

Державний експертний центр МОЗ України  
Національний фармацевтичний університет  
Ужгородський національний університет  
Міжнародний класичний університет ім. Пилипа Орлика  
Донецький національний медичний університет

## ЛІКАРСЬКА ТОКСИКОЛОГІЯ

За редакцією проф. С.М. Дроговоз

Харків 2022

УДК 615.015 (075.8)

ББК 52.84

Л59

Затверджено Міністерством освіти і науки України (№1/11-6131 від 25.04.14)

Рецензенти: проф. Мамтур В.Й., проф. Висоцький І.Ю.

Автори:

С.М. Дроговоз, доктор медичних наук, професор

А.Л. Штробля, кандидат фармацевтичних наук, доцент

В.Д. Лук'яничук, доктор медичних наук, професор

М.М. Бабенко, кандидат фармацевтичних наук, директор Державного експертного центру МОЗ України

В.М. Хоменко, доктор фармацевтичних наук, професор

Ю.В. Столетов, кандидат біологічних наук, доцент

**Л59 Лікарська токсикологія: підручник / С.М. Дроговоз, А.Л. Штробля, В.Д. Лук'яничук, М.М. Бабенко, В.М. Хоменко, Ю.В. Столетов. – Х: Титул, 2022. – 160с.**

ISBN 978-617-7127-04-7

У підручнику «Лікарська токсикологія» автори проф. С.М. Дроговоз, доц. А.Л. Штробля, проф. В.Д. Лук'яничук, М.М. Бабенко, проф. В.М. Хоменко, доц. Ю.В. Столетов систематизували сучасні знання з експериментальної та клінічної токсикології ліків, які представлені в логічній послідовності та в зручній формі для сприйняття фахівцями. Інформація по кожній фармакологічній групі ліків включає наступні розділи: номенклатура і класифікація широко застосовуваних препаратів, діапазон доз (терапевтичних і токсичних), патогенез механізму лікарської інтоксикації, токсикодинаміка ліків та комплекс профілактичних і лікувальних заходів при отруєнні ліками. Даний підручник призначений для студентів, інтернів, магістрантів, клінічних ординаторів, лікарів, провізорів, які використовують знання з токсикології лікарських засобів, а також для осіб, зайнятих розробкою і виробництвом лікарських препаратів.

ISBN 978-617-7127-13-9

© проф. С.М. Дроговоз

# ЗМІСТ

Передмова .....	5
<b>Частина I Загальна токсикологія .....</b>	<b>7</b>
Азбука лікарської токсикології .....	7
Класифікація ліків за їх токсичними ефектами .....	10
Механізми токсичної дії ліків .....	11
Механізми лікарської прототоксичності .....	14
Загальні принципи діагностики отруєнь .....	16
Клінічні ознаки отруєння .....	23
Основні причини ураження токсикантами .....	27
Принципи детоксикації організму при отруєнні. Антидоти .....	30
<b>Частина II Спеціальна токсикологія .....</b>	<b>54</b>
Опіїодні (наркотичні) анальгетики (ОА) .....	54
Неопіїодні (ненаркотичні) анальгетики .....	57
Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) .....	60
Антиепілептичні препарати (нейролептики) .....	63
Анксиолітики (транквілізатори) .....	66
Спокійні засоби (гіпнотики) .....	68
Антидепресанти .....	71
Препарати медіаторної дії .....	78
Холіноміметики, антихолінестеразні засоби і холіноблокатори .....	78
Адреноміметики і адреноблокатори .....	86
Препарати з активністю гормонів кори надниркових залоз .....	93
Препарати з активністю гормонів підшлункової залози .....	95
Препарати з активністю гормонів щитоподібної залози .....	102
Препарати з активністю гормонів гіпофіза .....	105
Інгібітори секретії гормонів гіпофіза .....	107
Серцеві глікозиди (СГ) .....	108
Діуретичні препарати .....	113
$\beta$ -лактамі антибіотики .....	118
Тетрацикліни і макроліди .....	121
Аминоглікозиди (АГ) .....	124
Антибіотики різних груп .....	127
Фторхінолони (ФХ) .....	129
Сульфаніламідні препарати .....	131
Противірусні препарати .....	134
Антисептики і дезінфікуючі препарати .....	137
Антибластомні засоби .....	142
<b>Словник токсикологічних визначень .....</b>	<b>148</b>
<b>Список використаної літератури .....</b>	<b>157</b>
<b>Список скорочень .....</b>	<b>159</b>



## ПЕРЕДМОВА

---

Невпинно зростаючі темпи розвитку фармацевтичної промисловості, сучасні можливості хімічного синтезу, щорічне створення великої кількості високоефективних ліків суттєво розширили можливості лікування різних патологічних станів, захворювань, але у той же час призвели до великої кількості негативних реакцій та ускладнень фармакотерапії, в тому числі і до отруєнь ліками. Будь-який препарат може бути одночасно як ліками так і отрутою, особливо при порушенні раціональних умов його застосування. Першочерговим завданням сучасної медицини і фармації є безпечність лікарських засобів.

Лікарська токсикологія – це галузь медичної науки, основним завданням якої є об'єктивна оцінка ступеню безпечності ліків при застосуванні їх в дозах, що необхідні для лікування певної патології. Це дисципліна, що містить знання для здійснення безпечної, адекватної і ефективною фармакотерапії.

Згідно навчального плану щодо підготовки фахівців другого (магістерського) рівня вищої освіти галузі знань 22 «Охорона здоров'я» у вищих навчальних закладах МОЗ України за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» кваліфікації «Магістр фармації» введена нова дисципліна «Лікарська токсикологія». Предмет «Лікарська токсикологія» викладається у здобувачів на 4-му році навчання, складає 3 кредити (90 год.): 40 аудиторних год. (10 год. лекції та 30 год. практично-лабораторні заняття), 50 год. самостійної роботи студентів.

Підручник «Лікарська токсикологія» буде слугувати базовим джерелом знань у підготовці висококваліфікованих фахівців, які мають володіти знаннями про токсикологічну безпеку ліків. Це перший підручник українською мовою, де проаналізовано та систематизовано інформацію про токсичні ефекти лікарських засобів для вивчення матеріалу і для майбутньої практичної діяльності. Структура підручника дозволить студентам оптимізувати вивчення даного предмету і якісно його засвоїти. Виходячи з невеликої кількості годин, згідно програми для вивчення предмету, в підручнику висвітлені саме ті фармакологічні групи препаратів, які займають перші місця серед отруєнь лікарськими засобами. Підручник складається із наступних розділів: загальна лікарська токсикологія (азбука лікарської токсикології), токсикологічні характеристики окремих фармакологічних груп (номенклатура та класифікація, діапазон терапевтичних, токсичних доз в т.ч.

механізм токсичної дії ліків, комплекс лікувальних заходів, що направлені на детоксикацію ліків в організмі (в т.ч. і антидоти). Також проаналізовані та систематизовані фактори, які сприяють підвищенню або які можуть зменшити ризик отруєння лікарськими засобами.

Підручник призначений для студентів фармацевтичних факультетів вищих медичних (фармацевтичних) учбових закладів, також буде корисним всім працівникам практичної фармації і медицини.

Автори приймуть із вдячністю всі зауваження, побажання, що спрямовані на покращення підручника.

*«Все є отрута, і  
ніщо не позбавлене отруйності;  
лише доза робить отруту  
непамітною».*

**Парацельс**

## **Частина I ЗАГАЛЬНА ТОКСИКОЛОГІЯ**

---

### **Азбука лікарської токсикології**

---

Лікарська токсикологія вивчає дію лікарських препаратів в токсичних дозах і розробляє методи діагностики, лікування та профілактики отруєнь.

Завдання лікарської токсикології:

1. Вивчення механізмів та токсикодинамічних ефектів, що спричинені токсичними дозами ліків.
2. Пошук, вивчення і розробка антидотів при отруєнні ліками.

Ксенобіотик – це чужорідна для організму людини і тварин речовина, в т.ч. ліки.

Токсичність характеризує властивість хімічних речовин (ліків) викликати пошкодження або загибель клітин та організму в цілому. Єдиною формою прояву токсичного процесу є інтоксикація, особливості розвитку її на клітинному, органному і на рівні цілісного організму. Характер токсичного процесу залежить від особливостей організму та ліків.

Токсичний процес на клітинному рівні проявляється характером структурно-функціональних змін в клітині.

Інтоксикація на рівні цілісного організму проявляється:

- патологією хімічної етіології;
- транзиторними токсичними реакціями, які супроводжуються тимчасовою втратою функцій;
- алергією – стійкими змінами реактивності організму на вплив фізичних, хімічних, біологічних факторів навколишнього середовища;
- специфічними віддаленими токсичними ефектами, які розвиваються лише у частини популяції і характеризуються тривалим прихованим періодом (канцерогенез, ембріотоксичність, порушення репродуктивної функції і ін.).

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

*Процеси, що формуються за пороговим принципом*

При дії ліків в нетоксичних дозах токсичний процес не розвивається; при досягненні токсичної дози препарату процес формується, як інтоксикація, транзиторні токсичні реакції, деякі алобіотичні стани.

*Процеси, що розвиваються за безпороговим принципом*

Причинно-наслідковий зв'язок між фактом дії ліків і розвитком токсичного процесу носять імовірнісний характер. Разом з тим, у окремих організмів процес може і не розвиватись, незважаючи на значне збільшення дози ліків (близькі до смертельних). Залежність від дози враженості шкідливої дії, як правило, простежується на рівні популяції: чим більша доза, тим у більшій частині осіб реєструється токсичний ефект. До таких токсичних процесів відносяться: деякі алобіотичні стани, спеціальні токсичні процеси (канцерогенез, тератогенез, порушення репродуктивної функції і ін.).

З усіх форм прояву токсичного процесу найбільш вивченою є інтоксикація (отруєння). Механізми формування та особливості клінічного перебігу інтоксикації залежать від хімічної будови отрути (ліків) і величини дози, умов взаємодії з організмом. Можна виділити загальні ознаки цієї форми токсичного процесу:

1. В залежності від дози, тривалості взаємодії ліків 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).

*Підгостра* інтоксикація розвивається в результаті дії токсиканту до 30 діб.

*Хронічна* інтоксикація розвивається при тривалій дії токсиканту.

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

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



Місцевий патологічний процес розвивається безпосередньо на місці аплікації отрути: ураження токсикантом очей, ділянок шкіри, дихальних шляхів і легень, ШКТ. Місцева токсична дія може проявитися альтерацією тканин (формування запально-некротичних змін – дія кислот і лугів на шкірні покриви, очі, слизові ШКТ і ін.) і функціональними реакціями (без морфологічних змін – звуження зіниці ока при дії антихолінестеразних засобів).

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

Лики, для яких поріг чутливості органу значно нижчий, ніж до інших органів, позначають як вибірково діючі. У зв'язку з цим використовують такі терміни як нейротоксиканти (психотропні засоби), нефротоксиканти (солі ртуті), гепатотоксиканти (парацетамол), гематотоксиканти (миш'яковистий водень), пульмотоксиканти і ін. У більшості випадків інтоксикація носить змішаний (як місцевий, так і загальний) характер.

4. В залежності від інтенсивності впливу токсиканту (характеристика, що визначається дозо-часовими особливостями дії) інтоксикація може бути важкого, середнього та легкого ступеню тяжкості. Важка інтоксикація – загрозливий життю екстремальний стан. Крайня форма важкої інтоксикації – смертельне отруєння. Інтоксикація середнього ступеня тяжкості – стан, що характеризується тривалим перебігом, розвитком ускладнень, незворотними пошкодженнями органів і систем, що призводить, як правило, до інвалідності. Легка інтоксикація закінчується повним одужанням протягом декількох діб.

Транзиторні токсичні реакції найбільш часто розвиваються внаслідок подразнюючої та седативно-гіпнотичної дії токсикантів. Наприклад, такі явища як подразнення слизової дихальних шляхів, очей, шкіри відзначаються при гострій дії альдегідів, кетонів, галогенів і ін. Ці стани зазвичай суб'єктивно важко сприймаються постраждалими, порушують їх працездатність.

Збільшення дози токсиканту призводить до посилення токсичності і трансформації в отруєння: запаморочення переростає в кому, явище подразнення – в генералізований запальний процес і ін. Токсичні реакції можуть загрозувати життю потерпілого, так і не трансформувались у хворобу (смерть від рефлекторної зупинки серця і дихання при інгаляції аміаку в високих концентраціях).

## Класифікація ліків за їх токсичними ефектами

Токсичні ефекти ліків – це реакції організму, обумовлені абсолютним або відносним передозуванням в організмі препарату, а також недостатньою функцією органів виділення або порушеннями процесів знешкодження в організмі. У теперішній час запропоновано класифікувати токсичні дії ліків за системним принципом:

1. Поліорганні порушення (анафілаксія, ангіоневротичний набряк, васкуліт, злоякісна гіпертермія, сироваткова хвороба та ін.).
2. Ендокринні порушення (синдром, подібний з хворобою Аддісона, надниркова недостатність та ін.).
3. Порушення обміну речовин (гіпербілірубінемія, метаболічний ацидоз)
4. Пошкодження шкіри (алопеція, контактний дерматит та ін.).
5. Гематологічні порушення (агранулоцитоз, еозинофілія та ін.).
6. Серцево-судинні порушення (стенокардія, аритмії, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія та ін.).
7. Порушення функції дихальної системи (бронхоспазм, кашель, набряк легень, набряк слизової оболонки носа, пригнічення дихання та ін.).
8. Шлунково-кишкові порушення (виразка шлунку і кишечника, шлунково-кишкові кровотечі, ураження печінки, панкреатит та ін.).
9. Ураження нирок і сечовидільної системи (інтерстиціальний нефрит, кристалурія, нефропичний синдром та ін.).
10. Неврологічні порушення (інсульт геморагічний та ішемічний ін.).
11. Порушення зору (порушення сприйняття кольору, набряк рогівки).
12. Порушення слуху (вестибулярні порушення, глухота та ін.).
13. Патологія опорно-рухового апарату (остеопороз, остеомаляція та ін.).
14. Психічні розлади (делірій, сплутаність свідомості, депресія та ін.).

Практично будь-яке отруєння може викликати розвиток "віддалених ефектів" – розвиток патологічних процесів і станів у осіб, які мали контакт з шкідливими речовинами (ліками) в окремі періоди їх життя, а також протягом життя декількох їх поколінь. До них належать *гонадотропна, тератогенна, ембріотоксич-*

на, канцерогенна, мутагенна дії на організм. *Гонадотропна* дія проявляється порушенням сперматогенезу, овуляції, появою викиднів, ослаблення статевої потенції й безпліддя у чоловіків та жінок. Вплив токсиканту під час вагітності може викликати у розвитку плоду різні порушення: *мератогенні* – гістоморфологічні, біохімічні, функціональні та інші порушення розвитку органів і систем плоду; *ембріотоксичні* – внутрішньоутробна загибель, зниження маси та розмірів ембріону. Ліки в дозах, які не викликають токсичний ефект у матері, можуть нашкодити ембріону. Так, ембріотоксичний ефект залежить від ступеню проникності плаценти. Наприклад, нікотин робить плаценту проникною навіть для тих ліків, які у звичайних умовах через неї не проходять. Під *мутагенною дією* ліків слід розуміти зміни спадкових властивостей організму, які проявляються у його потомства. Мутації, пов'язані із зміною числа хромосом, належать до геномних, а із зміною структури хромосоми – до хромосомних.

### Механізми токсичної дії ліків

В основі механізму токсичної дії токсиканту лежить його взаємодія з організмом на різних рівнях організації (субмолекулярному, молекулярному, клітинному і т.п.). Характер і особливості взаємодії токсиканту або продуктів його перетворення в організмі з біосубстратами, що лежить в основі розвитку токсичного процесу, називається *механізмом токсичної дії*. Взаємодія їх здійснюється за рахунок комплексу фізико-хімічних і хімічних реакцій.

Структурний компонент біологічної системи, з яким вступає в хімічну взаємодію токсикант, називається його «*рецепторомом*» або «*мішенню*».

Рецептори, які мають найвищу спорідненість до окремих спеціальних біорегуляторів – отримали назву «*селективні рецептори*». Ліки, які взаємодіють з селективними рецепторами називаються лігандами.

До постійних рецепторів відносяться:

- рецептори нейромедiatorів і гормонів, які здатні взаємодіяти з екзо- і ендогенними лігандами, токсикантами;
- ензими – білкові структури, що селективно взаємодіють з субстратами, перетворення яких вони каталізують;
- транспортні протеїни вибірково пов'язують екзо- і ендогенні ліганди, здійснюючи їх перенесення через різні біологічні бар'єри.

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

*«Пілий» рецептор* – структурний компонент біологічної системи, взаємодія якого з ліками не призводить до формування відповідної реакції (наприклад, зв'язування миш'яку з 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 виражена тим сильніше, чим більша кількість активних рецепторів (структур-мішеней) вступили у взаємодію з токсикантом;
- токсичність речовини тим вище, чим менша його кількість зв'язується з «пільми» рецепторами, чим ефективніше вона діє на активний рецептор (структуру-мішень), чим більше значення має рецептор і пошкоджена біологічна система для підтримки гомеостазу організму.

*Мішенями* для впливу токсикантів можуть бути: елементи міжклітинного простору; клітини організму; системи регуляції клітинної активності.

#### Дія токсиканту на елементи міжклітинного простору

Можливі наступні механізми токсичної дії, що обумовлені взаємодією токсиканту з компонентами міжклітинної рідини:

1. Електролітні ефекти. Порушення електролітного складу спостерігається при отруєнні ліками, що здатні зв'язувати іони.
2. рН-ефекти. 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. Наприклад, фактори згортання крові, гідролітичні ферменти (естерази), що руйнують ксенобіотики і ін.
4. Істотні порушення осмотичного тиску крові і інтерстиціальної рідини при інтоксикаціях, як правило, носять опосередкований характер (порушення функцій печінки, нирок, токсичний набряк легень).

*Для токсикантів на структурні елементи клітин:* білки, нуклеїнові кислоти, фосфоліпідні елементи біомембран, селек-

тивні рецептори ендогенних біорегуляторів (гормонів, нейро-медіаторів і ін.).

*Взаємодія токсикантів з білками.* Основні функції білків: транспортна, структурна, ензиматична. Токсичний ефект може розвиватись при порушенні кожної з цих функцій.

Роль ензимів в забезпеченні процесів життєдіяльності організму величезна. *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 ензимів.

Найбільш часто в основі механізму розвитку інтоксикації лежить інгібування токсикантом специфічної активності ензимів.

#### Взаємодія токсикантів з нуклеїновими кислотами

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

#### Взаємодія токсикантів з ліпідами

Речовини, що руйнують або змінюють структуру ліпідів і порушують ліпід-білкові взаємовідносини, пошкоджують біологічні мембрани і тому називаються мембранотоксикантами. До таких сполук відносяться деякі спирти, детергенти (поверхнево-активні речовини).

#### Взаємодія токсикантів з селективними рецепторами

Виділяють такі типи селективних рецепторів мембран, які формують іонні канали, пов'язані з G-протеїнами або з тирозинкіназою активністю.

#### Полірецепторний профіль зв'язування токсикантів

Ксенобіотики в малих дозах вибірково взаємодіють з рецепторами одного типу (наприклад, трициклічні антидепресанти впливають на передачу нервових імпульсів в дофамінергічних синапсах мозку), проте, в високим дозах їх дія поширюється і на

інші синаптичні структури (мають виражену М-холіноблокуючу активність).

### Механізми лікарської цитотоксичності

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

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

#### Порушення процесів біоенергетики

Механізми токсичного пошкодження систем енергозабезпечення клітини призводять до пошкодження клітини, аж до її загибелі. Механізмом порушення енергозабезпечення клітини є пригнічення транслокази мітохондріальних мембран, що забезпечує транспорт синтезованої АТФ з мітохондрій в цитоплазму. Інгибування ензимів циклу трикарбонових кислот є згубним для клітини. Токсиканти, які блокують елементи ланцюга дикальних ферментів, можуть протягом декількох хвилин призвести організм до загибелі. Перший ступінь ланцюга дикальних ферментів чутливий до барбітуратів. Деякі ліки здатні роз'єднувати процеси біологічного окислення і фосфорилування. Такими властивостями володіють, як правило, ліпофільні сполуки, що містять фенольні угруповання в молекулі і є слабкими органічними кислотами.

*Порушення гомеостазу внутрішньоклітинного кальцію*, що супроводжується істотним підвищенням його концентрації в цитоплазмі, лежить в основі механізму загибелі клітин при ішемії, аутоімунних процесах та ін.

Порушення механізмів гомеостазу внутрішньоклітинного кальцію може стати наслідком пошкодження біологічних мембран і збільшення проникності для іонів; порушення біоенергетики клітини, зміни функціонального стану білкових комплексів, що утворюють канали для  $\text{Ca}^{2+}$ .

#### Активізація вільнорадикальних процесів в клітині

1. Посилене утворення вільних радикалів в мітохондріях, ядрі, цитоплазмі.

2. Перетворення одного з ксенобіотиків може активувати метаболізм іншого.

В результаті утворення агресивних вільних радикалів ушкоджуються різні структури-мішені: мембрани, амінокислоти, полісахариди, нуклеїнові кислоти, рецепторні молекулярні комплекси, транспортні протеїни. Наслідком такої дії є зміна функціонального стану і загибель клітини, мутація її генетичного коду.

**Пошкодження мембранних структур:** ефекти можуть бути як неспецифічними (відсутність суворої залежності між структурою токсиканту і ефектом, що розвивається), так і чітко специфічними. Специфічність є наслідком дії токсикантів на ензими і рецепторні білкові комплекси. Часто дія має змішаний характер.

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

1. Проникність: змінюється надходження субстратів в клітину, вихід продуктів метаболізму з клітини, інтенсивність обміну речовин в клітині.
2. Електричний заряд змінюється поріг збудження збудливих клітин.
3. Порушується структура клітини, можлива загибель клітини.

Дії речовин, що порушують нуклеїновий обмін (ДНК і РНК) і білковий синтез по різному впливають на такі процеси, як ділення, ріст, диференціювання клітин, їх мутацію і малигізацію.

Перетворення конкретної речовини в «канцероген», «тератоген», «мутаген» залежить від певних умов:

Токсичний процес	Чутлива тканина	Оптимальний час впливу	Час дії і доза
Канцерогенез	Проліферуюча клітина	Не визначений, будь-яка стадія мітозу	Довготривалий, безпорогова
Мутагенез	Гермінативні клітини	Всі стадії гаметогенезу	Короткий, довготривалий, безпорогова
Тератогенез	Зародкові тканини	Найвища – на ранніх стадіях диференціації тканин	Короткий, доза вища за порогову

*Пряма міжклітинна взаємодія* (найпростіша форма взаємодії) – вплив на сусідні клітини за рахунок продуктів власного метаболізму. Міжклітинний простір для більшості тканин становить близько 15 нм, тому метаболіти шляхом простої дифузії долають цю відстань з великою швидкістю.

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 відтворює природний регулятор, тим специфічніше проявляється його дія на організм: імітує ефект даного регулятора (агоніст), або блокує його (антагоніст).
2. Токсикант (аналог природного регулятора) може впливати лише на частину ефектів, контроль-ованих в організмі біорегулятором, приклад, ацетилхоліном.
3. Речовини, які змінюють кількість нейромедатора, що знаходиться в синаптичній щілині, як правило, мають високу токсичність. Це обумовлено тим, що ступінь збудження постсинаптичних рецепторів залежить від концентрації медатора в синаптичній щілині.

## Загальні принципи діагностики отруєнь

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

Основними елементами діагностики гострих отруєнь є оперативність збору інформації і проведення комплексної порівняльної оцінки анамнестичних даних, клінічних проявів, результатів клінічного, токсикологічного, інструментального і лабораторного методів дослідження. Детально зібраний епідеміологічний і токсикологічний анамнези, уважно проведений огляд пацієнта дозволяє здійснити первинну клінічну ідентифікацію хімічної належності токсиканту, а в деяких випадках – безпосередньо визначити отруту і надати невідкладну медичну допомогу.

*Токсикологічний анамнез.* У тактиці збору токсикологічного анамнезу, насамперед, необхідно уточнити специфічні ознаки, які



дозволяють анамнез назвати токсикологічним, а клінічні прояви пов'язати з дією токсичної речовини.

1. Наявність інформації, яка вказує на раптовість виникнення скарг у потерпілого на фоні початкового задовільного стану.
2. Наявність інформації про контакт потерпілого з лікарським засобом, після якого у пацієнта раптово з'явилися скарги. Необхідно пам'ятати, що у потерпілого на момент його звернення клінічні прояви інтоксикації можуть бути відсутніми (можливо – латентна стадія отруєння).
3. Наявність інформації про раптовість виникнення скарг у групі людей, яка мала однотипний з потерпілим контакт із потенційно можливими носіями отрути (їжа, напої, вода та ін.)
4. Відсутність будь-якої інформації про можливий контакт з отрутою на фоні раптової появи скарги і клінічних проявів.

При зборі анамнезу важливо уточнити *питання щодо прийому токсичної речовини (лікарського засобу)*:

1. Вигляд лікарської форми чи назва лікарського засобу, взяваний пацієнтом, дозволяє не лише поставити точний діагноз, але і визначити можливу тяжкість перебігу токсичного процесу, характер ускладнення, прогноз захворювання, тактику лікування, необхідність госпіталізації хворого.
2. Час прийому токсиканту (експозиція отрути в організмі) дає можливість з певною точністю припустити, у якій фазі отруєння (токсикогенній чи соматогенній) знаходиться пацієнт, а також визначити прогноз отруєння. У токсикогенній фазі – тяжкість стану зумовлена токсичним впливом речовини на орган чи систему, а в соматогенній – характером патологічних змін, що викликані перебуванням отрути в організмі.
3. Доза токсиканту визначає швидкість розвитку і важкість інтоксикації.
4. Шлях надходження токсиканту в організм визначає інтенсивність наростання симптомів отруєння.
5. Обставини, що сприяли виникненню отруєння визначають до якої категорії (випадкове чи навмисне) відноситься даний випадок.

