну фармакотерапію.

### 2. Цілі лекції (мета):

- навчальні
  - Ознайомити зі основними цілями та задачами принципу токсичної дії препаратів що впливають на серцево-судинну систему – II рівень
  - Сформуванню уявлення про механізм дії препаратів що впливають на серцево-судинну систему.
- виховні Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань токсичної дії препаратів у практичній діяльності провізора.

### 3. План та організаційна структура лекції.

№	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. Обладнання лекції.	Розподіл часу
	2	3	4	5
I.	Підготовчий етап. Визначення навчальної мети. Забезпечення позитивної мотивації.			5 %
II.	Основний етап. Викладення лекційного матеріалу за планом: 1. Вступ. Предмет, цілі та задачі теми лекції 2. Визначення понять	I II III	Комбінована. Методичні розробки, мультимедійний проектор	90 %

	3. Значення токсичної дії ССС 4. Класифікація механізмів дії препаратів ССС	II		
III.	Заключний етап. Резюме лекції. Загальні висновки. Відповідь лектора на можливі запитання. Завдання для самопідготовки.		Список літератури, питання, завдання.	5 % 2 % 2 % 1 %

#### 4 Зміст заняття

#### Препарати, що впливають на серцево-судинну систему

#### Серцеві глікозиди

Серцеві глікозиди (СГ) є основними препаратами для корекції серцевої недостатності: вони підвищують працездатність міокарда, забезпечуючи економну, але ефективну роботу.

Однак прийом серцевих глікозидів у 25-30% хворих супроводжується серйозними ускладненнями, які можуть бути настільки небезпечними, що в ряді випадків стають причиною летального результату (приблизно у 2-10% хворих). Передозування серцевими глікозидами може бути випадковою або навмисною, при цьому основна причина ускладнень СГ - мала широта терапевтичної дії.

#### Класифікація

препарати наперстянки	препарати строфанта	Препарати конвалії, горицвіту *, морського лука ** і комбіновані ***
дигоксин дигитоксин кордігіт ланатозід	Строфантин К	коргликон адонізид * Кардіовален ** Мепросцілларін ***
Неглікозидні кардіотоніки: Амринон		

#### Діапазон доз

Препарати	терапевтичних	токсичних	летальних
Дигитоксин	0, 4-0,5 мг - доза насичення; 0,1-0,3 мг - доза підтримуюча; 0,04 мг / кг на добу - доза насичення (діти); 0,008 мг / кг на добу - доза підтримуюча (діти)	0,5 мг	3-10 мг
Дигоксин	0 4-0,5 мг - доза насичення; 0,1-0,3 мг - доза підтримуюча; 15-25 мкг / кг на добу (недоношені новонароджені); 20-30 мкг / кг на добу (у віці до 1 міс.); 30-50 мкг / кг на добу (1-24 міс.); 25-35 мкг / кг на добу (2-5 років); 15-30 мкг / кг на добу (5-10 років); 8-12 мкг / кг на добу (> 10 років)	2,0-4,0 нг / мл; 3 мг; 3-10 мг; 2-4 мг (діти)	> 10 мг > 4 мг (діти)
Амринон	5 мг / кг; 0,75 мг / кг, в / в; 3-4,5 мг / кг, в / в (стартова доза, новонароджені); 3-5 мкг / кг, в / в (підтримуюча доза, новонароджені); 3-4,5	450 мг на добу, per os	40 мг в / в протягом 3 год; 90-198

	мг / кг, в / в (стартова доза, немовлята); 5-10 мкг / кг, в / в (підтримуюча доза, діти); 1,5 мг / кг в / в (стартова доза, діти старшої вікової групи)		мкг / кг, в / в, протягом 31 год - 1,2 г (діти)
--	---	--	---

#### Токсикодинаміка

Симптоми, що виникають при отруєнні СГ, умовно ділять на кардіальні і внекардіальних.

До кардіальним симптомами отруєння (51-90%) відносяться порушення ритму серця, провідності і зниження скорочувальної здатності міокарда, що частіше проявляється брадикардією і екстрасистолією. Дані симптоми є домінуючими і спостерігаються при прийомі надвисоких доз серцевих глікозидів.

При отруєнні помірно токсичними дозами СГ проявляються внекардіальних ознаки інтоксикації: слабкість, нудота, зміна відчуття кольору (фарби Ван Гога), диплопія, біль в животі, рідкий стілець і неприємні відчуття в області серця. При огляді потерпілих відзначають помірно вологу шкіру нормального забарвлення. При отруєнні середнього ступеня тяжкості спостерігається головний біль, дезорієнтації в просторі і часі, епізодичні галюцинаційні порушення, блювота, болі в животі, гіпергідроз, блідість шкірних покривів, брадикардія, АТ знижується до 90/40 мм рт. ст. При отруєнні тяжкого ступеня спостерігається прогресуюча брадиаритмія з шлуночкова екстрасистолія, обумовлена непрямым вагоміметическим дією, що призводить до раз-витую кардіогенного шоку, синдрому малого серцевого викиду, гіпотензії, порушення мозкового кровообігу.

При надходженні в організм токсичних доз СГ можуть спостерігатися ознаки гострого і хронічного отруєння.

Таблиця 1

Характеристика гострого і хронічного отруєння СГ

Параметри	Гострі отруєння	Хронічні отруєння
Наявність хвороб серцево-судинної системи	Пацієнти здорові, без захворювань серця в анамнезі	В анамнезі захворювання серця
симптоми інтоксикації	Нудота, блювота, діарея	Анорексія, блювання, нудота, головний біль, нездужання, слабкість, сонливість, парестезії, нев-рити, дезорієнтація, афазія, делірій, галюцинації, судоми, порушення зору (диплопія) і відчуття кольору, висипання на шкірі
показники ЕКГ	Надшлуночкова аритмія з блокадою серця, брадикардія	Всі види аритмій: найбільш типова - непароксізмальная вузлова тахікардія, передсердна тахікардія
Концентрація калію в крові	Нормальна або підвищена	Нормальна або знижена

Передозування амринона призводить до розвитку гіпотензії, шлуночкових аритмій, тромбоцитопенії, метаболічного ацидозу, зупинці серця, олігурії і смерті.

#### Механізм токсичної дії

Механізм токсичної дії СГ пов'язаний з сильним пригніченням активності мембранної  $Na^+ / K^+ -ATP$ -ази в серці, мозку та інших органах. Гальмуючи активність  $Na^+ / K^+ -$ насоса в серце, токсичні дози серцевих глікозидів порушують цим самим видалення з клітини  $Na^+$ , який потрапив в неї в процесі збудження, і повернення  $K^+$ , що вийшов з

клітки в момент реполяризації її мембрани. Розвивається гіпокалігістія як наслідок гиперальдостеронизма. Гіпокалігістія призводить до зниження поляризації клітинної мембрани (цьому сприяє і затримка  $\text{Na}^+$  + всередині клітини). Так як потенціал спокою виявляється нижче норми, то під час збудження амплітуда потенціалу дії знижена, в результаті чого порушується процес сполучення змін потенціалу дії мембрани з скороченням міофібрил. Гіпокалігістія негативно позначається на синтетичних процесах в міокарді: знижується утворення глікогену, АТФ, білка. Частина відсутніх іонів калію заміщається іонами водню, в результаті розвивається внутрішньоклітинний ацидоз. Всі ці явища ведуть до наростання слабкості скорочувальної здатності міокарда - гіпо-систолі. Токсичні дози СГ знижують енергетичні ресурси міокарда, що порушує видалення з кардіоміоцитів  $\text{Ca}^{2+}$  в період діастолі як через кальцієві канали в клітинній мембрані, так і шляхом депонування в клітці. В результаті розслаблення міофібрил виникає гіподіастолія. Надмірна концентрація вільного кальцію всередині клітини призводить до звільнення різних протеолітичних ферментів з лізосом, викликають структурні пошкодження клітин і виникнення вогнищ некрозу, що є однією з причин гіпосистолії.

Проникаючи в мозок, СГ взаємодіють з  $\text{Na}^+$  /  $\text{K}^+$  -АТФ-азой на поверхні нейронів і закінчень їх аксонів і тим самим змінюють активність нейромедіаторів і умови функціонування нейронів, що призводить до нервово-психічним, кардіальним, диспепсичним і зоровим порушень. Серцеві глікозиди підвищують активність парасимпатичної системи в результаті більшого звільнення ацетилхоліну з закінчень холінергічних нервів в серце і посилення рефлексу з баро-і хеморецепторів. Це призводить до різкої брадикардії, порушення провідності, атріовентрикулярним блокадам різного ступеня і зупинці серця. Введення великих доз СГ значно збільшує активність симпатичних нервових волокон почасти через підвищення в вегетативних симпатичних гангліях активності ацетилхоліну, стимулює прегангліонарних адренергіческие нейрони.

Токсичні концентрації СГ, інтенсивно пригнічуючи  $\text{Na}^+$  /  $\text{K}^+$  -АТФ-азу, знижують утворення енергії, необхідної для збереження медіатора у везикулах. В результаті відбувається звільнення норадреналіну і порушення повернення катехоламінів в пресинаптичні мембрани.

Підвищений звільнення катехоламінів підсилює вплив токсичних доз СГ на спонтанну деполаризацію, сприяючи її виникнення в провідній системі серця, що призводить до фібриляції шлуночків, а також катехоламіни викликають порушення кровообігу.

Амринон вибірково пригнічує фосфодіестеразу III, що в токсичних дозах призводить до підвищення концентрації циклічного АМФ в міокарді і інтоксикації.

#### Токсикокінетика

Токсикокінетика СГ залежить від інтенсивності поляризації їх молекул, що визначає розчинність в воді і ліпідах. Чим менше поляризація, тим краще молекула розчиняється в ліпідах. Всмокування жиророзчинних СГ з шлунково-кишкового тракту відбувається досить повно (на 60-100%) і порівняно швидко (максимальна концентрація в плазмі крові виникає через 45-60 хвилин). Елімінація жиророзчинних СГ здійснюється печінкою, а водорозчинних - нирками. Строфантин не береться біотрансформації в печінці, а разом з жовчю виводиться в кишечник, виділяючись з фекаліями. З огляду на високий обсяг розподілу дигоксину і інтенсивне зв'язування дигитоксина з білками крові, ні форсування діурезу, ні гемодіаліз, ні гемосорбція не прискорює їх виведення з організму. Період напіввиведення дигитоксина в середньому дорівнює 6 дням, дигоксину - 35 год, строфантину - 20 год.

Елімінація амринона здійснюється глюкуронізуванням. Протягом перших 24-х годин від 10 до 40% дози амринона виводиться в незміненому вигляді. Середній період напіввиведення препарату становить 5,8 год, у немовлят знижується з 12,7 до 14,6 год. Кліренс амринона становить в середньому 2,93 мл / хв / кг, а об'єм розподілу - 1,7 л / кг.

#### Фактори, що впливають на Токсикокінетику

Всмокування препаратів залежить від порушення всмокування в кишечнику, застою

в системі портальної вени і застійного гастриту. До зниження абсорбції призводить одночасний прийом їжі, антацидних препаратів, синдром мальабсорбції, зниження моторики шлунково-кишкового тракту.

Розподіл: обсяг розподілу знижується при захворюванні нирок, гіпотиреозі, при терапії хінідином, а також в осіб похилого віку. Ці фактори призводять до надмірно високих концентрацій СГ в крові.

Знижують абсорбцію СГ: активоване вугілля, антациди, холестирамін, колестипол, циклофосфамід, доксорубіцин, метоклопрамід, неоміцин, сульфасалазин.

Підвищують абсорбцію СГ: антибіотики, антихолінергічні засоби.

Інгібують зв'язування СГ сироватковими білками: клофібрат, фенобарбітал, фенілбутазон, празозин, сульфаніламід, толбутамід, варфарин.

Підсилюють печінковий метаболізм СГ: фенобарбітал, фенілбутазон, фенітоїн, рифампіцин.

Підсилюють ниркову екскрецію СГ: гидралазин, леводопа, нітропрусид.

Інгібують ниркову екскрецію СГ: хінідин, спіронолактон, триамтерен, триметоприм, верапаміл.

Підвищують концентрацію СГ в крові: аміодарон, ацетилсаліцилова кислота, дилтіазем, ібупрофен, індометацин, ніфедипін, нікардипін, пропафенон.

Таблиця 2

Тактика лікування отруєння серцевими глікозидами

симптоми	фармакотерапія
Синусова брадикардія, атріовентрикулярна блокада II і III ступеня	Розчин атропіну сульфату (0,5 мг в / в), при необхідності повторно вводити через 10-15 хвилин
Ектопічні шлуночкові аритмії	Препарати калію (калію хлорид, цитрат калію, адипінат калію) 2-4 г / добу всередину, розчин калієвої солі по 40 ммоль протягом 2-4 ч в / в до 2 разів на день, під контролем ЕКГ
екстрасистолія	Антиаритмічні препарати: лідокаїн, ксилокаїн (на початку 50-100 мг в / в, повільно, потім інфузія (1-2 мг / хв)
Суправентрикулярна тахіаритмія з атривентрикулярної блокадою, бігеминії і шлуночкові аритмії	Фенітоїн (50-100 мл в / в, повільно, дозу збільшують до 1 г / добу, всередину підтримуючу дозу 0,3-0,6 г / добу)
шлуночкові аритмії	Лідокаїн, фенітоїн
Блювота, збудження	Хлорпромазин, ондансетрон, метоклопрамід
гіпокаліємія	р-р KCl 10-15 мл 7,5%; р-р MgSO4 5-10 мл 25%; р-р аспаркама 10 мл / год або 20 мл панангіна

Специфічні антидоти: Унітіол (Дімавал, DPMS) - вводять в / м з розрахунку 1 мл 5% розчину на 10 кг маси хворого або в / в, в / м, п / к, інгаляційно в дозі: 0,3 мл / кг; 0,05 г на 10 кг маси. Для промивання шлунка використовують 15 мл унітіолу на 200 мл води. Унітіол - донатор SH-груп, за рахунок їх пов'язує серцеві глікозиди, прискорюючи їх виведення нирками.

Натрію цитрат вводять через рот у вигляді 2% розчину по 20-50 мл. Трилон Б призначають в / в крапельно в дозі 70 мкг / кг в 5% розчині глюкози. Трилон Б і натрію цитрат пов'язують кальцій і знижують його вміст у крові і міокарді.

Антидотів для лікування отруєнь Амрион не має. Основним засобом лікування є підтримуюча терапія: штучна вентиляція легень, оксигенотерапія, контроль водно-сольового балансу, електролітного балансу (особливо калію), моніторинг електрокардіограм, центрального венозного тиску, функції печінки і нирок, контроль

аналізу крові.

### Лікування гострих отруень

Види медичної допомоги	Заходи медичної допомоги
Антидотна терапія	<p>1. Дигоксин-специфічні антитіла (FAB-фрагменти, Дігібайнд): показання:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• прояви високої токсичності: шлуночкові аритмії, прогресивні брадиаритмії, 2 або 3 ступінь блокади при відсутності реакції на атропін, стійка гіпотензія;</li><li>• гіперкаліємія (понад 5,0 мг-екв / л) при гострому передозуванні;</li><li>• високий ризик зупинки серця: вживання &gt; 10 мг у дорослих, &gt; 4 мг у дитини, прогресивне збільшення калію;</li><li>• резистентність до звичайної терапії;</li><li>• концентрація Дигоксину в сироватці крові &gt; 10 нг / мл, через 6 годин після передозування навіть у безсимптомних хворих.</li></ul> <p>дозування:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 380 мг (10 флаконів по 38 мг), в / в;</li><li>• 76 мг дігоксин-специфічних антитіл нейтралізують приблизно 1 мг дигоксину або дигітоксин;</li><li>• 1 мг дігоксин-специфічних антитіл пов'язує близько 12,5 мкг дигоксину.</li></ul> <p>2. Лідокаїн:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• в дозі 1 мг / кг протягом 5 хв. (Повторне введення 0.5 мг / кг); максимальна доза - 3 мг / кг;</li><li>• в дозі 80-120 мг, в / в, повільно; потім кожні 5 хв з розрахунку 40-60 мг, до купірування аритмії, але не більше 3 мг / кг;</li><li>• в дозі: у дорослих - 1-15 мг / кг, в / в, повільно. При відсутності ефекту вводять додатково болюс 05-075 мг / кг в інтервалі 5-10 хв., Максимальна доза 3 мг / кг (болюсне введення рекомендується при асистолії). При відновленні кровообігу починають вливання препарату зі швидкістю 1-4 мг на хв. Якщо аритмії рецидивують, під час повторного болюса в дозі 0,5 мг / кг збільшують швидкість введення (максимальна швидкість введення лікарського засобу становить 4 мг / хв);</li><li>• в дозі: у дітей - 1 мг / кг, в / в повільно, зі швидкістю 20-50 мкг / кг / хв.</li></ul> <p>3. Атропіну сульфат:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• в / в, в дозі у дорослих 0,04 мг / кг (0,5-1 мг), повторюють кожні п'ять хвилин, якщо брадикардія зберігається. Дози менше 0,5 мг можуть привести до парадоксальної брадикардії у дорослих;</li><li>• в / в в дозі у дітей 0,02 мг / кг (макс. - 0,5 мг; у підлітків - 1 мг; хв. - 0,1 мг). Дози менше 0,1 мг можуть привести до парадоксальної брадикардії у дітей.</li></ul>