*Параклінічні ознаки отруєння* можуть зробити найбільший внесок у верифікацію діагнозу. Серед них велике значення мають: запах із ротової порожнини, колір блювотних мас, колір сечі, шкіри, нігтів на пальцях, температура тіла, прояви анафілаксії та ін. (див. у таблицях 1-10)

Таблиця 1

## Характерний запах з ротової порожнини

Речовина (лікарський засіб)	Запах повітря, що видихається та з блювотних мас
Етанол	Алкоголо
Феноли, креозол	Дезинфектанту
Піперидин	Риби
Хлороформ, трихлоретилен, хлористий метил, ізопропанол, амілаїтрад, гіперглікемія	Ацетону
Камфора, формалін, хлоровані вуглеводи	Специфічний
Фосфорорганічні сполуки, селен, талій, мши як	Гнилого часнику
Снильня кислота, ціванди	Гіркою мигдалю
Марихуана, опій	Горілої трави
Сірководень, тетурам, меркаптани	Тухлих яєць
Нікотин	Тютюну
Уремічні токсини	Аміачний

Таблиця 2

## Специфічний колір блювотних мас

Речовина (лікарський засіб)	Колір блювотних мас
Корозійні речовини, саліцилати, борна кислота, антикоагулянти, імунодепресанти, цитостатичні препарати	Червоний, бурий
Мідь (солі міді)	Синьо-зелений, блакитний
Перманганат калію, солі кобальту	Фіолетовий
Нітратна кислота, пікринова кислота, глікозиди, адренотропні речовини	Жовтий
Хлористоводнева кислота (соляна кислота)	Кавовий, коричневий
Препарати заліза, ксантини	Чорний

Таблиця 3

## Специфічний колір сечі

Речовина (лікарський засіб)	Колір сечі
Метиленовий синій, амтріптаїлін, гріамгерен	Блакитний
Анілін, нітрофурані, феноли, резорцин, тимол, метакарбамол, метронідазол, метилдопа	Коричневий, червоний
Дифенін, гемолітичні отрути, феноли, фенолфталеїн, ураги	Червоний, червоно-бурий
Саліцилати, антикоагулянти, солі вісмуту	Червоний, чорний
Рибофлавін, вітаміни групи В	Жовтий, зелений
Рифампіцин	Червоний

Таблиця 4

## Специфічний колір шкіри

Речовина (лікарський засіб)	Колір шкіри
Резорцин, тетрациклін, шавлева кислота	Темно-блакитний
Амідодарон, фенотіазини, хінін, ртуть, срібло, солі вісмуту	Сіро-блакитний
Миш'як	Бронзовий
Фторурацил, іміпрамін, метилдопа, леводопа, фенацетин, нітрати, нітрати	Коричневий
Сполуки міді	Зелений
Борна кислота, рифампіцин, ртуть	Червоний
Каротин, нітразепам, нітратна кислота та її солі	Жовтий

Таблиця 5

## Пігментація шкіри при інтоксикації важкими металами

Токсикант	Колір пігментації	Анатомічна структура
Ртуть	Сіро-блакитний	Накопичення в шкірних складках (при місцевому контакті); гіперпігментація ясен (при системному контакті)

Токсикант	Колір пігментації	Анатомічна структура
Срібло	Грифельно-сірий	Накопичення на відкритих ділянках шкіри, склер, нігтях, слизових оболонках, шкірних складках
Вісмут	Сіро-блакитний	Дифузне накопичення в шкірі, кон'юнктиві і слизових оболонках ротової порожнини, сіро-блакитна кава на яснах
Мист'як	Бронзовий	У більшості – на випуклих частинах тулуба
Золото	Сіро-блакитний	Накопичення на відкритих ділянках тіла, особливо навколо очей; менш виражене ураження в шкірних складках
Свинцеві	«Свинцевий відтінок» – мертва блідість	Дифузне забарвлення, кава на яснах

Таблиця 6

## Пігментація шкіри при прийомі протипушляючих препаратів

Препарати	Клінічні прояви
Бусульфан	Попширена коричнева пігментація обличчя, передплічч, грудей та живота
Блеоміцин	Смужки гіперпігментації на тулубі та в місцях стиснення кінцівок
Доксорубіцин	Дифузна чорно-коричнева пігментація долонь, міжфалангових проміжків і підонши
5-Фторурацил	Рівномірне збільшення пігменту на відкритих ділянках шкіри і по ходу проекції вен, які використовуються для інфузії препарату

Таблиця 7

## Пігментація нігтів при лікарській хіміотерапії

Препарат	Локалізація нігтьового ураження
Циклофосфамід	Чорна пігментація нігтьового ложа і нігтьової пластинки, починається з нігтьового валіка
Мелфалан	Темна пігментація нігтьового ложа

Препарат	Локалізація нігтьового ураження
Блеоміцин	Пігмент виявляється в нігтьовому ложі і відсутній у нігтьовій пластинці (аналогічно – у пацієнтів при застосуванні вінбластину)
Доксорубіцин	Горизонтальна пігментна смужка (сіра, коричнева і чорна) на нігті (у людей темної раси)
Данорубіцин	Поперечні чорно-коричневі смужки, що поширюються на дистальні ділянки нігтів

Таблиця 8

### Пігментація та її колір при прийомі лікарських препаратів

Препарати	Пігмент
Протималарійні	Жовті і темно-коричневі пігментні гранули
Феногіазини	Гранули набувають властивостей меланіну, метаболіти хлорпромазину
Аміодарон	Ліпофусцини
Оральні контрацептиви	Меланін

Таблиця 9

### Зміна пігменту при прийомі тетрациклінів

Препарати	Клінічні прояви
Тетрацикліну гідрохлорид	Блакитне забарвлення шкіри
Метациклін	Сіро-чорна пігментація на відкритих ділянках шкіри; жовто-коричнева пігментація кон'юнктиви
Міноциклін	Чорно-блакитна пігментація в місцях постакне-тичних рубців

Деякі лікарські препарати можуть потенціювати *гіпотермію*, викликаючи вазодилатацію. При зниженні температури тіла нижче 32°C у потерпілих може не визначатися пульс на периферичних судинах, можливе, пригнічення дихання, гіпотензія, брадикардія. Викликають *гіпотермію*: барбітурати, етанол та інші спирти, трициклічні антидепресанти, опіоїди, феногіазини, судинорозширюючі, снодійні та цукрознижуючі засоби.

*Гіпертермія* (вище 40°) може виникати внаслідок пролонгованого судомовного синдрому (токсичного генезу), активації метаболізму, зменшення потовиділення (холіноблокатори).

## Лікарські препарати та токсини, які викликають гіпертерімію

Патогенез виникнення гіпертерімії	Токсикант
Гіпертонус м'язів, судоми	Амфетаміни та їх похідні, кокаїн, літій, трициклічні антидепресанти
Активация метаболізму	Саліцилати, гормони щитоподібної залози
Порушення тепловіддачі або терморегуляції	Холіноблокатори, антигістамінні, антипсихотичні, трициклічні антидепресанти

Гіпертерімія може також спостерігатися на тлі зловісного нейролептичного синдрому у пацієнтів при застосуванні великих доз антипсихотичних засобів та може супроводжуватися гіпертонусом м'язів, метаболічним ацидозом і неадекватністю поведінки.

Серотоніновий синдром розвивається у пацієнтів, які приймають інгібітори MAO, інгібітори нейронального захоплення серотоніну, антипсихотичні, наркотичні препарати, засоби, що стимулюють вивільнення серотоніну. Для серотонінового синдрому окрім гіпертерімії характерним є дратівливість, м'якловус, тремор, підвищення потовиділення.

*Анафілактичні і анафілактоїдні реакції* характеризуються появою, головним чином, бронхоспазму і посиленням судинної проникності з розвитком набряку гортані, алергічного висипу на шкірі і гіпотензії.

*Анафілаксія* виникає в результаті розвитку реакції антиген-антитіло, що провокує вивільнення таких медiatorів, як гістамін та інших вазоактивних сполук. Відбувається спазм гладкої мускулатури бронхів та ШКТ, підвищується проникність та розширюються судини, подразнюються закінчення чутливих нервів, які активують запальний процес та хемотаксичну дію на еозинофіли. Визначення анафілактична реакція застосовують для позначення IgE – опосередкованих реакцій, анафілактоїдна реакція – для реакцій, не опосередкованих IgE.

Лікарські препарати, які викликають анафілактичні (β-лактамі антибіотики, парентеральне введення білків) та анафілактоїдні (опіоїди, колоїдні розчини, компоненти крові та препарати крові, ванкомицин) реакції.

## Клінічні ознаки отруєння

---

Перші клінічні симптоми і синдроми несуть інформацію про характеристику можливого токсиканту, а їх вираженість – про дозу отрути. Проте для верифікації токсикологічного діагнозу тільки аналізу клінічних симптомів і синдромів недостатньо. Більшість ксенобіотиків володіють подразнюючими властивостями у відношенні до тканин, тому перша скарга пацієнта в багатьох випадках несе інформацію про шляхи надходження отрути в організм. Наприклад, симптоми стоматиту, езофагіту, гастроентериту найчастіше можуть спостерігатися при пероральному шляху надходження отрути; фарингіту, ларингіту – при інгалаційному впливі токсикантів. Наступна скарга, яка виникає у потерпілого, зазвичай відповідає системно-органній токсичності отрути.

*Подразнюючою дією отрути є вибірковий вплив ліків на нервові закінчення слизових і шкірних покривів, супроводжується місцевими і загально рефлекторними реакціями та суб'єктивно сприймається як неприємне відчуття поколювання, печії, болю.*

*Основними проявами подразнюючої дії речовин при інгалаційному шляху надходження отрути до організму є відчуття печії в очах, іноді відчуття болю, блефароспазм, світлобоязнь; симптоми подразнення дихальних шляхів; відчуття печії в роті, носоглотці, в грудях, ринорея, салівація, диспноє, кашель. Іноді з'являється біль в ділянці лобових і гайморових пазух. У більш важких випадках приєднуються нудота і блювота. При дії подразнюючих речовин в дуже високих концентраціях можливий розвиток помірної запальної реакції покривних тканин.*

*Подразнення дихальних шляхів може привести до рефлекторної зупинки дихальної і серцевої діяльності. У важких випадках при ураженнях подразнюючими речовинами може виникнути токсичний набряк легень. З боку органів зору виявляються зміни різного ступеню важкості: від помірної набряку кон'юнктиви до набряку рогівки із залученням до процесу всіх її шарів з наступною васкуляризацією і формуванням стійкого помутніння; з боку шкірних покривів – від легкої еритеми до бульозного дерматиту. При важких отруєннях симптоми подразнення слизових супроводжуються: задуюю, іррадіацією болю у вуха, спину, суглоби, м'язи кінцівок, появою болю за грудиною.*

Клінічні прояви системно-органної токсичності токсичної речовини є наслідком її резорбтивної дії на організм і обумовлені безпосередньо специфічними властивостями токсиканту.

1. **Дерматотоксичність** може виникати в результаті реалізації двох основних механізмів: контактного і резорбтивного.

Контактний механізм пошкодження виникає при безпосередній взаємодії шкірних покривів з токсикантом.

Резорбтивний механізм дерматотоксичності обумовлений проникненням токсичного агенту в організм з розвитком системних реакцій, як правило, це симетричні, дифузні прояви уражень шкірних покривів. Для токсиканту на шкіру, що супроводжується запальною реакцією, називається хімічним дерматитом. Патологічні процеси в шкірі, що виникають внаслідок резорбтивного (системної) дії токсикантів, називаються *токсидерміями*, які поділяють на: контактні, алергічні контактні, не імунологічні везикулярні висипи.

*Контактні (неалергічні) дерматити* розвиваються внаслідок прямої цитотоксичної або припікаючої дії токсиканту (луги, кислоти і ін.) і як наслідок, виникає хімічний опік: хімічний дерматит, хімічний опік стравоходу (хімічний езофагіт). *Гострі хімічні дерматити* залежно від вираженості можуть проявлятися еритемою, набряком, везикулярними, бульозними висипами або некрозом із утворенням виразок, що залишають рубець. *Хронічний дерматит* проявляється у вигляді гіперемії, інфільтрації, ліквідації та гіперкератозу.

*Алергічні контактні дерматити* хімічного походження проявляються лише після тривалого контакту шкірних покривів з відповідним токсикантом-алергеном. Клінічно вони нагадують екзему, уртикарні елементи, висип та ін. У ролі сенсibilізаторів часто виступають новокаїн, пеніцилін, стрептоміцин та ін.

*Токсидермії* є наслідком системної реакції організму на дію токсикантів. При цьому деякі ліки викликають ураження шкіри у всіх осіб, що контактують з ними (облігатні токсиканти); інші — лише у людей з підвищеною індивідуальною чутливістю, а також при тривалому контакті з ліками (факультативні токсиканти). До *облігатних токсикантів* відносяться полігалогеновані поліциклическі вуглеводи. Клінічна картина характеризується появою акнеформних висипів (хлоракне), які найбільш часто виникають на шкірі обличчя, статевих органів, спини, плечей, живота. Шкіра кінцівок втягується в процес лише у край важких випадках. До *факультативних токсикантів* відносяться саліцилати, антибіотики (пеніцилін, стрептоміцин, біоміцин), сульфаніламідні препарати, сполуки міді, яку, ртуті. Клінічна картина може проявлятися у формі плямистої або розлитой еритеми, еритематозно-бульозних, везикулярних і пустульозних уражень.



2. **Пульмотоксичність** – це властивість токсиканту (ліків) викликати структурно – функціональні порушення з боку органів дихання, що може проявлятися як при місцевій, так і резорбтивній його дії.

Токсикант у вигляді аерозоллю викликає *гострі токсичні ураження респіраторної системи*. В основі цих процесів лежить гіперактивація захисно-компенсаторних реакцій організму на двоє чужорідних речовин або альтерація легеневої тканини. Серед фізіологічних захисних реакцій організму виділяються реакції негайного й уповільненого типу. До реакцій негайного типу відносяться кашель, гіперсекреція слизу залозами дихальних шляхів, бронхоспазм. Виникнення кашлю провокують ліки, які володіють подразнюючою дією на слизові дихальних шляхів. Реакції уповільненого типу розвиваються внаслідок гострого інгаляційного впливу на протязі від декількох діб до декількох тижнів після контакту з токсичним агентом і можуть бути наслідком не стільки безпосередньої альтерації легеневої тканини токсикантом, скільки її пошкодження в результаті накопичення в паренхімі легень і дихальних шляхах поліморфно – ядерних лейкоцитів.

*Неврогенна форма центрального типу* вентиляційної дихальної недостатності, яка призводить до виникнення гіпоксичної гіпоксії, обумовлена пригніченням діяльності дихального центру (від симптомів гіповентиляції до паралічу дихального центру з розвитком екзотоксичної коми) і розвивається при отруєннях депримируючими засобами (наркотичні анальгетики, антипсихотичні, транквілізатори, алкоголь та ін.), а також при важких порушеннях гемодинаміки або в результаті гемолізу.

*Неврогенна форма периферичного типу* вентиляційної дихальної недостатності, призводить до виникнення гіпоксичної гіпоксії і обумовлена порушенням функції дихальної мускулатури, розвивається при отруєннях коліноміметиками, антихолінергічними засобами, гангліоблокаторами і може проявлятися розвитком міофібрилярній, гіпертонусом дихальної мускулатури, порушенням екскурсії грудної клітки і розвитком її ригідності з подальшим паралічем дихання.

*Аспіраційно – обтураційна форма* дихальної недостатності, яка призводить до виникнення гіпоксичної гіпоксії, механічної асфіксії (внаслідок аспірації слини); зниження дренажної функції верхніх дихальних шляхів в результаті пригнічення кашльового рефлексу, гіперсаливації, бронхореї. Ця форма супроводжує *важкі отруєння* наркотичними, седативно-снودійними препаратами, транквілізаторами, алкоголем. *Легенева форма* дихальної недо-

статності, яка призводить до виникнення гіпоксичної гіпоксії, обумовлена вторинними, частіше двосторонніми пневмоніями нижніх часток легень, які розвиваються на тлі неврогенних і аспіраційно-обтураційних порушень зовнішнього дихання при гострих екзогенних отруєннях.

3. Гематотоксичність – порушення функції і структури клітин крові або її клітинного складу (як в сторону зменшення, так і збільшення кількості формених елементів). Найбільш поширеними проявами гематотропної дії токсичних речовин є: порушення властивостей гемоглобіну (метгемоглобінемія, карбоксигемоглобінемія), гемоліз, анемії, тромбоцитопенії, лейкопенії, лейкомії.

*Порушення властивостей гемоглобіну.* Лікарські засоби, які взаємодіють з гемоглобіном і змінюють його властивості, можуть істотно порушувати киснево-транспортну активність крові, викликаючи розвиток гіпоксії гемічного типу. Метгемоглобінемія може бути спричинена лікарськими засобами, які окислюють залізо (нітропрурид натрію, фенацетин, сульфаніламід, лідокаїн, бензокаїн, нітрати, нітрогліцерин і ін.).

*Карбоксигемоглобін (HbCO),* утворюється при дії на організм оксиду вуглецю, так званого чадного газу та при отруєнні карбонілами металів. Комплекс [гемоглобін + чадний] газ нездатний приєднувати та переносити кисень. Надлишок карбоксигемоглобіну призводить до кисневого голодування тканин. Інтоксикація легкого ступеня важкості (20-30% HbCO) має наступні симптоми: головний біль, запаморочення, шум у вухах, порушення координації рухів; середнього ступеню (30-35% HbCO): різко виражена слабкість, загальмованість, задуха, гіперемія обличчя, судоми. У важких випадках (50-60% HbCO) відмічають: коматозний стан, неврологічну симптоматику уражень мозку (ригідність м'язів потилиці, судоми, парези, паралічі, порушення гемодинаміки).

Найчастіші прояви токсичної дії ліків, що обумовлюють зміни кількісного складу формених елементів крові, є гемолітична і апластична анемії.

*Гемолітична анемія* є найчастішою формою прояву патології хімічної етіології. Гемоліз еритроцитів супроводжує важкі отруєння кислотами, мідним купоросом, низкою лікарських препаратів (циклоспорин, сульфаніламід). Гострі і хронічні отруєння можуть призводити до розвитку апластичних процесів в кістковому мозку. При цьому, як правило, знижується вміст еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів, розвивається панцитопенічний синдром.

*Тромбоцитопенія* пов'язана з дією токсикантів і проявляється кровотечами різного ступеню тяжкості. Ознаки геморагії: петехії, пурпура, геморагічні пухири на слизовій порожнині рота, шлунково-кишкові кровотечі.

*Лейкемія* є основним злоякісним захворюванням крові, що формується на тлі лікування протипухлинними засобами з групи алкілюючих агентів.

4. **Нейротоксичність** розвивається в результаті безпосереднього токсичного впливу ліків на нервову тканину (екзогенний токсикоз) або в результаті порушення координації метаболічних процесів, що виникли на тлі отруєння, яке призводить до накопичення в кров'яному руслі ендотоксинів, що володіють системно-органною тропністю до нервової тканини (ендогенний токсикоз). Препарати, для яких поріг чутливості нервової системи істотно нижче, ніж інших органів і систем, і в основі інтоксикації лежать порушення моторних, сенсорних функцій нервової системи, пам'яті, мислення, емоцій, поведінки, умовно відносять до нейро-токсикантів, навіть якщо невідомі механізми їх токсичної дії.

### Основні причини ураження токсикантами

- Легке проникнення через ГЕБ, дія на нервові утворення, що не захищені ГЕБ;
- нервові відростки (аксони і дендрити) значно збільшують площу контакту нейрона з навколишнім середовищем, збільшуючи вразливість клітини для токсичного ушкодження;
- нервові клітини, як правило, не в змозі регенерувати, і тому їх загибель призводить до відносно стійких клінічних наслідків;
- токсичні ураження можуть посилюватися зі старінням організму, зокрема, втрата нейронів і інші зміни в нервовій системі, що прогресивно нарастають в другій половині життя;
- незначні порушення структури і функцій нервової системи можуть мати негативні наслідки для функціонування організму в цілому, які проявляються неврологічними, поведінковими розладами, а також зміною функцій інших органів.

Нейротоксичність супроводжується порушенням нервово-м'язової передачі (отруєння ФОС, миш'яком і ін.), порушенням зору (токсичний неврит очного нерва при отруєнні метиловим спиртом), ретробульбарним токсичним невритом (порушення кольорового зору при отруєнні серцевими глікозидами), слуху (отруєння саліцилатами, стрептоміцином, кланміцином). Можливі

токсичні поліневрити при отруєнні снодійними, солями мши́'язу, периферичні нейропатії при отруєнні препаратами, що містять алкалоїд кокаїну.

Важким проявом гострих отруєнь є інтоксикаційні психози. *Первинні психози* розвиваються в токсигенній фазі і спостерігаються при отруєннях атропіну сульфату, кокаїном, імпраміном, ізоніазидом (емоційно-гіперестетичний синдром), ФОС (психосенсорний синдром), седативно – снодійними препаратами (синдром опущення). *Вторинні психози* розвиваються в соматогенній стадії отруєння. При гострих отруєннях у дітей можуть виникати різні порушення діяльності вегетативної нервової системи. Гострі нейротоксичні процеси проявляються або гіперактивацією нервових структур (збудження, судомний синдром), або їх пригніченням (загальмованість, оглушення), дезорганізацією вищої нервової діяльності з розвитком транзиторного психодислептичного стану (неадекватні емоції, галюцинації). Особливості психічних, неврологічних і соматовегетативних симптомів дозволяють встановити фармакологічну групу, а іноді і безпосередньо ідентифікувати препарат, який викликав гостре отруєння. Серед основних клінічних проявів гострих отруєнь психотропними засобами виділяють синдром лікарської дистонії, зложісний нейролептичний, антихолінергічний, антихолінергеразний та холінергічний синдроми, екстрапірамідні розлади, опіюйдний, адренергічний та абстинентний синдроми.

*Антихолінергічний синдром* можуть викликати препарати, які пригнічують дію ацетилхоліну на холінергетичні рецептори (препарати атропіну сульфат, трициклічні антидепресанти, антипаркінсонічні засоби, фенотіазини і блокатори  $H_1$ -гістамінових рецепторів). Клінічна картина отруєння залежить від ступеню вираженості блокади холінергетичних рецепторів. Основними клінічними проявами синдрому з боку ЦНС є: галюцинації, дезорієнтація, психомоторне збудження, кома; периферичні прояви – мідріаз, тахікардія, розширення периферичних судин, сухість шкіри і слизових оболонок, гіпертермія, парез кишечника, анурія.

*Антихолінергеразний синдром обумовлений виразною стимуляцією M- і N – холінергетичних рецепторів.*

При збудженні ацетилхоліном M-холінергетичних рецепторів розвиваються міоз, зниження внутрішньочинного тиску, спазм акомодативної м'язової ділянки, активація перистальтики ШКТ, стимуляція секретії слизових, слинних, слюнозливкових та підшлункової залоз, скорочення гладеньких м'язів бронхів, сечового міхура, брадикардія, зниження сер-

цевого викиду, гіпотензія. Збудження Н-холінергетичних рецепторів призводить до потенціалу дії в кінцевій пластинці скелетних м'язів та в гангліях, рефлекторної стимуляції дихального та судинорухового центрів, звільнення катехоламінів. Збудження рецепторів екстрапірамідної холінергетичної системи зумовлює тремор, атаксію, ригідність м'язів, судоми, а збудження Н-холінергетичних структур периферичної нервової системи призводить до гіпертермії, тахікардії, підвищення АТ.

*Холінергічний синдром* є протилежністю антихолінергічному синдрому, спричинений збудженням М- і Н- холінергетичних рецепторів надмірною кількістю ацетилхоліну. Причини виникнення холінергічного синдрому – це передозування холінергічними лікарськими засобами. Клінічна картина отруєння схожа з антихолінергічним синдромом.

*Синдром екстрапірамідних розладів* характерний для гострих отруєнь антигіпертензивними препаратами, механізм розвитку якого обумовлений блокадою дофамінових, адрено-, М-холіно-, Н<sub>1</sub>-гістамінових та серотонінових рецепторів. Серед клінічних проявів екстрапірамідних розладів характерні: підвищення м'язового тону, тремор, трим, ларингоспазм, дисфагія, дисфонія. У важких випадках розвивається різке пригнічення ЦНС, аж до коми. Можливі також порушення терморегуляції – гіпотермія. Блокування  $\alpha$ -адренорецепторів призводить до артеріальної гіпотонії.

*Опіїдний синдром* – основний клінічний прояв при отруєнні опіоїдами: міоз, гіповентиляція, поверхневе і неруливе дихання, сонливість або збудження, аритмії, сповільнення перистальтики кишечника, затримка сечі, артеріальна гіпотонія. У випадку важкого отруєння можуть бути судоми і гостре ураження легень. Діагноз отруєння може бути підтверджений позитивним результатом на введення одного з антагоністів опіоїдів, наприклад, налоксону.

*Адренергічний синдром* характеризується появою психомоторного збудження, епілептичних нападів, артеріальної гіпертонії, тахікардії, гіпертермії, нудоти, блювоти, проносу, рясного потовиділення. *Абстинентний синдром* виникає після раптової відміни барбітуратів, бензодіазепінів, амфетаміну, опіоїдів. Розвивається складний симптомокомплекс, який за своїм проявом схожий на гострий психоз.

5. Гепатотоксичність – це здатність ліків викликати структурно – функціональні порушення печінки. Гостре гепатоцелюлярне ураження може проявлятися як плямистий некроз, і як

гостра печінкова недостатність (приклад, індометацин). Некроз може розвинутиись під дією ацетамінофену. Хронічні гепатоцелюлярні ураження можуть проявлятиись в наступних формах: накопичення пігменту, стеатоз, стеатогепатит, фосфоліпідоз (триметоприм/сульфаметоксазол), фіброз і цироз печінки (метотрексат). Холестатичні реакції – порушенням секреції жовчі, розвитком гіпербілірубінемії (жовтяниця).

**6. Нефротоксичність** може проявлятиись як внаслідок прямої токсичної дії токсиканту (або його метаболітів, в т.ч. продуктів «летального синтезу») на паренхіму нирок, так і опосередкованої дії. Можуть розвинутиись екстраренальні, ренальні або постренальні чинники, що призводять до ниркової недостатності (шок, гіпотензія, гемоліз, рабдоміоліз та ін.).

Є 2 основних типи екзотоксичних уражень нирок – специфічні (вплив нефротоксичних речовин на нирковий епітелій) і неспецифічні (реакція нирок на кімичну травму). До нефротоксичних сполук належать етиленгліколь, шавлева кислота, солі важких металів, які викликають деструкцію епітелію канальців з розвитком некронефрозу, що призводить до розладу ферментативно – обмінних функцій і зниження потреби кисню. До *земолітичних* токсикантів відносять оптову кислоту, арсеністий водень, мідний купорос, які призводять до гострого гемоглобінурійного нефрозу. Гепатотоксичні речовини (ацетамінофен, ароматичні вуглеводні і ін.) можуть викликати нефротоксичну дію (нирки уражаються вільними амінокислотами, такими як лейцин, тирозин, що призводить до холемічного синдрому, токсичного нефрозу).

Виділяють три ступені важкості токсичної нефропатії: *легкий* – незначна протеїнурія, мікрогематурія, шіурія, циліндрурія; *середній* – приєднується зниження діурезу і підвищення лабораторних показників функції нирок (сечовина, креатинін, калій); *важкий* – при розвитку гострої ниркової недостатності.

## **Принципи детоксикації організму при отруєнні. Антидоти**

---

Лікування інтоксикації проводиться з урахуванням шляху надходження, особливостей токсикокінетики і токсикодинаміки токсиканту, стадії отруєння, наявності провідних патологічних синдромів, які можуть визначати найближчий життєвий прогноз (кома, делірій, екзотоксичний шок, порушення ритму серця, го-

стра дихальна недостатність, судомний синдром), а також характеристики супутньої патології.

### Основні методи детоксикації організму

Схема лікування отруєння завжди індивідуальна, універсальна і складається з наступних ланок:

- Припинення дії отрути на шляху її впровадження в організм.
- Корекція порушень дихання і кровообігу, які загрожують життю.
- Специфічний (антидотний) захист при встановленому виді отрути.
- Нормалізація гомеостазу, водно-електролітного і кислотно-основного стану, білкового і газового обміну, гемопоєзу, імунного статусу.
- Патогенетична і симптоматична терапія, спрямована на забезпечення нормального функціонування життєво важливих органів і систем.
- Профілактика і лікування ускладнень та реабілітація.

Лікувальні заходи, що спрямовані на припинення впливу токсичних речовин і їх видалення з організму в токсикогенній фазі гострих отруєнь, поділяються на три групи: очищення, штучної детоксикації та антидотного захисту.

**1. Посилення природної детоксикації організму:** промивання шлунку, очищення кишечника, форсований діурез, лікувальна гіпервентиляція.

**2. Методи штучної детоксикації організму:**

Інтракорпоральні

Перитонеальний діаліз, кишечний діаліз, гастроінтестинальна сорбція

Екстракорпоральні

Гемодіаліз	Гемофільтрація
Гемофільтрація	Альбуміновий гемодіаліз
Мембранна оксигенація крові	Гемосорбція
Плазмасорбція	Лімфорез і лімфосорбція
Заміщення крові	Плазмаферез
Кріоплазмаферез	Лейко-, тромбоцитферез

**3. Методи антидотної детоксикації:**

- хімічні протигрути: контактної дії, системної дії;
- біохімічні: фармакологічні антагоністи.

Заходи для припинення дії отрути на шляхах потрапляння її в організм:

При *інгаляційному* впливу надходження отрути потерпілого забирають із забрудненої атмосфери (в разі потреби використовують протигаз або респиратор). При *поверхневному отруєнні на шкіру* з ураженого знімають одяг, обережно (не розмазуючи і не розтираючи) видаляють отруту з шкіри за допомогою тампонів, обмивають струменем теплої води з милом протягом 15-30 хв.

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

Об'єм рідин, які використовують для санації ПШКТ, представлені в таблицях 11 і 12. Для промивання шлунку використовують гіперосмолярний (5%) розчин NaCl. Повторні санації кишечника гіперосмолярним водним розчином проводять через кожні 8 год. протягом першої доби від моменту госпіталізації пацієнта.

Таблиця 11

Бюльосні об'єми рідини, які застосовуються для промивання шлунку

Вік (міс.)	Об'єм рідини (мл)	Вік (роки)	Об'єм рідини(мл)
Новонароджений	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	6-7	350-400
7-8	110-120	12-15	450-500
9-12	150-200	У підлітків і дорослих	до 1000

Таблиця 12

Бюльосні об'єми рідини, які застосовуються для санації кишечника

Вік	Об'єм рідини для очисувальної клізми (мл)	Об'єм рідини для сифонної клізми (мл)
1-2 міс.	30 – 40	–
2-4 міс.	60	800 – 1000



Вік	Об'єм рідини для очищувальної клізми (мл)	Об'єм рідини для сифонної клізми (мл)
6-9 міс.	100 – 120	1000 – 1500
9-12 міс.	200	1000 – 1500
2-5 років	300	2000 – 5000
6-10 років	400 – 500	5000 – 8000
10-14 років	500 – 1000	8000 – 10000
У підлітків і дорослих	1000 – 3000	10000 – 15000

Недоцільний прийом всередину кислоти з метою нейтралізації у шлунку луку (через неможливість розрахувати необхідну дозу і низьку ефективність), а вживання розчину соди при отруєнні кислотою навіть протипоказано (виділення  $\text{CO}_2$ , різке розтягнення шлунку, больовий синдром або рефлекторна зупинка серця, а також може бути розрив шлунку). ПШ має передувати застосуванню контактної антидоту хімічної дії (таблиця 13).

Таблиця 13

**Особливості застосування контактних антидотів**

Токсиканти	Антидоти	Доза для введення в шлунок (в г)
Лікарські препарати	Глина біла, крохмаль, вугілля активоване	5 – 10
Алкалоїди, солі важких металів, бактеріальні токсини	Вугілля активоване	10 – 20
Алкалоїди, солі важких металів	Танін, 0,1% р-н калію перманганату	5 – 10
Солі барію	Натрію сульфат Магнію сульфат (1% р-н)	5 – 7 10 – 15
Нітрат срібла	Натрію хлорид	10 – 20
Похідні фосфору і ціановодень	Калію перманганат	1:2000
Сполуки фосфору	Мілі сульфат	0,1-0,2

Токсиканти	Антидоти	Доза для введення в шлунок (в г)
Ртуть, миш'як	Унітіол (5% р-н)	0,2 – 0,3
Кислоти	Магнію оксид	1 – 2
Миш'як, ртуть, свинець, синильна кислота і її солі, солі йоду і бромю	Натрію тіосульфат, тетацин-кальцій	0,5 – 2 у вигляді 10 % р-ну
Залізо	Цефуроксамін, 0,5% р-н десфералу	3 – 5
Солі магнію, шавлева і фтористоводнева кислоти	Кальцію хлорид, 1% р-н кальцій глюконату	3 – 5
Метали, рідкісноземельні елементи	Натрію-кальцію едтат (тетацин-кальцій)	0,5 – 1
Радіоактивні речовини, цинк, свинець	Меркаміну гідрохлорид, меркаміну аскорбінат, пентацин	0,1-0,2 на рік життя
Формальдегід	3% р-н амонію хлориду	
Калію перманганат	1% р-н аскорбінової кислоти	

Ефективність ПШ помітно знижується зі збільшенням часу, що минув з моменту отруєння: у перші 15-20 хв. надійно перешкоджає розвитку отруєння, ефективно і в термін до 3-4 год. (час евакуації вмісту шлунка). Допільно проводити його і пізніше, так як частина отрути може затриматися в складках слизової оболонки шлунку більш тривало (при отруєнні речовинами, що сповільнюють перистальтику ШКТ і антихолінергічними засобами), а деякі отрути (метанол, барбітурати, змітриптилін, серцеві глікозиди, опіоїди) виділяються в порожнину шлунка протягом доби і більше. ПШ слід проводити при отруєннях речовинами корозійної (місцево – ушкоджуючої) дії, навіть при кривавій блювоті.

*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 (атонічній) комі ПШ проводиться тільки після попередньої інтубації трахеї ендотрахеального трубкою з манжеткою. Спочатку краще оральне, ніж назогастральне зондування, щоб застосувати більш товстий зонд. Після введення зонду в шлунок необхідно обов'язково перевонатися, що зонд не потрапив в трахею (відсутні дихальні шуми, немає кашлю і нападу задуми, панаузу 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 зонду з нього не виділяється шлунковий вміст, ПШ проводиться за принципом сифону. Промиваючи шлунок, слід завжди враховувати кількість введеної і виведеної рідини, щоб уникнути розриву шлунку і гіпергідратації пацієнта. Щоб уникнути аспірації блювотних мас доцільно проводити ПШ у пацієнта в положенні лежачи на боці зі злегка нахиленою вниз головою. При повторному ПШ можна використовувати як оральний, так і назогастральний зонд. Перед ПШ вводять 0,3-0,5 мл 0,1% розчину атропіну сульфату в усіх випадках, крім отруєнь антихолінергічними засобами. Зонд повинен бути змащений вазеліном. Першу порцію промивних вод, а також шлунковий вміст необхідно направити на хіміко-токсикологічне дослідження. Після ПШ всім пацієнтам, окрім отруєння речовинами припіджучої дії, борною і синильною кислотами, цианідами, сполуками заліза і літійу, етанолом, етиленгліколем, метанолом, розчинниками, парацетамолом, фосфатами, вводять активоване вугілля (сорбент) в дозі 1 г/кг або в 10 разів більшу кількість, ніж токсичної речовини. Адсорбції вугіллям не підлягають іонізовані молекули малих розмірів. Також після ПШ в шлунок необхідно ввести (варіанти вибору та/ або поєднання): гіпну білу, крохмаль, рисовий або вівсяний слизові відвари в обсязі до 200 мл, яєчні білки (12 білків на 1 л молока). Разом із вугіллям зазвичай вводять сольове проносне (натрію або магнію сульфат в дозі 0,5 г/кг) у разі гострого отруєння водорозчинною отрутою (за винятком корозійних речовин) або вазелінову олію (в дозі 200 мл до промивання і стільки ж після ПШ) при отруєнні жиророзчинною отрутою. *Введення рослинної олії у випадку отруєння жиророзчинними речовинами категорично протипоказано, тому що посилюється всмоктування отрути!*

ПШ є малоефективним і важким, якщо в шлунок знаходяться об'ємні рештки харчових мас. Тому в таких випадках, якщо пацієнт у свідомості, надання допомоги необхідно почати з ПШ без використання зонду, використовуючи, так званий «ресторан-

ний» спосіб шляхом подразнення кореню язика. Однак завершити ПШ слід обов'язково методом за допомогою зонду. Метод ПШ без застосування зонду не показаний в разі отруєння корозійною отрутою, леткими речовинами, а також при порушенні свідомості пацієнта.

ПШ за допомогою зонду є більш ефективним методом, ніж метод, що отримав широке поширення за кордоном – штучно спричинена блювота (на догоспітальному етапі – підшкірним введенням апоморфіну в дозі 0,07 мг/кг в поєднанні з вазоконстрикторним лікарським засобом, наприклад, фенілефрину г/х в дозі 0,3-1 мл 1% р-ну).

*Видалення токсиканту з місць його надходження в організм потерпілого (нижча, слизові оболонки, gastro-інтестинальний тракт і ін.) за умови наявних або потенційно можливих ознак перебування на зазначених поверхнях токсичної речовини: в разі потрапляння отрути на слизові оболонки очей необхідно промити очі водово кімнатної температури або антидотом протягом 15-30 хв. з подальшим закапуванням анестезуючого препарату 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, стані шоку, з гострою дихальною недостатністю (ГДН), порушеннями ритму серця, судомами починають з симптоматичної терапії, що дозволяє ліквідувати складові, які становлять загрозу для життя, такі як порушення дихання і кровообігу.

**Підтримка і відновлення адекватної функції зовнішнього дихання**

При наявності у постраждалого проявів *гострої дихальної недостатності* (центральної, обструктивно-констриктивного, легеневого або торако-абдомінального типу) надання заходів невідкладної допомоги представлено наступним алгоритмом дій для відновлення прохідності дихальних шляхів:

- Забезпечення вільної прохідності дихальних шляхів (саніція 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 т.ч. перед зануренням зонду в шлунок для промивання);
- Повітропровід на етапі транспортування до лікувального закладу;

- 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 повинна становити не більше 50% ).

### Терапія синдрому порушення дихання

#### *При токсичних пневмоніях:*

- Сукрим в дозі 50-100 мг/кг, ендотрахеально.
- L -лізину еспінат в дозі 0,2-0,3 мг/кг, в/в, крап.
- 2% р-н пентоксифіліну в дозі до 5 мл, в/в, крап.
- Замкнені пеніциліни (тиментин) або макролід (кларитроміцин) у вікових дозах.
- 0,75% р-н амбровксолу в дозі до 10 мг/кг на добу, в 3-4 прийоми, в/в.
- Глюкокортикостероїди: 2,5% р-н гідрокортизону ацетату в дозі 4-8 мг/кг, в/в.
- 10% р-н кальцій глюконату 0,5 мл на рік життя, але не більше 5 мл, в/в.
- 5% р-н аскорбінової кислоти в дозі 0,5-2 мл 2-3 рази на день, в/в, болуєсно.

#### *При бронхоспазмі:*

- Ефінефрин в дозі 0,1-1 мг, п/ш; сальбутамол в дозі: у дорослих: 2,5-5 мг (розвести в 4 мл 0,9% розчину NaCl), інгаляційно, кожні 20 хв (макс. до 3 доз); у дітей: 0,15 мг/кг (2,5 мг; розвести в 4 мл 0,9% розчину NaCl), інгаляційно, кожні 20 хв (макс. до 3 доз).
- Преднізолон в дозі: у дорослих: 60 мг/добу; у дітей: 1-2 мг/кг/добу.
- Солу-медрол в дозі: у дорослих: стартова доза 125 мг в/в; доза підтримки 120-180 мг/добу, в 3-4 прийоми протягом 48 год.; у дітей: стартова доза 1 мг/кг в/в; повторні ін'єкції через кожні 6 годин протягом 48 годин.

Підтримка та відновлення функції серцево-судинної системи:

- реанімаційні заходи (за загальноприйнятими показаннями);
- забезпечення адекватного венозного доступу до центральних судин;
- відновлення ОЦК з метою ліквідації гіповолемії;

- попередження і лікування синдрому малого серцевого викиду шляхом ліквідації декомпенсованих серцевих аритмій;
- підтримка ефективного рівня АТ для забезпечення адекватного кровообігу (лікування екзотоксичного шоку).

#### *Терапія синдрому порушення гемодинаміки*

Алгоритм надання невідкладної допомоги:

##### *При гіпотонії:*

- Інфузія плазмозамінними розчинами (розчини гідроксетил- крохмалю, препарати желатину, багатозатонних спиртів і ін.).
- 0,5% р-н допаміну (3-25 мг/ кг на хв., в/ в, дозу титрують залежно від необхідного ефекту – інотропний або вазоконстрикторний).
- 0,2% р-н норепінефрину г/ кл: середня швидкість введення 0,1-0,2 мг/ кг на хв., в/ в. Середня вікова доза норепінефрину г/ кл дітям до 1 року – 0,1-0,15 мг; 1-3 роки – 0,15-0,3 мг; 3-7 років – 0,4-0,6 мг; 7-14 років – 0,7-1 мг.
- Кортикостероїди в дозі 2-5 мг/ кг.

##### *При гіпертензії:*

- Гліцерин тринітрат (нітрогліцерин) по 0,4-0,5 мг сублінгвально (або спрей) кожні 5 хв. до початку зниження АТ з подальшим переходом на введення бензодіазепінів; при неефективності дане введення повторити.
- Фентоламін або дроперидол (при неефективності проведеної терапії)
- У разі стійкої гіпертензії на тлі вираженої тамікардії (вище 120 уд. / хв.) додатково призначають: лабеталол; натрію нітропрусид (вводити повільно в/ в, підвищуючи швидкість введення до зниження систолічного АТ в межах 130 мм рт. ст.).

##### *При злякисій артеріальній гіпертензії*

- Нітропрусид, нітрогліцерин, фентоламін.

##### *При порушенні скорочувальної здатності міокарда:*

- Добутамін (максимальна доза – 20 мг/ кг на хв., в/ в).
- 0,5% р-н допаміну (дозу титрують залежно від необхідного ефекту, інотропний або вазоконстрикторний).
- Кортизон в дозі 0,045 мг/ кг на добу, в/ в, повільно, в 3 прийоми.
- Глюкокортикоїди в дозі >5 мг/ кг на добу (розрахункова доза по гідрокортизону), в/ в, в 3-4 прийоми.

##### *При надшлуночкової тамікардії:*

- Бензодіазепіни: діазепам 0,5% р-н не більше ніж 10 мг, в/ в, болуєсно.

- Вератаміл 0,5% р-н, в/в, повільно,
- Прокаїнамід 10% р-н, (але не більше 10 мл).

*При істучковій тахікардії:*

- Лідокаїн г/х в дозі 1 мг/кг протягом 5 хв.
- Бензодіазепіни (діазепам 0,5% р-н), не більше ніж 10 мг, в/в, болюсно.
- Есмолол: максимальна доза у дорослих 300мг/кг/хв.
- Пропранолол можна повторювати з частотою кожні 5 хв. до досягнення бажаного ефекту або до максимальної дози 5 мг.

*При істучковій екстрасистолії:*

- Лідокаїн г/х до купірування аритмії, але не більше 3мг/кг.
- Розчин глюкози з інсуліном і калій хлоридом + магній сульфатом, в/в, повільно.

*При істучковій аритмії:*

- Опущення крові розчином натрій бікарбонатом (2мл/кг, болюсно) до досягнення рН 7,45-7,55 (протипоказано при отруєнні дізопірамідом, прокаїнамідом, трициклічними антидепресантами).
- Лідокаїн в/в повільно. При відсутності ефекту вводять додатково болюсно в інтервалі 5-10 хв., максимальна доза 3мг/кг. При відновленні кровообігу починають введення препарату зі швидкістю 1-4 мг за хв.
- Якщо аритмії рецидивують введення лідокаїну г/х становить 4 мг/хв.
- Амiodарон використовується при нечутливості до лідокаїн г/х, фенітоїну.

*При брадикардії:*

- Епінефрин г/хл, в/в, 0,01 мг/кг (1: 1000); атропін сульфату, в/в, в дозі 0,2 мг/кг.

Терапія синдрому порушень функцій ЦНС

*При токсичній енцефалопатії (кома, судами).*

При наявності у постраждалого клінічних проявів токсичної енцефалопатії проведення заходів невідкладної допомоги представлено наступним алгоритмом дій:

- Оксигенотерапія
- При глибокій комі – інтубація трахеї, ШВЛ.
- Інфузійна терапія з метою корекції порушень водно-електролітного складу крові, дезінтоксикації та парентерального харчування.

- Обмеження обсягу інфузійної терапії і призначення салуретиків
- Тіамін, піридоксин: в/в (у дозах згідно віку).
- Фенобарбітал per os, діазепам 0,5% р-н, в/в, в/м.
- Міорелаксанти і ПІВЛ.

*При епістатусі і некутіруючих судамках:*

- Мідазолам, пропофол, фенобарбітал.

*При токсин-індукованій (пікарській) хорей:*

- Діазепам в дозі: 10-20 мг per os (у дорослих).

### Терапія синдрому токсичної психопатії

*При хамлюванні і відсутній тривоги:*

- Діазепам, хлордіазепоксид та лоразепам, галоперидол за необхідністю.
- Дроперидол (не рекомендується введення при серотоніновому синдромі).

*При психозі та агітації:*

- Галоперидол в дозі 5-10 мг, в/м; діазепам не більше ніж 10 мг, в/в, болюсно; гексобарбітал в дозі 7-15мг/кг; тіопентал натрію в дозі 5-7 мг/кг, в/в, ректально; натрію оксibuтират 20% р-н в дозі 50-100 мг/кг, в/в; фенітоїн в дозі 1-5мг/кг.

*При виникненні важких спогадів:*

- Галоперидол в дозі 5-10 мг, в/м, повторювати за необхідністю;
- Діазепам не більше ніж 10 мг, в/в болюсно; фенітоїн в дозі 1-5мг/кг.

*При виникненні галюцинацій:*

- Діазепам у дорослих в дозі до 10 мг, в/в, болюсно.

*При нейралентичному злякнісному синдромі:*

- Дантролен кожні 12 год., аж до 50 мг/кг.
- Бромокриптин в дозі 5 мг per os, 3 рази в день.

*При синдромі відміни:*

- Фенобарбітал як заміна діазепаму, підтримуюча доза фенобарбіталу може бути призначена, як тільки пацієнт став спокійнішим, протягом 48 год. Надалі дозу препарату зменшують зі швидкістю 10% в день.
- Бензодіазепіни з поступовим зменшенням дози від початкової зі швидкістю 10% на добу протягом 10 днів; пропранолол протягом 2 тижнів.

*При синдромі делірії:*

- Бензодіазепіни (діазепам), в/в, болюсно; лоразепам (у дорослих) в дозі: 2-4 мг.



*При гіпертермії:*

- Дантролен в дозі 2,5 мг/ кг, в/ в кожні 6 год. протягом 42 год.

*При м'язових спазмах, судачках:*

- Діазепам в/ в кожні 5-10 хв. до досягнення ефекту;
- Метгсергід дорослим всередину кожні 6 год., ципрогептадин кожні 1-4 год.

*При відсутності ефекту:*

- Міорелаксанти, інтубація трахеї, ШВЛ.

*При синдромі набряку мозку:*

- Манітол в дозі 0,25-1 г/ кг, в/ в протягом більш ніж 10-15 хв.;

*При синдромі внутрішньочерепної гіпертензії:*

- Манітол в дозі 0,25 г/ кг в/ в; дексаметазон в/ м в дозі 1,5 мг/ кг протягом 5 днів

*Стимуляція діурезу:*

- Осмотичні діуретики (манітол); салуретики (фуросемід).

*Терапія синдрому рабдоміолізу*

*Парентеральне водне навантаження* зі швидкістю інфузії 15-20 мл/ кг/ год., протягом перших 6 год. лікування на тлі форсування діурезу. *Ентеральне зондове водне навантаження* зі швидкістю введення 10-15 мл/ кг через год. протягом перших 6 год. лікування, на тлі форсування діурезу; після перших 6 год. лікування обсяг водного навантаження і швидкість введення розчинів застосовують індивідуально.

*Терапія синдрому гострої ниркової недостатності*

- Екстракорпоральні методи детоксикації.
- Безперервна артеріо-венозна гемодіалізація; гемодіаліз.
- Перитонеальний діаліз.

*Терапія синдрому гострої печінкової недостатності*

*Екстракорпоральні методи детоксикації:*

- Гемоперфузія (гемосорбція); альбуміновий гемодіаліз.

*Гепатопротекторна терапія:*

- Аргініну глутамат 4% р-н в/ в, крапельно;
- Фенітоїн в дозі від 2мг/ кг/ добу, в/ в (як протисудомний засіб);
- Кислота тіоктова в/ в, рег ос;
- Фосфоліпіди (в соматогенній стадії отруєння і на етапах реабілітації);
- Стимуляція процесу жовчоутворення і жовчовиділення;

- Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання;
- Повторні санації кишечника через кожні 8 год.

#### Терапія синдрому токсичної дії на кров

##### *При синдромі коагулопатії:*

- Вітамін К в дозі 10 мг в/ м або п/ ш;

##### *При синдромі метгемоглобінемії:*

- Толуїлновий синій в дозі 2-4 мг/ кг, в/ в; через 30 хв. доза може бути повторена.
- Гіпербарична оксигенація.

##### *При синдромі гемолізу:*

- Обмінне переливання крові; обмінний плазмаферез.
- Метилпреднізолон 1-2 мг/ кг кожні 6 год. або преднізолон в/ в в дозі - 40-60 мг/ добу; розділити на два прийоми.

#### Терапія синдрому ексікозу (зневоднення) і водно-електролітичних порушень

##### *Регідратаційна терапія:*

- Р-н 0,9% NaCl в дозі 10-20 мл/ кг протягом 1-2 год. в/ в до досягнення швидкості сечовиділення не нижче 3-6мл/ кг/ год. (у дорослих).
- У пацієнтів з важким ступенем ексікозу, а також на тлі олужнення сечі, темп введення рідини може бути вищим.

##### *Олужнення сечі:*

- Інфузія розчину NaHCO<sub>3</sub> в дозі 1-2 мекв/ л до досягнення рН сечі 7,5-8,0
- Інфузію розчину KCl в дозі 30-40 мекв/ л, зі швидкістю введення 2-3 мл/ кг/ год.

*При синдромі вазоспазму:* гепарин, в/ в або в/ а; натрію нітросульфід в дозі 2-10 мкг/ кг.

#### Терапія синдрому епідермального некролізу

- Дексаметазон в режимі пульс-терапії, в дозі 1,5 мг/ кг, в/ в 30-60 хв. 3 дні.

#### Терапія синдрому гострої алергічної реакції

- Дексаметазон в/ в протягом 3-х днів.
- Метилпреднізолон кожні 6 год.; преднізолон в/ в розділити на два прийоми.
- Дифенгідрамін 25-50 мг, в/ в, протягом більше 2 хв.

### Терапія токсично-індукованого серотонінового синдрому

- Бензодіазепіни і пипрогептадин є основою терапії серотонінового синдрому.
- Бензодіазепіни (в/в, в/м, per os); кетансерин в/в, через кожні 10 хв.

*Заходи щодо запобігання токсичній дії отрути, що всмокталась і для підвищення стійкості організму* включають: антидотний захист, повторні санації ШКТ і ентеросорбцію, водне навантаження з форсуванням діурезу, лікувальну гіпервентиляцію, гіпербаричну оксигенацію, еферентні методи детоксикації, заміщення крові. Також застосовують в/в крапельне введення 0,06% розчину *гіпхлориду натрію* в обсязі 500 мл (1/10 ОЦК) за один сеанс (30-45 хв.).

*Найбільший ефект при використанні гіпхлориду натрію* спостерігається при отруєнні метгемоглобінутворювачами і психотропними токсикантами, в тому числі і алкоголем. При цьому прискорюється вилід з алкогольного делірію.

### Антидоти

Специфічна (антидотна) терапія можлива тільки тоді, коли встановлений вид отрути, і тільки в ранній (токсикогенній) фазі отруєнь. При цьому використовуються різні властивості протиотрут: інактивуючий вплив яєчного білку, сорбентів на фізико-хімічний стан токсичної речовини в травному тракті; специфічна фізико-хімічна взаємодія антидоту 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 термінів застосування. Весь перелік антидотів було систематизовано в 4 групи:

*Група I* – 48 антидотів, застосування яких позитивно впливає на перебіг гострих отруєнь.

*Група II* – 12 препаратів, які доцільно застосовувати для попередження всмоктування отрути, а також для прискорення елімінації з ШКТ, чи для забезпечення симптоматичного лікування.

*Група III* – 19 засобів для лікування гострих отруєнь.

*Група IV* – 23 антидоти і супутні препарати, які є застарілі, і застосування яких на сучасному етапі не рекомендується в результаті їх недостатньої (недоведеної) 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.