	<p>4. Фенітоїн:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фенітоїн: стартова доза у дорослих і дітей - 15 мг / кг (макс. До 1 г), в / в, не перевищуючи темп введення 0,5 мг / кг / хв.</li> <li>• Фенітоїн: підтримуюча доза у дорослих - 2 мг / кг, в / в, кожні 12 год (для утримання терапевтичних концентрацій в плазмі крові на рівні 10-20 мкг / мл).</li> <li>• Фенітоїн: підтримуюча доза у дітей - 2 мг / кг, в / в, кожні 8 год (для утримання терапевтичних концентрацій в плазмі крові на рівні 10-20 мкг / мл).</li> </ul> <p>5. Магнію сульфат:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Магнію сульфат (у дорослих) в дозі 1-2 г (8-16 мекв) в 50-100 мл води для ін'єкцій, в / в протягом більше 5 хв .; при наявності показань повторне введення в дозі 0,5-1 г (4-8 мекв) протягом 1 год.</li> <li>• Магнію сульфат (у дорослих) в дозі 25-50 мг / кг (розвести в розчині до досягнення концентрації 10 мг / мл), в / в протягом більше 5-15 хв.</li> </ul> <p>6. Амідарон:</p> <p>Амідарон (використовується у пацієнтів зі стійкістю аритмії до лідокаїну, фенітоїну і кардіоверсії) у дорослих в стартовій дозі 150 мг в / в протягом 15 хв .; підтримуюча доза - 1 мг / хв протягом перших 6 год, потім по 0,5 мг / хв протягом наступних 18 год.</p>
Заходи з видалення отрути з шлунково-кишкового тракту	<p>Санація шлунка і кишечника: см. «Антипсихотические кошты»</p> <p>Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання (варіанти вибору): см. «Опіїдні анльгетіков»</p>
Заходи з видалення отрути, який всмоктався в кров'яне русло	<p>Консервативні методи детоксикації:</p> <p>Екстракорпоральних методів детоксикації:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гемосорбція з використанням іонно-обмінних смол (холестираміну, колестипола);</li> <li>• гемодіаліз (при гіперкаліємії).</li> </ul> <p>Запобігання інтестіно-гепатической рециркуляції отрути:</p> <p>Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання.</p>
Заходи синдромальної, ситуаційної, симптоматичної та коректує терапії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• терапія синдрому токсичної енцефалопатії</li> <li>• терапія синдрому ексикозу і водно-електролітних порушень</li> <li>• терапія синдрому токсичного психопатії</li> <li>• терапія синдрому серцево-судинної недостатності</li> </ul>

#### **Фактори, що підвищують токсичність**

Порушення серцевого ритму найбільш легко виявляється в умовах гіперкальціємії і гіпомагніємії, ацидозу, гіпоксії, ішемії або запалення міокарда. Ризик розвитку серйозних порушень збільшується при гіпокаліємії, викликаній діуретиками, глюкокортикоїдами, проносними препаратами. Ризик глікозидної інтоксикації зростає у пацієнтів із захворюваннями нирок зі зниженими кліренсом креатиніну. Колиндяни може посилювати порушення ритму серця атріовентрикулярної провідності під впливом препаратів

наперстянки.

Неприпустимо поєднувати серцеві глікозиди з  $\beta$ -адреноблокаторами, антиаритмічними засобами, симпатолітиками, барбітуратами, з іншими серцевими глікозидами, місцевими анестетиками, атропіну сульфатом, бендазол, папаверину гідрохлоридом, платифилліна Гідротартрат, лобеліна гідрохлоридом, хлорпромазином, препаратами кальцію, заліза, адреномиметиками, фуросемідом, спіронолактоном, антагоністами  $\text{Ca}^{2+}$ , амфотерицином В, тому що відбувається утворення осаду і інактивація глікозиду. Ризик дигіталісної інтоксикації зростає при поєднанні серцевих глікозидів з бутаїдом, індометацином, аміодароном, ітраконазолом, пропafenоном, хінідином, хініном, хлорохіном, тетрацикліном, глюкокортикоїдами, проносними засобами, еритроміцином. Поєднання анаприліна і серцевих глікозидів призводить до посилення негативного інотропного дії препаратів обох груп.

Алкоголь підсилює кардіотоксичність серцевих глікозидів. Хінідин витісняє дігосин з місць його зв'язування в міокарді, і рівень дігосину в крові зростає. Може швидко настати дигіталісна інтоксикація. Виведення дігосину знижує спіронолактон, кордарон, верапаміл, ніфедипін. Дигітоксин має велику спорідненість до білка, витісняючи із зв'язку з ним будь-які ліки, і може посилити токсичний ефект, різко збільшивши його вміст у крові у вільному вигляді.

Строфантин К несумісний з міорелаксантами. Внутрішньом'язове введення дігосину, Ланатозід, строфантину К болісно, можливий розвиток некрозів; не створює стабільної концентрації в крові, а ланатозид, в порівнянні з строфантином К, викликає більш сильну брадикардію. Концентрація в плазмі крові дігосину, дігітоксин, Ланатозід також підвищується при одночасному прийомі з спіронолактоном, еритему-роміціном. У разі гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії препарати наперстянки, підвищуючи скоротність лівого шлуночка, погіршують стан хворого.

#### **Фактори, що знижують токсичність**

Лікування СГ необхідно проводити під строгим контролем лікаря.

При спільному застосуванні серцевих глікозидів з діуретиками-салуретиками, глюкокортикостероїдами, препаратами літію, амфотерицином Б, проносними, інсулінами, адреналіном можливе посилення їх токсичної дії внаслідок гіпокаліємії, що вимагає одночасного застосування препаратів калію, контролю електролітного складу крові. Ризик інтоксикації зменшується при використанні дієти, багаті солями калію (курага, фруктові соки). Для профілактики інтоксикації серцевими глікозидами застосовуються: препарати калію (панангін, аспаркам, калію хлорид), поляризаційних суміш, фенітоїн, унітіол, ЕДТА, цит-рат натрію, атропіну сульфат, рибоксин. Слід уникати одночасного застосування препаратів, які пригнічують обмін і виведення СГ з орга-нізму, подовжують інтервал Q-T і викликають гіпокаліємію, гіпомагніємію, гіпер-кальціємію.

Строфантин К необхідно вводити повільно (протягом 5-6 хв), оскільки швидке введення може викликати кардіогенний шок. Вводити 1 раз, зрідка 2 рази в день. Амринон застосовується тільки для короткочасної терапії гострої і застійної серцевої недостатності. Для СГ характерна ентерогепатична циркуляція.

Дигосин здатний повільно накопичуватися в організмі, особливо у літніх людей з порушенням функції печінки і нирок. До групи ризику входять також пацієнти з важкою патологією серця: ішемія міокарда (свіжий ІМ), легеневе серце, міокардит, а також страждають на гіпотиреоз. До підвищеної кардіочувствительності призводять також електролітні порушення: гіпокаліємія, гіпомагніємія, часто розвиваються на тлі застосування діуретиків, гіперкальціємія - при одночасному застосуванні СГ з препаратами кальцію, сульфаніламідними препаратами. Токсичність СГ зростає в результаті взаємодії з симпатомиметическими і симпатолітического засобами (резерпін), суксаметонієм.

Комбіноване застосування доксорубіцину і серцевих глікозидів знижує ризик розвитку токсичної кардіоміопатії у хворих з новоутвореннями. Одночасне застосування амринона з дізопірамідом призводить до індукування гіпотензії.

## АНТИАРИТМІЧНІ ПРЕПАРАТИ

Антиаритмічні засоби - це ліки, що застосовуються для усунення або попередження порушень ритму серцевих скорочень.

### Класифікація

усувають тахіаритмию				усувають брадиаритмію	
мембраностабілізуючі	β-адрено-блокатори	подовжують реполяризацію	блокатори Ca <sup>2+</sup> -каналів, препарати калію + *	M-холіно-блокатори	β-адрено-міметики
хінідин прокаїнамід Праймалін Морацизин г / г дизопірамід лідокан фенітоїн пропафенон етацизин	пропранолол метопролол соталол ацебутолол надолол	Амиодарон	Верапамілу г \ x Калію і магнію Аспара-ІНАТ *	Атропіна сульфат	Ізопреналін Добутамін

β- адреноміметики, β-адреноблокатори, M-холіноблокатори див. тему «Препарати медіаторного дії», антагоністи Ca + -каналів - «Гіпотензивні лікарські засоби».

#### діапазон доз

Препарати	терапевтичних	токсичних	летальних
хінідин	> 1,0-8,0	40-50 мг/мл	5,0 (діти)
дизопірамід		3,6-16 мкг/мл	49 мкг/мл
Морацизин г \ x	16 мг/кг/день	> 16мг/кг/день	600-900 мг/день
Праймалін	150-400 мг	850-2500 мг	100-500 мг/кг; >2500 мг 53 мг/кг (діти)
лідокан			6-53 мкг/мл
пропафенон		4180-9123 нг/мл; 12 мкг/мл 1,83 мг/л (діти)	6-9 г
прокаїнамід	7,0-19,0 42 мкг/мл	>7,0-19,0	10-42 мкг/мл

### ХІНІДИН

#### Токсикодинаміка

Хінідин - високотоксичний препарат. Цінконізм - інтоксикація препаратами алкалоїдів *Sinchona* (хінідином).

При отруєнні хінідином спостерігаються токсичні реакції з боку серцево-судинної системи: АВ-блокада, блокада ніжки пучка Гіса, асистолія, придушення скоротливості міокарда, зниження системного судинного опору і пригнічення міокарда, підвищення діастолічного тиску, подовження інтервалу QT, набряк легенів.

Гепато- і гастротоксичність: холестатичний гепатит, болі в животі, діарея. Алергічні реакції: лікарська лихоманка, ВКВ, бронхіальна астма, анафілаксія. Гематотоксичність: тромбоцитопенія, гемолітична анемія, гіпопротромбінемія. Важкий цінконізм супроводжується комою, судомами, зупинкою серця і дихання.

При отруєнні хінідином можуть спостерігатися гостре і хронічне отруєння.

гострі отруєння	хронічні отруєння
Головний біль, лихоманка, мідріаз, зміна поля та гостроти зору, шум у вухах, втрата слуху, органічні ураження головного мозку (погіршення пам'яті, делірій), нудота, блювота, висип, гіперемія шкіри з приливами	ураження головного мозку

Хінінового амбліопія проявляється порушенням зору: втратою зору (повна і раптова), сильно розширені і Нереагуючі зіниці (основна ознака інтоксикації хінідином).

Механізм токсичної дії

Порушення зору - результат холіноблокуючого дії хінідином. Артеріальна гіпотензія - результат бетта-адреноблокуючою активності (пригнічення міокарда та зниження судинного тону). При передозуванні хінідином розвивається тромбоцитопенія, яка є наслідком стимуляції антитілоутворення і супроводжується лізисом тромбоцитів.

Токсікокінетика

Після перорального застосування біодоступність хінідину складає 70-80%. Обсяг розподілу - 2,7-3,0 л / кг при короткій початковій фазі розподілу тиску (6-12 хв).

Застійна серцева недостатність знижує об'єм розподілу на 1/3, а хронічні захворювання печінки збільшують його на 30%. Хінідин активно зв'язується на 90% з  $\alpha$ 1-кислотним глікопротеїном. При хронічних захворюваннях печінки частка незв'язаного хінідину зростає внаслідок зниження зв'язуючої активності білка.

Період напіврозпаду препарату становить близько 7 год після в / в застосування і збільшується при хронічних захворюваннях печінки. Печінкова біотрансформація за допомогою гідроксилування становить 60-80% Через нирки виводиться 20-40% препарату. Застійна серцева недостатність знижує кліренс наполовину в порівнянні з кліренсом при рН сечі 6-7.

Лікування гострих отруєнь

Види медичної допомоги	Заходи медичної допомоги
Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає
Заходи з видалення отрути з шлунково-кишкового тракту	Санація шлунка і кишечника: см. «Антипсихотические кошти» Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання (варіанти вибору): см. «Опіїдні анальгетики»
Заходи з видалення отрути, який всмоктався в кров'яне русло	Консервативні методи детоксикації: Парентеральна або ентеральна водне навантаження: • парентеральна водне навантаження зі швидкістю інфузії 15-20 мл / кг / год протягом перших 6 год лікування, на тлі форсування діурезу; або • ентеральна зондова водне навантаження зі швидкістю введення 10-15 мл / кг за годину, протягом перших 6 год лікування, на тлі форсування діурезу; • після перших 6 годин лікування обсяг водного навантаження і швидкість введення розчинів визначають індивідуально. • Стимуляція діурезу:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• осмотичні діуретики (сечовина, манітол) - використовувати тільки під контролем рівня осмолярності плазми крові;</li> <li>• салуретики (фуросемід).</li> </ul> <p>Алкалізація сечі (до досягнення і утримання рН сечі в межах 8,0).</p> <p>Екстракорпоральних методів детоксикації:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гемодіаліз.</li> </ul> <p>Запобігання інтестіно-гепатической рециркуляції отрути:</p> <p>Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання.</p>
Заходи синдромальної, ситуаційної, симптоматичної та коректує терапії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Терапія синдрому токсичної енцефалопатії</li> <li>• терапія синдрому респіраторних порушень</li> <li>• терапія синдрому ексікозу і водно-електролітних порушень</li> <li>• терапія синдрому токсичного психопатії</li> <li>• терапія синдрому серцево-судинної недостатності</li> </ul>
Примітки	При застосуванні хінідину можливий розвиток ідіосинкразії, тому необхідно визначати чутливість до нього. Перед його застосуванням треба зробити корекцію симптомів серцевої недостатності і гіпокаліємії.

#### Фактори, що підвищують інтоксикацію

Хінідин не призначають при інтоксикації СГ. Якщо хінідин призначити хворому із застійною серцевою недостатністю, що приймає дигоксин, можуть швидко настати явища дигіталісної інтоксикації. Хінідин володіє адитивну дію з холінолітиками і збільшує рівень в крові дигоксину при комбінованому застосуванні. Хінідин витісняє дігосин з місць його зв'язування в міокарді, в результаті цього виникає пряма загроза небажаного дії дигоксину. При одночасному призначенні дозу дигоксину необхідно зменшити в 1,5-2 рази. Елімінація хінідину цих препаратів сповільнюється при гіпоальбумінемії, гепатиті, при нирковій та серцевої недостатності, при спільному застосуванні з Метиндол. Хінідин посилює дію варфарину та міорелаксантів, гіпотензивних засобів.

Хінідин (10% розчин) має властивості слабкої кислоти і несумісний з лужними розчинами. Мерехтіння і тріпотіння передсердь сприяє аритмогенної дії хінідину. Небажано поєднувати хінідин з клонідином і резерпіном, тому що можливий розвиток вираженої брадикардії, а при спільному застосуванні з міорелаксантами - пригнічення дихання. Хінідин і морацизин слід обережно поєднувати з іншими антиаритмічними препаратами.

Спільне призначення хінідину і пропранололу підсилює негативну інотропну дію обох препаратів. При застосуванні хінідину на тлі пропранололу зростає ймовірність хінідинових інтоксикації. Застосування хінідину і антикоагулянтів (феніндіон, аценокумарол) небезпечно розвитком кровотеч. Діуретики, особливо що спричиняють гіпокаліємію, рифампіцин, фенобарбітал, фенітоїн, флуконазол, кетоконазол підвищують токсичність хінідину. Кальцій і магнійсодержащие антациди, натрію цитрат, натрію гідрокарбонат підвищують кардіотоксичність хінідину. Ліки, що індукують ферменти печінки, можуть значно скорочувати період напіввиведення хінідину.

#### Фактори, що знижують інтоксикацію

Застосування хінідину в / в при дотриманні методики введення не створює додаткового ризику гіпотензивних реакцій. Необхідний контроль величини інтервалу Q-T і профілактика «хінідинових шоку»: реєстрація електрокардіограми перед кожним прийомом, одночасне призначення ефедрину по 0,0125 г на кожні 0,2 г хінідину. Для

зменшення подразнюючої дії хінідин треба приймати з антацидними препаратами. Для профілактики тромбоемболічних ускладнень хінідину одночасно треба призначати антикоагулянти.

## АМІОДАРОН

### Токсикодинаміка

Основними симптомами гострого передозування аміодарону є синусова брадикардія, пароксизмальна шлуночкова тахікардія, пароксизмальна тахікардія "torsade de pointes", аж до зупинки серця, порушення кровообігу і функції печінки, зниження артеріального тиску, тремор, зміна процесів метаболізму, гіпо- та гіпертиреоз, гіперсенситивний ангиїт.

### Механізм токсичної дії

Токсичність аміодарону пов'язана з утворенням діметіламіодарона, який володіє цитотоксическим і імунотоксична ефектами. Аміодарон також може провокувати тремор за рахунок пролонгації реполяризації, блокади калієвих, натрієвих та кальцієвих каналів. Зміна процесів метаболізму. Аміодарон має структурну схожість з гормоном щитовидної залози, тому порушення її функції можуть протікати по типу гіпо-та гіпертиреозу. Механізм тиреотоксикозу полягає в придушенні активності ферменту 5-монодезйодази, внаслідок чого відбувається порушення периферичного перетворення Т4 в Т3.

Внаслідок утворення антитіл до аміодарону розвиваються Гіперсіл-сітвний ангиїт (алергічний васкуліт), епідидиміт, тромбоцитопенія, неврологічні реакції.

### Лікування гострих отруєнь

При отруєнні аміодароном необхідно проводити симптоматичне лікування: промивання шлунка, призначення холестираміну, при брадикардії - β-адреноміметики або установка кардіостимулятора, при тахікардії типу "пірует" - призначення в / в солей магнію, кардіостимуляція.