Антидотом (від *antidotum*, «дається проти») називаються ліки, що застосовуються для лікування отруєнь або сприяють знешкодженню отрути, або запобігають виникненню і усувають токсичні ефекти, спричинені отрутою. У даний час антидоти розроблені лише для обмеженої групи токсикантів. Відповідно виду антагонізму до токсиканту вони можуть бути класифіковані на декілька груп, як це представлено в таблиці 14.

Таблиця 14

Протитотрути, які використовуються в клінічній практиці

Вид антагонізму	Протитотрути	Токсикант
Хімічний	ЕДТА, унітіол	Важкі метали, серцеві глікозиди
	Со-ЕДТА	Ціаніди, сульфідні
	Азотистокислий Na, d-пеніциламін, тегалін-кальцій (ДТПА), десфероксамін (десферал)	Важкі метали і солі заліза
	Амілітрит, пропілнітрит, антицян	Ціаніди
	Діетиламінофенол	ФОС
	Антигіда	Серцеві глікозиди
	Фрагмент зв'язування антигена (Fab)	Токсини рослинні та тваринні
Біохімічний	Кисень	Чадний газ
	Реактиватори ХЕ (дипіроксим)	ФОС
	Піридоксин	Гідразин
	Метиленовий синій	Метгемоглобіноутворювачі

Вид антагонізму	Протипотрути	Токсикант
Фізйологічний	Агропіну сульфат	ФОС, карбамати
	Фізостигмін (аміностигмін)	Холіноблокатори, нейролептики, трициклічні антидеприсанти
	Флюмазенил	Бензодіазепіни
	Налоксон	Опіати
Модифікація метаболізму	Гіосульфат Na, дивобальтова сіль ЕДТА	Ціаніди
	Ацетилсалицил	Ацетамінофен
	Етанол	Метанол, етиленгліколь
	Дімеркапрол (БАЛ)	Миш'як, свинець, ртуть

### *Механізм дії антидотів*

#### *Пряма хімічна взаємодія*

Антидоти цієї групи безпосередньо зв'язуються з токсикантами:

- хімічна нейтралізація вільно циркулюючого в крові токсиканту;
- утворення малотоксичного комплексу [отрута-антидот];
- звільнення біосубстратів із зв'язку з токсикантом;
- прискорене виведення токсиканту з організму за рахунок «вимивання» із депо.

#### *Хелатні агенти – комплексоутворювачі*

За хімічною будовою комплексоутворювачі класифікують:

1. Похідні поліамінополікарбоневих кислот (ЕДТА, пентамид і т.д.).
2. Дітіоли (БАЛ, унітіол, 2,3-дімеркаптосукцинат).
3. Монотіоли (D-пеніциламін, N-ацетилпеніциламін).
4. Різні (десферіоксамін, пруська блакить і ін.).

#### *Опосередкована хімічна нейтралізація*

Деякі антидоти не вступають в хімічну взаємодію з токсикантом при введенні в організм, але суттєво розширюють ареал «вільних» рецепторів для отрути. До таких протипотрут відносяться

метгемоглобіноутворювачі – антидоти ціанідів і сульфідів, зокрема: азотистокислий натрій, амільнітрид, 4-етипіламінофенол (антицян) і ін. Як і інші, ці речовини окислюють двовалентне залізо гемоглобіну до тривалентного стану.

#### Антитіла до токсикантів

Моноклональні Fab-антитіла (fragment, antigen binding – фрагмент, який зв'язує антиген), що пов'язують ФОС (зоман), СГ (дигоксин), токсини білкової природи (ботулотоксин і інші бактеріальні токсини). В клінічній практиці використовують антидигоксинову сироватку при отруєнні дигоксином, антидоксинову сироватку при укусах змій і комах.

#### Біохімічний антагонізм

Токсичний процес розвивається в результаті взаємодії токсиканту з біомолекулами (або молекулярними комплексами) – мішенями. Токсикокінетичні антидоти витісняють токсикант із зв'язку «токсикант – мішень», тому відновлюють фізіологічний процес з біосубстратом в організмі, без впливу антидоту на саму токсичну речовину. Даний вид антагонізму лежить в основі антидотної активності кисню при отруєнні оксидом вуглецю (СО), реактиваторів холінестерази і зворотних інгібіторів холінестерази при отруєнні ФОС, піридоксаль-фосфату при отруєнні гідразином та його похідними.

**Реактиватори холінестерази.** ФОС є конкурентними інгібіторами холінестерази. При легких інтоксикаціях щми речовинами активність ензимів пригнічена більш ніж на 50%, а при важких – більш ніж на 90%. Інактивація холінестераз при інтоксикації ФОС призводить до накопичення в крові та інших тканинах ацетилхоліну, який, діючи на холінорецептори, порушує нормальне проведення нервових імпульсів у холінергічних синапсах. Взаємодія ФОС з активним центром холінестерази відбувається в два етапи. На першому (тривалістю для різних ФОС від декількох хвилин до годин) – утворюється зворотний комплекс, а на другому, він трансформується в міцний незворотний комплекс («старіваю» фосфорильованої холінестерази). Існують речовини, що містять оксигенну групу в молекулі, яка здатна руйнувати зворотний комплекс ФОС-ензим (перший етап взаємодії), тобто дефосфорильовати холінестеразу. Оксигени, з успіхом використовуються в клінічній практиці для надання допомоги при отруєнні ФОС: пралідоксим, дзипіроксим, які отримали назву реактиватори холінестерази.

**Зворотні інгібітори холінестерази.** Фізостигмін, галантаміну гідробромід, піридостигміну бромід, аміностигмін відносяться до класу карбаматів. При використанні з профілактичною метою в рекомендованих дозах (пригнічення активності холінестерази на 50-60%) в комбінації з холіноблокаторами вони істотно підвищують резистентність організму до дії ФОС. В основі захисної дії карбаматів лежить здатність «екранувати» активний центр холінестерази від незворотної взаємодії з ФОС.

**Піридоксин** – антагоніст гідразину, перетворюючись в піридоксаль, може витіснити піридоксальгідразон із зв'язку з піридоксалькіназою, відновлюючи її активність. В результаті нормалізується вміст піридоксальфосфату в тканинах, усуваються токсичні ефекти гідразину, зокрема судомний синдром.

**Метиленовий синій** – біохімічний антагоніст, який використовується при інтоксикаціях метгемоглобіноутворювачами. Препарат при в/в введенні у вигляді 1% розчину збільшує активність НАДН-залежної метгемоглобінредуктази і сприяє зниженню рівня метгемоглобіну в крові при отруєнні. Надмірна кількість метиленового синього може стати причиною метгемоглобінутворення.

**Фізіологічні антидоти** діють на ті функціональні системи організму, що і токсикант, виступають як конкурентні або неконкурентні антагоністи отрути. Вони нормалізують проведення нервового імпульсу в синапсі, функція якого порушена токсичною речовиною, надаючи йому протилежну дію. В якості фізіологічних антидотів на даний час використовують:

- бензодіазепіни, барбітурати при інтоксикаціях ГАМК-літками (пікротоксин);
- атропіну сульфат та інші холіноблокатори при отруєнні ФОС (хлорофос, фосфавол, зарин і ін.) і карбаматами (деостигміну метилсульфат і ін.);
- галантаміну гідробромід, піридостигміну бромід, аміностигмін (зворотні інгібітори холінестерази) при отруєнні атропіну сульфату, спозоламіном і іншими лікарями з холіноблокуючою активністю (трициклічні антидепресанти, антипсихотичні засоби);
- налоксон (конкурентний антагоніст опіїодних  $\mu$ -рецепторів) – антидот наркотичних зняльгетиків;
- флумазеніл (антагоніст ГАМК<sub>A</sub> – бензодіазепінових рецепторів) при інтоксикаціях бензодіазепінами.

Механізм дії фізіологічних антидотів визначають їх фармакологічні активності: речовина, що збуджує проведення імпульсу

в синапсі, може бути ефективною при інтоксикації речовинами, що пригнічують проведення імпульсу, і навпаки. Холіноблокатори можуть бути ефективними при отруєнні холіноміметиками, а холіноміметики – при отруєнні антихолінергічними засобами.

*Протиотрути, що модифікують метаболізм ксенобіотиків*, перешкоджають перетворенню ксенобіотика у токсичні метаболіти або прискорюють його детоксикацію.

*Прискорюють детоксикацію:*

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

*Інгібітори метаболізму:*

- етиловий спирт, 4-метилпіразол – 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 токсичні кислоти. З метою попередження утворення токсичних продуктів метаболізму спиртів рекомендують застосування або інгібіторів АДГ (4-метилпіразол), або етилового спирту, який має більшу спорідненість до ензимів, ніж токсичні спирти.

Одним із шляхів перетворень цианідів в організмі є утворення роданистих сполук при взаємодії з ендogenousними сірковмісткими речовинами (тіосульфат натрію). Утворені роданіди, що виділяються з сечею, приблизно в 300 разів менш токсичні, ніж цианіди.

Деякі речовини, наприклад, ацетамінофен, метаболізуються з утворенням реактивних проміжних продуктів (N – ацетилпарабензскінонімін (NAPQI)), що при взаємодії з біомолекулами сприяють виникненню токсичної дії. Токсичний процес проявляється центролобулярним некрозом клітин печінки з подальшим розвитком фіброзу через утворення шкідливого NAPQI-метаболіту, виснаженням запасів глутатіону, окислювальним стресом і мітохондріальною дисфункцією, що призводить до виснаження депо аденозинтрифосфату (АТФ). NAPQI зв'язується з мітохондріальним білком, що веде до виснаження власних антиоксидантних компонентів та зміни альфа-субодиниці мітохондріальної АТФ-синтази, що призводить до зниження продукування АТФ.



Інші механізми гепатотоксичності включають утворення токсичних вільних радикалів, таких як пероксинітрит, в реакції супероксиду та оксиду азоту, з подальшим утворенням продуктів нітротирозину всередині мітохондрій. Мітохондрії, які є важливими для клітинного дихання та обміну речовин, зазнають ураження шляхом дії активних форм кисню і пероксинітритних сполук. Одним із механізмів зв'язування даних активних продуктів є взаємодія з глутатіоном. Проте, при передозуванні ацетамінофеном резерви відновленого глутатіону в гепатоцитах печінки починають виснажуватись. Тому при отруєнні ацетамінофеном рекомендують призначати попередники глутатіону, такі як ацетилцистеїн, який, відновлюючи запаси глутатіону, постачає додаткові сульфгідрильні групи для зв'язування і детоксикації NAPQI. Ацетилцистеїн захищає клітини як шляхом прямої дії від впливу вільних радикалів, так і має непряму антиоксидантну дію, що пов'язана із синтезом глутатіону. Антидотом при передозуванні ацетамінофену є ацетилцистеїн.

#### Особливості застосування амлідоміа

Будь-який антидот – це така ж за токсичністю хімічна речовина як і токсикант, проти якого його застосовують. При передозуванні антидотами також можливий токсичний ефект.

Таблиця 15

Токсичні речовини та їх антидоти

Токсична речовина	Антидоти
Ціаніди	Амілінітрит, пропілінітрит
	Антиціан
	Дикальцієва сіль етилендіамінтетраацетатної кислоти
	Натриво нітрит
ФОС, карбамати	Атропіну сульфат
ФОС	Діпроксим
	Пірапідоксим
Солі заліза	Десферіоксамін (десферал)
Миш'як, ртуть, свинець	Димеркапрол (БАЛ)
	Тетрацик-кальцій (ДТЦА)
Свинець, миш'як	Пеніциламін

Токсична речовина	Антидоти
Свинць, метали	ЕДТА-Са
Миш'як, ртуть, двоїзиг	Унітіол
Ціаніди, сполуки ртуті та миш'яку, метемоглобінотворвачі	Натрію тіосульфат
Ціаніди, метемоглобінотворвачі (азилін, нітрити, нітробензол)	Метиленовий синій
Наперстянка або дигіталіс	Дигоксин-специфічні Fab-антитіла
М-холіноблокатори	Фізостигмін
Бензодіазепіни	Флумазеніл
Метанол, етиленгліколь	Етанол
Гідразин	Піридоксину гідрохлорид
Наркотичні анальгетики	Налоксон

### **Орієнтована схема детоксикації організму при отруєнні**

#### ***Антидотна терапія***

При наявності контактного антидоту хімічної дії ПШІ повинно передувати або супроводжувати його застосування.

Види контактних антидотів (табл. 13).

Противотрути, які використовуються в клінічній практиці (табл. 14).

Токсичні речовини та їх антидоти (табл. 15).

#### ***Заходи щодо видалення отрути із ШКТ***

***Санація шлунку і кишечнику (при пероральному шляху надходження отрути):***

Попереднє спорожнення шлунку (використання зонду або «ресторанний» метод).

Болосні об'єми рідин, які застосовуються для ПШІ (табл. 11).

Болосні об'єми рідин для санації кишечнику (табл. 12.).

Блювоту можна викликати п/ш введенням апоморфіну г/хл.

### *Прийом проносних засобів:*

- Цитрат магнію 5-10% р-н, рег оз, кожні 4-6 год.
- Магнію сульфат 10% р-н, рег оз, кожні 4-6 год.
- Обсяги рідин, які використовують для санації ШКТ (табл. 11, 12). Для ПШ використовують гіперосмолярний (5%) р-н NaCl.
- Після промивання в шлунок необхідно ввести (варіанти вибору та/ або поєднання): глину білу, крошмаль, вугілля активоване (в дозі 1г/ кг), рисовий або вівсяний слизові відвари в обсязі до 200 мл, ячні білки (12 білків на 1 л молока).
- Повторні санації кишечника гіперосмолярним (5%) р-ном NaCl через кожні 8 годин протягом першої доби від моменту госпіталізації.

*Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання (варіанти вибору):*

1. Гідрогель метилкремнієвої кислоти.
2. Вугілля активоване (для дорослих – 50-100 г кожні 4-6 год.).
3. Інші ентеросорбенти.

*Видалення токсиканту з місця його надходження в організм потерпілого (шкіра, слизові оболонки, гастро-інтестинальний тракт і ін.).*

*Заходи щодо видалення отрути, яка всмокталася в кров'яне русло*

---

### *Консервативні методи детоксикації:*

Парентеральне або ентеральне водне навантаження:

*Див. «Терапія синдрому рабдаміолізу».*

*Стимуляція процесів біотрансформації і виведення отрути:*

- Донатори SH-груп: кислота ліпоєва (тіоктова) в дозі 10-30 мг/ кг, в/ в, рег оз; ацетицистеїн в/ в, 5-10% р-н.

*Стимуляція реакцій глюкуронізації, гепатопротектори:*

*Див. «Терапія синдрому гострої печінкової недостатності».*

*Гепатопротекторна терапія:*

- Фосфоліпіди доцільно застосовувати в соматогенній стадії отруєння і на етапах реабілітації (10% р-н в дозі 1-10 мл, в залежності від віку, в/ в, на аутокрові).
- Стимуляція процесу жовчоутворення і жовчовиділення.

*Запобігання інтестино-гепатичній рециркуляції отрути:*

- Ентеросорбція протягом усього гострого періоду захворювання.
- Повторні санації кишечника гіперосмолярним (5%) розчином NaCl.

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

1. Терапія синдрому респіраторних порушень.
2. Терапія токсичних пневмоній.
3. Терапія бронхоспазму.

*Підтримка та відновлення функцій серцево-судинної системи:*

1. Терапія синдрому серцево-судинної недостатності.
2. Терапія порушень сворочувальної здатності міокарда.
3. Терапія надшлуночкової тахікардії.
4. Терапія шлуночкової тахікардії.
5. Терапія шлуночкової екстрасистолії.
6. Терапія шлуночкової аритмії.
7. Терапія брадикардії.
8. Терапія гіпертензії або гіпотонії.
9. Терапія синдрому зловласної артеріальної гіпертонії.

*Підтримка і відновлення функції ЦНС:*

1. Терапія синдрому токсичної енцефалопатії.
2. Терапія епістатусу і некупіруючих судом.
3. Терапія токсин-індукованої (лікарської) торсійної дистонії.
4. Терапія токсин-індукованої (лікарської) акатізії.
5. Терапія токсин-індукованого (лікарського) припазму.
6. Терапія токсин-індукованої (лікарської) дискінезії.
7. Терапія токсин-індукованої (лікарської) дистонії.
8. Терапія токсин-індукованої (лікарської) хорей.
9. Терапія серотонінового синдрому.
10. Терапія синдрому набряку мозку.
11. Терапія синдрому відміни.
12. Терапія синдрому делірю.
13. Терапія синдрому внутрішньочерепної гіпертензії.
14. Терапія синдрому гіпертермії.

*Синдром токсичної психопатії*

1. Терапія при хвилюванні і почутті тривоги.
2. Терапія при психозі та агітації.
3. Терапія при виникненні вазомк спогадів.
4. Терапія при виникненні галюцинацій.
5. Терапія нейролептичного зловласного синдрому.

*Токсична дія на кров*

1. Терапія синдрому коагулопатії.
2. Терапія синдрому метгемоглобінемії.
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 ниркової недостатності.
5. Терапія синдрому ексімозу і водно-електролітних порушень.
6. Терапія синдрому епідермального некролізу.

## Частина II СПЕЦІАЛЬНА ТОКСИКОЛОГІЯ

### Опіюїдні (наркотичні) анальгетики (ОА)

ОА зменшують або повністю усувають біль, у великих дозах викликають сон, при повторних введеннях до них розвивається психічна і фізична залежність – наркоманія. Еталонним препаратом ОА є морфін – алкалоїд опію.

#### Класифікація

Природні і напівсинтетичні*			
Етилморфіну г/ х*		Морфіну г/ х	
Кодеїну фосфат		Оmnopон	
Синтетичні			
Суфентаніл	Димено- ксалола г/ х	Бупренорфін	Буторфанол
Тримеперидин		Тілідин	Пентазоцин
Фентаніл			Трамадол

#### Діапазон доз

Препарати	Терапевтичних	Токсичних
Морфін г/ х	5-15 мг, в/ в, за 4-5 кв., 5-30 мг, per os, кожні 4 год.	60-200 мг
Кодеїну фосфат	200 мг, per os	300-800 мг
Фентаніл	0,05-0,1 мг, в/ м	>100 мкг/ кг/ год
Пентазоцин	180-250 мг, per os	500 мг
Тілідин	20 кап. (0,05 г) або по 1 капсулі 4 рази в день	> 50 мг
Трамадол	50-100 мг, в/ м, 4-6 рази в добу, 50-300 мг/ добу, per os	400 мг
Бупренорфін	0,4-0,8 мг, per os	88-112 мг
Тримеперидин	м.р.д. – 0,04 г	> 0,16 г
Буторфанол	м.р.д. – 0,004 г, per os	> 0,012 г

Через звикання точні токсична і смертельна дози ОА не встановлені.

### *Токсикодинаміка*

При передозуванні морфіном спостерігаються гіперемія обличчя, запаморочення, нудота. У подальшому розвиваються загальмованість, блідість шкіри, міоз із ослабленням фотореакції зінниць, брадикардія, гіпертонус м'язів, можливі клоніко-тонічні судоми. При важких отруєннях – гостра дихальна недостатність (брадишное, патологічний тип дихання Чейна-Стокса), ціаноз шкіри і слизових оболонок, колапс, гіпотермія, гіпертонус шлунку, кишечника, сечового міхура, кома. Можливий розвиток зловисної гіпертермії.

*Основними токсичними ефектами ОА є: пригнічення дихального центру з подальшою гіпоксією; збудження центру блукаючого нерва (брадиаритмія) і ядер окарухового нерва (міоз), можливе порушення блювотного центру. Летальні дози морфіну з/х викликають зупинку дихання і смерть хворого.*

При гострому отруєнні кодеїнам виникають судоми, пневмонія, набряк мозку і легень; буторфаналом – кома, гостра серцева недостатність; трамадалом – судоми, міоз, анурія, кома; триметеридином – запаморочення, пентизоцинам – бронхоспазм, закрепи, атонія сечового міхура, коливання АТ; фентанілом – ступор дихального центру, зупинка дихання.

### *Механізм токсичної дії*

Механізм формування набряку легень пов'язаний з гіпоксичним збільшенням проникності стінок капілярного русла, скупченням міжклітинної рідини всередині альвеол. Рецептори, відповідальні за пригнічення дихання –  $\mu$ -рецептори. Пригнічення дихального центру і зниження його чутливості до вуглекислоти, а також підвищення активності центру блукаючих нервів призводить до ураження дихання. Накопиченню  $\text{CO}_2$  в крові і альвеолярному повітрі сприяє розвитку дихального ацидозу.

*Порушення функції ССС* виникає через гіпоксію внаслідок недостатності дихання. Збудження блукаючого нерва і пряма спазмогенна дія на гладкі м'язи призводить до брадикардії, підвищення тонуусу гладких м'язів, а також сфінктерів ШКТ, жовчовивідних шляхів, сечового міхура. Після введення морфіну з/х, особливо в/в, розвивається артеріальна гіпотензія, яка пов'язана з вивільненням гістаміну і зниженням тонуусу симпатичної нервової системи. Зі здатністю морфіну з/х викликати вивільнення гістаміну

пов'язані виникнення свербіжжя (особливо часто в ділянці носа) і кропив'янки. *Морфін з/х* викликає гіпотермію, що пов'язано з його безпосередньою пригнічуючою дією на центр терморегуляції.

### Лікування гострих отруєнь

Специфічні антидоти *морфіну з/х* – *налоксон* і *налтрексон* – опіоїдні антагоністи конкурентного типу. *Налтрексон* має більш виражену і тривалу дію. Зниження АТ, пригнічення дихання, аритмії серця та інші зміни в діяльності організму, викликані *морфіном з/х*, купіруються *налорфіном*.

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Налоксон 0,03-0,01 мг/кг, в/в, болюсно, кожні 2-8хв.; 0,4-0,8 мг/год. в 5% р-ні глюкози, в/в, крапельно. Налтрексон викликає більш виражену і довготривалу дію (перорально по 25-50 мг 2 рази в день).

Примітка:

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.
3. Введення барбітуратів, бензгруду, сульфату магнію, алкоголю не показано!
4. Більшові препарати протипоказані.
5. Пацієнти з пероральним передозуванням ОА потребують інтенсивного нагляду протягом 6 год. після використання антидоту.

### Фактори, які підвищують токсичність

Одновременний прийом ОА і препаратів, що пригнічують ЦНС, може посилювати депресію ЦНС і дихання. Всі препарати ОА, які містять алкалоїди опію, сильніше, ніж синтетичні, гальмують перистальтику і секрецію ШКТ. Введення високим доз *триадау* або одночасне призначення з антипсихотичними засобами може викликати напад судом церебрального генезу. Пригнічення дихання посилюється, якщо *морфін з/х* застосовується в післяопераційному періоді на тлі застосування міорелаксантів, тому, що він також порушує еферентну іннервацію дихальної мускулатури. Смертельне передозування *бупреморфіном* буває рідко, але в комбінації його з бензодіазепінами відзначалися смертельні випадки.

### Фактори, які зменшують токсичність

При отруєнні *морфіном* слід промивати шлунок незалежно від шляху і часу його надходження в організм. Аскорбінова кислота полегшує виведення з сечею *морфіну з/х* і *кодеїну фосфату*.



## Неопіоїдні (ненаркотичні) анальгетики

Ненаркотичні анальгетики (*ННА*) – це препарати з помірним анальгетичним ефектом. Тривалий час парацетамол вважався нешкідливим. Проте, останні дослідження показали, що при передозуванні парацетамол чинить гепатотоксичну дію, а також викликає гемоліз. Отруєння парацетамолом займає 2 місце в США, перше – у Великобританії і Німеччині серед причин печінкової недостатності.

### *Класифікація*

З центральним компонентом дії	Периферичної дії (монопрепарат* і комбіновані)	Спазмолітичні
Кеторолак Нефопам Парацетамол	Метамізол натрію* Пенталгін Седалгін Цитрамон Темпалгін	Баралгетас Спазмалгон

### *Діапазон доз*

Препарати	Терапевтичні	Токсичні
Парацетамол	650-1000 мг (макс. 4 г на добу)	5-15 г
Метамізол натрію	1-3 г	10-15 г
Нефопам	30-90 мг, per os 3 рази на добу (макс. 300 мг)	1,5-2 г
Кеторолак	10-20 мг кожні 4-6 год. 3-4 рази на добу	> 40 мг на добу

### *Токсикодинаміка парацетамолу*

Через 30 хв. після прийому препарату – нудота, блювота, блідість шкіри, гіпергідроз, біль у животі, ейфорія. Через 24-36 год. посилюються біль і важкість у правому підребер'ї, блювота, запаморочення, слабкість, сонливість. На 3-4 добу приєднуються задиха, лихоманка, жовтяниця, тахікардія, гіпотензія, олігоурія, енцефалопатія, кома, зниження температури.

### Фази отруєння парацетамолом

Фаза	Час після прийому	Клінічні прояви
1	До 24 год.	Анорексія, нудота, блювота, підвищення активності трансаміназ.
2	24-72 год.	Біль в животі, підвищення активності трансаміназ, збільшення вмісту білірубину та протромбінового часу.
3	72-96 год.	Некроз печінки, жовтяниця, коагулопатія, енцефалопатія, гостра ниркова недостатність.
4	96 год – 14 діб	Відновлення функцій печінки або летальний результат.

При *хронічному отруєнні парацетамолом* розвивається печінкова недостатність. При *гострому отруєнні* – основними клінічними ознаками є утворення метгемоглобіну в крові. У важких випадках: розширення зіниць, судоми, блювота з запахом аніліну, з часом розвивається анемія, токсичний нефрит, кома.

При отруєнні *метамізолом напругою: легкі форми* – шум у вухах, нудота, блювота, загальна слабкість, зниження температури, запашка, серцебиття; *важкі форми* – генералізовані судоми, сонливість, марення, втрата свідомості і комаозний стан.

#### Механізм токсичної дії

Основні шляхи метаболізму *парацетамолу*: кон'югація з утворенням глюкуронідів та сульфатів. Останній шлях є швидконасичувальним при прийомі доз, що перевищують терапевтичні межі. Другорядний метаболічний шлях, що каталізує цитохром P-450, призводить до утворення проміжної речовини N-ацетилбензоскіноніміну, який у нормальних умовах застосування швидко детоксикується відновленням глутатіоном та виводиться із сечею після кон'югації з цистеїном та меркаптуровою кислотою. При передозуванні кількість токсичного метаболіту зростає, що призводить до його взаємодії з клітинними макромолекулами і загибелі гепатоцитів. Нефротоксичність *ННА* пов'язують зі звуженням судин і погіршенням ниркового кровотоку в результаті блокади синтезу простагландину  $E_2$  і простагліну, що призводить до розвитку шемічних змін в нирках, зниження клубочкової фільтрації і діурезу.

### *Антидоти (при отруєнні парацетамолом)*

Недолік *парацетамалу* – вузька широта терапевтичної дії (токсична доза перевищує максимальну терапевтичну дозу всього в 2-3 рази). *N*-ацетилцистеїн є антидотом, який поставляє сульфгідрильні групи для зв'язування і детоксикації токсичного метаболіту *парацетамалу*. При відсутності *N*-ацетилцистеїну призначають метіонін.

Антидотом метгемоглобінутворювачів є метиленовий синій (тетраметилтіонін хлорид), який відіграє роль додаткового кофактора. Специфічні антидоти для *нафопаму*, *кеторолаку* невідомі, тому основні заходи спрямовані на прискорене виведення токсикантів. Антидот при отруєнні метамізолом натрію (*анальгіном*) – метиленовий синій.

### *Лікування гострих отруєнь*

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Для парентерального і внутрішнього застосування: • Ацетилцистеїн: доза насичення – 140 мг/кг маси тіла, потім 70 мг/кг маси тіла кожні 4 год. протягом 3-ох діб рех оз; підтримуюча доза 0,7мл/кг 20% р-ну на добу протягом 4-5 днів. • кислота ліпоєва (тіоктова); • метиленовий синій при наявності підвищеного рівня метгемоглобіну в крові; • метіонін; тіосульфат натрію; натрію вітрил.

#### **Примітка:**

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.
3. При кровічній істотоксикації парацетамолом застосовувати активованого вугілля та білкових засобів неефективно. При отруєнні анальгіном гемодіаліз неефективний.

### *Фактори, які підвищують токсичність*

Лікарські засоби, які підвищують метаболічну активність печінки (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, гризеофульвін), можуть посилювати токсичні ефекти *парацетамалу*. Навіть невисокі дози *парацетамалу* в поєднанні з алкоголем можуть викликати токсичний гепатит. Регулярний тривалий прийом *метамізату натрію* призводить до мієлотоксичних проявів.

### *Фактори, які знижують токсичність*

При призначенні пацієнту *N*-ацетилцис테인у або метіоніну, потрібний моніторинг стану ферментів печінки і протромбінового часу. Найчастіше, максимальний рівень АсАТ і протромбінового часу спостерігається через 72-96 год. після прийому препарату.

Потрібно пам'ятати, що парацетамол міститься в багатьох препаратах, які дозволено відпускати без рецепта лікаря.

### **Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)**

У США щорічно реєструється 70 000 випадків госпіталізації і понад 7000 смертей, пов'язаних з прийомом *НПЗЗ*. Середня кількість таблеток ацетилсаліцилової кислоти, здатних викликати пошкодження слизової ШКТ, становить 106 на рік.

#### *Класифікація*

Похідні		
саліцилової кислоти	фенілпропіонової і фенілоцтової* кислот	піразолону і індолацтової кислот*
Ацетилсаліцилова кислота (АСК) Ацетилсаліцилат лізину	Диклофенак натрію* Ібупрофен Кетопрофен	Індометацин* Фенілбутазон
<i>Оксиками</i>	<i>Коксиби</i>	<i>Комбіновані і інші* препарати</i>
Мелоксикам Піроксикам	Целекоксиб	Німесулід* Сіган

#### *Діапазон доз*

Препарати	Терапевтичних	Токсичних
Ацетилсаліцилова кислота (АСК)	650-1000 мг, per os, кожні 6 год	> 150 мг/кг
Мелоксикам	0,0075-0,015	> 0,015
Німесулід	0,1-0,2	> 0,2
Целекоксиб	0,1-0,2	> 0,4
Диклофенак	0,015-0,05 в 3 прийоми	375 мг

Препарати	Терапевтичні	Токсичні
Ібупрофен	400-800 мг	>3г
Індометацин	25-50 мг 4 рази на добу (макс. 200 мг/ добу)	1500 мг

### Токсикодинаміка

*Найбільш токсичні з НПЗЗ – індометацин і ацетилсаліцилова кислота.*

Оснoву симптомів отруєння *НПЗЗ* становлять НПЗЗ-індукована гастропатія (токсичний гастроентерит), енцефалопатія, коагулопатії (геморагічний синдром), сонливість, головний біль, нефротоксичність.

Кардіотоксичність властива *піразолонам*. Судоми часто виникають при отруєнні *фенілбутазоном* і рідко – при отруєнні *кетопрофеном*. *Коксиби* при отруєнні викликають протромботичну дію, *саліцилами* – синдром Рея і "аспіринову" астму, *індометацин* – ретинопатію і кератопатію.

При гострому отруєнні *АСК* характерні відчуття печії в порожнині рота і горлі, біль в животі, нудота і блювота з домішками крові, кривавий пронос. У важких випадках розвиваються кома, гіпотермія, шок, набряк легень і мозку, геморагічний дізтез, судоми, токсична гепато- і нефропатія. Смерть може наступити від серцево-судинної недостатності, паралічу дихання. Токсичні дози саліцилатів викликають збудження ЦНС з подальшим її пригніченням (можливий параліч дихального, судинорухового центрів).

### Механізм токсичної дії

Розвиток *гастропатій* при застосуванні *НПЗЗ* пов'язаний з механізмом їх протизапальної дії. В результаті пригнічення ферменту циклооксигенази (ЦОГ-1) порушується синтез ПГЕ<sub>2</sub>, які володіють цитопротекторною дією, зменшується кількість слизу, що захищає слизову оболонку ШКТ. *НПЗЗ* також зменшують концентрацію внутрішньоклітинного цАМФ і енергоутворення, внаслідок чого порушується мікроциркуляція в слизовій оболонці шлунка. Патогенетичною основою *індометацинових виразок* є тромбоз судин кишечника.

Нефротоксичність *НПЗЗ* пов'язана зі стійким пригніченням синтезу простагландинів, що призводить до ішемії мозкового шару нирок.

При інтоксикації АСК відбувається стимуляція дихального центру і виникає гіпервентиляція, що зумовлює появу респираторного алкалозу і компенсаторно – метаболічного ацидозу і дегідратації. Інгібування циклу Кребса супроводжується розвитком лактат-ацидозу. Саліцилати роз'єднують процес окисного фосфорилування, в результаті збільшується потреба в кисні і утилізації глюкози. Це призводить до збільшення теплопродукції, розвитку лихоманки, задихи, тахікардії і гіпертіміємії. АСК порушує функцію тромбоцитів, збільшує час кровотечі і викликає гіпопротромбінемію.

#### Лікування гострих отруєнь

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає

Примітка:

1. Заходи щодо надання отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.
3. При дефіциті Г-6ФДД призначити метилглюкозогового протипоказано.
4. Більові засоби протипоказані.
5. Є повідомлення про успішне застосування калекосу при лікуванні гострого отруєння ібупрофеном. При отруєнні ібупрофеном опухлими сні малоефективно.

#### Симптоматична терапія при отруєнні АСК

Симптоми	Фармакотерапія
Нудота, блювота, шум у вухах, гіпервентиляція	Промивання шлунку, проносні засоби – вазелінова олія, сульфат натрію (глауберова сіль); активоване вугілля, аскорбінова кислота (до 0,5-1 г на добу) всередину або в ін'єкціях – для прискорення виведення АСК.
«Аспіринова» астма	Епінефрин г/х, сальбутамол, преднізолон.
Ацидоз	Інфузія 4% р-ну $\text{NaHCO}_3$ .
Судоми	Бензодіазепіни, фенобарбітал.
Гіпогікемія	В/в введення 10-40% розчину глюкози – 50 мл.
Коагулопатія	Вітамін К.

#### Фактори, які підвищують токсичність

Прийом НПЗЗ на тлі виразкового ураження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки в 40% випадків ускладнюється кровотечею. АСК не можна поєднувати з іншими НПЗЗ, тому

що ці препарати викликають перехресну алергію. Серед хворих з «аспіриновою» астмою реєструють найвищий відсоток смертей. Одночасне використання *кетопрофену*, *індаметацину* з діуретиками підвищує ризик розвитку гострої ниркової недостатності. Фуросемід знижує виведення *індаметацину*.

#### *Фактори, які знижують токсичність*

Для зменшення подразнюючої дії *НПЗЗ* на слизову оболонку шлунка їх слід заживати молоком, мінеральними лужними водами і розчином натрію гідрокарбонату.

### Антипсихотичні препарати (нейролептики)

#### *Класифікація*

Типові			Атипові
Потівні			
<i>фенотіазину</i>	<i>бутирофенону</i>	<i>тіоксантену</i>	<i>дибензодіазепіну</i> , <i>бензаміду*</i> , <i>бензізоксазолу**</i>
Левомепромазин Трифлуоперазин Тіорідазин Хлорпромазин	Галоперидол Дроперидол	Зуклопен- тиксол Флупентиксол	Амисульприд* Кветіапін Оланзапін Рисперидон** Сультіприд*

#### *Діапазон доз (мг)*

Препарат	Терапевтичний	Токсичний
Хлорпромазин	10-1500	>1500
Левомепромазин	12,5-300	>300
Тіорідазин	10-800	>800
Галоперидол	0,025-60	>200; >100 в/м
Сультіприд	100-1600	400-2400
Оланзапін	5-20	>20
Клозапін	25-600	>700

Препарат	Терапевтичний	Токсичний
Амісульприд	400-1200	>1500
Рисперидон	0,25-10	10-15
Кветіапін	50-800	>1000
Флупентиксол	1-200	>500
Зуклопентиксол	10-75	>500

В середньому токсичні концентрації антипсихотичних препаратів у крові – 1-2 мг/ л, смертельні – 3-12 мг/ л.

### Токсикодинаміка

Система органів	Види інтоксикації	
ЦНС	<i>Гостра</i>	<i>Хронічна</i>
	Гостра нейролептична ажитация, дискінезія. Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС). Дистонія, судоми, кома	Хронічна нейролептична ажитация, пізня дискінезія. Зниження пам'яті, зменшення швидкості реакцій, сповільнення мислення.
Орган зору	Токсична ретинопатія	
ССС	Тахікардія, біль за грудиною, ортостатична гіпотензія	Тахіаритмія, екстрасистолія
Ендокринна система		Сексуальні розлади. Гіперпролактинемія. Зниження імунітету.

Ажитация – відчуття внутрішньої потреби рухатися чи змінювати позу.

**Корекція:** Амантадину сульфат, бензодіазепіни, β-адреноблокатори, антипаркінсонічні препарати із групи центральних холінолітиків (тригексифенідил).

Дистонія – дистонічні спазми м'язів голови, шиї, мимовільні рухи згинання чи розгинання тулубу і кінцівок із формуванням патологічних поз.

**Корекція:** Амантадин сульфат, холінолітики, вітамін В<sub>6</sub>, бензодіазепіни.

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС) – проявляється тетрадою симптомів: гіпертермією (зазвичай, вище 38°C), гене-



ралізованою м'язовою ригідністю, сплутаністю свідомості (аж до коми), вегетативними розладами.

*Корекція:* припинення прийому антипсихотичних препаратів.

Ортостатична гіпотензія, агранулоцитоз, токсична ретинопатія найбільш часто розвиваються при використанні *антисихотичних препаратів*.

При легкому ступені отруєння *антисихотичними препаратами* спостерігається седатія, що змінюється на збудження, сплутаність свідомості, а також екстрапірамідні порушення у вигляді тремору. При важкому ступені отруєння цими препаратами в перші години після прийому токсичної дози розвивається сонливість, що переходить у коматозний стан. Зінніці розширені, реакція на світло відсутня, дихання поверхневе, шкірні покриви блідні, ціанотичні. Швидко розвивається гіпотермія, знижується АТ, виникає тахікардія. Швидко проявляються неврологічні розлади: атаксія, дизартрія, трим, опістотонус, епілептичні судороги. Смерть найчастіше настає при появі асфіксії, що розвивається на тлі колапсу і серцевої недостатності.

При отруєннях піперазинними похідними фенотіазину (трифтазин, етаперазин та ін.) також характерне раннє порушення свідомості аж до сопопу і коми.

#### *Механізм токсичної дії*

*Антисихотичні препарати* мають змішаний профіль рецепторної активності. Токсичні реакції пов'язані зі ступенем блокування рецепторів.

Блокада D<sub>2</sub>-рецепторів у гіростріальній системі мозку призводить до виникнення, крім антипсихотичного ефекту, небажаних проявів у вигляді екстрапірамідних порушень. Гіпотензивний і аритмогенний ефекти *антисихотичних препаратів* пов'язані із впливом на серотонінові, гістамінові і адренорецептори. З блокадою холінорецепторів пов'язані: затримка сечовипускання, закрепи.

#### *Лікування гострих отруєнь*

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	При виникненні екстрапірамідної симптоматики: діафенгідрамін, бензтропіну мезилат, тригексифенідил, діазепам Для інактивації отрути в шлунку: танин, сульфат магнію (10% розчин).

**Примітка:**

1. Заходи щодо видаляння струти – див. с. 30-37.
2. Екстракорпоральні методи детоксикації: гемосорбція, плазмаферез, плазмасорбція.
3. Заходи спрямовані на і коригуючі терапії – див. с. 37-53.

**Фактори, які підвищують токсичність**

При взаємодії ангініоскопічних препаратів з гіпотензивними засобами можливі два типи ускладнень: гостра сплутаність свідомості і посилення гіпотензивної дії, а при застосування разом з ТЦА або селективними блокаторами зворотного захоплення норадреналіну посилюються також токсичних ефектів, які характерні як для ТЦА, так і блокаторів зворотного захоплення норадреналіну.

**Фактори, які зменшують токсичність**

У випадку виникнення гіпертермії потрібно негайно припинити застосування ангініоскопічних препаратів і з обережністю використовувати їх у спекотну погоду. Ортостатична гіпотонія не проявляється, якщо після чергового введення препарату хворому призначають ліжковий режим протягом 1-1,5 год.

**Анксиолітики (транквілізатори)**

*Анксиолітики, амарактики (anxiolytica; лат. anxietas тривожний стан, страх + греч. lytikos здатний розчиняти; той, що послаблює) вибірково усувають страх, тривогу, емоційну напруженість і застосовуються, головним чином, при неврозах.*

**Класифікація**

Похідні бензодіазепіну		Похідні дифенілметану*, пропандіолу** та інших тімічних груп
Алпразолам Діазепам Хлордіазепоксид	Гідзепам Лоразепам Фензепам	Бенактизин ** Бензоклідин Гідроксизин Мебікар Мепробамат* Триметозин

**Діапазон доз (мг)**

Препарати	Терапевтичних	Токсичних
Діазепам	8-60	500

Препарати	Терапевтичні	Токсичні
Хлордіазепоксид	20-300	2000
Клоназепам	5-20	>70
Алпразолам	0,5-0,75	500-600
Мепробамат	600-3000	>3000
Бенактизин	1,5-8	>12
Гідроксизин	50-100	>200

Токсичні і смертельні дози *анксиолітиків* широко варіюють в залежності від індивідуальної чутливості. Бензодіазепінові препарати – найбільш безпечні: співвідношення терапевтичної дози і летальної дози – 1:1000. У середньому токсичний ефект розвивається при прийомі в дозах більше 600 мг/добу. Середня летальна доза бензодіазепінових анксиолітиків >1-2 г; токсична концентрація в крові – 5-20 мг/л, смертельна – 50 мг/л.

#### *Токсикодинаміка*

I стадія (отруєння легкого ступеня). Наркотичне сп'яніння, сплутаність свідомості, оглушення, глибокий сон.

II стадія (отруєння середнього ступеня). При поверхневій комі характерні обструктивні порушення, викликані асфіксією внаслідок бронхореї і гіперсалівації, западанням язика, ларингобронхоспазму, аспірації, екстрасистолія, біль за грудиною, ортостатична гіпотензія.

III стадія (отруєння важкого ступеня). Глибока кома з арефлексією, атонією і відсутністю реакції на біль (порушення, викликані пригніченням нейронів довгастого мозку).

#### *Механізм токсичної дії*

*Бензодіазепіни* взаємодіють із специфічними бензодіазепіновими рецепторами, що входять до складу постсинаптичного ГАМК<sub>A</sub> рецепторного комплексу. У результаті відбувається посилення гальмужного впливу ГАМК і пригнічення міжнейрональної передачі у відповідних відділах ЦНС. Це призводить до пригнічення активності норадреналіну, серотоніну, дофаміну і ацетилхоліну в ЦНС.

*Токсична дія анксиолітиків* зумовлена гальмуванням ЦНС, послабленням процесів збудження підкіркових утворень, вставних нейронів спінного мозку і таламусу (центральна міорелаксація). У великих дозах пригнічують дихальний і судиноруховий центри.

### *Лікування гострих отруєнь*

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Для парентерального застосування при отруєнні бензодіазепінами: флумазеніл, аміностигмін, галантамін, фізостигмін.

**Примітка:**

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.

#### *Фактори, які підвищують токсичність*

Жирна їжа підвищує всмоктування ліпорозчинного *діазепаму*, в результаті чого посилюється його токсична дія.

#### *Фактори, які знижують токсичність*

Слід уникати прийому бензодіазепінів під час вагітності (особливо в I триместрі) та в період лактації. Для уникнення синдрому відміни, дози транквілізаторів слід зменшувати поступово.

### Сводійні засоби (гіпнотики)

#### *Класифікація препаратів*

Похідні барбітурової кислоти, бензодіазепіну*	Похідні циклопіролову, імідазопіридину,* метилбутаміду** етаноламін***	Комбіновані препарати
Амобарбітал Гексобарбітал Нітразепам* Пентобарбітал Фенобарбітал	Бромізовал** Доксипламін*** Золпідем* Зопіклон	Реладорм (Циклобарбітал + Діазепам)

#### *Діапазон доз*

Препарати	терапевтичні, (г)	смертельні, (г)	(в сироватці крові, мг%)
<i>Тривалі дії (6 год.)</i>			
Фенобарбітал	0,3-0,5	5 (4-6)	8

Препарати	терапевтичні, (г)	смертельні, (г)	(в сироватці крові, мг%)
<i>Середньої дії (3-6 год.)</i>			
Амобарбітал	0,05-0,2	3 (2-4)	3,5
<i>Короткої дії (3 год.)</i>			
Пентобарбітал	0,05-0,2	3	3,5

Важкість інтоксикації орієнтовно можна визначити за дозою прийнятого препарату: легкий ступінь отруєння настає при прийомі такої кількості барбітуратів, яка в 3-4 рази перевищує терапевтичну (снодійну) дозу; середнього та важкого ступеню отруєння розвиваються в тих випадках, коли доза барбітурату перевищує терапевтичну в 5-10 разів; якщо прийнята 15-20-кратна доза препарату, то виникають дуже важкі інтоксикації, які часто закінчуються смертю. Доза барбітуратів 0,1г на 1кг маси тіла смертельна.

#### *Токсикодинаміка*

Характерними симптомами отруєння барбітурами є пригнічення ЦНС і ССС. В першу чергу порушується дихання, виникають ознаки гіпоксемії і гіперкапнії, падає АД, розвивається шок. Спійкий рефлекс зіниці ока на світло, не дивлячись на глибоку кому, є специфічним симптомом передозування барбітуратами. Причиною ранньої смерті при отруєнні барбітуратами є кардіо-респіраторна недостатність. Через 16-20 год. після останнього прийому барбітуратів настає тривога, слабкість, тремор рук, безсоння (абстинентний синдром). Після 24-30 год. симптоми стають більш вираженими, приєднуються нудота, блювота, біль в животі; ознаки респіраторного та метаболічного ацидозу. На 2-й день утримання можуть з'явитися клонічні судоми аж до епілептичного стану, зорові галюцинації, гіпертермія, рухові збудження, тахікардія.

Отруєння бензодіазепінами – дивись анкісіопіази. Ознаками передозування доксиламіну є: тривога, сонливість протягом дня, знижений настрій, порушення координації рухів (тремор, атегез), мідріаз, гіперемія обличчя, підвищена температура тіла, судомна готовність і судоми, кома.

При передозуванні і отруєнь похідних циклофранонів характерними є поява «металевого» смаку в роті, нудота, блювання, психічні розлади (дратівливість, сплутаність свідомості, притишений настрій), алергічні реакції.

## Ступені отруєння

**0 ступінь:** пацієнт спить, проте його вдається розбудити і змусити дотримуватися вказівок.

**I ступінь:** пацієнт в несвідомому стані, але реагує на больові подразнення, рефлекси сухожилля зберігаються (ослаблений рефлекс рогівки).

**II ступінь:** пацієнт в несвідомому стані, не реагує на больові подразнення, зберігаються рефлекси сухожилля, дихання і кровообіг не порушується.

**III ступінь:** пацієнт в несвідомому стані, відсутність деяких або всіх рефлексів сухожилля, але підтримується спонтанне дихання і нормальний кров'яний тиск.

**IV ступінь:** пригнічення дихання, шок.

### Механізм токсичної дії

Снодійні препарати пригнічують полісинаптичні структури головного мозку, послаблюють активацію ретикулярної формції на кору головного мозку, взаємодіють в основному з бензодіазепіновими рецепторами в лімбічній системі, що підвищує активність ГАМК-ергічної системи. *Барбітурами* пригнічують кору головного мозку внаслідок впливу на метаболізм нервових клітин через зниження використання ними кисню і змін в системі цитохромів, що в свою чергу призводить до порушення утворення ацетилхоліну і, відповідно, порушенню передачі нервових імпульсів в ЦНС. У великих дозах *барбітурами* пригнічують дихальний (знижують чутливість до вуглекислого газу) і судиноруховий центри.

### Лікування гострих отруєнь

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Для парентерального застосування при отруєнні бензодіазепінами: флумазенил, аміностигмін, галантамін або фізостигмін (при відсутності аміностигміну).

#### Примітки:

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.
3. Акалестивні пригнічують тілки при легкій (поверхневій) комі.
4. Форсування діурету вважається не ефективним при отруєнні барбітурами короткої дії і бензодіазепінами.

### *Фактори, які підвищують токсичність*

*Барбітурати* є індукторами мікросомальних ферментів печінки, тому їх небезпечно застосовувати спільно з антикоагулянтами, кортикостероїдами, пероральними контрацептивами, вітаміном D, протисудомними засобами та серцевими глікозидами. Інгібітори MAO підвищують дію барбітуратів; метилдопа подовжує дію барбітуратів. Сульфазіламіди і НПЗЗ витісняють барбітурати із зв'язків з білками і це збільшує токсичність барбітуратів. *Барбітурати* не слід приймати вагітним жінкам, так як вони проникають в плаценту, а під час лактації викликають сонливість і відмову новонароджених від грудей. Токсичність фенобарбіталу збільшується у людей похилого віку при поєднанні з бензодіазепінами. Раптове скасування прийому барбітуратів викликає тремор, м'язові посмикування, запаморочення, нудоту і блювання, іноді можуть розвинутися судоми і марення.

### *Фактори, які понижують токсичність*

Прийом снодійних препаратів похідних бензодіазепіну не повинен перевищувати 14 днів, а *зоміклону* – 4 тижні. При отруєнні барбітуратами використовують лужне пиття. Профілактика синдромів «віддачі», безсоння, кошмарних сновидінь і абстиненції – поступова відміна снодійних зі зменшенням дози.

## Антидепресанти

Антидепресанти належать до тих лікарських препаратів, які часто є причиною отруєння, яке має доволі важкий і небезпечний перебіг. Найбільшою токсичністю володіють трициклічні антидепресанти і інгібітори MAO.

### *Класифікація антидепресантів*

<b>Неселективні і селективні інгібітори зворотного захоплення моноамінів, атипові і рослинного походження</b>	
<i>Трициклічні</i>	<i>Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну</i>
Амітриптилін	Есциталопрам
Дезипраміл	Пароксетин
Доксепін	Сертралін
Нортриптилін	Флувоксамін
Триміпрамін	Флуоксетин
Іміпрамін	Циталопрам

<b>Неселективні і селективні інгібітори зворотного захоплення моноамінів, атишові і рослинного походження</b>	
<i>Тетрациклічні</i>	<i>Селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну</i>
Міансерин Мапротлін	Віловсазин Ребоксетин
<i>Інгібітори MAO</i>	<i>Інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіна</i>
<i>Неселективні</i> Ніаламід <i>Селективні</i> Бефол Метраліндол Моклобемід Пірліндол	Венлафаксин Дулоксетин Мілнаципран
<i>Збільшення зворотного захоплення серотоніну</i>	<i>Інгібітори зворотного захоплення допаміну і норадреналіну</i>
Тіанетин	Бупропіон
<i>Рослинного походження</i>	
Гіперціян	
<b>Блокатори рецепторів</b>	
<i>Блокатор рецептору серотоніну (5-HT<sub>2A</sub> і 2C, 5-HT<sub>3</sub>) і рецептора норадреналіну (<math>\alpha</math><sub>1a</sub>-2).</i>	<i>Блокатори рецепторів серотоніну (5-HT<sub>2A</sub>) з пригніченням зворотного захоплення серотоніну</i>
Міртазапін	Нефазодон Тразодон

*Діапазон доз (мг/добу)*

<b>Препарати</b>	<b>Терапевтичний</b>	<b>Токсичний</b>
Амітриптилін	25-350	500
Іміпрамін	25-350	900
Дезипрамін	150-300	500-600
Нортриптилін	75-150	500



Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Міазерин	30-90	1000
Доксепін	30-300	>300
Триміпрамін	150-350	500
Мапротилін	75-350	800

### Трициклічні антидепресанти

Трициклічним антидепресантам властива вузька широта терапевтичної дії. Можливе отруєння при одноразовому прийомі більше 1г; смертельний результат при прийомі більше 1г збільшується на 20%. Смерть при передозуванні цієї групи антидепресантів може наступити протягом 24 год. після прийому препарату.

#### *Токсикодинаміка*

**Порушення функції ЦНС.** Блокада центральних холінергетичних рецепторів проявляється психомоторним збудженням, галюцинаціями, психовегетативними і вестибулярними розладами; в процесі всмоктування антидепресантів наростають процеси оглушення з послідовним розвитком сопору, коми.

**Порушення функції ССС.** Антихолінергічна дія проявляється порушенням провідності та розвитком аритмій. Гіпертензія, яка виникає в перші 8 год. отруєння, змінюється гіпотензією (через 9-12 год. після розвитку отруєння) за типом ортостатичної гіпотензії, яка являється однією із основних причин смерті.