Види медичної допомоги	Заходи медичної допомоги
Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає
Заходи з видалення отрути з шлунково-кишкового тракту	Санація шлунка і кишечника: см. «Антипсихотические кошти» Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання (варіанти вибору): см. «Опіодні анальгетики»
Заходи з видалення отрути, який всмоктався в кров'яне русло	Консервативні методи детоксикації: см. «Опіодні анальгетики» Запобігання інтестіно-гепатической рециркуляції отрути: Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання.
Заходи синдромальної, ситуаційної, симптоматичної та коректує терапії	<ul style="list-style-type: none"><li>• терапія синдрому токсичної енцефалопатії</li><li>• терапія синдрому гострої печінкової недостатності</li><li>• терапія синдрому ексікозу і водно-електролітних порушень</li></ul> терапія синдрому серцево-судинної недостатності (брадикардія, шлуночкова тахікардія, гіпотензія, зупинка серця)
Примітки	Перед застосуванням треба провести корекцію електролітних порушень.

### Фактори, що підвищують і знижують токсичність

Аміодарон в / в вводять повільно через небезпеку виникнення тяжкої гіпотензії. Не

можна препарат застосовувати у хворих з тяжкою дихальною недостатністю, з обережністю - у хворих із серцевою недостатністю; уникати впливу сонячного світла. При тривалому застосуванні - регулярний контроль функцій щитовидної залози, зору і легких.

### АНТИАНГІНАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ

Антиангінальні препарати - лікарські засоби, які знижують потребу міокарда в кисні, підвищують його надходження, оптимізують енергетичний обмін в клітинах міокарда.

#### Класифікація

Вазодилататори: органічні нітрати і похідні сиднонимінов *	Блокатори повільних кальцієвих каналів: фенілалкіламіну **, бензотіазепіну ***, дигідропіридини		Різні препарати
глицерил тринитрат ізосорбід динитрат ізосорбід мононитрат пентаерітріта тетранітрат Молсидомін *	ніфедипін * амлодипін * ісрадіпін * нікардипін * верапаміл ** Галлопаміл ** дилтіазем ***		Аміодарон
Зменшують потребу міокарда в кисні - бетта-адреноблокатори		Збільшують надходження кисню до міокарда	Поліпшують метаболізм міокарда
селективні і з внутрішньої симпатоміметической активністю *	неселективні і з внутрішньої активністю *		
атенолол метопролол талінолол ацебутолол *	пропранолол окспренолол піндолол *	Карбокромен дипіридамом	триметазидин інозин

#### Діапазон доз

Препарати	терапевтичних	Токсичних, летальних*
глицерил тринитрат	Букального форма - 1 мг Капсульна форма - 2,5-9 мг Таблетки 0,15-0,6 мг (разова доза) Парентеральная форма - 5 мкг / хв., Зі збільшенням дози до 20 мкг / хв .; 1 мкг / кг / хв., Зі збільшенням дози на 1 мкг / кг / хв., Кожні 20-60 хв, до макс. дози 10 мкг / кг / хв. (Діти).	2 г
пентаерітріта тетранітрат	160 мг	> 160 мг
ізосорбід мононитрат	120 мг	> 120

іzosopбiд динитрат	180 мг	> 180 1100мг/кг*
Молсидомiн	2-4 мг (3р / сут.)	300 нг/мл (в плазме кровi) > 300 нг/мл*
Карбокромен	225-600 мг	> 600 мг
дипiридамол	75-100 мг	> 200 мг
триметазидин	40-60 мг	> 60 мг
iнозин	600-800 мг - 2,4 г / сут.	> 2,4 г/доба.
амiодарон	400-1200мг	> 1200 мг
Карбокромен	225-600 мг / сут.	> 600 мг
нiфедипiн	30-120 мг / сут.	> 180мг/добу.; в/в 30мг
амлодипiн	5-10 мкг / сут.	> 10 мкг/добу
iсрадипiн	20мг / сут.	> 20 мг/добу.
нiкардипiн	120 мг / сут.	> 120 мг/добу.
верапамiл	480 мг / сут.	> 480 г/добу.
Галопамiл	200мг / сут.	> 200 мг/добу.
дилтіазем	360 мг / сут .; 300 мг (в / в)	> 360 мг/добу.; 300 мг (в/в)

### Токсикодинаміка

При передозуванні усіма антиангінальними препаратами набувається нудота, блювота, слабкість стомлюваність.

При передозуванні органічними нітратами, молсидоміном, дипіридамолом, карбокроменом спостерігаються головний біль, запаморочення. Триметазидин, гліцеролтринітратом викликають почервоніння шкіри, переважно особи, верхньої половини тулуба. При передозуванні органічними нітратами, карбокроменом, триметазидин відбувається різке зниження артеріального тиску (ортостатичнагіпотензія) аж до колапсу (нижче 90 мм рт. Ст.). Інтوکсикація нітратами призводить до розвитку рефлексаторной тахікардії та метгемоглобінемії. При інтоксикації органічними нітратами спостерігається уповільнений, неправильний пульс, холодна і синюшна шкіра, клонічні судоми, різке уповільнення дихання, смерть настає на тлі розвитку коми (через 4-7 год) і паралічу дихальних центрів. Інтوکсикація дипіридамолом призводить до розвитку сонливості, загальмованості, а карбокроменом - до розвитку брадикардії.

Передозування триметазидин може призводити до розвитку екстра-пірамідних симптомів (тремор, ригідність, акінезія, порушення стійкості).

Механізм токсичної дії

Головний біль при передозуванні органічними нітратами виникає у відповідь на роздратування структур, що володіють больовий чуттєвістю: артерій, вен, мозкових оболонок, краніальних корінців і нервів, внутрішньомозкових симпатичних сплетінь, внаслідок збільшення або зниження ВЧД, розтягування, набряку, запалення і подразнення мозкових оболонок, а також в результаті превалювання припливу крові до мозку над її відтоком, що веде до збільшення кровонаповнення судин мозку. Маніфестація метгемоглобінемії при застосуванні гліцеріла тринітрату - результат недостатності метгемоглобінредуктази.

Ортостатичнагіпотензія, викликана застосуванням нітровоазоділататорами, виникає в результаті вазодилатації, викликаній вивільненням NO, який активує гуанілатциклазу і тим самим збільшує вміст цГМФ, що призводить до гальмування надходження кальцію в клітку і посилюється вихід його з клітки. Рефлекторна тахікардія, викликана органічними нітратами - наслідок барорефлекторного механізму. За рахунок вираженої вазодилатації

можливо посилення ішемії і розвиток стенокардії. Брадикардія, викликана передозуванням карбокроменом, - результат зменшення входу кальцію в пейсмейкерного клітини проводить системи серця і ослаблення симпатичних впливів.

Дипіридамомол інгібує транспорт аденозину і акумуляцію його в плазмі (що веде до розширення коронарних судин), а також пригнічує циклічний АМФ і фосфодіестеразу і стимулює синтез простагліцину (простагландину I<sub>2</sub>).

#### Токсикокінетика

Гліцерілтринітрат добре адсорбується після перорального застосування, але він проходить екстенсивний майже 100% пресистемний метаболізм. Після прийому таблеток пролонгованої дії в плазмі крові не визначається незмінний гліцерілтринітрат, а тільки його основні метаболіти - 1,2-дінітрогліцерин і 1,3 дінітрогліцерин. Кінетика даного препарату є дуже варіабельною - результат швидкого і великого пресистемного кліренсу, великого обсягу розподілу (3,3-1,2 л / кг маси тіла) і нестійких в стабільному стані концентрацій метаболітів в плазмі крові. Період напіввиведення первинного компонента в сироватці крові становить 2-33 хв, а двох метаболітів - 1-1,5 год. 60% гліцеріла тринітрату зв'язуються з білками сироватки крові. Гліцерілтринітрат метаболізується в основному в печінці шляхом дедуктивного гідролізу, в меншій мірі - в сироватці крові за допомогою спонтанного гідролізу і неорганічного розпаду. Метаболічні продукти стають глюкуронізованими і виводяться з сечею.

Молсидомін майже повністю (90%) абсорбується з шлунково-кишкового тракту. Зв'язування з білками плазми - 10%; метаболізується в печінці з утворенням активних метаболітів, які потім інактивуються. Молсидомін і його метаболіти виводяться переважно з сечею (90%). Період напіввиведення збільшується при порушенні функції печінки.

Дипіридамомол абсорбується у верхній частині шлунково-кишкового тракту. Середній час досягнення пікової концентрації в плазмі після прийому 50 мг і 75 мг одно 70-75 хв. Дипіридамомол зв'язується на 99% з  $\alpha$ 1-кислим глікопротеїном; обсяг розподілу - 2 л / кг. Незначна кількість вільного або кон'югованого дипіридамомолу проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Дипіридамомол перетворюється в печінці в моноглюкуронідний кон'югат і виводиться з жовчю в дванадцятипалу кишку. У кишечнику дипіридамомол-глюкуронід частково знову перетворюється у вільний дипіридамомол і повертається в печінку за допомогою ентоерогепатичної рециркуляції. Термінальний зниження концентрації в плазмі триває приблизно 10-11ч. Вільний дипіридамомол в сечі не виявляється. Близько 90% дози препарату виявляється у фекаліях. Загальний кліренс при в / в введенні відбувається швидко: приблизно 15 л / год (50-250 мл / хв).

При прийомі карбокромена період напіввиведення становить 10 хвилин, а його метаболіти - 0,8 ч. Препарат виводиться нирками і з жовчю. Швидко гідролізується з утворенням активного метаболіту.

Триметазидин швидко і практично повністю абсорбується в шлунково-кишковому тракті. Обсяг розподілу - 4,8 л / кг, легко проходить через гематоенцефалічний бар'єр. Зв'язок з білками становить 16%. Період напіввиведення - 4,5-5 год. Препарат виводиться нирками в незміненому вигляді.

#### Лікування гострих отруєнь

Види медичної допомоги	Заходи медичної допомоги
Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає
Заходи з видалення отрути з шлунково-кишкового тракту	Санація шлунка і кишечника (при пероральному шляху надходження отрути): см. «Опіодні анальгетики» Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання: см. «Опіодні анальгетики»
Заходи з видалення	Консервативні методи детоксикації: см. «Антипсі-хотіческіе

отрути, який всмоктався в кров'яне русло	кошти» Стимуляція процесів біотрансформації і виведення отрут: Стимуляція реакцій глюкуронізації, гепатопротектори: Запобігання інтестіно-гепатической рециркуляції отрути:
Заходи синдромальної, ситуаційної, симптоматичних і коректує терапії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Терапія синдрому токсичної енцефалопатії</li> <li>• терапія синдрому серцево-судинної недостатності (колапс, гіпотензія, тахікардія)</li> <li>• терапія синдрому респіраторних порушень (параліч дихальних центрів)</li> </ul>
Примітки	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. При наявності метгемоглобінемії призначають метиленовийсиній 1% розчин в дозі 1-2 мг / кг або 0,1-0,15 мл / кг, в / в; при необхідності ін'єкції повторюють кожні 4 ч. У грудних дітей добова доза не повинна перевищувати 4 мг / кг.</li> <li>2. При трансдермальном введенні препарату видаляють з поверхні шкірних покривів залишки мазі або пластиру.</li> <li>3. Дипіридамолом характеризується високим ступенем зв'язування з білками, і гемодіаліз або гемоперфузія в даному випадку недоцільні.</li> <li>4. Сильні болі в грудній порожнині, що виникають після введення дипіридамолу і купіруемие амінофиллином і ін. Антіангінальними препаратами, слід розглядати як ознака серйозної ішемії, яка вимагає проведення тромболізу. При порушенні коронарних артерій на тлі аортального стенозу необхідно забезпечити катетеризацію серця. Внутрішньовенне введення дипіридамолу може індукувати важкий бронхоспазм у астматичних хворих - слід забезпечити готовність для в / в введення амінофиллина.</li> </ol>

#### Фактори, що підвищують токсичність

Тяжка гіпотензія, тахікардія можливі при поєднанні прийому препаратів з груп нітровоазоділататорамі з наркотичними анальгетиками, леводопою, бромокриптином, нейролептиками, амантадином, трициклічнимиантидепресантами, прокаїнамідом, хінідину сульфатом, а також в разі поєднання їх з алкоголем. Комбінація з віагрою також може привести до різкого падіння артеріального тиску, колапсу, інфаркту міокарда. Під час прийому дипіридамола слід уникати вживання чаю, кави.

#### Фактори, що знижують токсичність

Різде зниження артеріального тиску, ортостатична гіпотензія, тахікардія, викликані гліцерілтринітратом, частіше виникають у разі прийому препарату в положенні стоячи. Під час прийому гліцерілтринітрата не можна вживати алкоголь, тому що може розвинутися гостра серцева недостатність - колапс (аж до летального результату). Головний біль послаблюється при поєднанні нітровоазоділататорамі з препаратами, що містять ментол (валідол і ін.), Ацетилсаліциловою кислотою,  $\alpha$ -адреноблокаторами.

Зниження артеріального тиску, тахікардія менш виражені за умови прийому нітровоазоділататорамі в положенні лежачи або сидячи з піднятими ногами.

## АНТИГІПЕРТЕНЗИВНІ ПРЕПАРАТИ

Антигіпертензивні препарати - лікарські засоби, які знижують артеріальний тиск і застосовуються для лікування ГБ.

### Класифікація

Препарати, що зменшують активність симпатичної нервової системи				
$\alpha_1$ -адреноміметики, агоніст імідазолінових рецепторів *	Симпатолітики	$\beta_1$ -адреноблокатори, $\beta_1+\beta_2$ -адреноблокатори*	$\alpha_1$ -адреноблокатори та $\alpha+\beta$ -адреноблокатори*	
Клонідину г / г метилдофа моксилидин *	Резерпін	Пропранолол* Атенолол	Празозин Теразозин	Доксазозин Лабеталол*
Периферичні вазодилататори, активатори калієвих каналів *	Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II *	Блокатори кальцієвих каналів (БКК), спазмолітичні засоби *		
Гидралазина г / г diazoxid миноксидил * нітропруссид натрію	еналаприл каптоприл лізиноприл Лозартан калію * Валзартан *	ніфедипін амлодипін ісрадіпін Верапамілу г / г	дилтіазем Папаверину г / г * Бендазол * Магнію сульфат *	
Інтоксикація препаратами, що зменшують активність симпатичної нервової системи: см. «Препарати медіаторного дії».				

### Діапазон доз (мг / добу)

препарати	терапевтичних	токсичних
моксилидин	400-600 мкг / добу.	> 400-600 мкг/доб.
Гидралазина г / г	300 мг	>300 мг
diazoxid	150 мг (в / в)	>150 мг
миноксидил	100 (всередину)	>150 мг/доб.
нітропруссид натрію	10 мкг / кг / хв (не більше 10 хв) або 500 мкг / кг (при кратковременній інфузії)	> 10 мкг / кг / хв (не більше 10 хв) або 500 мкг / кг (при кратковременній інфузії)
еналаприл	80	> 80
каптоприл	150	> 150
лізиноприл	40	> 40
лозартан калію	100	> 100
Валзартан	320	> 320
Папаверину г / г	200-600	> 200-600
Бендазол	60-150	> 60-150
магнію сульфат	40,0 / сут.	> 40,0/доб.

У зв'язку з широким застосуванням гіпотензивних ліків в останні роки відзначено зростання гострих отруєнь цими препаратами, серед яких провідне місце займають БКК, летальність від цієї групи становить 36%. Вони входять в першу п'ятірку препаратів, при

отруєнні якими найбільш часто настає смерть. Широке застосування агоністів  $\alpha_2$ -адренорецепторів, зокрема клонідину, що зіставляється з ростом випадків отруєнь цим препаратом. Отруєння клонідином можуть бути випадковими і навмисними, останні часто носять кримінальний характер (до 6% випадків отруєння). Важкі отруєння інгібіторами АПФ і спазмолітиками відзначаються рідко, однак можуть спостерігатися при прийомі в поєднанні з іншими ліками.

#### Токсикодинаміка

Серед периферичних вазодилаторів як коротко чинного парентерального антигіпертензивного препарату використовують нітропрусид натрію. Отруєння цим препаратом найчастіше виникають при передозуванні внаслідок болюсного введення, частіше на догоспітальному етапі, або тривалого інфузійного введення, при якому доза нітропрусида натрію перевищує 10-15 мкг / кг / хв за 1 год.

Основними симптомами отруєння периферійними вазодилаторами є: гіпотензія, рефлекторна тахікардія, метаболічний ацидоз, порушення свідомості.

Інгібітори АПФ здатні викликати ангіоневротичний набряк, орофарингіальний набряк із залученням мови, а також набряк інших областей тіла. Також спостерігається гіпотензія, брадикардія, порушення електролітного балансу, гіперкаліємія, ниркова недостатність, шок. При застосуванні токсичних доз антагоністів ангіотензину II спостерігаються гіпотензія, тахікардія. При прийомі звичайних форм БКК симптоматика інтоксикацій виникає в перші 1-4 години, а при отруєнні препаратами пролонгованої дії ознаки токсичного ефекту можуть не проявлятися протягом 24 год. В початковій фазі отруєння БКК у пацієнта виникають порушення відчуття кольору («срібна» забарвлення предметів). При передозуванні БКК спостерігається сонливість, порушується рівновага, може виникнути нудота і блювота. Шкіра і слизові оболонки стають блідими, сухими, зіниці розширюються з відсутністю реакції на світло, тонус скелетних м'язів різко знижується. Перистальтика кишечника також знижена, може спостерігатися олігурія. При отруєнні препаратом з групи БКК верапамілом відбувається уповільнення синусового ритму, виникає виражена брадикардія, порушується АВ-проведення збудження різного ступеня, слабшає скорочувальна функція серця, що проявляється зниженням хвилинного об'єму крові серця, діурезу, розвиваються «ранній» колапс, інтоксикаційний психоз. У окремих хворих з'являється гіпокальціємія, гіперглікемія, зупинка серця, пригнічення дихання (діазо-Ксід).

Розрізняють 3 ступеня отруєння БКК: легкий ступінь: синусова брадикардія (до 60 уд / хв), помірна гіпотензія (АТ до 100 мм рт.ст.), стан хворого стабільний, свідомість ясна; середня ступінь: гіпотонія (від 80 мм рт.ст. і нижче), виражена синусова брадикардія, аритмія та інші кардіальні порушення, які призводять до погіршення системної гемодинаміки; важка ступінь: термінальні розлади гемодинаміки, повна АВ-блокада, порушення мозкового кровотоку.

Передозування спазмолітиків міотропної дії зустрічається рідко. Найбільш часто спостерігається передозування бендазол, яка проявляється колаптоїдними реакціями, тахікардією. З боку ЦНС спостерігається запаморочення, втрата свідомості.

#### Механізм токсичної дії

Головний біль, слабкість, запаморочення, втрата свідомості пов'язані з тим, що при прийомі великих доз периферичних вазодилаторів відбувається перерозподіл крові: за рахунок вираженого зменшення тону судин великого кола кровообігу збільшується кровотік у внутрішніх органах (нирках, легенях, серці) і одночасно знижується ВЧД, що призводить іноді до короточасної втрати свідомості і колапсу.

Гіперглікемія при передозуванні діазоксидом виникає внаслідок прямого впливу його на  $\beta$ -клітини підшлункової залози і зниження секреції інсуліну, а також підвищеного вивільнення ендогенних катехоламінів з подальшим посиленням глюконеогенезу в печінці та зниженням утилізації глюкози. Пульсуючі головні болі пов'язані з розширенням судин за

рахунок виділення гістаміну (гідралазіна г / г пригнічує фермент гістаминазу). При зниженні концентрації N-ацетилтрансферази відбувається повільне ацетилювання і можливий розвиток токсичних ефектів при застосуванні гідралазіна. До числа аутоімунних реакцій відноситься «вовчаковий синдром» - найбільш грізне ускладнення, що виникає при тривалому (більше 6-ти місяців), застосуванні гідралазіна. Він має схожість на системний червоний вовчак та ревматоїдний артрит. Обумовлений порушенням клітинного імунітету і освітою IgG-містять комплексів (освіта антинуклеарних антитіл). Спостерігається при дозах вище 200 мг / сут, особливо характерний для «повільних ацетиляторів» гідралазіна. Індуцирована вовчак частіше виникає у пацієнтів з антигенами HLA-DRH. Явища пізньої інтоксикації: анемія, лейкопенія, парестезії і поліневрити розвиваються за рахунок дефіциту вітаміну B6 в зв'язку з посиленням виділенням коферменту пиридоксаль-5-фосфату з організму.

Порушення функції нирок, аж до розвитку ниркової недостатності при інтоксикації ІАПФ виникає у хворих зі значними водно-натрієвими втратами (строгий солі режим, прийом діуретиків) або у хворих зі стенозом ниркових артерій. Блокування у цих хворих ренінангіотензинової системи ІАПФ проковує різке зниження тиску в клубочках, інтенсивності та швидкості фільтрації і цим сприяють розвитку ниркової недостатності. Можливо також розвиток нефротичного синдрому, обумовленого мембранозний гломерулонефрит. Підвищення концентрації азоту сечовини і креатиніну в сироватці крові пов'язано з прийомом хворими (паралельно з ІАПФ) сечогінних препаратів; нефротичний синдром розвивається на тлі протеїнурії.

БКК перешкоджають надходженню  $Ca^{2+}$  з «повільним» каналам L типу, які локалізовані в структурах серця, гладкої мускулатури артерій, кілька в меншій кількості в гладкої мускулатури бронхів, кишечника, матки і в тромбоцитах. Причиною зміни відчуття кольору при отруєнні БКК може бути порушення кровотоку в сітківці ока. Причиною нападів стенокардії являється розвиток типового «феномена обкра-дивання», а порушення внутрішньониркової гемодинаміки - наслідок дисбалансу між ендогенними вазоконстрикторами (ренином) і вазодилаторами (простагландином E2), викликаного БКК і приводить до розвитку олігурії. Розвиток інтоксикацій психозів при передозуванні БКК пов'язано з порушенням синтезу і звільнення медіаторів ЦНС, а також зі зміною активності ферменту, який бере участь в синтезі дофаміну - дофамін- $\beta$ -гідроксилази.

Гіперглікемія, викликана інтоксикацією БКК, є результатом зниження секреції інсуліну (внаслідок блокування кальцієвих Канлі в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози).

Механізм токсичної дії спазмолітиків пов'язаний з впливом препаратів на активність ферменту фосфодіестерази і накопиченням цАМФ.

#### Токсикокінетика

Токсичність нітропрусида натрію пов'язана з його метаболізмом і утворенням вільного ціаніду, концентрація якого вище 120 мг / л плазми крові вважається токсичною. Ціанід в мітохондріях печінки швидко трансформується ферментом роданезой в тиоціанат. Концентрації ціаніду і тиоціаната не повинні перевищувати 500 мкг / л і 100 мг / л, відповід-повідно. Тиоціанат виводиться нирками.

Все БКК піддаються біотрансформації в печінці, і погіршення її функції (наприклад, через гіпоксію) уповільнює їх елімінацію з організму. Інтенсивність метаболізму в печінці залежить від активності біотрансформаційних реакцій, кровопостачання і кисневого бюджету. При передозуванні верапамілу, коли погіршується кровотік у печінці та надходження до неї кисню, метаболізм верапамілу різко порушується, і період його напіввиведення може збільшуватися в кілька разів. Верапаміл перетворюється в норверапаміл, який володіє більш тривалим кардіотоксичної дії. У незміненому вигляді виводиться тільки 5% введеної дози верапамілу.

Верапаміл швидко всмоктується, але при першому проходженні через печінку інактивується. При прийомі звичайних доз його біодоступність становить всього 25% -30%. У плазмі крові препарат на 90% пов'язані з білками. Похідні дигідропіридину (амлодипін,

исрадипин) всмоктуються з шлунково-кишкового тракту повільно, протягом декількох годин, зв'язуються з білками плазми в середньому на 70-90% і характеризуються надзвичайно розмитим періодом напіввиведення (від 1,3 до 60 год.).

Після прийому всередину дилтіазем майже повністю абсорбується з шлунково-кишкового тракту. Біодоступність становить близько 40%. Концентрація в плазмі варіабельна. Зв'язування з білками плазми становить близько 80%. Дилтіазем виділяється з грудним молоком. Інтенсивно метаболізується в печінці за участю ферментної системи цитохрому Р-450. Один із метаболітів - десацетілдилтіазем - володіє 25-50% активністю незмінного речовини. Т<sub>1/2</sub> дилтіазема становить 3-5 ч. Виводиться, головним чином, у вигляді метаболітів з жовчю і сечею, приблизно 2-4% виводиться з сечею в незміненому вигляді.

#### Токсикокінетика ІАПФ і блокаторів рецепторів АТ-II

препарати	Максимальна концентрація / період напіввиведення, ч	Шляхи елімінації, печінку-нирки,%	Біодоступність натщесерце / під час їжі,%	Зв'язок з білками плазми,%
каптоприл	1/3	50-50	75/35	25-30
еналаприл	4/1	60-40	60/60	50
лізиноприл	6/12	100	25/25	5
валсартан	2/4	20	10/35	94-97
лозартан калію	1/4	35	33	98,7

Біодоступність папаверину становить 54%, зв'язування з білками плазми - 90%. Препарат добре розподіляється в організмі, проникає через гематоенцефалічний бар'єр, метаболізується в печінці. Т<sub>1/2</sub> складає 0,5-2 ч, але можливе збільшення до 24 год. Папаверин виводиться нирками у вигляді метаболітів.

Після прийому всередину магнію сульфату абсорбується не більше 20% прийнятої дози. Проникає через гематоенцефалічний бар'єр і плацентарний бар'єр, виділяється з грудним молоком у концентрації в 2 рази перевищує концентрацію в плазмі. Виводиться нирками, швидкість ниркової екскреції пропорційна концентрації в плазмі та рівню клубочкової фільтрації.

#### Лікування гострого отруєння

Види медичної допомоги	Заходи медичної допомоги
Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає
Заходи з видалення отрути з шлунково-кишкового тракту	Санація шлунка і кишечника: Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання (варіанти вибору):
Заходи з видалення отрути, який всмоктався в кров'яне русло	Консервативні методи детоксикації: Екстракорпоральних методів детоксикації: • гемосорбція; • обмінний плазмаферез; • плазмасорбція. Стимуляція процесів біотрансформації і виведення отрут: • донатори SH-груп: кислота тіоктова в дозі 10-30 мг / кг / сут., В / в, р / ос. Стимуляція реакцій глюкуронізації: см. «Антипсихотические кошти» Гепатопротектори: см. «Опійодні анальгетики» Запобігання інтестіно-гепатической рециркуляції отрути:

	Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання.
Заходи синдромальної, ситуаційної, симптоматичної та коректує терапії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Відновлювальна терапія функцій ЦНС (порушення свідомості, зниження тону м'язів, сонливість);</li> <li>• терапія синдрому респіраторної недостатності (пригнічення дихання)</li> <li>• терапія синдрому токсичної енцефалопатії</li> <li>• терапія метаболічного ацидозу;</li> <li>• терапія синдрому гіперглікемії;</li> </ul> терапія синдрому серцево-судинної недостатності (гіпотензія, тахікардія, аритмія, колапс, зупинка серця)
Примітка	1. БКК інтенсивно зв'язуються з білками плазми крові, у них (особливо у дилтіазема і верапамілу) великий обсяг розподілу. Це є причиною малої ефективності форсованого діурезу та гемодіалізу. 2. Папаверин повністю видаляється з крові при діалізі.

#### Фактори, що підвищують токсичність

Використання діазоксида в комбінації з гідралазином потенційно небезпечно внаслідок ймовірності різкого падіння артеріального тиску. Його не слід поєднувати з діуретиками, так як вони викликають більш виражену гіперурикемію і гіперглікемію. У хворих, які страждають на епілепсію і приймають фенітоїн, при використанні діазоксида можуть знову з'явитися судоми. Інтоксикація нітропруссидом натрієм виникає частіше у хворих з недостатністю функції нирок, гіпотрофією.

Токсичні ефекти БКК більшою мірою виявляються при збільшенні температури навколишнього середовища.

Висока чутливість до БКК серед новонароджених і дітей до 1 року. Групу ризику становлять також пацієнти із захворюваннями серцево-судинної системи. Особливо схильні до розвитку житнеутрожаючих гемодинамічних порушень хворі з обструктивною формою гіпертрофічної кардіоміопатії, у яких зниження системного тиску посилює обструкцію як рефлекторним шляхом (за рахунок симпатій-чеської стимуляції в ранньому періоді інтоксикації), так і за рахунок зниження післянавантаження (на всьому протязі токсикогенної фази отруєння). Також захворюваннями, котрі представляють групу ризику, є синдром слабкості синусового вузла, порушення передсердно-шлуночкової провідності, легенева гіпертензія.

Отруєння сприяє одночасний прийом БКК з  $\alpha$ -адреноблокаторами, серцевими глікозидами, нітратами, діуретиками, дізопірамідом, хінідином, солями літію, етанолом. Дилтіазем слід з обережністю призначати особам похилого віку із захворюваннями печінки і нирок. Поєднання між собою препаратів з груп БКК (особливо верапамілу, Галлопаміл, дилтіазему) сприяє виникненню брадикардії, порушення провідності, серцевої недостатності.

Поєднання БКК з прокаїнамідом, хінідином, дізопірамідом, аміодароном підсилює кардіотоксичного ефекту; комбінація з міорелаксантами призводить до гіпотензії, кардіодепресії, порушень ритму серця; комбінація з глюкокортикоїдами, діуретиками, амфотерицином В - до порушень серцевого ритму, гіпокаліємії. Все БКК зв'язуються з білками крові, тому в разі їх призначення з хінідином, серцевими глікозидами, антикоагулянтами, які здатні витіснити їх з комплексів з білками, можливо підвищення їх концентрації. Верапаміл, діазоксид, ніфедипін мають велику спорідненість до білка, витісняючи із зв'язку з ним будь-які ліки, і можуть посилити токсичний ефект, різко збільшивши його вміст у крові у вільному стані.

ІАПФ призначають з обережністю пацієнтам з вазоренальною гіпертензією, оскільки вони можуть викликати погіршення функції нирок, зокрема, у осіб з одностороннім стенозом ниркової артерії. Це пояснюється тим, що перфузійні тиск в патологічній нирці залежить від дії місцево виробляється ангіотензину. ІАПФ, діуретики та інші антигіпертензивні засоби в поєднанні з прийомом алкоголю створюють небезпеку ортостатичний колапс. Необхідно дотримуватися обережності при призначенні ІАПФ хворим з вираженими порушеннями водно-електролітного балансу, хронічною серцевою недостатністю, аутоімунними захворюваннями і колагеновими, церебро-васкулярними захворюваннями (в т.ч. при недостатності мозкового кровообігу, ІХС, цукровому діабеті, гіперкаліємії, при одночасному призначенні глюкокортикостероїдів, цитостатиків і антиметаболітів). Поєднання ІАПФ з калійзберігаючими діуретиками призводить до збільшення вмісту калію в крові - гіперкаліємії, а з петльовими і тiazиди-вими діуретиками,  $\beta$ -адреноблокаторами та іншими гіпотензивними засобами, нейролептиками (фенотіазинами), нітратами підсилює гіпотензивний ефект, можливий колапс.

Фактори, що знижують токсичність

«Вовчаковий синдром» вимагає негайної відміни гидралазина г / г і призначення глюкокортикоїдів. Хворим з порушенням функції печінки і нирок через ризик кумуляції гидралазина г / г слід приймати з інтервалом в 16 ч. Лікування ІАПФ необхідно починати з малих доз. Для профілактики різкого зниження артеріального тиску у хворих з низьким вмістом натрію хлориду і рідини в організмі (блювота, пронос, прийом діуретиків) перед початком лікування слід провести корекцію порушень водно-електролітного обміну шляхом збільшення об'єму циркулюючої крові.

## **5. Матеріали щодо активації студентів під час проведення лекції (питання, задачі, проблемні ситуації тощо).**

Питання:

24. Що таке серцеві глікозиди?
25. Назвіть класифікацію серцевих глікозидів.
26. Які симптоми виділяють при отруєннях серцевими глікозидами?
27. Розкрийте сутність гострого та хронічного отруєння серцевими глікозидами.
28. Наведіть механізм токсичної дії серцевих глікозидів.
29. Токсикокінетика серцевих глікозидів.
30. Які фактори впливають на токсикокінетику серцевих глікозидів?
31. Які лікарські препарати підвищують абсорбцію серцевих глікозидів?
32. Приведіть основну тактику при лікуванні отруєнь серцевими глікозидами.
33. Назвіть специфічні антидоти при лікуванні отруєнь СГ.

## **6. Загальне матеріальне та методичне забезпечення лекції:**

Лекційна аудиторія, мультимедійний проектор, мультимедійна презентація за темою лекції.

Питання:

1. Як проводять лікування гострого отруєння СГ?
2. Які фактори підвищують токсичність СГ?
3. Які фактори знижують токсичність СГ?
4. Які лікарські засоби називають Антиаритмічними?
5. Приведіть класифікацію антиаритмічних засобів.
6. Який механізм токсичної дії дизопірамідів?
7. Як проводять лікування отруєнь антиаритмічними засобами?
8. Які фактори підвищують токсичну дію антиаритмічних препаратів?
9. Які препарати відносять до антиангінальних?

10. Механізм токсичної дії антиангінальних препаратів.
11. Приведіть токсикокінетичні характеристики триметазидину.
12. Класифікація антигіпертензивних препаратів.
13. Приведіть механізм токсичної дії антигіпертензивних препаратів.
14. Які фактори знижують токсичну дію антигіпертензивних препаратів?

б). з теми наступної лекції (література, перелік основних питань, тестові завдання).

1. Назвіть класифікацію хіміотерапевтичних препаратів (лактамі антибіотики).
2. Який діапазон дох у препарату – ампіцилін?
3. Які токсикодинамічні характеристики бетта-лактамічних антибіотиків?
4. Який механізм токсичної дії у цефалоспоринів?
5. Які токсикокінетичні особливості препаратів пеніцилінового ряду?
6. Як проводять антидотну терапію при отруєннях спричиненими лактамними антибіотиками?
7. Які фактори підвищують та знижують токсичність лактамних антибіотиків?
8. Аспекти токсикодинаміки макролідів.
9. Назвіть основні фактори токсичної дії макролідів та тетрациклінів.
10. Який механізм дії макролідів?
11. Який період напіввиведення макролідів – Еритроміцину, кларитроміцину та азитроміцину?
12. Які заходи по видаленню отрути, яке всмокталось в кров'яне русло, проводять під час лікування гострих отруєнь тетрациклінами?
13. Назвіть фактори які знижують токсичність тетрациклінів.
14. Які лікарські засоби називають аміноглікозидами?
15. Які препарати другого покоління входять в класифікацію аміноглікозидів?
16. Яка токсична дія аміноглікозидів?
17. Як проявляється нейротоксична дія аміноглікозидів?
18. Який механізм токсичної дії аміноглікозидів?
19. Де аміноглікозидами майже не всмоктуються?
20. Як проводять лікування гострого отруєння аміноглікозидами?
21. Назвіть фактори які посилюють нефротоксичну дію від прийому аміноглікозидів.
22. Які токсикокінетичні особливості рифампіцину та лінкоміцину?
23. Фактори які підвищують токсичність поліміксинів.

Лекція № 5: «Хіміотерапевтичні лікарські засоби, токсичний вплив на організм людини» - 2 год

**1. Актуальність теми. Обґрунтування теми.**

З глибокої древності відома істина, що ліки не тільки лічать, але можуть і вбивати. Потенціально любий лікарський засіб володіє токсичністю та при неправильному використанні його, а особливо у людей з підвищеною чутливістю, може викликати побічну або токсичну дію. В Україні, контролюючим органом по запобіганню отруєнь є Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», в США - «Управління харчовими та лікарськими засобами». Тим не менше, кількість отруєнь лікарськими засобами в світі зростає і цьому спонукає багато різних причин, в т.ч. необхідність в прийманні великої кількості ліків, а також погано контрольований їх продаж та ін.