**Розвиток адренергічного синдрому** в початковій стадії отруєння призводить до підвищення АТ, загального периферичного опору судин, тахікардії. На пізніх стадіях отруєння з'являється прогностична несприятлива  $\alpha$ -адреноблокуюча дія, що призводить до розвитку екзотоксичного шоку.

**Мембранодепресивні (хініноподібні) властивості** трициклічних антидепресантів супроводжують їх холіно- і адреноблокуючі дії протягом всієї токсикогенної фази отруєння, посилюють пригнічення автоматизму, збудливості і скоротливості міокарду, що сприяє розвитку серцевих блокад і аритмій.

**Суданний синдром** протікає за типом одиночного або серійних епілептичних нападів. Розвитку синдрому сприяє наявність гістаміноблокуючої дії у препаратів.

### *Механізм токсичної дії*

Токсичні ефекти трициклічних антидепресантів обумовлені їх *антихолінергічними і антигістамінними властивостями*, надмірною *блокадою зворотного захоплення нейротрансмітерів (серотоніну, норадреналіну та дофаміну)*, прямою  *$\alpha$ -адренергічною блокадою і блокадою мембранних каналів натрію з наступною деполаризацією мембрани*, що чинить хініно-подібну дію на міокард.

### *Лікування гострих отруєнь*

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Для парентерального застосування: Гідрокарбонат натрію або гіпертонічний р-н хлориду натрію. Інгібітори ацетилхолінергези: аміностигмін, галантамін або фізостигмін (при відсутності аміностигміну). Катехоламіни: допамін; добутамін; норепінефран; епінефрину г/х.

Примітка:

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.

### *Фактори, які підвищують токсичність*

Однотиме використання трициклічних антидепресантів з *нейролептиками, антипаркінсонічними препаратами* потенціує центральні і периферичні холіноблокуючі ефекти, що сприяє розвитку делірію, особливо у пацієнтів похилого віку. Комбінація *трициклічних антидепресантів та інгібіторів MAO* може ініціювати лискоманку, скорочення м'язів, гіпотензію, метаболічний ацидоз та серцево-судинну недостатність; з *нейролептиками, транквілізаторами та  $\beta$ -адреноблокаторами* призводить до посилення седативного ефекту, пригнічення функцій ЦНС.

### Інгібітори MAO

#### *Діапазон доз (мг/добу)*

Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Ніаламід	24-300	2-3 мг/ кг
Моклобемід	300-600	>600

Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Пропіндол	200-400	>400
Метрапіндол	50-250	>250
Бефол	100-400	>400

### Токсикодинаміка

Отруєння інгібіторами MAO поділяють на:

- Фактичне отруєння в результаті передозування.

Симптоми навмисного передозування можуть проявитися через 32 год. після прийому препарату, але, в основному, спостерігаються протягом 24 год.

- Взаємодія препарату з продуктами харчування – тирамінова реакція або реакція на сир. Розвивається доволі швидко і проявляється протягом 15-90 хв. після прийому.
- Взаємодія з препаратами, що сприяють вивільненню катехоламінів, може бути небезпечною для життя у осіб, які приймають інгібітори MAO.

Гостре отруєння інгібіторами MAO протікає за типом гострого *адренергічного кризу*.

### Клінічна картина інтоксикації інгібіторами MAO

Фаза 1 (асимптоматичний період) триває 12-24 год. Для симптоматичної 2-ої фази характерними є головний біль, збудження, розширення зіниці ока, тахікардія, сонливість, гіперрефлексія, приливи та нудота. Симптоми можуть посилюватися до коми, м'язової ригідності, гіперспрексії, гіпотензії, приступу епілепсії і пригнічення серцевої діяльності. В 3-ій фазі спостерігається серцево-судинна недостатність і колапс, порушення зі сторони ЦНС. В останній, 4-ій фазі мають місце вторинні ускладнення, що включають ниркову недостатність, набряк легень і асистолію. Найбільш *важкі отруєння* розвиваються при сумісному застосуванні трициклічних антидепресантів і інгібіторів MAO. Смерть настає на тлі серцевої і дихальної недостатності.

### Механізм токсичної дії

*Інгібітори MAO* необоротно (за винятком моклобеміду), зв'язуються з MAO, яка відповідає за руйнування моноамінових нейромедіаторів (норадреналіну, адреналіну, дофаміну і серотоніну), що призводить до накопичення цих нейротрансмітерів. Гострий *адренергічний криз* обумовлений інгібуванням MAO. В ре-

зультаті розвивається гіперстимуляція адренорецепторів великою кількістю моноамінів, що веде до накопичення дофаміну, тому спостерігаються маячня, галюцинації і інші психічні порушення. Розвиток манийкальних станів є наслідком блокади зворотного захоплення серотоніну і збудження центральних серотонінових рецепторів.

### *Лікування гострих отруєнь*

<b>Лікарська допомога</b>	<b>Фармакотерапія</b>
Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає

Примітка:

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.
3. Підвищення сечі не показано при отруєнні інгібіторами MAO.
4. Під час лікування отруєння інгібіторами MAO акалатична не праначесть.

#### *Фактори, які підвищують токсичність*

Сумісне застосування інгібіторів MAO з нейролептиками призводить до посилення екстрапірамідних розладів, судом та делірію, можливі вегетативні порушення, раптове підвищення АТ, нейротоксичні реакції.

Підвищена небезпека інтоксикації виникає при патології ССС, ЦНС, печінкової та ниркової недостатності, цукровому діабеті.

#### *Фактори, які знижують токсичність*

Потрібно дотримуватися перерви протягом двох тижнів при призначенні трициклічних і тетрациклічних антидепресантів після останнього прийому інгібіторів MAO. При прийомі інгібіторів MAO першого покоління необхідно виключити продукти харчування, які містять тирамін.

#### *Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну*

#### *Діапазон доз ( мг/добу)*

<b>Препарати</b>	<b>Терапевтичних</b>	<b>Токсичних</b>
Флувоксамін	20-80	>400
Сертралін	50-200	>200
Флуоксетин	20-80	>100
Циталопрам	20-40	>80

Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Пароксетин	20-60	>70

### *Токсикодинаміка*

При тривалому застосуванні селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну викликають анорексію і втрату маси тіла. Найбільш розповсюдженим і серйозним при передозуванні препаратів даної групи є *серотоніновий синдром*, для якого характерні зміна ментального статусу, збудження, міоклонус, гіперрефлексія, пітливість, тремор, відсутність координації, лихоманка.

*У важких випадках* спостерігається внутрішньосудинна коагуляція, ацидоз, порушення дихання, гострий некроз скелетних м'язів, нирова недостатність, респіраторний дистрес (синдром у дорослих).

### *Механізм токсичної дії*

Серотоніновий синдром розвивається як наслідок гіперстимуляції центральних серотонінергічних структур в результаті різкого збільшення концентрації серотоніну в ЦНС.

### *Лікування гострих отруєнь*

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	При отруєнні сертраліном: Фізостигмін

Примітка:

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптомальної і коригуючої терапії – див. с. 37-33.
3. Промивання шлунку проводиться, якщо серотоніновий синдром виник у короткі терміни після передозування.

### *Фактори, які підвищують токсичність*

Ризик розвитку серотонінового синдрому найбільш високий при комбінованому застосуванні інгібіторів MAO з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну. Серотоніновий синдром може розвинутися не тільки в процесі комбінованої терапії, але і при заміні одного препарату, що впливає на нейротрансмісію серотоніну, іншим.

### *Фактори, які понижують токсичність*

Для запобігання розвитку серотонінового синдрому, необхідно уникати комбінації інгібіторів MAO із серотонінергічними засобами.

## Препарати медіаторної дії

### Холіноміметики, антихолінергічні засоби і холіноблокатори

#### Класифікація

Холіноміметики		Антихолінергічні (АХЕ)	
<i>M</i> -холіноміметики Апецлідин Пілокарпіну г/ х <i>N</i> -холіноміметики Лобеліну г/ х Цититон <i>M</i> -і <i>N</i> -холіноміметики Апетитолін Карбахолін		Зворотної дії Галантаміну г/ б Днстигміну бромід Неостигміну метилсульфат Фізостигміну саліцилат Назворотної дії Армін	
M-холіноблокатори		N-холіноблокатори	
Атропіну сульфат Платифіліну г/ т Скополаміну г/ б	Іpratропію бромід Бускопан Метацин Пірензепін	Гангліоблокатори	Міорелаксанти недепарізувальної дії
		Азометонію бромід Гексаметонію бензо сульфат Димеволіну йодид Пахікарпіну г/ х	Диплапін Меліктин Тубокурарину хлорид
			Міорелаксанти депарізувальної дії Суксаметонію йодид (Датилін)

#### Діапазон доз холіноміметиків і антихолінергічних засобів

Препарати	Терапевтичних	Токсичних
Неостигміну метилсульфат	15-50 мг; п/ ш: 10-20мг	>50мг; >20мг
Галантаміну г/ х	п/ ш: 10-20мг	п/ ш: >20мг
Апецлідин	п/ ш: 4-12мг	п/ ш: >12мг
Апетитолін	в/ м: 0,05-0,3	в/ м: >0,3

Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Лобеліна	в/в: 5-10мг	в/в: >10мг
Карбахолін	1-3мг; п/ш: 0,5-1мг	>3мг per os; >1мг п/ш
Фізостигміну саліцилат	п/ш: 0,5-1мг	п/ш: >1мг
Цититон	в/в і в/м: 1-3 мл (0,15%)	в/в і в/м >3мл

*Діапазон доз М-холіноблокаторів (г)*

Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Пірензепін	0,05-0,15; п/ш, в/м: 0,01-0,03	>0,15; п/ш, в/м >0,03
Бускопан	0,01-0,1; п/ш, в/м: 0,02-0,04	>0,1; п/ш, в/м: >0,04
Платифіліну г/т	0,01-0,03	п/ш: >0,03
Атропіну сульфат	п/ш: 1-3 мг	п/ш: >3мг
Скополамін г/б	0,5-1,5 мг	п/ш: >1,5 мг
Метацин	5-1,5 мг; п/ш, в/м: 2-6 мг	>1,5 мг; п/ш, в/м >6мг

*Діапазон доз гангліоблокаторів і міорелаксантів (г)*

Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Гексаметонію бензо-сульфонат	0,3-0,9; п/ш: 0,075-0,3	1,0
Азометонію бромід	в/м: 0,15-0,45	в/м: >0,45
Пахікарпіну г/к	0,20; 0,6; п/ш: 0,15-0,45	>0,6; п/ш >0,45
Даніалон	в/в: 0,1-0,2	в/в: 0,2
Датилін	в/в: 1,5-2 мг/кг	в/в: >2мг/кг
Држеколіна йодид	0,05-0,1	>0,1
Тубокурарину хлорид	в/в: 15-25мг	в/в: >25 мг
Мелікстин	0,02-0,1	>0,1

## Токсикодинаміка

При отруєнні *халінаміметиками* і *антихаліністеразними засобами (АХЕ)* спостерігається *кардіовазотоксичність* – (брадикардія, артеріальна гіпотензія), *кардіогенний шок*; *пульмотоксичність* – набряк легень, бронхоспазм, експираторна задишка, посилення секреції бронхіальних залоз, стеноз гортані; *гастроінтоксичність* – гіперперистальтика (діарея, біль у животі); *офтальмотоксичність* – міоз, спазм акомодациї; *нейротоксичність* – збудження, розвиток судомного синдрому (особливо при отруєнні АХЕ препаратами), міофібриліція.

*Перші симптоми перорального отруєння АХЕ:* сильний головний біль, утруднене дихання, звуження зіниці ока, біль у животі, сильне слино- та потовиділення, пронос. *При важких отруєннях* – брадикардія і зниження АТ, сплутаність свідомості, втрата рефлексів, судоми, кома, пригнічення дихального центру.

*При отруєнні Н-халінаміметиками:* пригнічення дихання, тоніко – клонічні судоми, зупинка серця. Отруєння нікотином: нудота, збільшення слиновиділення, біль у животі, блювота, пронос, холодний піт; брадикардія, що змінюється тахікардією; АТ спочатку підвищений, задишка переходить в пригнічення дихання; зіниці ока спочатку звужені, потім розширені; судоми. Смерть від паралічу дихального центру.

Токсичні ефекти, які розвиваються при отруєнні *М-халіноблокаторами:* *нейротоксичність* – головний біль, сплутаність свідомості, м'язова слабкість; оптиковестибулярні порушення; дизартрія; гіперестезія; психомоторне збудження; клонічні та тоніко-клонічні судоми, що можуть супроводжуватись прикусом язика; галюцинації; пригнічення дихання; можливий розвиток токсичного сопору та коми; *кардіовазотоксичність* – тахікардія, гіпер- або нормотензія, біль за грудиною; при важких отруєннях відзначається прямий токсичний вплив на міокард та провідну систему серця. Спостерігається розширення бронхів (бронхоектазія); релаксація скелетних м'язів, розвиток гіперкінезів; перистальтика ШКТ знижена; затримка сечовипускання; сухість у роті, зниження секреції залоз; шкірні покриви сухі, гіперемійовані; мідріаз, параліч акомодациї, диплопія.

При отруєнні гангліоблокаторами з *боку ССС* спостерігається швидке зниження АТ, тахікардія, ортостатичний колапс; з *боку ЦНС:* порушення дихання, гіпоксія, галюцинації, збудження; з *боку ШКТ* – зтонія кишечника (аж до паралітичної непрохідності); се-



чого міхура – зтонія з анурією. Смертельні випадки пов'язані з пригніченням дихання.

Найбільшою загрозою при передозуванні міорелаксантів є релаксація скелетних, особливо дихальних м'язів, що може призвести до розвитку асфіксії та смерті. Деполаризуючі курареподібні засоби впливають на електролітний баланс: збільшується вміст іонів кальцію в плазмі крові, що може стати причиною аритмій.

Курареподібні засоби можуть знижувати АТ (тубокурарин) і можуть його підвищувати (дитилін), сприяти виникненню аритмії серця (дитилін), бронхоспазму (тубокурарин), підвищувати внутрішньочинний тиск (дитилін). Для деполаризуючих міорелаксантів характерні м'язові болі, що вважається результатом мікро-траум під час їх фасцикуляцій. У пацієнтів з генетично обумовленою недостатністю холінестерази плазми крові дитилін може викликати тривале апное. Гангліоблокатори і міорелаксанти в великих дозах спричиняють таку токсичну дію як і М-холіноблокатори. Тубокурарин викликає бронхоспазм, зниження АТ, збільшення секреції трахеобронхіальних і слинних залоз, що пов'язано із збільшенням гістаміну в результаті прямого впливу міорелаксанту на опасті клітини.

Можливий розвиток алергічних реакцій аж до анафілаксії.

### *Механізм токсичної дії*

Токсичні ефекти холіноміметиків і холіноблокаторів пов'язані з індукцією або блокадою М- і Н-холінорецепторів. Препарати даної групи в токсичних дозах викликають більш виражену дію ацетилхоліну на М- і Н-холінорецептори або, навпаки, усувають контакт ацетилхоліну з даними рецепторами. Антихолінестеразні препаратами зворотно або незворотно інгібують холінестеразу і цим посилюють дію ацетилхоліну на М- і Н-холінорецептори.

*Гангліоблокатори* блокують Н-холінорецептори у вегетативних гангліях, спричиняючи гальмівний ефект на передачу нервового збудження з прегангліонарних на постгангліонарні волокна вегетативних нервів і на нервово-м'язову передачу на рівні синапсів поперечно-полосатої мускулатури. В результаті порушення проведення імпульсів до дихальної мускулатури зменшується амплітуда і частота дихальних рухів, порушується вентиляція легень і процеси газообміну. Одночасно впливають на симпатичні і парасимпатичні вузли, проте різні препарати володіють різною активністю у відношенні до ганглій. Збудження центрів блукаючих нервів призводить до зменшення ЧСС, зниження АТ.

Для *міорелаксантів* важливою характеристикою є широта миопаралітичної дії. Це діапазон між дозами, в яких препарати паралізують найбільш чутливі до них м'язи, і дозами, що призводять до повної зупинки дихання.

### *Лікування гострих отруєнь*

#### Антидотна терапія

При отруєнні холіноміметиками і антихолінестеразними препаратами:

- атропіну сульфат у дорослих в дозі: стартова доза – 2-4 мг, в/в; повторні ін'єкції через кожні 3-60 хв. При необхідності введення атропіну сульфату продовжують протягом 24-48 год. Протягом перших 24 год. може бути введено (при наявності показань) до 50 мг атропіну сульфату;
- атропіну сульфат у дітей в дозі: стартова доза – 0,04-0,08 мг/кг, але не більше 4 мг (звичайна доза 1 мг в/в); повторні ін'єкції через кожні 5 хв. при наявності показань.

При отруєнні антихолінестеразними препаратами:

- реактиватори холінестерази (дипіроксим, алоксим, ізонітрозин, діетилксим).

При отруєнні холіноблокаторами:

- Фізостигміну саліцилат в дозі 0,02 мг/кг на фіз. р-ні, в/в протягом 2-3 хв. Повторити через 5 хв.

При отруєнні недеполяризуючими міорелаксантами:

- антихолінестеразні препарати зворотної дії.

При отруєнні гангліоблокаторами:

- Неостигміну метилсульфат у дорослих: стартова доза – 0,5-2 мг, повільно, в/в, одночасно з введенням 0,6-1,2 мг атропіну сульфату.
- Неостигміну метилсульфат у дорослих: повторні дози – більше 0,5 мг, в/в (макс. 5 мг).
- Неостигміну метилсульфат у дітей: стартова доза – 0,04-0,08 мг/кг, повільно, в/в, одночасно з введенням 0,008-0,025 мг/кг атропіну сульфату.
- Неостигміну метилсульфат у дітей: стартова доза – 0,5 мг, повільно, в/в.
- Едропоній у дорослих: стартова доза – 10 мг, повільно, в/в протягом більше 30-45 хв. (макс. доза – 40 мг).

#### Заходи щодо видалення отрути із ШКТ

Саніація шлунку і кишечнику

- попереднє промивання шлунку (ПШ) перед саніацією;

- сумарний об'єм рідини для ПШП повинен відповідати розрахунку 0,5-1,0 л на рік життя, проте не більше 8-10 л;
- для ПШП використовують гіперосмотичний 5% розчин NaCl;
- після промивання в шлунок необхідно ввести (варіанти вибору і/ або поєднання: білу глину, крохмаль, вугілля активоване (в дозі 1г/ кг), рисовий відвар або вівсяний в об'ємі до 200 мл, яєчні білки (12 білків на 1 л молока), вазелінову олію (до 200 мл);
- цитрат магнію 5-10% розчин рег ос, кожні 4-6 год. для отримання ефекту в дозі: для дітей у віці 2-5 років- 20-50 мл; у віці 6-12 років – 100-150мл; середня добова доза для дітей і дорослих - 200-300 мл;
- сульфат магнію 10% розчин, рег ос, 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 г;
- повторні санації кишечника гіперосмолярним водним розчином через кожні 8 год. протягом першої доби від моменту госпіталізації.

Ентеросорбція протягом всього гострого періоду захворювання (варіанти вибору):

- гідрогель метилкремнієвої кислоти;
- вугілля активоване (для дорослих –по 500-100 г кожні 4-6 год.);
- інші адсорбенти

Заходи щодо видалення отрути, яка всмокталась в кров'яне русло

Консервативні методи детоксикації:

- Парентеральне або ентеральне водне навантаження;
- парентеральне водне навантаження зі швидкістю інфузії 15-20 мл/ кг/ год. протягом перших 6 год. лікування на тлі форсованого діурезу;
- або:
- ентеральне водне навантаження за допомогою зонду, зі швидкістю введення 10-15 мл/ кг за годину, протягом перших 6 год. лікування, на тлі форсування діурезу; після перших 6 год. лікування обсяг водного навантаження і швидкість введення розчинів визначають індивідуально: залуження сечі; стимуляція діурезу: осмотичні діуретики (манітол) використовувати тільки під контролем рівня осмолярності плазми крові; салуретики (фуросемід).

### Екстракорпоральні методи детоксикації:

- перитонеальний діаліз; гемодіаліз; гемосорбція; плазмаферез
- Стимуляція процесів біотрансформації і виведення отрути:
- донатор SH-групи: kwasota тіоктова в дозі 10-30 мг/ кг/ добу, в/ в, рег ос.

### Стимуляція реакцій глюкуронізації:

- фенітоїн в дозі 2 мг/ кг/ добу;
- фенобарбітал в дозі 3-5 мг/ кг/ добу, в 3 прийоми.

### Гепатопротектори:

- аргініну глутамат 4% р-н (для дорослих: по 50 мл 2 рази на добу, в/ в, на 150-250 мл 0,9% р-ну NaCl, макс. доза 4-6 г на добу.
- фосфоліпіди доцільно приймати в соматогенній стадії отруєння і на етапах реабілітації (10% р-н в дозі 1-10 мл, незалежно від віку, в/ в, на аутокрові); стимуляція процесу жовчовиділення.

### Запобігання інтестивно-гепатичної рециркуляції отрути:

- ентеросорбція протягом всього гострого періоду захворювання.

### Заходи синдромальної і коригуючої терапії

- терапія синдромів токсичної енцефалопатії; метгемоглобінемії; респіраторних порушень (синдром порушення дихання, бронхоспазму); делирію; гіпертермії; рабдоміолізу; анафілаксії; ексімозу і водно-електролітних порушень; серцево-судинної недостатності (див. с.50-53).

#### Примітка:

1. Реактиватори холінергії не ефективні при отруєнні холіномієстеридами.
2. Несприятливі ефекти реактиваторів холінергії: біль в місці ін'єкції, запаморочення, розлади зору (диплопія), сонливість, нудота, тахікардія, тахіпное, м'язова слабкість.
3. Фізостигмін можна розглядати у випадках з небезпечними для життя антихолінергічними симптомами або як діагностичний тест, щоб підтвердити етіологію симптомів у пацієнта, використовують, щоб відрізнити антихолінергічне марежко від інших причин запятого розумового статусу. Не рекомендується у випадках прийому з трициклічними антидепресантами.
4. Відносні протипоказання для використання фізостигміну – бронхіальна астма, гастрит, захворювання периферичних судин, дисфункції ШКТ або сенсорної системи, атріо-вентрикулярний блок.

### Фактори, які підвищують токсичність

**Холіномієстерики і антихолінергічні засоби** несумісні з місцевими анестетиками, антипаркінсонічними, протисудомними препаратами, антидепресантами,  $\beta$ -адреноблокаторами, антипсихотичними. Небезпечно поєднання антихолінергічних засобів

з деполаризуючими міорелаксантами (дитилін), зважаючи на виникнення різкого порушення нервово-м'язової провідності. Бронхоспастична дія *M*-холіномієтиків і антиміохлінастеразних засобів особливо проявляється при бронхіальній астмі.

*M*-холіноблокатори несумісні з психостимуляторами, інгібіторами MAO, бльовотнякими засобами, кофеїном, препаратами наперстянки, клонідином. Посилення токсичності *M*-холіноблокаторів відбувається при закривованнях серця (інфаркт міокарда, аритмія), виразковому коліті, тиреотоксикозі, доброякісній гіперплазії передміжурової залози.

Антихолінестеразні, інгібітори MAO несумісні з *N*-холіноблокаторами.

*Гангліоблокатори* протипоказані при гіпотензії, атеросклерозі, дегенеративних ураженнях ЦНС, глаукомі, ураженнях нирок, печінки, міокарду.

Небезпечний прийом *міорелаксантів* при міастенії, закривованнях печінки і нирок. Суксаметонію йодид посилює дію серцевих глікозидів, потенціює аритмії і міастенії. При поєднанні деполаризуючих міорелаксантів з фторотаном, ізофлураном виникає небезпечне ускладнення для життя – злоякісна гіпертермія, яка проявляється різкою м'язовою ригідністю і розвитком метаболічного ацидозу, що пов'язано з нерегулярним виходом  $Ca^{2+}$ . Всі антидеполаризуючі міорелаксанти можуть сприяти розвитку псевдоалергічних реакцій (bronхо-спазм).

Факторами ризику підвищення токсичності всіх препаратів – літній та дитячий вік, вагітність, грудне вигодовування.

#### *Фактори, які знижують токсичність*

*Міорелаксанти* вводять тільки під контролем функції дихання. Кожна наступна доза міорелаксантів повинна бути в 1,5-2 рази менша попередньої щоб уникнути кумуляції (особливо тубокурарину хлориду). Ефект недеполаризуючих міорелаксантів можна зупинити препаратами кальцію або антихолінестеразними засобами, які сприяють накопиченню медіатора ацетилхоліну. Для усунення залишкової курарезації потрібно вводити препарати кальцію або 4-амінопіридину, які сприяють вивільненню ацетилхоліну із закінчень нервів. Тривале апное, яке виникло внаслідок недостатності холінестерази в плазмі крові при застосуванні міорелаксантів деполаризуючої дії, усувають переливанням крові, що містить бутирил-холінестеразу. Антихолінестеразні засоби в якості антагоністів деполаризуючих міорелаксантів не можуть бути вико-

ристані, оскільки вони зазвичай підсилюють блокуючий ефект деполаризуючих курареподібних засобів. Після прийому гангліоблокаторів щоб уникнути ортостатичного колапсу необхідно лежати 2 години.

## Адреноміметики і адреноблокатори

### *Класифікація*

Фармакологічна група	Препарати
$\alpha_1$ -адреноміметики	Норепінефрин, фенілефрину г/х
$\alpha_2$ -адреноміметики	Клонідин, ксилометазолін
$\beta_1$ -адреноміметики	Добутамін
$\beta_2$ -адреноміметики	Фенотерол, сальбутамол
$\beta_1$ і $\beta_2$ -адреноміметики	Ізопреналін, орципреналіну сульфат
$\alpha$ - і $\beta$ -адреноміметики	Епінефрину г/х
Симпатоміметики	Ефедрину г/х
$\alpha_1$ -адреноблокатори	Празозин, теразозин, доксаозин, тамсулозин
$\alpha_1$ і $\alpha_2$ -адреноблокатори	Дигідроерготамін, ніперголін, фентоламін
$\beta_1$ -адреноблокатори	Атенолол, метопролол, талінолол, біспролол
$\beta_1$ і $\beta_2$ -адреноблокатори	Пропранолол, окспренолол, надолол, соталол
$\alpha$ - і $\beta$ -адреноблокатори	Лабетолол
Симпатолітики	Резерпін

### *Діапазон доз (г)*

Препарати	Терапевтичних	Токсичних
Фентоламін	0,05-0,5	>0,5
Добутамін	в/в: 0,25	>0,25
Теразозин	1-10мг	>10мг
Ефедрину г/х	0,05-0,15	>0,15
Фенілефрину г/х	0,03-0,15; в/в: 5-25мг	> 0,15; > 25мг

Препарати	Терапевтичні	Токсичні
Орципреналіну сульфат	0,02-0,08	>0,08
Ізопреналін	5-20мг;	>20мг
Доксазозин	1-16мг	>16мг
Дягідроерготамін	2,5-5мг	>5мг
Клонідин	0,075-0,45мг	>0,45мг
Празозин	0,5-4мг	>4мг
Фенотерол	інг. 0,2-0,6мг	інг. >0,6мг
Сальбутамол	інг. 0,1-0,6мг	інг. >0,6мг
Тамсулозин	0,4мг	>0,4мг
Норепінефрин	в/в: 0,2%-2мл	в/в > 2мл
Епінефрину г/х	п/ш: 1-5 мл (0,1%)	>5мл(0,1%)

### *Токсикодинаміка адреноміметиків*

*Адреноміметичні препарати при отруєннях чинять на ЦНС збудливу дію, сприяють розвитку токсичного психозу. Перебіг отруєння обтяжується розвитком набряку легень, клоніко-тонічними судомами. Фаза збудження ЦНС змінюється пригніченням свідомості аж до коми. Кардіовасотоксичні ефекти адреноміметиків небезпечні порушеннями серцевого ритму, розвитком аритмій (екстрасистолії, фібриляції шлуночків), гіпертонією. Мають місце метаболічні порушення: гіперглікемія, гіповаліємія і ацидоз. Токсична дія даних препаратів проявляється мідриазом; дилатацією бронхів з наступною бронхоектазією; підвищенням тонуусу скелетних м'язів (тремор), непосмутованих м'язів ШКТ (пригнічення перистальтики), тонуусу сфінктерів сечового міхура (зниження діурезу). Смерть настає в результаті порушення дихання, ослаблення серцевої діяльності і зупинки серця.*

*Клонідин (похідне імідазоліну) – викликає важкі отруєння. При отруєнні клонідином початкова гіпертензивна фаза дії препарату виражена рідко. Потерпілі скаржаться на погіршення загального стану, слабкість, млявість, запаморочення. Поступово наростає пригнічення ЦНС – від сонливості і сонору до розвитку коми при важких отруєннях. Розвиваються і наростають ознаки «симпатолітичного» синдрому (зниження АТ, брадикардія, плухі тони серця, підвищена вологість шкіри змінюється сухістю шкірних покривів і слизових оболонок; міоз; зниження перистальтики –*

закреп). Важке отруєння або прогресування отруєння (наростання гіпоксії) супроводжується мідріазом.

Характерним симптомом при отруєнні клонідином є розвиток гіпотермії тіла до 35,8°C.

### *Токсикодинаміка адреноблокаторів*

**Нейротоксичність  $\beta$ -адреноблокаторів** – оглушення, запаморочення, сонливість, судоми, кома. **Кардіовазотоксичні ефекти** – брадикардія, зниження АТ (< 80 мм рт.ст.), порушення серцевої провідності, кардіогенний шок, який характеризується розвитком синдрому малого серцевого викиду, зниженням діурезу, перистальтики кишечника, порушенням свідомості. **Респіраторні прояви:** бронхоспазм, задуха, сузі хрипи, брадишное, набряк легень. **Метаболічні розлади** – гіпоглікемія, гіперкаліємія, лактоацидоз.

### *Токсичні ефекти $\beta$ -адреноблокаторів*

Кардіальні	Екстракардіальні
Синусова брадикардія	Виражена гіпоглікемія
Артеріальна гіпотензія	Зниження секреції реніну
Блоки проведення різного ступеню: • внутрішньошлуночкові; • атріовентрикулярні; • блокада ніжок пучка Гіса; • екстрасистолія, асистолія	Гіперкаліємія Пригнічення дихання Неврологічні порушення: • синдром пригнічення ЦНС; • судомний синдром; • делірій
Порушення системної гемодинаміки: • зниження серцевого викиду і збільшення ЗПОС на ранніх стадіях отруєння; • зниження серцевого викиду і зниження ЗПОС на пізніх стадіях отруєння	Шкірні покриви: "мрамурові"; холодні на дотик, вологі; гіпотермія; олігурія

### *Механізм токсичної дії*

Механізм токсичної дії **адренаміметиків і адреноблокаторів** пов'язаний з тривалою і більш вираженою стимуляцією або блокадою  $\alpha$ - і  $\beta$ -рецепторів та, відповідно, підвищенням або зниження їх чутливості до катехоламінів (епінефрин, норепінефрин,



дофамін). Також має велике значення селективність препаратів до  $\alpha$ - або  $\beta$ -рецепторів або відсутність такої.

Токсичні ефекти адреноміметиків і – блокаторів при гострих отруєннях визначаються:

1. Стимуляцією або блокадою рецепторів (всі препарати).
2. Мембраностабілізуючою дією ( $\beta$ -адреноблокатори).
3. Блокадою кальцієвих каналів (особливо при передозуванні  $\beta$ -адреноблокаторів).
4. Внутрішньою симпатоміметичною активністю ( $\beta$ -адреноблокатори).

Значна кількість токсичних ефектів адреноміметиків пов'язані з їх вираженою судинозвужувальною дією і небезпечним підвищенням АТ. Це може викликати перевантаження міокарда та *ло-стру серцеву недостатність*. Різка підвищення гідростатичного тиску в капілярах, збільшення проникності капілярної стінки може призвести до *набряку легень*. *Тахікардія, порушення кровопостачання міокарда, порушення мікроциркуляції в тканинах і органах, серцева недостатність, гіперлікемія, тремор, синдром «крикомету»*, що викликані  $\beta$ -адреноміметиками при гіперчутливості (або передозуванні), є наслідком збудливого впливу на  $\beta_1$  і  $\beta_2$ -адренорецептори. *Аритмії, нудота, блювота, стенокардія і головний біль, підвищення АТ* є результатом стимуляції високими дозами  $\beta$ - і  $\alpha$ -адренорецепторів. *Виникненню аритмії* сприяє збільшенню потреби міокарда в кисні, аритмогенність посилюється у  $\beta_2$  – агоністів (сальбутамол, фенотерол) при гіпокаліємії. *Екстрапірамідні розлади (тремор, пітливість)* обумовлені блокадою дофамінергічної системи підкіркових утворень мозку.

*Некроз тканини* відбувається в результаті порушення мікроциркуляції через спазм судин. *Рефлекторна брадикардія* – результат рефлекторного підвищення тонузу блукаючого нерва. *Затримка сечі* – стимуляція  $\alpha$ -адренорецепторів і підвищення тонузу сфінктерів сечового міхура. *Головний біль, запаморочення* пов'язані переважно з впливом на  $\alpha_1$ -адренорецептори головного мозку.

*При передозуванні  $\beta$ -адреноблокаторами* з'являється гіпотензія, що зумовлена комбінацією вазодилатації, порушенням серцевої провідності та негативним інотропним ефектом. Як наслідок, порушення насосної функції серця і смерть.

### Лікування отруєння $\beta$ -адреноблокаторами

У разі важких отруєнь  $\beta$ -адреноблокаторами, найбільш ефективним кардіопротекторним засобом є глюкагон, який активує аденілатциклазу в клітинах синусового вузла і міокардіоцитах, незалежно від стану  $\beta$ -адренорецепторів. Повна блокада цих рецепторів не є перешкодою для дії глюкагону.

При отруєнні  $\beta$ -адреноблокаторами призначають дофамін. Ефективність якого зумовлена здатністю вивільняти із пресинаптичних закінчень норепінефрин (активує  $\alpha$ -адренорецептори), нормалізується робота серця, АТ.

Для купірування судом при отруєнні  $\beta$ -адреноблокаторами доцільно вводити міорелаксанти. Це пов'язано з тим, що центральні протисудомні засоби типу бензодіазепінів і барбітуратів, можуть посилити пригнічення ЦНС і гемодинаміки.

### Комбіноване лікування отруєнь $\beta$ -адреноблокаторами

Фармакологічні антагоністи і послідовність їх застосування	Фармакотерапія	Затоки дезінтоксикаційної терапії	Симптоматична терапія
<p>Атропіну сульфат: 0,02 мг/кг, в/в повторно через кожні 5хв. до купірування брадикардії (загальна максимальна доза 1 мг (мл)).</p> <p>Доза атропіну сульфат менше 0,5 мг супроводжується розвитком брадикардії.</p> <p>Доза атропіну сульфат 3-5 мг визначає повну блокаду молінергічних систем.</p> <p>Подальше збільшення дози не супроводжується збільшенням ЧСС.</p>	Атропіну сульфат	<p>Очищення ШКТ.</p> <p>Дезінтоксикаційна інфузійна терапія.</p> <p>Форсування діурезу (отруєння водорозчинними препаратами: атенолол, соталол, надолол; жиророзчинними препаратами, що утворюють активні метаболіти: пропранолол, метопролол).</p>	<p>Горизонтальне положення (Траделенбурга);</p> <p>Відновлення гемодинаміки.</p> <p>Інфузійна терапія.</p> <p>Купірування судом: ардуан, бронхоспазму: 2,4% р-н еуфіліну; гіпоглікемії: 5-10% р-н глюкози, в/в.</p>

Фармакологічні антагоністи і послідовність їх застосування	Фармако-терапія	Заходи дезінтоксикаційної терапії	Симптома-тична терапія
<p><b>Катехоламіни</b> (підтримання адекватної ЧСС): Дофамін – від 7-10 мкг/ кг/ хв., в/ в; Добутамін – від 10-12 мкг/ кг/ хв., в/ в Показання: ЧСС до 60 в хв. АТ – 100 мм. рт.ст.;</p>	<p>Атропіну сульфат + дофамін</p>	<p>Дезінтоксикаційна терапія, рання гемосорбція (отруєння жиророзчинними препаратами, що не утворюють активні метаболіти)</p>	<p>Дофамін – 2-7 мкг/ хв. в/ в.</p>
<p>Ізопреналін: при ЧСС менше 60 за хв.; АТ – менше 100 мм рт. ст.;</p>	<p>Атропіну сульфат + ізопреналін + дофамін</p>	<p>Гемосорбція</p>	<p>Відновлення гемодинаміки: інфузійна терапія (колоїди); 0,2% р-н норепінефрину г/ т</p>
<p>Глюкагон: початкова доза 0,05-0,15 мг/ кг, в/ в, повільно; підтримуюча доза 1-5 мг на годину</p>	<p>Атропіну сульфат + дофамін + глюкагон</p>	<p>Гемосорбція</p>	
<p>Амріон</p>	<p>Атропіну сульфат + дофамін + глюкагон + амріон</p>	<p>Гемосорбція</p>	
<p>При асистолі вводять епінефрину г/ кл внутрішньо-серцево, електрокардіостимуляція</p>		<p>Гемосорбція</p>	

## Лікування гострих отруєнь адреноміметиками

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	При отруєнні клонідином: налоксон (0,03-0,01 мг/кг, в/в, болісно, кожні 2-8 хв.; 0,4-0,8мг/год. на 5% розчині глюкози, в/в, крапельно)

### Примітка:

1. Заходи щодо запобігання отруєнню – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.
3. Специфічних антидотів при отруєнні даними препаратами, окрім клонідину немає.
4. Досить часто в комплексній терапії при отруєнні адреноміметиками використовують коліноміметики (фізіологічний антагонізм), призначають преднізолон.
5. Для зняття нервової напруги використовують транквілізатори.

### Фактори, які підвищують токсичність

Призначення фенілефрину і епінефрину г/кл при склеротичних змінах судинної системи призводить до крововиливів. Токсичність *ізопреналіну* підвищується при одночасному застосуванні засобів, що стимулюють діяльність серця або ЦНС (симптоміметиків, теофіліну, тиреоїдних гормонів). Токсичність адреноміметичних препаратів може посилюватись при гіпертонії, стенокардії, атеросклерозі, тиреотоксикозі, цукровому діабеті.

*$\alpha$ - і  $\beta$ -Адреноблокатори* при поєднанні з інгібіторами MAO можуть викликати інсульт, набряк мозку, серцеві аритмії, гіпертонічний криз.  *$\alpha$ -Адреноблокатори* при одночасному застосуванні з  *$\beta$ -адреноблокаторами*, антагоністами кальцію, діуретиками призводять до ризику різкого падіння АТ. При комбінації цукрознижувальних засобів та  *$\beta$ -адреноблокаторів* можливий ризик гіпоглікемічної коми.  *$\beta$ -Адреноблокатори* в поєднанні з протинаритмічними засобами призводять до порушення серцевого ритму, колапсу, а комбінація їх з СГ викликає виражену брадикардію, з клонідином – різке зниження АТ, брадикардію. При відміні  *$\beta$ -адреноблокаторів* можливе підвищення АТ, іноді з розвитком важкого гіпертонічного кризу.

### Фактори, які знижують токсичність

При лікуванні *адреноміметиками* слід особливо дотримуватись принципу дозування, оскільки в них невелика широта терапевтичної дії. З обережністю призначають адренергічні препарати при порушеннях функції печінки і нирок, цукровому діабеті. Не застосовують їх в стані травматичного шоку, викликаного крововтратою, тривалим колапсом, оскільки при цих станах є наявний компенса-

торний (рефлекторний) спазм судин. Останній під дією цих препаратів може посилюватися і викликати ішемію (некроз) в органах.

Під час лікування *фенілефрином* слід контролювати показники ЕКГ, АТ, серцевий викид і кровообіг в кінцівках. Перед початком або під час терапії обов'язкова корекція гіповолемії, гіпоксії, ацидозу, гіперкаліємії. Різке підвищення АТ, виражена брадикардія або тахікардія, стійке порушення ритму серця вимагають припинення лікування фенілефрином.

*β-Адреноблокатори* не слід приймати вагітним, оскільки вони підвищують тонус матки, знижують хвилінний об'єм крові, що може призвести до недорозвинення плаценти, гіпотрофії плоду.

## Препарати з активністю гормонів кори надниркових залоз

### Глюкокортикостероїди

#### Класифікація

ГКС пероральні та ін'єкційні		ГКС інгаляційні
Бетаметазон Дексаметазон	Преднізолон Метилпреднізолон Триамцінолон	Беклометазон Будесонід Флутиказон

#### Діапазон доз (мг/добу)

Препарати	Токсичніт (per os)	Препарати	Токсичніт (інгаляційно)
Дексаметазон	>80	Будесонід	>1,6
Триамцінолон	>48	Беклометазон	>2
Бетаметазон	>8	Флутиказон	>1
Преднізолон	>200		
Метилпреднізолон	>250		

#### Токсикодинаміка

Одноразове передозування ГКС може викликати затримку води і натрію хлориду в організмі. Спостерігається втрата калію, розвиток алкалозу, що супроводжується підйомом АТ, набряком легень, аритмією, серцевою недостатністю.

### *Механізм токсичної дії*

*Затримка в організмі натрію і води* розвивається в результаті збільшення процесу реабсорбції в дистальних ниркових канальцях, збільшується секреція іонів кальцію. Внаслідок чого зростає об'єм плазми, гідрофільність тканин, підвищується АТ.

*Артеріальна гіпертензія* – внаслідок підвищення чутливості адренорецепторів до катехоламінів, посилення пресорної дії ангіотензину II. *Аритмії* – внаслідок розвитку гіпокаліємії.

*Активізація інфекційних захворювань* пов'язана з імунодепресивною дією ГКС (пригнічення активності Т-В – лімфоцитів, зменшення продукції інтерлейкінів та інших цитокінів, вмісту комплементу в крові, рівня циркулюючих лімфоцитів і макрофагів).

### *Лікування гострих отруєнь*

Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає.
-------------------	------------------------------

Примітка:

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.
3. Антибіотика у випадку розвитку ускладнень, пов'язаних з інфекцією.
4. Серцеві глікозиди або  $\beta$ -адреноблокатори під контролем ЕКГ.
5. Терапія нейротропіками, антиагрегантами.
6. Гемодіаліз не ефективний.

### *Фактори, які підвищують токсичність*

При взаємодії ГКС з тiazидними та петлевими діуретиками, послаблюючими засобами можливий розвиток гіпокаліємії. Ризик раптової смерті при проведенні пульс-терапії ГКС в поєднанні з діуретиками. Сумісне застосування ГКС і НПЗЗ сприяє розвитку НПЗЗ – гастропатії, ризику кровотеч із ШКТ через ульцерогенну дію ГКС і НПЗЗ. Одночасне застосування ГКС і парацетамолу підвищує гепатотоксичність останнього; з теофіліном – ризик кардіотоксичних ефектів за рахунок стимуляції звільнення катехоламінів ГКС.

### *Фактори, що знижують токсичність*

При тривалому застосуванні ГКС, більше ніж 10-14 днів, відміну препарату слід проводити поступово; чим вищі були дози і тривалість курсу лікування, тим повільніше повинна проводитись відміна препарату. Одночасний прийом індукторів печінкових ферментів – барбітуратів, фенітоїну, карбамазепіну, дифенгідраміну, рифампіцину з ГКС зменшує токсичність останніх.

## Препарати з активністю гормонів підшлункової залози

### Інсуліни

#### Класифікація

Інсулін людини та його аналоги*			
Ультракороткої дії	Короткої дії	Середньої дії	Довготривалої дії
Інсулін аспарт* Інсулін ліспро	Інсулін людини	Інсулін людини	Інсулін гларгін*
<i>Комбіновані інсуліни короткої і середньої дії</i>			
<i>Інсулін людини</i>		<i>Тваринного походження</i>	
Інсулін людини		Інсулін свинячий	

#### Діапазон доз (ОД)

Максимальна переносима при гіперглікемії	Мінімальна смертельна при нормоглікемії
1000-7000	20-400

Смертельна доза інсуліну – 100 ОД, але доза індивідуальна для кожної людини.

#### Токсикодинаміка

Передозування препаратами інсуліну короткої дії може проявлятися наступними токсичними ефектами: з боку ССС – тахікардія, аритмія, вторинна гіпокаліємія; з боку нервової системи – головний біль, сплутаність свідомості, судоми, кома; з боку ШКТ – блювота; з боку дихальної системи – глибоке, утруднене дихання з періодами апное. При передозуванні швидко наступає гіпоглікемія, судоми, сплутаність свідомості.

#### Симптоми розвитку гіпоглікемії

Час після введення препарату	Ознаки передозування
30 хв.	Пітливість, слинотеча, сонливість або тривога, збудження, тахікардія (при збудженні), брадикардія (при сонливості), слабкість, тремор рук, відчуття голоду.

Час після введення препарату	Ознаки передозування
2-5 год.	Відсутність контакту з оточуючими, переважають примітивні рефлекси (смоктальний, хапальний), міоклонія, розширені зіниці ока, клоніко-тонічні судоми, психомоторне збудження, прогресуюче пригнічення нервової системи.
4-5 год.	Кома, реакція на біль ослаблена, тонічні спазми, бликаючі очі, згинальний рефлекс.
5-6 год.	Децеребраційна ригідність
6-7 год.	Міоз, брадикардія, млявий тонус, рефлекси пригнічені.

При застосуванні високих доз інсулінів пролонгованої дії розвивається тривала гіпоглікемія. Протягом перших діб спочатку діє компенсаторний механізм, направлений на підтримку нормоглікемії шляхом мобілізації запасів глікогену. Після їх виснаження настає гіпоглікемія, яка може призвести до незворотного ураження головного мозку, коми, смерті.

#### *Механізм токсичної дії*

Механізм розвитку гіпоглікемічної коми пов'язаний з гіпоксією клітин ЦНС, зокрема, кори головного мозку, що проявляється збудженістю або пригніченням, відчуттям м'язової слабкості, розвитком тахікардії.

В основі гіпоглікемічного стану лежить зниження утилізації глюкози клітинами головного мозку, оскільки він найбільш чутливий до зниження вмісту глюкози. Це зумовлено тим, що глюкоза є основним метаболічним джерелом енергії для головного мозку, а вміст глікогену в ньому обмежений. Слідом за нестачею глюкози в клітинах головного мозку відбувається порушення їх функції, а при глибокій та тривалій гіпоглікемії – дегенерація та загибель нейронів. Ураження різних відділів головного мозку відбувається в певній послідовності, що й визначає клінічну симптоматику різних періодів гіпоглікемічної коми.

Ушкодження субкортикально – дієнцефальних структур супроводжується підвищеною пітливістю і руховим збудженням. При порушенні функціональної активності середнього мозку спостерігається виникнення судом, підвищення тону мускулатури, розширення зіниці ока. Порушення роботи довгастого моз-



ку призводять до втрати свідомості, підвищення періостальних і сухожильних рефлексів. Гіпоглікемічний стан супроводжується наростанням коми, зниженням тонусу м'язів, арефлексією, порушенням серцевого ритму, падінням АТ.

### *Лікування гострих отруєнь*

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Для парентерального застосування: глюкоза 40%; глюкогон.

#### *Стабілізація стану*

1. Р-н глюкози 40% – 50 мл, в/в, струменево. В тяжких випадках підшкірно вводять 0,1% р-н 0,5-1 мл епінефрину г/х.

#### *Підтримуюча терапія*

2. Введення 1-2 мг глюкогону в/м.

#### *Фактори, які підвищують токсичність*

Посилення дії інсуліну можливе у разі одночасного призначення інгібіторів MAO, неселективних  $\beta$ -адреноблокаторів, сульфамідів, анаболічних стероїдів, тетрациклінів, клофібрату, циклофосфаміду, фенфлураміну, препаратів, що містять етанол. Вживання алкоголю може призвести до небезпечного зниження рівня цукру в крові.

#### *Фактори, які знижують токсичність*

Всі *препаратами інсуліну* застосовуються при умові обов'язкового дотримання дієти. Дозу інсуліну необхідно коректувати при зміні характеру і режиму харчування, інфекційних захворюваннях, хірургічних втручаннях, виражених порушеннях функції печінки, нирок, при вагітності та у осіб похилого віку. Гіпоглікемічна дія інсуліна послаблюється при введенні епінефрину г/х, глюкогону, тироксину, гормонів кори наднирників, соматотропіну.

### *Синтетичні пероральні гіпоглікемічні засоби*

#### *Класифікація*

Секретогени		
<i>Похідні сульфанілсечовини (1, 2* і 3** генерації)</i>		
Карбутамід Толбутамід	Глібенкламід* Гліклазид* Гліпізид*	Гліквідон* Гліметіпрід**

Постпрандіальні регулятори глікемії		
Бігуаніди	Глізалідиміони	Інгібітори $\alpha$ -глюкозидаз, меглітиніди*, комбіновані**
Метформін	Глюкозазон Розиглітазон	Акарбоза Глібомет** Нагеглінід* Репантінід*

### Діапазон доз (мг)

Препарати	Терапевтичний		Токсичний
	початкова	діапазон	
Гліпізид	5	2,5-15	5-20
Глібенкламід	2,5	1,25-20	>40-50 мг/мл
Метформін	500	500-1000	7000-20000

### Токсикодинаміка

Передозування *нахідними сульфанілсечовини* може призвести до розвитку гіпоглікемії. Передвісники гіпоглікемічної коми: слабкість, тремтіння рук та ніг, головний біль, раптове відчуття сильного голоду- «вовчий» апетит. При прогресуючій гіпоглікемії хворий може втратити контроль над своїм психічним станом та втратити свідомість (гіпоглікемічна кома).

При важкій гіпоглікемії можливе надмірне потовиділення, лущка шкіра, алергічні реакції (кропив'янка, токсична еритема, синдром Стівенса-Джонсона). *З боку ШКТ* відзначають нудоту, блювоту, абдомінальний біль; *дихальної системи* – апное, гострий набряк легень і задуха. При патології нирок спостерігається протеїнурія, олігоурія або анурія. *З боку ССС* – гіпотензія, тахікардія, зупинка серця. *З боку системи крові* – агранулоцитоз, апластична анемія, лейкопенія, панцитопенія, тромбоцитопенія.

При передозуванні *нахідних бігуанідів* спостерігаються відсутність рогівкових рефлексів і нерухомі розширені зіниці. *З боку ШКТ* відзначаються явища диспепсії (нудота, блювота, діарея, спазми в животі, анорексія, зниження маси тіла), біль в епігастральній ділянці і кривава блювота. Зміни *з боку нервової системи* супроводжуються збудженням, сплутаністю свідомості, летаргією, епілептичними припадками, присутні згинальні підшовнові рефлeksi, з часом розвивається кома, яка закінчується смертю. Хворий зневоднений, шкіра зазвичай суха і гаряча, іноді буває

гіпотермія. З боку ССС характерні тахікардія, гіпотензія, інфаркт міокарда. Дихання прискорене, глибоке.

Потенційно найбільш небезпечним для життя ускладненням передозування метформіну є лактатацидоз, який призводить до накопичення молочної кислоти в організмі.

Метаболічний ацидоз супроводжується високим аніонним дефіцитом, низьким сироватковим рівнем бікарбонату, змінами рН, підвищеним вмістом калію при нормальній або зниженій концентрації хлориду в сироватці, збільшенням в крові рівня лактату і співвідношення лактат/піруват. Ранніми симптомами молочно-кислого ацидозу є підвищення температури тіла, слабкість, міалгія. У міру наростання ацидозу може з'явитися абдомінальний біль, посилюється нудота та блювання. Як наслідок гіпотензії часто розвивається олігурія, а в тяжких випадках – анурія. На тлі тяжкої клінічної картини виникає та прогресує ДВЗ-синдром. Часто зустрічаються внутрішньосудинні тромбози з геморагічними некрозами пальців рук та ніг. Рівень глікемії може значно варіювати, а в деяких пацієнтів спостерігається гіпоглікемія.

#### *Механізм токсичної дії*

Гіпоглікемія, спричинена похідними сульфанілсечовини, пов'язана зі стимулюванням виділення інсуліну  $\beta$ -клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози. Це зумовлено блокадою АТФ-залежних калієвих каналів, відкриттям  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів, збільшенням вмісту  $\text{Ca}^{2+}$  в клітинах. При цьому відбувається повільне, тривале виділення інсуліну в систему ворітної вени, де він спочатку діє на печінку, посилюється чутливість  $\beta$ -клітин до глюкози і амінокислот, гальмується виділення глюкагону  $\alpha$ -клітинами, що обмежує процеси неоглікогенезу, і збільшується активність інсулінових рецепторів.

Лактат-ацидоз, викликаний похідними бігуанідів, обумовлений тим, що препарат, діючи на клітинні мембрани, роз'єднує окислювальне фосфорильовання, що призводить до тканинної гіпоксії і посилюється периферичне споживання глюкози (ефект Пастера). Це сприяє підвищеному утворенню молочної кислоти і розвитку гіпоглікемії.