Перше місце середнього отруєння лікарськими засобами в процесі самолікування займають нейро- та психофармакологічні засоби: барбітурати, бензодіазепіни, трициклічні антидепресанти та інші. Крім того, існують небезпечні в токсикологічному плані лікарські засоби, які використовуються із суттєвим ризиком інтоксикації. Виправдане їх вживання - це угроза життя пацієнтів та відсутність інших лікарських засобів, усуваючи цю загрозу. До таких ліків відносяться, наприклад, протипухлинні препарати, антибіотики - аміноглікозиди, амфотерицин В, серцеві глікозиди та деякі інші.

Іноді токсичні наслідки застосування лікарських засобів можуть бути пов'язані з недостатнім вивченням його безпеки. Класичним прикладом є тератогенна дія талідоміда, не виявлене на доклінічному етапі його дослідження яке стало причиною великої кількості людських трагедій.

Лікарська токсикологія вивчає ефекти токсичних речовин, в т.ч. смертельні дози лікарських засобів та шляхи їх детоксикації. Таким чином, лікарська токсикологія - нова дисципліна, яка містить знання, які дозволяють проводити безпечну, ефективну та адекватну фармакотерапію.

**2. Цілі лекції (мета):**

- навчальні
- Ознайомити зі основними цілями та задачами принципу токсичної дії хіміотерапевтичних препаратів – II рівень
- Сформуванню уявлення про механізм дії хіміотерапевтичних препаратів.
- виховні Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань токсичної дії препаратів у практичній діяльності провізора.

**3. План та організаційна структура лекції.**

№	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. Обладнання лекції.	Розподіл часу
	2	3	4	5
I.	Підготовчий етап. Визначення навчальної мети. Забезпечення позитивної мотивації.			5 %
II.	Основний етап. Викладення лекційного матеріалу за планом: 1. Вступ. Предмет, цілі та задачі теми лекції 2. Визначення понять	I II III	Комбінована. Методичні розробки, мультимедійний проектор	90 %

	3. Значення токсичної дії антибіотиків 4.Класифікація механізмів дії хіміотерапевтичних лікарських засобів	II		
III.	Заключний етап. Резюме лекції. Загальні висновки. Відповідь лектора на можливі запитання. Завдання для самопідготовки.		Список літератури, питання, завдання.	5 % 2 % 2 % 1 %

#### 4 Зміст заняття

### *Хіміотерапевтичні засоби -Лактамні АНТИБІОТИКИ* *Класифікація*

<i>Група:</i>	<i>Препарати</i>
<b>Пеніциліни:</b>	
природні	Бензилпеницилін і його солі, Феноксиметилпеніцилін, Бензилпенициліна прокаїн, Бензатин бензилпеніциліну
напівсинтетичні	Оксацилін, Ампіцилін, Амоксицилін, Карбеніцилін, Тикарцилін, Азлоцилін, піперацилін
Інгібіторзащипення і комбіновані	Аугментин, Амоксиклав, Тиментин, Уназин, тазоцін, Ампіокс
<b>Цефалоспорины:</b>	
<i>I покоління</i>	Цефазолін, Цефалотин, Цефалексин, Цефадроксил
<i>II покоління</i>	Цефуроксим, Цефуроксим аксетил, Цефаклор, Цефамандол, Цефокситин, цефотетан, цефметазол
<i>III покоління</i>	Цефотаксим, Цефтриаксон, Цефтазидим, Цефоперазон, Цефоперазон / сульбактам, Цефиксим, Цефтибутен
<i>IV покоління</i>	Цефепім, Цефпіром
<b>Карбапенеми і монобактами:</b>	
карбапенеми	Іміпенем -ціластатін, Меропенем
монобактами	азтреонам

#### *Діапазон доз*

<i>Препарати</i>	<i>терапевтичні</i>	<i>токсичні</i>
Солі бензилпеніциллином	4млн - 30 млн ОД / добу .;	> 30 млн ЕД/добу
Феноксиметилпеніцилін	всередину: 1000-2000 мг / сут .; діти: 30-40 мг / кг / добу	
бензилпеницилін прокаин	в/м: 600 тыс.-1,2 млн ОД/ добу.; діти: 50-100 тис. ЕД/кг/ добу.;	
бензатин бензилпенициллин	в/м: 1,2-2,4 млн ОД одноразово; діти: 1,2 млн ОД одноразово	
оксацилін	всередину дорослі і діти старше 6 років: 1000-8000 мг / сут. діти: 40-1500 мг / кг / добу	

	парентерально: 4000-12000 мг / сут .; діти: 200-300 мг / кг / добу.	
ампіцилін	всередину: 2000-3000 мг / сут .; діти: 30-50 мг / кг / добу .; Парентерально в / м: 750 мг-12000 мг / сут .; в / 2000 мг / сут .; діти: 100-200 мг / кг / добу	
амоксицилін	внутрь: 750 мг-6000 мг/добу.; діти: 30-60 мг/кг/добу.	> 6000 мг/добу.
Кабеніцилін	в / в дорослі і діти: 400 мг-600 мг/кг/добу.	
тикарцилін	в/в або в/м 18000-20000 мг/добу	>20000 мг/добу.

#### Токсодинаміка

Бета-лактамі антибіотики мають мінімальну токсичність. Глав-ний токсичний ефект цих препаратів - це збудження ЦНС, прояв-рами інсомніей, запамороченням, головним болем, підвищенням нервово-м'язової збудливості і епілептиформними судомми (азтреонам, імipенем, пеніциліни, інгібіторзащитенніе пеніциліни, цефалоспорины). В основному симптоми передозування β-лактаміних антибіотиків характеризуються посиленням ступеня тяжкості їх побічних ефектів. Так, передозування може призвести до виникнення порушень з боку шлунково-кишкового тракту, таких як нудота, блювота, діарея; порушення водного та електролітного балансу - гіпернатріємії (карбоксіпеніциліни, уреїдопеніциліни); геморагічного синдрому (цефалоспорины II-III покоління, що мають у своїй структурі N-метил-тіотетразольное кільце: цефамандол, цефотетан, цефметазол, цефоперазон; антисінегнойніми пеніциліни: карбенициллин, тикарциллин, азлоцилін, піперацилін; гемолітичних реакцій (пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми, монобактами) , ниркової недостатності (цефалоспорины, особливо цефалоридин). Нейтропенія аж до розвитку агранулоцитозу може зустрічатися при застосуванні антисінегнойную пеніцилінів.

Передозування цефалоспоринів може проявлятися підвищенням концентрації креатиніну в крові, сечовини, печінкових ферментів і били-рубіна, позитивною реакцією Кумбса. Тривале застосування Аугментин циллином в високих дозах ускладнюється гепатотоксическим або нефро-токсичною дією. Цефалоспорины II-III покоління, які мають у своїй структурі метілтіотетразольное кільце, викликають порушення толерантності до алкоголю, що виявляється дісульфірамподобними реакціями при одночасном вживанні алкоголю (нудота, блювота, запаморочення, головний біль, тремор, гіпотензія, пітливість).

#### Механізм токсичної дії

Порушення ЦНС β-лактамами пов'язано з їх антагонізмом по відношенню до ГАМК (медіатора, відповідального за процеси гальмування в ЦНС).

Більшість цефалоспоринів проявляє нефротоксичність тільки в дуже високих дозах (дозозалежний токсичний ефект). При цьому цефало-СПОРИНА (наприклад, цефалоридин) вражають клітини проксимальних каналців нирок, які в результаті втрачають ворсинки, везикули в цитоплазмі і великі круглі мітохондрії. Цей ефект також пов'язують з повільним виведенням препаратів (цефалоридин, цефалотин) нирками і з накопиченням в них продуктів перекисного окислення ліпідів.

Причиною розвитку геморагічного синдрому є порушення функцій мембран тромбоцитів антисінегнойніми пенициллинами, що викликається цефалоспоринами тромбоцитопенія, а також порушення карбапенемами і монобактамами К-вітамінзалежного синтезу факторів згортання крові (протромбіну, факторів VII, IX, X). Пеніцилін знижує активність VIII фактора згортання крові, викликаючи кровотечі. Причиною кровоточивості є вплив карбенициллина на функціональні властивості тромбоцитів, а також зниження

коагуляційного потенціалу шляхом впливу на процес перетворення фібриногену в фібрин. Гіпернатріємія може розвиватися в зв'язку з тим, що ін'єкційні форми карбоксипеніцилінів і уреїдопеніцилінів містять велику кількість натрію. Причиною гемолізу, що розвивається при застосуванні  $\beta$ -лактамів, є аутоімунні реакції. Високі дози бензилпеницилліна надають токсичну дію на міокард внаслідок пригнічення тканинного дихання.

Пеніциліни, карбапенеми, монобактами можуть створити умови до хати-точному розмноженню в кишечнику бактерій *Clostridium difficile* з подальшою продукцією їх токсинів, що викликають діарею.

Висип на пеніциліни частіше буває у хворих з вірусними захворюваннями (50-80% хворих на інфекційний мононуклеоз, 90% - лімфолейкоз, ретикулосаркоми, лімфомаю). За рахунок пригнічення біосинтезу естріолу ампіцилін може спровокувати переривання вагітності.

#### Токсикокінетика

Пеніциліни. Бензилпеницилін, карбоксипеніциліни і уреїдов-пеніциліни руйнуються соляною кислотою шлункового соку і застосовуються тільки парентерально. Феноксиметилпеницилін, оксацилін і ампіцилін, амоксицилін кислотостійких і можуть призначатися всередину. Найкращим всмоктуванням в ШКТ характеризується амоксицилін (75%) і його розчинні форми (флемоксин солютаб - 93%). Всмоктування феноксиметилпеницилліна становить 40-60%, ампіциліну 35-40%, оксацилліна - 25-30%, причому їжа значно зменшує їх біодоступність. Біодоступність амоксициліну не залежить від прийому їжі. Бензилпеницилін прокаїн і бензатин бензилпеницилін вводяться тільки в / м, надають пролонговану дію (об'єднуються під назвою «депо-пеніциліни»). Терапевтичні рівні бензилпеницилін прокаїну в крові зберігаються протягом 18-24 год, а бензатин бензилпенициліну - до 2-4 тижнів.

Пеніциліни добре проникають в тканини і рідини організму. Найбільш високі концентрації в жовчі характерні для азлоциліну, пиперацилліна. У невеликих кількостях проходять через плаценту і проникають в грудне молоко. Винятком є спинномозкова рідина, внутрішні середовища очі і секрет предстатальної залози - тут концентрації пеніцилінів низькі. При запаленні оболонок мозку проникність через гематоенцефалічний бар'єр збільшується. Процес розподілу інгібіторів  $\beta$ -лактамаз істотно не відрізняється від такого для пеніцилінів. Біотрансформації в печінці піддаються оксацилін (до 45%) і уреїдопеніциліни (до 30%). Інші пеніциліни практично не метаболізуються і виводяться з організму в незміненому вигляді. Серед інгібіторів  $\beta$ -лактамаз найбільш інтенсивно метаболізується клавуланат (близько 50%), в меншій мірі - сульбактам (близько 25%), ще слабше - тазобактам.

Більшість пеніцилінів екскретується нирками, тому майже всі пеніциліни повністю видаляються при гемодіалізі. Концентрація пиперацилліна / тазобактама зменшується при проведенні гемодіалізу на 30-40%. Період напіввиведення пеніцилінів становить в середньому близько 1 ч (крім «депо-пеніцилінів») і зростає при нирковій недостатності. Оксацилін і уреїдопеніциліни виводяться нирками і через билиарну систему. Їх період напіввиведення в меншій мірі змінюється при порушенні функції нирок.

Цефалоспорини. Пероральні цефалоспорини добре всмоктуються в шлунково-кишковому тракті. Біодоступність варіює від 40-50% (цефіксим) до 95% (цефалексин, цефадроксил, цефаклор). Парентеральні цефалоспорини добре всмоктуються при в / м введенні. Високі концентрації створюються в легенях, нирках, м'язах, печінці, кістках, шкірі, м'яких тканинах, а також в перикардальній, плевральній, синовіальній і перитонеальній, внутрішньоочній (цефуросим і цефтазидим) рідинах і жовчі (особливо цефтриаксон і цефоперазон). Препарати I і II поколінь практично не проходять через гематоенцефалічний бар'єр (цефуросим помірно проходить через гематоенцефалічний бар'єр тільки при менінгіті). Концентрацію в лікворі створюють тільки препарати III (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим) і IV поколінь (цефепім). Більшість цефалоспоринів не метаболізується, виділяються переважно нирками,

створюючи в сечі високі концентрації. Цефтриаксон і цефоперазон виводяться нирками і печінкою. Період напіввиведення становить 1-2 год. Виняток становлять цефіксим і цефтибутен (T<sub>1/2</sub> 3-4ч), а також цефтриаксон, половина дози якого може виводитися до 8,5ч.

Карбапенеми застосовуються тільки парентерально, створюють високі концентрації в багатьох тканинах і секретах. Через гематоенцефалічний бар'єр проникають при досить малому менінгеальних оболонках мозку. Имипенем не метаболізується, меропенем піддається незначній біотрансформації з утворенням неактивного метаболіту. Виводяться з організму через нирки в незміненому вигляді (меропенем більш 70%). Елімінація препаратів сповільнюється при наявності ниркової недостатності. При проведенні гемодіалізу карбапенеми видаляються з крові.

Монобактами. Азтреонам застосовується тільки парентерально. Розподіляється в багатьох тканинах і середовищах організму, проникає через гематоенцефалічний бар'єр (при менінгіті), плаценту, надходить в грудне молоко. Практично не метаболізується в печінці, виводиться нирками на 60-75% в незміненому вигляді. T<sub>1/2</sub> дорівнює 1,5-2 ч, але збільшується до 2,5-3,5 ч при цирозі печінки і до 6-8 ч при нирковій недостатності. При проведенні гемодіалізу концентрація азтреонаму знижується на 25-60%.

#### *Лікування гострого отруєння*

Види медичної допомоги	Мероприяття медичної допомоги
Антидотна терапія	Пеніциліназа володіє специфічною особливістю інактивувати бензилпеніцилін і інші чутливі до неї пеніциліни. Ефект зберігається 4 доби. Введення в / м в дозі 1000000 ОД один раз в день, але не більше 3 ін'єкцій через 2 дня (особливо бициллин). Для інактивації отрути в шлунку (варіанти вибору та / або поєднання): • Танін (0,1-0,2% розчин); • Магнію цитрат 5-10% розчин; Магнію сульфат 10% розчин.
Заходи з видалення отрути з шлунково-кишкового тракту	Санація шлунка і кишечника Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання (варіанти вибору)
Заходи з видалення отрути, який всмоктався в кров'яне русло	Консервативні методи детоксикації Екстракорпоральних методів детоксикації: • гемосорбція; • обмінний плазмаферез; • плазмасорбція. Стимуляція процесів біотрансформації і виведення отрут: • донатори SH-груп: кислота тіоктова в дозі 10-30 мг / кг / сут., В / в, р / os. Стимуляція реакцій глюкуронізації Гепатопротектори: см. «Опіодні анальгетики» Запобігання інтестіно-гепатической рециркуляції отрути: Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання.
Заходи синдромальної, ситуаційної, симптоматичної та	• терапія геморагічного синдрому; • терапія синдрому ниркової недостатності • терапія синдрому токсичної енцефалопатії (кома, судоми)

коректує терапії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• терапія синдрому ексікозу і водно-електролітних порушень</li> <li>• терапія синдрому серцево-судинної недостатності</li> </ul>
Примітка	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Пеніциліназа при повторному введенні може викликати алергічну реакцію, тому вводити не більше 3 разів. Не рекомендується пеніциліназу особам, які займаються виробництвом пеніцилінів</li> <li>2. При епілептичних випадках антибіотик слід негайно скасувати і при наявності показань призначити протисудомні засоби (діазепам).</li> <li>3. При виникненні гемолітичних реакцій необхідно припинити прийом препарату і призначити преднізолон.</li> <li>4. У випадках тяжкого передозування, особливо у хворих з нирковою недостатністю і при неефективності консервативної терапії, можливе проведення гемодіалізу в комбінації з гемосорбцією.</li> <li>5. Необхідно забезпечити моніторинг показників водно-електролітного і газового обмінів; за показаннями проводити заходи, спрямовані на підтримку вентиляційно-перфузійного співвідношення.</li> </ol>

#### Фактори, що підвищують токсичність

Нефротоксичність цефалоспоринів зростає при дефіциті вітаміну Е і селену. Нефротоксичність цефалоспоринів та інших бета-лактамів може посилитися через одночасне їх застосування з аміноглікозидами, амфотерицином В, поліміксинами, НПЗЗ, ацикловіром, алкоголем і на тлі ниркової недостатності, а також у зв'язку з використанням таких петльових діуретиків, як фуросемід і етакринова кислота. Викликаючи дегідратацію тканин, вони збільшують тим самим концентрацію в них антибіотика. Сприяють розвитку геморагічного синдрому похилий вік, злоякісні новоутворення, великі операції, цироз печінки, ниркова недостатність, гіпоальбумінемія.

Пеніциліни несумісні з макролідами,  $\alpha$ -глобуліном, глюкозою, калію йодидом, вітамінами С, Р, В1, В12. Прийом пеніцилінів з метотрексатом підвищує токсичну дію останнього. Одночасний прийом пеніцилінів з антикоагулянтами, тромболітичними засобами, НПЗЗ підвищує ризик розвитку кровотечі (особливо з високими дозами карбенициллина, уреїдопеніцилінів).

Пеніциліни спільно з інгібіторами АПФ, калійзберігаючими діуретиками, препаратами калію та калійвміщуючими препаратами можуть викликати гіперкаліємію. У хворих з нирковою недостатністю калієва сіль бензилпеніциліну в дозі 20000000 ОД викликає гіперкаліємію, яка може привести до летального результату. Подібним чином великі дози натрієвої солі бензилпеніциліну можуть провокувати розвиток гіпернатріємії з гіпокаліємічним алкалозом і всіма витікаючими з цього наслідками.

Поєднання пеніциліну з хлорамфеніколом може закінчитися летальним результатом. Одночасне введення бензилпеніциліну калієвої солі і неоміцину сприяє тромбофлебиту, а спільно зі стрептоміцином - зниження скорочувальної функції міокарда. Бензилпенициллина калієву сіль не можна вводити в вену (через кардіотоксичності) і ендолюмбально (через нейротоксичності).

Нейротоксичність бензилпеніциліну (пеніциліновий епілепсія) може викликати смерть хворого. Епілепсія характерна для ендолюмбального введення пеніциліну.

При поєднанні амоксициліну та метронідазолу підвищується токсичність

(диспепсія, гепатит, болі в епігастрії, коліт, нефрит, порушення гемопоезу), особливо в поєднанні з алкоголем. При поєднанні амоксициліну і клавуланової кислоти також підвищується їх токсичність (гепатит, дерматит, еритема). Феноксиметилпеніцилін, бензатин бензилпеніциліну взаємно за-сповільнює виведення НПЗЗ.

Не слід змішувати оксацилін, клоксацілін, Тиментин з аміноглікозидами - можлива алергія; клоксацілін також несумісний з тетрацикліном, еритроміцином, полимиксином В.

Амоксицилін має велику спорідненість до білка, витісняючи із зв'язку з ним будь-які ліки, і може посилити токсичний ефект, різко збільшивши його з-тримання в крові у вільному вигляді. При використанні кліндаміцину діарея спостерігається набагато частіше, ніж при застосуванні ампіциліну. Тиментин несумісний з препаратами крові, гідролізатом білків.

Бензилпенициллин, ампіцилін мають імунодепресивною дей-наслідком, тому часто спостерігається перехід гострої форми інфекційного захворювання в хронічну і повільну. Збільшення доз цих антибіотиків до сверхмаксимальних знижує імунологічні властивості організму. Значно частіше спостерігають ураження шкірних покривів при лікуванні ампіциліном, якщо одночасно застосовують алопуринол, а також у па-цієнт з нирковою недостатністю.

При використанні високих доз карбенициллина парентерально в організм надходить велика кількість натрію і при наявності у хворого серцевої недостатності може бути спровокований набряк легенів.

Виведення пеніцилінів знижують індометацин, фенілбутазон, аце-тілсаліцилова кислота. Фуросемід пригнічує канальцеву секрецію пені-циллином і підвищує їх концентрацію в крові.

Пролонговані препарати пеніцилінів у хворих з заболе-ваннями серця становлять загрозу для життя. При випадковому внутрішньо-артеріальному введенні пеніцилінів може виникнути велике пора-ються артерії з розвитком некрозу кінцівки або органу, емболії з токсичними проявами. Все пеніциліни мають перехресної алергією між собою і з цефалоспоринами. Висипання на шкірі відзначаються у 10% пацієнтів, що приймають пеніциліни, тяжкість варіює від легких папулезних висипань або кропив'янки до синдрому Стівенса-Джонсона, які зазвичай з'являються між 3-10 тижнями. Токсичність підвищується при одночасному введенні меропенему, азтреонаму з фуросемідом і пробенецидом, які знижують канальцеву секрецію препаратів. Меропенем небажано комбінувати з нефротоксичними антибіотиками.

При захворюваннях нирок і ЦНС введення карбапенемов сприяє появі слабкості, тремору, парестезії, енцефалопатії, судом.

Импипенем-циластатин не можна змішувати з іншими антибіотиками, з лідокаїном (як розчинник), протипоказаний хворим, чутливим до місцевих амідних анестетиків, з важким шоком і порушенням внутрішньо-серцевої провідності, обережно хворим з важким захворюванням легенів.

Азтреонам фармацевтичні несумісний з гепарином і метронідазолом. Фуросемід збільшує концентрацію  $\beta$ -лактамних антибіотиків, в тому числі карбапенемів і монобактами.

Цефалоспорини слід з обережністю приймати хворим із захворюваннями нирок, печінки, при коліті, виразковій хворобі шлунка і хворим зі зниженою згортанням крові.

Пробенецид уповільнює виведення Цефаклор, цефотаксима, цефазоліну за рахунок зниження канальцевої секреції останніх. Цефтазидим слід застосовувати з обережністю у I триместрі вагітності.

Цефтазидим, цефепим що не поєднуються з циклоспорином, цисплатином, ванкоміцином.

### Фактори, що знижують токсичність

Знизити ризик нефротоксичності  $\beta$ -лактамів дозволяє їх застосування в вигляді пролонгованої (6-годинний) або безперервної (24-годинний) інфузії, так як при цьому не виникає пікових концентрацій і використовується менша, ніж при інтермиттуючому введенні, доза. Крім того, внаслідок високої ефективності цього методу введення  $\beta$ -лактамами можуть використовуватися при монотерапії, і тим самим виключається потенціювати нефротоксичність. У хворих з порушенням функції нирок необхідно коригувати режими дозування  $\beta$ -Лактамних антибіотиків. Для профілактики проявів дисульфірамоподібної реакції при призначенні цефалоспоринів необхідно виключати алкоголь.

Для зниження ризику підвищеної кровоточивості необхідно дотримуватися обережності при поєднанні антисинегною пеніцилінів з антикоагулянтами, антиагрегантами, тромболітиками. Бензилпенициллина натрієва сіль менш дратує і токсична, тому її застосовують частіше в педіатрії. Пеніциліни призначають тільки при наявності чутливості до них мікроорганізмів. Необхідно ретельно з'ясувати анамнез на наявність алергії. Вагітним і хворим після 60 років не рекомендується вводити більше 20000000 ОД пеніцилінів в добу. Пеніциліни проникають в грудне молоко. При повторних ін'єкціях пеніциліну новонародженим в м'язи стегна можуть розвиватися контрактири функціонально важливих м'язових ділянок, тому рекомендується міняти місця ін'єкцій і використовувати для ін'єкцій сідничний м'яз. Алергія при введенні ампіциліну спостерігається на 5-6 день, тому обмежують його застосування цим терміном. При захворюванні нирок необхідна корекція дози ампіциліну.

Бициллин-І, біцилін-5 необхідно вводити тільки внутрішньом'язово.

Розвиток шоку попереджає одночасне призначення з пеніцилінами глюкокортикостероїдів, інфузійно-дезінтоксикаційну терапію, епі-Нефрин, протигістамінні препаратів, пеніцилінази.

Розчини пеніцилінів бажано використовувати відразу після приготування, не допускати додавання до них інших ліків. Бензилпенициллина натрієву сіль можна вводити в / м, в / в, в / а і в різні порожнини організму хворого, вона менш токсична при в / м введенні.

Для профілактики грибкових уражень слизових і шкіри одночасно з пеніцилінами бажано призначати вітаміни групи В і С, проти-вогрибкові препарати. Для профілактики реакції Яриша-Герксгеймера треба одночасно з пеніцилінами вводити глюкокортикостероїди.

При тривалому застосуванні феноксиметилпенициллина, ампіциліну необхідний контроль крові, функції печінки і нирок.

Необхідна корекція дози тикарциліну при захворюваннях нирок, контроль згортання крові і її електролітного складу.

При тривалому застосуванні азлоциліну і при поєднанні з гепарином, пероральними антикоагулянтами, антиагрегантами треба контролювати згортання крові, а також при лікуванні карбенициллином (викликає агрегацію тромбоцитів), особливо в поєднанні його з гепарином, непрямими антикоагулянтами, тромболітичними засобами, НПЗЗ.

Треба враховувати вміст натрію в азлоцилін, Тиментином при призначенні їх хворим з важкими порушеннями електролітного балансу, хворим, які знаходяться на дієті без солі. При введенні пеніцилінів час розвитку реакції анафілактичного шоку варіює від 30 до 60 хв. Макулопапульозне екзантеми і гематологічні порушення зазвичай розвиваються в інтервалі 1-24 год після застосування пеніцилінів, але панцу-топіння і поразки інших органів настає, як правило, пізніше, ніж через один день. Кропив'янка, ангіоневротичний набряк і бронхіальна астма можуть розвиватися через різні часові

інтервали.

Підвищена чутливість до пеніциліну частіше спостерігається у осіб, які перенесли грибкові захворювання, а також у працівників сироварних промисловості, що контактують з грибами, близькими до продуцентів пеніциліну; у лікарів, фармацевтів, працівників лікарень і фармацевтичних підприємств. Шкірні тести не є абсолютно безпечною процедурою при підвищеній чутливості до пеніциліну. У таких хворих, а також у хворих, які страждають на бронхіальну астму, шкірні проби слід проводити із застосуванням високого розведення тест-препаратів.

Оксациллин при введенні вагітним може вплинути на зв'язування білірубину з білком і викликати гіпербилирубинемію у плода.

Якщо псевдомембранозний ентероколіт обумовлений використанням пеніцилінів, в тому числі ампіциліну і амоксицилін, то патологічний процес локалізований наймощевенно в товстому кишечнику, а тонкий кишечник втягується рідше.

При нирковій та печінковій недостатності необхідно коригувати режим дозування карбапенемів і монобактамі.

Импіпенем-циластатин в дозах < 500 мг слід вводити в / в протягом 20-30 хв, в дозі > 500 мг - протягом 40-60 хв, якщо виникає нудота, то швидкість введення необхідно зменшити.

Карбапенеми і монобактамі мають постантибіотичний ефектом, що зменшує явища ендотоксикозу. При захворюваннях печінки лікування карбапенеми і монобактамі слід проводити під контролем рівня трансаміназ і білірубину. Перед початком лікування азтреонамом необхідно ретельно зібрати анамнез для виявлення підвищеної чутливості до азтреонаму, цефалоспоринів, пеніцилінів.

Для профілактики геморагій при лікуванні цефалоспоринами треба призначати вітамін К.

Для зменшення токсичної дії при спільному призначенні цефалоспоринів і аміноглікозидів їх слід вводити окремо за місцем введення і за часом з різницею не менше години. Після усунення симптомів захворювання лікування цефалоспоринами слід продовжувати ще протягом 48-72 годин. Слід контролювати протромбіновий час при при-трансформаційних змін Цефаклор, цефотетану. Якщо кількість тромбоцитів менше 100 000 мм<sup>3</sup>, цефотетан слід скасувати. При тривалому застосуванні цефодізіма, цефтриаксона треба контролювати картину крові і функцію нирок. При в / в введенні цефазоліну ризик тромбозу менше, ніж при використанні цефалотина. Цефпрозил і цефепим можна використовувати у хворих із захворюваннями печінки.

### **Тетрацикліни та макроліди**

#### **Класифікація**

<b>Тетрацикліни</b>		<b>Макроліди та азаліди*</b>		
<b>природні</b>	<b>напівсинтетичні</b>	<b>Природні</b>	<b>напівсинтетичні</b>	<b>комбінації тетрациклін у і макролідів</b>
тетрациклін	Метациклін (Рондоміцин)	еритроміцин	Рокситроміцин (Рулід, Реніцин)	Олететрин
окситетрациклін	Міноциклін (Міноцилін)	олеандоміцин	спіраміцин (Роваміцин)	Ерициклін
	доксидиклін (Вібраміцин, Юнідокс Солютаб)	Мидекамицин (Макропен)	Кларитроміцин (Клацид) Азитроміцин* (Сумаamed) диритромицин	

### *Діапазон доз*

<i>Препарати</i>	<i>терапевтичних</i>	<i>токсичних</i>
Тетрациклін та макроліди	до 500 мг на прийом і 2 г на добу	> 500 мг на прийом і 2 г на добу; > 0,6 г для доксицикліну > 1 г для тетрацикліну; > 1,2 г для азитроміцину; > 1,6 г для мідекаміціна > 3 г для джоміціна і спіроміціна

### Токсикодинаміка

Макроліди мають найменш вираженими токсичними ефектами в порівнянні з іншими антибіотиками. Токсичні ефекти макролідів звичайно оборотні і швидко купіруються після припинення прийому препарату. Отруєння макролідами може проявлятися наступними токсичними ефектами:

- кардіовазотоксическій - АД-гіпотонія, тромбофлебіт; шлуночкові аритмії (при використанні еритроміцину);
- нейротоксический - зниження уваги, міастенія;
- гастроінтестінотоксическій - нудота, блювота, біль у животі, діарея, панкреатит, пілоростеноз, динамічна кишкова непрохідність, коліт;
- гепатотоксический - холестаза, холестатичний гепатит;
- нефротоксичний - інтерстиціальний нефрит, гломерулонефрит;
- гематотоксичних - агранулоцитоз, тромбоцитопенія, гемолітична анемія;
- дерматотоксическій - пустульозний дерматит, гострий епідермальний некроліз;
- ототоксичний - зниження слуху;
- психотоксичних - зміни сприйняття дійсності, кошмари.

При в / в введенні тетрацикліну в токсичних дозах можуть виникати тромбофлебіти (місцево дію).

Передозування може призвести до розвитку холестатичного гепатиту, в рідкісних випадках транзиторної втрати слуху. У дітей і новонароджених спостерігаються кардіотоксические реакції: брадикардія (аж до зупинки серця), гіпотензія, а також пароксизми поліморфної шлуночкової тахікардії, пов'язаної з розширенням інтервалу QT на електрокардіограмі. Може розвинути тубулотоксичність (тубулярний некроз) з клінікою гострої ниркової недостатності; гостра жирова дистрофія печінки з центральними і проміжними некрозами в гепатоцитах, зміни активності печінкових ферментів; панкреатит; підвищення внутрішньочерепного тиску, що супроводжується головним болем, нудотою, блювотою, діареєю, метеоризмом; порушення зору в результаті набряку сосочка зорового нерва; алергічні реакції (таблиця 1).

Таблиця 1

### Токсична дія макролідів і тетрациклінів

<b>Органи і системи</b>	<b>Токсична дія</b>	<b>Клінічні ознаки</b>
ШКТ	Підвищують моторику, дратують слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.	Нудота, блювота, болі в животі, діарея, печія, метеоризм, аж до псевдомембранозного коліту.
Печень	Холестаза, зниження активності біо-трансформації, минуше підвищення активності печінкових трансаміназ,	Жовтяниця, лихоманка, гепатомегалія, спленомегалія.

	лужної фосфатази, білірубину, залишкового азоту.	
Почки	Тетрацикліни в високих дозах вражають інтерстицій і каналці нирок.	Тубулярний некроз з клінікою гострої ниркової недостатності (азотемія, уремія).
ССС	Аритмії і подовження інтервалу Q-T на ЕКГ.	Застосування макролідів може проявлятися брадикардією (аж до зупинки серця), гіпотензії, а також пароксизмами поліморфної шлуночкової тахікардії.
ЦНС	Порушення слуху при передозуванні макролідами. набряк сосочка зорового нерва при передозуванні тетрацикліну.	Глухота, дзвін у вухах. Запаморочення. Порушення зору, головний біль.

### Механізм дії

Диспепсичні розлади обумовлені стимулюючим впливом макролідів на моторику шлунково-кишкового тракту: діють як агоністи рецепторів, чутливих до ендogenous стимулятора моторики. В основі аритмогенного дії макролідів лежить здатність блокувати калієві канали. Механізм ототоксического дії до кінця не з'ясований, але можливо він пов'язаний з впливом антибіотиків на центральні слухові шляхи.

Гепатотоксична дія макролідів пов'язують з гнітючою дією на систему ферментів. Найбільш сильними інгібіторами цитохрому P-450 є еритроміцин, олеандоміцин, рокситроміцин, кларитроміцин, диритромицин, які в процесі своєї біотрансформації можуть перетворюватися в нітрозозалканові форми. Останні після початкової індукції цитохрому міцно зв'язуються з ним, утворюючи стабільні неактивні комплекси. В результаті сповільнюється метаболізм ліків і токсичних продуктів обміну, що веде до порушення функції печінки і її пошкодження токсичними метаболітами. Азитроміцин і джозамицин, спіраміцин і мидекамицин характеризуються значно нижчою здатністю до утворення нітрозозалканових з'єднань і, отже, їх вплив на активність ферментів мало ймовірно. За ступенем вираженості інгібування цитохрому P-450 макроліди можна розташувати в наступному порядку: кларитроміцин > еритроміцин > рокситроміцин > азитроміцин > спіраміцин.

Тетрацикліни інгібують процеси синтезу білка макроорганізму, надаючи катаболічну дію, особливо у хірургічних і урологічних хворих, пацієнтів з травмами, поганим харчуванням, літніх. Це веде до гіперазотемію і ацидозу внаслідок розпаду молекул амінокислот, тим самим провокується погіршення функції або з вже наявною нирковою недостатністю, або імітуються ознаки ниркової недостатності у здорових людей.

### Токсикокінетика

Екскреція макролідів здійснюється переважно через билиарну систему і частково через нирки. Найбільш високі сироваткові концентрації відзначаються при прийомі рокситроміцину, що можна пов'язувати з його відносно низьким тканинним аффінітетом. Найнижчі концентрації в крові характерні для азитроміцину. Макроліди в різного ступеня зв'язуються з білками плазми, головним чином, з  $\alpha$ 1-глокопротеїдами. Найбільшим зв'язуванням характеризується рокситроміцин (92-96%), найменшим - спіраміцин (10-18%). Метаболіти виділяються переважно з жовчю і калом. Ниркова екскреція незмінених препаратів в цілому незначна і становить 5-10%. Макроліди проникають через плаценту і в грудне молоко.

Тривалість періоду напіввиведення відрізняється у різних макролідів і залежить від дози. Найбільший період напіввиведення мають азитроміцин і диритромицин - до 65 год,

найменшим мають еритроміцин і джозамицин - близько 1,5 год (таблиця 2).

Таблиця 2

**Порівняння терапевтичних доз і періодів напіввиведення макролідів**

препарати	Доза, мг	T <sub>1/2</sub> , ч
азитроміцин	500	35-54
klarитроміцин	500	5
диритромицин	500	16-65
еритроміцин	500	1,5-2,5
джозаміцин	1000	1,5-2,5
рокситроміцин	150; 300	10,5; 11,3
спіраміцин	2000	8/14

У крові 40-80% всмоктався кількості тетрацикліну зв'язується з білками. Тетрацикліни, введені внутрішньовенно, створюють дещо вищі рівні протягом нетривалого часу. Препарати добре розподіляються в тканинах і рідинах організму, проте в цереброспинальній рідині їх концентрації низькі. Тетрацикліни проникають через плаценту, а також виводяться з молоком. В результаті утворення хелатних сполук з кальцієм тетрациклін зв'язується зі зростаючою кістковою тканиною і тканинами зуба.

Тетрациклін який всмоктався виводяться, головним чином, з жовчю і сечею. Концентрації в жовчі в 10 разів вище, ніж в сироватці; частина лікарських засобів, екскретуємих з жовчю, повторно всмоктується в кишечнику (ентерогепатична циркуляція), що сприяє підтримці концентрації препаратів в сироватці. Від 10 до 50% прийнятої дози різних тетрацикліну виводиться з сечею за допомогою гломерулярної фільтрації. Нирковий кліренс тетрацикліну становить від 10 до 90 мл / хв. З калом виводиться 10-40% препарату.

Доксициклін та міноциклін майже повністю всмоктуються в кишечнику і виводяться повільно, створюючи стійкі концентрації в сироватці. Доксициклін НЕ виводиться нирками і тому істотно не акумулюється при нирковій недостатності.

**Лікування гострих отруєнь**

Види медичної допомоги	Заходи медичної допомоги
Антидотная терапія	Специфічних антидотів немає.
Заходи з видалення отрути з шлунково-кишкового тракту	Санація шлунка і кишечника: Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання (варіанти вибору)
Заходи з видалення отрути, який всмоктався в кров'яне русло	Консервативні методи детоксикації: Екстракорпоральних методів детоксикації: • гемосорбція; • обмінний плазмаферез; • плазмасорбція. Стимуляція процесів біотрансформації і виведення отрут: • донатори SH-груп: кислота тіоктова в дозі 10-30 мг / кг / сут., В / в, р / os. Стимуляція реакцій глюкуронізації: Гепатопротектори: см. «Опіодні анальгетики» Запобігання інтестіно-гепатической рециркуляції отрути: Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання

Заходи синдромальної, ситуаційної, симптоматичної та коректує терапії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Терапія синдрому гострої печінкової недостатності</li> <li>• терапія синдрому ниркової недостатності</li> <li>• терапія синдрому серцево-судинної недостатності</li> <li>• профілактика синдрому псевдомембранозного коліту.</li> </ul>
Примітка	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. При інтоксикації тетрациклінами як антидот можливе застосування солей кальцію, оскільки тетрацикліни здатні утворювати хелатні комплекси з солями кальцію.</li> <li>2. Тетрацикліни не виводяться з організму за допомогою гемодіалізу.</li> </ol>

#### Фактори, що підвищують токсичність

Розвитку гепатотоксичності тетрацикліну сприяє застосування високих доз препаратів, в / в введення, порушення функції печінки, нирок і тривалі курси лікування. Гепатотоксичність тетрацикліну частіше спостерігається у жінок в період вагітності і в ранньому післяпологовому періоді, а також у дітей, особливо в препубертатний період. Зниження екскреторної функції нирок сприяє підвищенню ризику виникнення гепатотоксичних реакцій. Нейротоксичеськое дію виникає внаслідок прийому великих доз тетрацикліну. Еритроміцин і олеандоміцин відрізняються низькою токсичністю і можуть застосовуватися хворими з хронічною нирковою недостатністю.

#### Фактори, що знижують токсичність

Для профілактики виразок стравоходу і подразнення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту пероральні препарати тетрацикліну слід приймати стоячи і запивати великою кількістю рідини.

Розвитку дерматотоксичності тетрацикліну сприяє потраплянню прямих сонячних променів на шкіру або опромінення шкіри джерелами УФО під час прийому препаратів, тому для запобігання фотосенсибілізації слід уникати прямого опромінення сонячними або УФ-променями.

#### Аміноглікозиди

Назва «аміноглікозиди» (АГ) для цієї групи антибіотиків застосовується внаслідок загального хімічної будови: молекула АГ містить аміноцукри, які з'єднуються глікозидной зв'язком з агліконом.

#### Класифікація АГ

<i>I покоління</i>	<i>II покоління</i>	<i>III покоління</i>
стрептоміцин неоміцин мономицин канаміцин	гентаміцин тобраміцин сізоміцин нетилміцин	амікацин

#### Діапазон доз

Оскільки антибактеріальний ефект АГ безпосередньо залежить від кон-центрації їх у вогнищі інфекції, доцільно використовувати одноразове вве-дення їх в повній добовій дозі: гентаміцин, нетилмицин і тобраміцин - 4-7 мг / кг, амікацин - 15 мг / кг. Можливо прояв токсичності АГ при при-трансформаційних змін їх среднетерапевтических доз при певних умовах. Токси-етичні ефекти гентаміцину і тобраміцину спостерігаються при концентрації його в сироватці крові більше 12 мкг / мл; амікацина і канаміцину - більш 20-35 мкг / мл; неоміцину - відомий випадок виникнення глухоти при прийомі 2 г у дитини.

#### Токсикодинаміка

Токсична дія АГ проявляється висипаннями, підвищенням темпі-ратури тіла, змінами з боку крові (лейкопенія, гемолітична анемія), геморагіями, алергічними реакціями.

Ототоксична дію відзначається у 10-25% хворих. Перші приз-наки ототоксического

дії - вестибулярні розлади (стрептоміцин, гентаміцин): порушення свідомості, зміни ходи, сприйняття високих частот (понад 4000 Гц), дзвін у вухах, погіршення сприйняття розмови.

За ступенем наростання токсичного впливу на вестибулярну функцію АГ розташовуються в наступному ряду: неоміцин <канаміцин <стрептоміцин <сизомицин <гентаміцин <тобраміцин. Отже, найбільш ототоксическим АГ є неоміцин. Прояв його негативного впливу на слух можливо і при місцевому приміненні. По впливу на кохлеарний апарат найбільш токсичні: канаміцин, амікацин, сизомицин, дещо менш токсичні - гентаміцин, тобраміцин, нетилміцин. Високий ризик розвитку ототоксического дії спостерігається при парентеральному застосуванні мономицина, канаміцину, амікацину.

Нефротоксичність АГ відзначається у 8-26% пацієнтів і може виникати через тиждень і більше після початку лікування. Ознаки нефро-токсичності: ензімурія (поява в сечі аланінамінопептидази, лейцит-намінопептидази, лужноїфосфатази), протеїнурія, збільшення рівня КРЕА-тініна (його підвищена концентрація в сироватці крові може зберігатися протягом 9 днів після відміни лікування), зниження процесів фільтрації, секреції і концентраційної здатності нирок, розвиток неолігуріческой ниркової недостатності. Вже на 2 день прийому АГ можливо набухання клітин епітелію і гострий канальцевий некроз. Найбільшою нефротоксичністю мають неоміцин, гентаміцин, канаміцин, тобраміцин, найменшою - нетилміцин і амікацин.

Нейротоксичність проявляється різкою м'язовою слабкістю, пригніченням скорочення дихальної мускулатури, можливою зупинкою дихання. Інші симптоми ураження нервової системи: енцефаломіопатія, загальна слабкість, парестезії, головний біль. При застосуванні гентаміцину: посмикування м'язів, парестезії, відчуття оніміння, судоми (міотоксическій ефект за рахунок нейром'язової блокади), сонливість, у дітей - психози; при застосуванні стрептоміцину - печія, оніміння або парестезії в ділянках обличчя і порожнини рота. За ступенем нейротоксичности АГ розташовуються в наступному ряду: сизомицин <нетилміцин <гентаміцин <тобраміцин <амікацин <неоміцин <стрептоміцин <мономицин <канаміцин.

Офтальмотоксичність - гостра ішемічна ретинопатія, зниження гостроти зору, кон'юнктивальний некроз;

Кардіовазотоксичність - гіпотонія, тромбофлебіт;

Пульмонотоксичність - задишка (нейром'язового генезу);

Дерматотоксичність - еритематозний висип, контактний дерматит.

Таблиця 3

Порівняльна характеристика вираженості ото і нефротоксического дії аміноглікозидів

<i>Антибіотик</i>	<i>відносна вираженість</i>	
	<i>ототоксичності</i>	<i>нефротоксичності</i>
стрептоміцин	+++	+
неоміцин	+++	+++
канаміцин	++	++
гентаміцин	++	++
тобраміцин	++	++
нетилміцин	+	+
амікацин	++	+

*Примітка.* + - ризик мінімальний; ++ - ризик помірний, +++ - ризик значний.

Дані таблиці збігаються з тенденцією ото і нефротоксичності, встановлені багатьма клініцистами.

Аміноглікозида - лікарські засоби з вираженою ступенем ризику для плода (застосування препаратів може викликати загибель ембріона, самовільний викидень або каліцтва). При застосуванні АГ під час вагітності можливо ототоксическое і нефротоксичність у плода в 2-5% (цей відсоток менше у гентаміцину, амікацину,

тобраміцину), різні порушення в будові кісток скелета, «сірий колапс». АГ проникають в грудне молоко, можуть викликати дисбіоз і ототоксичний ефект у дитини.

#### Механізми токсичної дії

Механізм розвитку ототоксичності - результат зв'язування АГ з фосфоінозитидів клітинних мембран структур внутрішнього вуха і проявляється Необоротні порушення структури і функції волоскових клітин і аферентних волокон внутрішнього вуха з розвитком часткової або повної втрати слуху.

Механізм нефротоксичної дії АГ зумовлений з'єднанням їх з фосфоінозитидів клітинних мембран в проксимальних каналцях і клубочках, а також пригніченням функцій ряду ферментів (Na +, K +, АТФ-ази, простагландин-синтетази, дихальних ферментів мітохондрій). Аміно-глікозиди викликають деструкцію лізосом.

Нейротоксичеськоє дію АГ пов'язано з їх здатністю порушувати синаптичну передачу імпульсів за рахунок гальмування вивільнення Ca<sup>2+</sup> + і ацетилхоліну з пресинаптичних закінчень.

Механізм гематотоксичних дії - результат антагонізму АГ з V чинником згортання крові.

#### Токсикокінетика

АГ практично не всмоктуються з шлунково-кишкового тракту. У плазмі крові АГ на 15-20% пов'язані з білками. Ступінь зв'язування з білками плазми крові для АГ істотно може підвищуватися при гіпомагніємії та гіпо-кальціємії. Концентрація АГ в плазмі після введення однакової дози може коливатися - від незначної до токсичної (необхідно в процесі лікування контролювати їх рівень в крові). Високі концентрації АГ спостерігаються в печінці, легенях, нирках, скелетних м'язах. АГ добре проникають через плацентарний бар'єр. Через гематоенцефалічний бар'єр вони проникають погано навіть при менінгіті.

Виводяться АГ через нирки: період напіввиведення у дорослих становить 2-4 год, у новонароджених - 5-8 ч, у дітей 2,5-4 ч. При нирковій недостатності період напіввиведення збільшується до 70 і більше годин. Концентрація АГ (за виключення стрептоміцину) в кірковому шарі нирок в 100 разів перевищує їх концентрацію в сироватці крові. АГ з сечею виводяться в середньому протягом 11-ти днів після відміни препарату. Навіть через 25 днів після припинення лікування АГ визначаються в тканини нирок.

#### Лікування гострого отруєння

Види медичної допомоги	Заходи медичної допомоги
Антидотная терапія	Специфічних антидотів немає
Заходи з видалення отрути з шлунково-кишкового тракту	Санація шлунка і кишечника Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання (варіанти вибору)
Заходи з видалення отрути, який всмоктався в кров'яне русло	Консервативні методи детоксикації: Екстракорпоральних методів детоксикації: • гемосорбція; • обмінний плазмаферез; • плазмасорбція. Стимуляція процесів біотрансформації і виведення отрут: • донатори SH-груп: кислота тіоктова в дозі 10-30 мг / кг / сут., В / в, р / os. Стимуляція реакцій глюкуронізації: Гепатопротектори: Запобігання інтестіно-гепатической рециркуляції отрути: Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання.

<p>Заходи синдромальної, ситуаційної, симптоматичної та коректує терапії</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Терапія синдрому психопатії (порушення свідомості, різка м'язова слабкість, психози)</li> <li>• терапія синдрому ниркової недостатності (протеїнурія, зниження процесів фільтрації, секреції і контракційної здатності нирок)</li> <li>• терапія синдрому гіпертермії</li> <li>• терапія синдрому респіраторної недостатності (зупинка дихання)</li> <li>• терапія алергічних реакцій</li> </ul> <p>терапія синдрому серцево-судинної недостатності (гіпотензія, тромбофлебіт)</p>
<p>Примітка</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. При виникненні симптомів нервово-м'язової блокади необхідно в / в введення розчину кальцію хлориду, антихолінестеразних препаратів (неостигміну метилсульфат), при необхідності - проведення гемодіалізу, перитонеального діалізу, реанімаційних заходів.</li> <li>2. Токсичність може виникнути при нанесенні АГ на пошкоджену шкіру (наприклад, при опіках), введення в черевну і плевральну порожнини, суглоби, оскільки вони добре звідти всмоктуються.</li> <li>3. Швидкість всмоктування АГ при їх в / м введенні пацієнтам з порушенням периферичного кровообігу може різко зрости при нормалізації кровообігу, що, в свою чергу, призведе до збільшення концентрації АГ в крові до токсичного рівня.</li> </ol>

#### Фактори, що підвищують токсичність

- Перевищення допустимих термінів лікування (понад 2-3 тижнів).
- Попереднє або одночасне застосування інших АГ.
- Похилий вік пацієнта.

Підсилюють ототоксическое дію:

• Застосування аміноглікозидів у хворих зі зниженою функцією слуху. Наявність у пацієнта отиту, менінгіту, травм черепа, родової травми, гіпоксії під час пологів.

• Застосування АГ в дозах, які перевищують допустимі (для амікацину, канаміцину концентрація в крові становить 35-40 мкг / мл, для гентаміцину, тобраміцину > 10-12 мкг / мл).

Підсилюють нефротоксичність:

- Призначення пацієнтам АГ вночі, дегідратація.
- Низький рівень споживання АД, гіпокаліємія.
- Одночасне або попереднє призначення петльових «діуретиків», інших АГ, цефалоспоринів, ванкоміцину, амфотереціна В, НПЗЗ, поліміксинів, дипразина, кліндаміцину, пиперациллина, метоксифлурану, верапамілу, внутрішньовенних рентгеноконтрастних засобів, поліглюкіну, фоскарнет.

• Похилий вік пацієнта.

• У дітей перших 3-х місяців життя ризик менше в зв'язку з незрілістю в нирках механізмів захоплення антибіотиків клітинами канальцевого епітелію.

Підсилюють нейротоксическое дію:

- Міастенія, паркінсонізм.

- Одночасне призначення АГ з міорелаксантами, препаратами магнію, антидепресантами, лінкоміцином, кліндаміцином, лідокаїном, ново-каїнамідом, аминазином, засобами для інгаляційного наркозу.

- Введення АГ в серозні порожнини.

- Призначення АГ новонародженим, особливо недоношеним (нервово-м'язова блокада розвивається швидше в зв'язку з меншими запасами ацетилхоліну в синапсах і більшою активністю ацетил і буті-рілхоліністерази).

Фактори, що знижують токсичність

Прийом АГ небажаний протягом всієї вагітності. Перші 3-10 тижнів вони протипоказані при вагітності.

Введення АГ 1 раз на добу (зменшується накопичення в кірковому шарі нирок). Курс лікування не більше 7 днів (для деконтамінації кишечника - 1-2 днів). Протягом 2-3-х тижнів після відміни АГ не застосовувати препарати, які мають ототоксическое дію (інші аміноглікозиди, глікопептиди, фуросемід, етакринова кислоту).

Корекція режиму дозування АГ пацієнтам з нирковою недостатністю. При лікуванні АГ обов'язковий контроль функції дихання, діурезу, концентрації препарату, рівня кальцію і магнію в сироватці крові, аудіо- та вестібулограма. У осіб похилого віку застосовувати з обережністю, контролюючи функцію печінки і нирок. У педіатрії застосовувати за показаннями в дозах, відповідних віку пацієнта.

При порушенні функції нирок і проведенні гемодіалізу гентаміцин дорослим пацієнтам призначають в дозі 1-1,7 мг / кг, дітям - 2-2,5 мг / кг.

## АНТИБІОТИКИ РІЗНИХ ГРУП

### Класифікація

<i>Лінкозаміди</i>	<i>Фузиді-ни</i>	<i>Хлорамфе-ніколи</i>	<i>Рифам-піцини</i>	<i>Фосфомі-цини</i>	<i>Полі-міксини</i>	<i>Інші</i>
Лінкоміцину г / г кліндаміцин	Фузидін натрій	Хлорамфе-нікол Іруксол Синтоміцин	Рифам-піцин	Фосфомі-цин	Полімік-сина В сульфат	Спекти-номіцин Фузофун-гін

### Діапазон доз (г)

<i>Препарати</i>	<i>терапевтичних</i>	<i>токсичних</i>
Лінкоміцину г / г	0,6-2,4	>2,4
кліндаміцин	0,15-1,8	>1,8
фузидин натрій	0,5-1,5	>1,5
хлорамфенікол	0,25-2,0	>2,0
Іруксол	Местно	
синтоміцин	Местно	
рифампіцин	0,45-0,6	>0,6
Фосфоміцин	3,0	>3,0
Поліміксину В сульфат	В/м:0,5-2,8мг/кг	В/м:>2,8мг/кг
Спектиномицин	В/м:2,0-4,0	В/м:>4,0
Фузофунгін	Місцево	

### Токсикодинаміка

Найбільш частими ускладненнями, що виникають при лікуванні цими препаратами,

є диспепсії, порушення функції кістково - мозкового кровотворення, анемії, тромбоцитопенії, гепато-, нефро- і нейротоксичність, а також розвиток шоку.

Препарати	Токсичні ефекти
Лінкоміцину г / г	Гепатотоксичність, нефротоксичність, диспепсія
Поліміксину В сульфат	Нефротоксичність, нейротоксичність, тромбоцитопенія, гіпокаліємія, гіпокальціємія
хлорамфенікол	Гепатотоксичність, нейротоксичність, ототоксичність
рифампіцин	Гепатотоксичність, гематоксичність
Спектиномицин	Гепатотоксичність, нефротоксичність, гематотоксичність, диспепсія

При отруєнні даними антибіотиками також мають місце: порушення функцій ЦНС - параліч дихання, апное, симптоми подразнення мозкових оболонок (фузидин натрій, рифампіцин, фосфоміцин), порушення свідомості (хлорамфенікол, поліміксину В сульфат, спектиномицин). Головний біль (хлорамфенікол, рифампіцин, фосфоміцин, спектиномицин); запаморочення (лінкоміцину г / г, кліндаміцин, фосфоміцин, поліміксин, спектиномицин) загальна і м'язова слабкість (лінкоміцину г / г, кліндаміцин); галюцинації (хлорамфенікол); неврит зорового нерва (лінкоміцину г / г, хлорамфенікол); психомоторне збудження (хлорамфенікол).

Інші токсичні і токсико-алергічні реакції (всі препарати) - синдром Яриша-Герксгеймера (хлорамфенікол). Гіпотрофія, миодистрофія (хлорамфенікол, рифампіцин); аплазія кісткового мозку, зміна ЕКГ (лінкоміцину г / г); сірий синдром, синдром Грея (хлорамфенікол); поліартрит (кліндаміцин), артралгія (рифампіцин); ототоксичність (хлорамфенікол, рифампіцин, поліміксину В сульфат); бронхоспазм (поліміксин В сульфат, фузидин натрій); порушення менструального циклу (рифампіцин, фосфоміцин); забарвлення виділень (сеча, слина, мокротиння і ін.).

#### Механізм токсичної дії

Диспепсія - результат дратівної дії антибіотиків на слизову оболонку і нервово-м'язовий апарат кишечника.

Пригнічення функції кісткового мозку пов'язане з тим, що хлорамфенікол пригнічує біосинтез білка в клітинах кісткового мозку, порушує функції мітохондрій, а також це пов'язано з реакцією сенсibiliзованих елементів крові і кровотворних органів з знову виникли антигенами.

Синдром Грея при застосуванні хлорамфеніколу пов'язаний з недовіком в організмі глюкоуронілтрансферази і в результаті змінюється обмін антибіотика в організмі, що ускладнює його виділення з організму.

Гострий гемоліз і негемолітична анемія - генетично детерм-вані реакції, пов'язані з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази або урідиндіфосфоглюкуронової трансферази.

Тромбоцитопенія виникає як наслідок освіти бівалентних антитіл проти комплексів «ліки-тромбоцит».

«Сірий синдром» при введенні хлорамфеніколу пов'язаний з порушенням синтезу і функціонування дихальних ферментів в мітохондріях найчастіше міокарда. Гепатотоксичність - результат витіснення білірубину зі зв'язку з білками крові. Нефротоксичність обумовлена пошкодженням клубочкового апарату нирок. Нейротоксичність, викликана хлору-феніколом, наслідок дефіциту вітамінів групи В.

Реакція Яриша-Герксгеймера (інфекційно-токсичний шок) обумовлюються лена масивним бактеріоліз. Реакція також має алергічну природу і розвивається в результаті продукції пірогенних лимфокинов у відповідь на утворення імунних комплексів «ліки-антиген».

Механізм розвитку анафілактичного шоку - гіперчутливість замед-ленного типу (збільшення продукції імуноглобулінів Е). Токсична дія поліміксинів пов'язано з

безпосереднім впливом на гладкі клітини і вивільненням гістаміну і ін. Медіаторів.

Токсикокінетика

Препарати	Всмоктування	Метаболізм	Виведення	T <sub>1/2</sub>
рифампіцин	В ШКТ, швидко	В печінці	Виводиться через нирки і шлунково-кишковий тракт	2-5 ч
хлорамфенікол	В ШКТ, швидко	В печінці	Виводиться через нирки	3-7 ч.
Лінкоміцину г / г	В ШКТ, швидко	В печінці	Виводиться через нирки і шлунково-кишковий тракту	–
фузидин натрій	В ШКТ, швидко	–	Виводиться через шлунково-кишковий тракт	10-12 ч
Поліміксину В сульфат	В ШКТ, погано	–	Виводиться через шлунково-кишковий тракт	–

*Лікування гострого отруєння*

Види медичної допомоги	Заходи медичної допомоги
Антидотная терапія	Специфічних антидотів немає
Заходи з видалення отрути з шлунково-кишкового тракту	Санація шлунка і кишечника (при пероральному шляху надходження отрути) Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання (варіанти вибору)
Заходи з видалення отрути, який всмоктався в кров'яне русло	Методи штучної детоксикації організму: Консервативні методи детоксикації: Стимуляція процесів біотрансформації і виведення отрут: - Донатори SH-груп: кислота тіоктова в дозі 10-30 мг / кг / сут., В / в, per os; ацетилцистеїн в / в, 5-10% розчин (стартова доза 140 мг / кг, потім по 50-70 мг / кг на 5% розчині глюкози, кожні 4 год, але не більш ніж 1330 мг за 72 год, у дорослих); 1,4 мл / кг 10% розчин; 0,7 мл / кг 20% розчин; підтримуюча доза - 0,7 мл / кг 6 разів на добу., протягом 4-5 днів. Стимуляція реакцій глюкуронізації: см. «Антипсіхотичекіє кошти» Гепатопротектори: см. «Опіодні анальгетики» Запобігання інтестіно-гепатической рециркуляції отрути: - Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання - Повторні санації кишечника гіперосмолярним (5%) розчином NaCl
Заходи синдромальної, ситуаційної, симптоматичної та коректує терапії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Терапія синдрому респіраторної недостатності</li> <li>• терапія синдрому серцево-судинної недостатності</li> <li>• терапія синдрому токсичної енцефалопатії (кома, судоми)</li> <li>• терапія синдрому токсичного психопатії</li> <li>• терапія синдрому гострої алергічної реакції</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• терапія синдрому анафілаксії</li> <li>• терапія синдрому гострої печінкової недостатності</li> <li>• терапія синдрому гострої ниркової недостатності</li> <li>• терапія синдрому гемолізу</li> </ul>
Примітка	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ризик передозування при використанні фосфоміцину, на думку клініцистів мінімальний. У разі розвитку гострого отруєння застосовують форсований діурез.</li> <li>2. Слід мати на увазі, що при передозуванні фузидин, діаліз не ефективний.</li> <li>3. При отруєнні рифампіцином проводять симптоматичну терапію, підтримують функції нирок, печінки та серця.</li> </ol>

#### Фактори, що підвищують токсичність

Все поліміксини мають виражену нейро- і ототоксичність при парентеральному введенні, сприяють порушенню нервово-м'язової передачі, однак, рідко викликають алергічні реакції.

Параліч нервово-м'язових синапсів розвивається при використанні високих доз поліміксину у хворих з міастенією, хронічними захворюваннями органів дихання.

При швидкому в / в введенні кліндамицину і лінкоміцину розвивається сер-дечно-судинна недостатність (колапс, зупинка серця), артеріальна гіпотензія. При одночасному застосуванні лінкоміцину і кліндамицину з інгаляційними наркозними препаратами, міорелаксантами або препаратами, що гальмують перистальтику кишечника, можливе посилення нервово-м'язової блокади, розвиток апное. Гепатотоксичність линкомицина проявляється, головним чином, у пацієнтів із захворюваннями печінки. Наркотичні анальгетики посилюють гнітюче дію кліндамицину на дихальний центр.

Хлорамфенікол легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, його не можна призначати вагітним, підсилює токсичні властивості циклосерина, провокуючи явища енцефаліту. При захворюваннях печінки хлорамфенікол накопичується в активній формі. Хлорамфенікол уповільнює елімінацію препаратів, які метаболізуються в печінці, тому що пригнічує функцію печінкових ферментів (толбутаміду, фенітоїну, антикоагулянтів, що застосовуються всередину, і циклофосфаміду). Хлорамфенікол знижує метаболізм фенобарбіталу та фенітоїну. Фуросемід знижує виведення хлорамфеніколу. Одночасне введення з толбутамідом, бутадіоном може викликати гіпоглікемічну кому. Імовірність шлунково-кишкових кровотеч зростає при комбінуванні хлорамфеніколу з кумаринами. Мальабсорбція, використання антикоагулянтів, зміни нормального співвідношення мікрофлори в кишечнику можуть сприяти дефіциту вітаміну К, синтезованого частково в кишечнику нормальною мікрофлорою. У всіх цих випадках ризик гіпокоагуляції при введенні хлорамфеніколу зростає. Хлорамфенікол несумісний з алкоголем, глюкозою, барбітуратами, фенілбутазоном, фенітоїном, етілбіскумацетатом.

Збільшується токсичність хлорамфеніколу при комбінації його з гематотоксичних (сульфаніламідів, піразолону, цитостатики), гепато-токсичними засобами (амфотерицин В, гризеофульвін, парацетамол), препаратами заліза, які призводять до капіляротоксикозах. При комбінації хлорамфеніколу і ристоміцину з'являється токсична лейкопенія і тромбоцитопенія, а циклосерин підсилює його нейротоксичність.

Інгібування функцій кісткового мозку хлорамфеніколу дозозависимо, зазвичай спостерігається при високих дозах (більше 50 мг / кг на добу) або після тривалої терапії (близько 2 тижнів). Обережно застосовувати хлорамфенікол у онкохворих, які раніше лікувалися цитостатиками і променевою терапією.

Ризик небажаних реакцій рифампіцину зростає при тривалому застосуванні, у дітей, а також в поєднанні з СГ, ізоніазидом, пероральними антикоагулянтами, антидіабетичними препаратами, гормональними контрацептивами, хінідином, глюкокортикостероїдами.

Застосування рифампіцину в останні тижні вагітності підвищує ризик розвитку кровотеч у новонароджених і матерів в післяпологовому періоді. При поєднанні алкогольних цирозів з туберкульозом зростає ризик гепа-тотоксичності рифампіцину. Рифампіцин має велику спорідненість до білка, витісняючи із зв'язку з ним будь-які ліки, і може посилити токсичний ефект, різко збільшивши його вміст у крові у вільному вигляді. При патології печінки і жовчовивідних шляхів Фузидієва кислота накопичується в організмі.

Фузафунгін слід з обережністю приймати людям, предрасполо-женним до алергічних реакцій і з бронхіальною астмою.

Фактори, що знижують токсичність

Небезпека псевдомембранозного коліту менше при парентеральному введенні лінкоміцину, кліндаміцину, хлорамфеніколу, рифампіцину, тому що вони виділяються з жовчю в кишечник в неактивній формі або при одночасному призначенні метронідазолу або ванкоміцину (500 мг кожні 6 год). У хлорамфеніколу маленька широта терапевтичної дії, тому краще призначати його per os, ніж в вену (зазвичай його застосовують всередину і місцево). Слід уникати повторних і тривалих курсів, зменшувати дози хлорамфеніколу при порушенні функції печінки. Курс лікування обмежувати 1-2 тижнями. Небажано поєднання хлорамфеніколу з алкоголем. Необхідно контролювати кров, особливо при одночасному застосуванні з препаратами, що пригнічують кровотворення.

Лінкоміцин не можна вводити парентерально при міастенії. При захворювання печінки і нирок треба зменшити разову дозу лінкоміцину на 1 / 3-1 / 2 і збільшити інтервал між введеннями, контролювати функції печінки і нирок. Інтравагінальне введення кліндаміцину не поєднують з іншими лікарськими речовинами, які вводяться цим же шляхом. При щоденному прийомі рифампіцину його переносимість краще, ніж при інтермиттуючому лікуванні. Необхідний контроль крові, функції нирок при парентеральному застосуванні поліміксину В сульфату.

Тривалість курсу лікування фузафунгін не повинна перевищувати 10 днів, його не приймають довго і дітям до 2,5 років, тому що це може привести до дисбіозу з ризиком поширення інфекції

## **5. Матеріали щодо активації студентів під час проведення лекції (питання, задачі, проблемні ситуації тощо).**

Питання:

24. Назвіть класифікацію хіміотерапевтичних препаратів (лактамі антибіотики).
25. Який діапазон доз у препарату – ампіцилін?
26. Які токсикодинамічні характеристики бетта-лактамічних антибіотиків?
27. Який механізм токсичної дії у цефалоспоринових?
28. Які токсикокінетичні особливості препаратів пеніцилінового ряду?
29. Як проводять антидотну терапію при отруєннях спричиненими лактамічними антибіотиками?
30. Які фактори підвищують та знижують токсичність лактамічних антибіотиків?
31. Аспекти токсикодинаміки макролідів.
32. Назвіть основні фактори токсичної дії макролідів та тетрациклінів.
33. Який механізм дії макролідів?

## **6. Загальне матеріальне та методичне забезпечення лекції:**

Лекційна аудиторія, мультимедійний проектор, мультимедійна презентація за темою лекції.

Питання:

1. Який період напіввиведення макролідів – Еритроміцину, кларитроміцину та азитроміцину?

2. Які заходи по видаленню отрути, яке всмокталось в кровяне русло, проводять під час лікування гострих отруєнь тетрациклінами?
3. Назвіть фактори які знижують токсичність тетрациклінів.
4. Які лікарські засоби називають аміноглікозиди?
5. Які препарати другого покоління входять в класифікацію аміноглікозидів?
6. Яка токсична дія аміноглікозидів?
7. Як проявляється нейротоксична дія аміноглікозидів?
8. Який механізм токсичної дії аміноглікозидів?
9. Де аміноглікозиди майже не всмоктуються?
10. Як проводять лікування гострого отруєння аміноглікозидами?
11. Назвіть фактори які посилюють нефротоксичну дію від прийому аміноглікозидів.
12. Які токсикокінетичні особливості рифампіцину та лінкоміцину?
13. Фактори які підвищують токсичність поліміксинів.

б). з теми наступної лекції (література, перелік основних питань, тестові завдання).  
Немає наступної теми

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

### Основна література:

1. Лікарська токсикологія. Доклінічні дослідження; за загальною редакцією академіка НАМН і члепа-кореспондента НАН України І. М. Трахтенберга. Київ : ВД «Авіцена», 2020. 544 с.
2. Аналітична токсикологія : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / С. В. Баярка [та ін] – Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. – 384 с.
3. Побічна дія ліків: підручник для студентів вищих закладів медичної освіти / І. Ф. Беленічев, Н.О. Горчакова та ін. / Запорізький державний медичний університет. – Вінниця: Нова Книга. 2021. -360 с.
4. Робочий зошит з дисципліни «Лікарська токсикологія» Методична розробка кафедри фармакогнозії ОНМедУ / Я.В. Рожковський, Б. В. Приступа – Одеса: ОНМедУ, 2019 – 147 с.
5. Poisoning and Drug Overdose, Seventh Edition (Poisoning & Drug Overdose) / Kent Olson, Pene Anderson, Neal Benowitz, Paul Blanc, Richard Clark, Thomas Kearney, Susan Kim-Katz, Alan Wu - :Mcgraw-Hill Education. Medical, 2017. - 960 p

### Додаткова література:

1. Clark's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material / A. C. Moffat, [et al.]. – 4-th ed. – London ; Chicago : Pharmaceutical Press, 2011.– 2736 p.
2. Baselt, C. R. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man / C. R. Baselt. – 9-th ed. – Seal Beach Calif. : Biomedical Publications, 2011. – 1900 p.
3. *Toxicological Chemistry. Laboratory workbook* / S. A. Karpushina, I. A. Zhuravel, V. S. Bondar, S. V. Bayurka // Kharkiv: NphU, 2012. – 63 p.
4. Toxicological chemistry. Lecture course / Karpushina S.A., Bondar V.S., Zhuravel I.O. // Kharkiv : NUPh : Golden Pages, 2011.– 208
5. Токсикологічна хімія в схемах і таблицях : навч. Посіб. Для студентів вищ. Навч. Закл. / В. С. Бондар, [та ін.] – Х. : Вид-во нфау : Золоті сторінки, 2005. – 128 с.

## ЕЛЕКТРОННІ ІНФОРМАЦІЙНІ РЕСУРСИ

- 1 Державний реєстр лікарських засобів. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>
2. Державний формуляр лікарських засобів. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/informatsijno-poshukova-sistema-elektronnij-formulyar>
3. International Society of Pharmacovigilance. Available at: <https://isoponline.org/>
- 4 Сайт кафедри <https://info.odmu.edu.ua/chair/pharmacognosy/files>