#### *Лікування гострих отруєнь*

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Для парентерального застосування: глюкоза, глюкагон.

### Примітка:

1. Заходи щодо надання отрути – див. с. 30-37.
2. При гіпоглікемії, що виникла на фоні прийому похідних сульфонілсечовини, показано введення діазоксиду, сахарозамісту.

### Стабілізація стану

1. Якщо протягом попередніх 4-8 год. пацієнт в свідомості і немає конвульсій, викликають блювоту, після цього вводять активоване вугілля або інші сорбенти.
2. Відновлення дихання ( в разі необхідності – ендотрахеальна інтубація).
3. Розчин глюкози 40% – 30-50 мл, в/в струменево.
4. Одночасно вводять 10% водний розчин глюкози в/в (катетеризація вени на 24-48 год.) з ретельним моніторингом рівня глюкози в крові для підтримки легкої гіперглікемії.
5. Розчин глюкагону 1-2 мг в/м, вводять після глюкози. Щодо доцільності застосування глюкагону, думки розходяться, оскільки він здатний одночасно стимулювати секрецію інсуліну.
6. Уведення п/ш 0,1% 1 мл розчину епінефрину г/х, що призводить до підвищення рівня глюкози в крові за рахунок розщеплення глікогену печінки.
7. Діазоксид застосовується перорально в дозах 200 мг з інтервалом 4 год. або в/в в дозі 300 мг протягом 30 хв. при моніторингу рівня натрію і АТ. Діазоксид безпосередньо пригнічує секрецію інсуліну, а також посилює вихід глюкози із печінки і ослаблює її надходження в клітини.

### Підтримуюча терапія

1. Через короткі інтервали часу (1-3 год.) необхідний моніторинг рівня глюкози, визначення рН крові, сироваткових електролітів, печінкової, ниркової функції (азоту сечовини, креатиніну).
2. Протягом терапії, погодивши необхідно реєструвати життєві показники (пульс, дихання, АТ, рівень свідомості).
3. При важкій гіпоглікемії *обережно* в/в вливання рідини і застосування судинозвужуючих амінів (дофаміну, норепінефрину). При епілептичних нападах – діазепам, в/в.
4. При набряку мозку – манітол або дексаметазон. При гіпокаліємії – препарати калію.
5. Інколи застосовують окреотид по 50 мкг кожні 12 год. п/ш, який знижує плазмові рівні інсуліну і С- пептиду.

### *Особливості лікування отруєння похідними бігуанідів*

1. Уведення 50 мл 50% розчину глюкози (0,5 г/кг дітям) в/в.
2. Проведення гемодіалізу, що сприяє усуненню ацидемії.
3. Уведення в/в великої кількості натрію гідрокарбонату (1-2 мекв/кг).
4. Симптоматична терапія: підтримання і відновлення функції серцево-судинної системи.

### *Особливості лікування лактат-ацидозу*

1. Негайна госпіталізація і застосування розчину натрію бікарбонату в невеликих дозах.
2. Стандартний гемодіаліз або безперервна гемофільтрація, якщо ацидоз не зменшується після застосування розчину натрію бікарбонату.
3. Контроль функції нирок.
4. Визначення лактату в плазмі слід проводити не рідше 2 рази на рік, а також при появі міалгії.

### *Фактори, які підвищують токсичність*

Тривалій гіпоглікемічній реакції при застосуванні *похідних сульфонілсечовини* сприяють захворювання печінки, нирок, неповноцінне харчування, вживання алкоголю. *Похідні сульфонілсечовини* несумісні з саліцилатами, тетрацикліном, левоміцетином, непрямими антикоагулянтами, β-адреноблокаторами.

Важкій гіпоглікемії *похідних бігуанідів* сприяє вживання алкоголю в результаті розвитку дисульфірамової реакції; застосування протигрибкових засобів (похідні азолів), фторхінолонів, H<sub>2</sub>-гістаміноблокаторів, іАПФ, НПЗЗ, сульфаниламідів, протитуберкульозних препаратів, інсуліну, анаболічних стероїдів, андрогенів, похідних циклофосфаміду.

До розвитку лактат-ацидозу призводять порушення функції нирок або печінки, серцева недостатність та зловживання алкоголю. Дофамін, норадреналін здатні посилити продуккування молочної кислоти, спровокувавши гіпоксію скелетних м'язів.

### *Фактори, які понижують токсичність*

Профілактика гіпоглікемічного стану – суворе дотримання регулярності прийому препарату і їжі. Поява болю в м'язах потребує дослідження рівню лактату в крові і при його вмісті вище ніж 3 ммоль/л *метформін* відмінюють.

## Препарати з активністю гормонів щитоподібної залози

### Класифікація

Тиреоїдні препарати		Антигіреїдні препарати
Монокампонентні	Комбіновані	
Левотироксин натрію Ліотиронін	Тиреоксальб Тиреотом	Пропілтіоурацил Тіамазол

### Тиреоїдні препарати

#### Діапазон доз левотироксину натрію (мкг/добу)

Терапевтичний	Токсичний
Дорослі: середня добова доза 25-200, поступово збільшуючи на 25 мкг кожні 2-3 тижні до підтримуючої дози 125-250 Діти: початкова добова доза 12,5-50, підтримуюча доза 100-150.	> 300

### Токсикодинаміка

При передозуванні тиреоїдних препаратів, найчастіше *левотироксину натрію*, спостерігаються симптоми гіпертиреозу, які проявляються з боку:

*ШКТ* – блювотою, болем в животі, діареєю; *ССС* – прискореним серцебиттям (150-160 уд/хв.), гіпертензією, нічними аритміями, тріпотінням або фібриляцією передсердь, стенокардією, іноді застійною серцевою недостатністю і серцево-судинним колапсом; *ЦНС* – головним болем, сплутаністю свідомості, тривогою, можливий гострий психоз і кома. До інших симптомів відносять непереносимість тепла і гаряча, червона, волога шкіра.

Клінічна картина *тиреотоксичного кризу* проявляється максимальним ступенем активності симпатичної нервової системи, гіперметаболізмом, прогресуючою наднирковою недостатністю і дегідратацією в поєднанні з вираженими аутоімунними порушеннями. Характерна висока лихоманка до 39-42°C, глибоке і часте дихання, гіперемована і волога на дотик шкіра, профузний піт, так

звана «поза жаб»: розкинуті руки, напівзігнуті коліна, розведені стегна, що сприяє збільшенню тепловіддачі. *З боку ЦНС*: психічне і рухове збудження, безсоння, посилення тремору і вираженості офтальмопатії. *З боку ШКТ*: нудота, блювота, рідкий стілець, можливий біль в животі. З'являється жовтушність, пов'язана з тиреотоксичною дистрофією печінки. *З боку ССС*: тахікардія до 200 ударів в 1 хвилину, фібриляція передсердь, високій пульсовий тиск за рахунок вираженого зниження діастолічного тиску аж до нульових значень.

### *Механізм тиреотоксичного кризу*

Лихоманка, тахіпное, профузний піт, блювота і рідкий стілець, обумовлені декомпенсацією тиреотоксикозу і наднирковою недостатністю, що призводять до розвитку обезводнення, при відсутності лікування – колаптоїдного стану і коми.

### *Лікування гострих отруєнь*

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Пропілтіоурацил, тіамазол.

Примітка:

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.

### *Лікування тиреотоксичного кризу*

Види лікарської допомоги	Фармакотерапія
Пригнічення синтезу $T_4$ і його перетворення в $T_3$	Пропілтіоурацил, йодиди, препарати літію зменшують синтез тиреоїдного гормону. Препарати йоду (у вигляді розчину Люголя по 30-40 крап. 3 рази на день (при блювоті – через зонд або в мікроклізмах). Пропранолол, надолол, кортизон (200-300 мг/добу), дексаметазон (в/в) інгібують перетворення $T_4$ в $T_3$ в периферичних тканинах.
Збільшення швидкості виведення з плазми крові $T_4$ , скорочення його середнього періоду напіввиведення	Плазмаферез, гемосорбція через активоване вугілля, обмінне переливання крові, перитонеальний діаліз.

Види лікарської допомоги	Фармакотерапія
Усунення тахікардії, серцевих аритмій, гіперспрексії.	$\beta$ -адреноблокатори.
Усунення блювоти, діареї.	Введення 5-10 мл 10% р-ну йодистого натрію в/в та великої кількості рідини (до 3 л), глюкози (120-150 мл 40% р-ну в/в і 5% р-ну п/ш), натрій хлориду при повторній блювоті – 10-20 мл 10% розчину в/в.
Усунення сильного збудження.	Морфіну гідрохлорид 1 мл 1% розчину п/ш з атропіну сульфат 1 мл 0,1% розчину.
Пригнічення периферичної дії тироксину.	Преднізолон, пропранолол.
Пригнічення кишково-печінкової циркуляції тироксину.	Холестирамін.

#### *Фактори, які підвищують і знижують токсичність*

З обережністю приймати тиреоїдні препарати хворим з серцево-судинними захворюваннями (ІХС, ГХ), при цукровому і нецукровому діабеті; не слід приймати при недостатності функції кори наднирників без підтримуючої терапії ГКС. *Ліотиронін* не призначається для тривалої терапії.

#### *Антитиреοїдні препарати*

##### *Діапазон доз*

Препарат	Терапевтичний	Токсичний
Тіамазол	Дорослі: 15-60 мг/ добу, <i>per os</i> ; підтримуюча доза – 2,5-10 мг/ добу	>120 мг/ добу
Пропілтіоурацил	300-600 мг/ добу, <i>per os</i>	>700 мг/ добу

##### *Токсикодинаміка*

Передозування при застосуванні антитиреοїдними препаратами супроводжується нудотою і блювотою, дискомфортом в



епігастральній ділянці, головним болем, лихоманкою, болем у суглобах, висипаннями на шкірі і свербінням, лейкопенією, панцитопенією. Тривале застосування високих доз антитиреоїдних засобів (40-120 мг/ добу тіамазолу і 700 мг/ добу пропілтіоурацилу) частіше викликає агранулоцитоз і гранулоцитопенію. Іноді спостерігається гепатотоксичність.

### *Механізм токсичної дії*

*Лейкопенія* – високі концентрації тіамазолу в крові блокують процеси окислення не тільки в шийтоподібній залозі, але і в інших тканинах і, в першу чергу, в кістковому мозку. *Шкірний висип* є результатом впливу препаратів на нуклеїновий обмін.

### *Лікування гострих отруєнь*

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає.

Примітка:

1. Заходи щодо видалення отрути – див. сс. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.
3. При розвитку зубу і гіпотиреозу, лікування пропілтіоурацилом припиняють до спонтанного відновлення функції шийтоподібної залози.
4. Проводити клінічний аналіз крові і лабораторні аналізи на ознаки гепатотоксичності.

### *Фактори, які підвищують і знижують токсичність*

Поєднання з літійю карбонатом призводить до зниження токсичності антитиреоїдних препаратів. Гепатотоксичність тіамазолу, пропілтіоурацилу посилюється при комбінації з препаратами, що пригнічують лейкопоез (сульфаніламідями, метамізолом натрію і ін.).

## Препарати з активністю гормонів гіпофіза

### *Класифікація*

Препарати передньої частки гіпофіза	Препарати середньої* і задньої часток гіпофіза
Гонадотропін менопаузний, гонадотропін хоріонічний Кортикотропін, лактин, соматотропін	Десмопресин, інтермедин* Окситоцин

## Окситоцини

**Окситоцини** – октапептид з активністю гормонів задньої частки гіпофізу.

### *Діапазон доз*

Терапевтичних	Токсичних
0,5-24 ОД	>24 ОД

### *Токсикодинаміка*

**З боку матері:** біль в ділянці серця (за типом стенокардії), аритмія і тахікардія, підвищення тонуусу матки, швидке зниження АТ, епілептичні напади при застосуванні високих доз окситоцину. Можливий розрив матки.

**З боку плоду:** брадикардія, асфіксія, загибель.

### *Механізм токсичної дії*

**Артеріальна гіпотензія** розвивається при швидкому в/в струменевому введенні окситоцину, як результат розширення периферичних судин, що призводить до короточасної гіпотонії і рефлекторної тахікардії.

**Розрив матки** – результат взаємодії з окситоциновими рецепторами і підвищення внутріклітинного вмісту  $Ca^{2+}$ , що призводить до розвитку гіпертонуусу матки. Гіперстимуляція з гіпертонічними і тетаничними скороченнями призводить до аномалій родової діяльності, розриву тіла або шийки матки.

**Водна інтоксикація** (гіпергідратація з судомою) – результат затримки води за рахунок антидиуретичного ефекту при в/в введенні високих доз окситоцину.

### *Лікування гострих отруєнь*

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає

**Примітка:**

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.
3. негайне припинення введення окситоцину, проведення оксигенотерапії матері.

**У матері:** моніторинг АТ, пульсу, тонуусу матки в стані спокою, частоти, тривалості і сили її скорочення; **у плоду:** моніторинг стану серця.

### *Фактори, які підвищують і знижують токсичність*

Окситоцид необхідно використовувати тільки в умовах спеціалізованого медичного стаціонару і при кваліфікованому медичному нагляді. Обережно призначають з  $\alpha$ -адреноміметиками, симпатоміметиками, можливе різке підвищення АТ. Небажане одночасне призначення окситоцину з інгаляційними засобами для наркозу. Не призначають при важких порушеннях серцево-судинної системи.

## **Інгібітори секреції гормонів гіпофіза**

Октреотиду ацетат – синтетичний пептид, аналог соматостатина, інгібітор секреції соматотрофіна.

### *Діапазон доз*

Терапевтичнiвк	Токсичнiвк
30-1500мкг	2500-6000мкг

### *Токсикодинаміка*

Відзначаються нудота, метеоризм, спасторея, спастичні болі в шлунку, гіпотензія, серцева недостатність.

### *Механізм токсичної дії*

Серцева недостатність – результат зниження скоротувальної здатності міокарду, спастичні болі – за рахунок різкого скорочення гладких м'язів органу.

### *Лікування отруєння*

Специфічна антидотна терапія відсутня.

1. Лікування симптоматичне: підтримання та відновлення функції ССС.
2. Спазмолітики міотропної дії.

### *Фактори, які підвищують і знижують токсичність*

Токсичні прояви з боку ШКТ можуть бути зменшені, якщо ін'єкції октреотиду ацетату вводити в проміжках між прийомами їви або перед сном.

Октреотид апетат може зменшити метаболічний кліренс за собу, що метаболізується за участі ферментів системи цитохрому Р-450. Слід дотримуватися обережності при призначенні засобів, що метаболізуються ізоферментом СYP3A4 і мають вузький діапазон доз.

## Серцеві глікозиди (СГ)

Передозування серцевими глікозидами може бути випадковим, при цьому основна причина ускладнень СГ – вузька широта терапевтичної дії.

### Класифікація

Препарати наперстянки	Препарати строфанту	Препарати конвалії, горицвіту*, морської цибулі** і комбіновани***
Дигоксин Дигітоксин	Строфантин К	Адонізид* Кардіовален*** Корглікон Метпроциларин**
Неглікозидний кардіотонік: Амріон		

### Діапазон доз

Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Дигітоксин	0,4-0,5 мг – доза насичення; 0,1-0,3 мг – підтримуюча доза	>0,5 мг
Дигоксин	0,75-1,25 мг – доза насичення; 0,1-0,75 мг – підтримуюча доза	>1,25мг
Амріон	0,75 мг/ кг, в/ в – 1,5 мг/ кг	>1,5 мг/ кг, в/ в

### Токсикодинаміка

Симптоми, що виникають при отруєнні СГ, умовно поділяють на кардіальні і некардіальні.

До кардіальних симптомів отруєння (51-90%) відносяться порушення ритму серця, провідності і зниження скоротувальної здатності міокарда, що частіше проявляються брадикардією і екстрасистолією. Причиною смерті при отруєнні СГ – мерехтіння шлуночків. Дані симптоми є домінуючими і спостерігаються при прийомі дуже високих доз СГ. При отруєнні помірно токсичними дозами СГ проявляються некардіальні ознаки інтоксикації: слабкість, нудота, зміна сприйняття кольорів (фарби Ван Гога), дипло-

пія, біль в животі, рідкий стілець і неприємні відчуття в ділянці серця. *При отруєнні середнього ступеню важкості* спостерігається головний біль, дезорієнтація в просторі і часі, епізодичні галюцинації, блювота, біль в животі, гіпергідроз, блідість шкірних покривів, брадикардія, АТ знижується до 90/40 мм рт. ст. *При отруєнні важкого ступеню* спостерігається прогресуюча брадикардія зі шлуночковими екстрасистолами, обумовлена непрямою вагомиметричною дією, що призводить до розвитку кардіогенного шоку, синдрому малого серцевого викиду, гіпотензії, порушення мозкового кровообігу.

При надходженні в організм токсичних доз *СТ* можуть спостерігатись ознаки гострого і хронічного отруєння.

#### *Характеристика гострого і хронічного отруєння СТ*

Параметри	Гострі отруєння	Хронічні отруєння
Наявність ССС патології	Пацієнти здорові, без захворювань патології ССС в анамнезі	В анамнезі захворювання серця
Симптоми інтоксикації	Нудота, блювота, діарея	Анорексія, блювота, нудота, головний біль, нездужання, слабкість, сонливість, парестезії, дезорієнтація, афазія, делірій, судоми, порушення зору (диплопія) та сприйняття кольорів, шкварний висип.
Показники ЕКГ	Надшлуночкова аритмія з блокадою серця, брадикардія	Всі види аритмій, найбільш типова – непароксизмальна вузлова тахікардія, передсердна тахікардія.
Концентрація кальцію в крові	Нормальна або підвищена	Нормальна або понижена

Передозування *амріонам* призводить до розвитку гіпотензії, шлуночкової аритмії, тромбоцитопенії, метаболічного ацидозу, зупинки серця, олігурії і смерті.

#### *Механізм токсичної дії*

Механізм токсичної дії *СТ* пов'язаний з сильним пригніченням активності мембранної  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-ази в серці, мозку та інших органах. Гальмуючи активність  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  - помпи в серці, токсичні

доза *СГ* порушують видалення з клітини  $\text{Na}^+$  і повернення  $\text{K}^+$ , що вийшов з клітини в момент реполяризації її мембрани. Розвивається гіпокаліємія, як наслідок гіперальдостеронізму. Гіпокаліємія приводить до зниження поляризації клітинної мембрани (цьому сприяє і затримка  $\text{Na}^+$  в середині клітини). Оскільки потенціал спокою виявляється нижче норми, під час збудження амплітуда потенціалу дії знижена, унаслідок порушується процес зміни потенціалу дії мембрани зі скороченням міофібрил. Гіпокаліємія негативно відображається на синтетичних процесах в міокарді: знижується утворення глікогену, АТФ, білку. Частина відсутніх іонів кальцію замінюється іонами водню, унаслідок розвивається внутрішньоклітинний ацидоз. Всі ці явища призводять до наростання слабкості скоротувальної здатності міокарду – гіпосистолії. Токсичні дози *СГ* знижують енергетичні ресурси міокарда, що порушує видалення з кардіоміоцитів  $\text{Ca}^{2+}$  в період діастолі як через кальцеві канали в клітинній мембрані, так і шляхом депонування в клітці. В результаті розслаблення міофібрил виникає гіподіастолія.

Проникаючи в мозок, *СГ* взаємодіють з  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-азою на поверхні нейронів і закінченнях їх аксонів і тим самим змінюють активність нейромедіаторів і умови функціонування нейронів, що призводить до нервово-опісичних, кардіальних, диспептичних і зорових порушень.

*СГ* підвищують активність парасимпатичної системи в результаті вивільнення ацетилхоліну із закінчень колінергічних нервів в серці і посилення рефлексу з баро- і хеморецепторів. Це призводить до різкої брадикардії, порушення провідності, атріо-вентрикулярних блокад різного ступеню і зупинки серця.

#### *Тактика лікування при отруєнні СГ*

Симптоми	Фармакотерапія
Синусова брадикардія. Атріоventрикулярна блокада II і III ступеню	Розчин атропіну сульфат (0,5 мг в/в), при необхідності повторно вводять через 10-15 хв.
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 год. в/в до 2 разів в день, під контролем ЕКГ.

Симптоми	Фармакотерапія
Екстрасистолія	Антиаритмічні препарати: лідокаїн, ес-локаїн (спочатку 50-100 мг в/в, повільно, потім інфузія (1-2 мг/хв.)
Суправентрикулярна тахіаритмія з атріо-вентрикулярною блокадою, 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
Бльовота, збудження	Хлорпромазин, ондасетрон, метоклопрамід
Гіпокаліємія	Р-н KCl 10-15мл 7,5%; р-н MgSO <sub>4</sub> 5-10мл 25%; р-н аспаркаму або панангіну 10 мл/год.

При інтоксикації СТ в якості антидотів можуть використовуватись моноклональні антитіла, такі як препарат Digoxin immune tab (Digibind).

Специфічні антидоти: Унітіол (Дімавал, DMPS) – вводять в/м із розрахунку 1мл 5% р-ну на 10 кг маси тіла або в/в, в/м, п/ш. Для промивання шлунку використовують 15 мл унітіолу на 200 мл води. Унітіол – донатор SH-груп, реагує з транспортку АТФ-азу клітин міокарда, інгібує вазу СТ. Натрію цитрат вводять внутрішньо – 2% р-н по 20-50 мл. Трилон Б, динатрієва сіль ЕДТА і натрію цитрат зв'язують кальцій і звикають його вміст в сироватці крові.

Антидотів для лікування отруєнь *амрінонам* немає.

### Лікування гострих отруєнь

1. Дигоксин-специфічні антитіла (Fав-фрагменти, Дігібайнд (Digibind)):

Показання:

- ознаки високої токсичності: шлуночкові аритмії, прогресивні брадикардії, II або III ступінь атріоventрикулярної блокади при відсутності реакції на атропін сульфат, стійка гіпотензія;
- гіперкаліємія (більше 5,0 мг-екв/л);
- високий ризик зупинки серця: використання > 10 мг у дорослих, >4 мг у дітей, прогресуюче збільшення калію;
- резистентність до звичайної терапії;

- концентрація дитоксину у сироватці крові  $>10$  мг/мл, через 6 год. після передозування навіть у безсимптомних пацієнтів.
- Дозування: 380 мг, в/в;

#### 2. Лідокаїн:

- в дозі 1 мг/кг протягом 5 хв. (повторне введення 0,5 мг/кг); максимальна доза – 3мг/кг;
- в дозі 80-120 мг, в/в, повільно; потім кожні 5 хв. із розрахунку 40-60 мг, до купірування аритмії, але не більше 3 мг/кг;
- в дозі 1-1,5 мг/кг, в/в, повільно. При відсутності ефекту вводять додатково болюс 0,5-0,75 мг/кг з інтервалом 5-10 хв., максимальна доза 3 мг/кг (болюсне введення рекомендується при асистолі). При відновленні кровообігу починають вливання препарату зі швидкістю 1-4 мг в хв.. Якщо аритмії рецидивують, під час повторного болюсу в дозі 0,5 мг/кг збільшують швидкість введення (максимальна швидкість введення лікарського засобу складає 4 мг/хв.);

#### 3. Атропіну сульфат:

- в/в, в дозі 0,04 мг/кг (0,5-1 мг), повторюють кожні п'ять хвилин, якщо брадикардія зберігається. Дози менше 0,5 мг можуть призвести до пароксизмальної брадикардії.

#### 4. Фенітоїн:

Стартова доза – 15 мг/кг (макс. до 1г), в/в, не перевищувати темп введення 0,5 мг/кг/хв. Підтримуюча доза – 2 мг/кг, в/в, кожні 12 год. (для утримання терапевтичних концентрацій в плазмі крові на рівні 10-20 мг/мл).

5. Магнію сульфат у 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.

Магнію сульфат в дозі 25-50 мг/кг (розвести в розчині до досягнення концентрації 10 мг/мл), в/в протягом більше ніж 5-15 хв.

6. Аміодарон використовують у пацієнтів із стійкістю аритмії до лідокаїну, фенітоїну і кардіоверсії 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.

#### Примітка:

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Екстракорпоральні методи детоксикації: гемосорбція з використанням іонообмінних смол (холестерамін, ковестинол); гемодіаліз (при гіперкаліємії).
3. Заходи симптоматичної і корекуючої терапії – див. с. 37-33.



### **Фактори, які підвищують токсичність**

Фактори ризику: неповний передсердно-шлуночковий блок, гострий або ранній період інфаркту міокарда або нестабільна стенокардія, оскільки стан ішемії значно підвищує токсичну дію *СГ* на серце. З обережністю використовують *СГ* з препаратами кальцію і при гіпокаліємії. Це пов'язано з тим, що при підвищенні вмісту кальцію в сироватці крові чутливість міокарду до *СГ* підвищується і відповідно зростає можливість токсичної дії цих препаратів. Також змінюється дія *СГ* при зниженні вмісту калію, що може виникнути при застосуванні сечогінних засобів, глюкокортикоїдів, при діарей, в післяопераційному періоді. Ризик дигіталісної інтоксикації зростає при захворюваннях нирок зі зниженням кліренсом креатиніну. Порушення серцевого ритму найбільше проявляється в умовах гіперкальціємії, гіпомангіємії, і гіпокаліємії. *Дигітоксин* має велику спорідненість до білку, внаслідок чого зв'язку з ним будь-який лікарський засіб, що посилює токсичний ефект, різко збільшуючи вміст його у вільному стані.

### **Фактори, які знижують токсичність**

Для профілактики інтоксикації *СГ* застосовують препарати калію (панангін, калію хлорид). Рекомендуються дотримання дієти, багатой солями калію (курага, фруктові соки). При аритміях застосовують дафенін, лідокаїн, аміодарон. При передсердно-шлуночковій блокаді для усунення впливу блукаючого нерву на серце призначають атропіну сульфат. Лікування *СГ* необхідно проводити під контролем лікаря.

*Строфантин К* необхідно вводити повільно (протягом 5-6 хв.), оскільки швидке введення може викликати кардіогенний шок. Вводить 1 раз, інколи 2 рази в день. *Амрінон* застосовується тільки для короткочасної терапії гострої і застійної серцевої недостатності. *Дигітоксин* здатний повільно накопичуватися в організмі, особливо у літніх людей з порушенням функції печінки і нирок.

### **Діуретичні препарати**

Діуретики (сечогінні засоби) – лікарські засоби, що підвищують діурез, виводять зайву рідину з організму і усувають набряки. Найбільш часто токсичні реакції викликають салуретики і калій-зберігаючі діуретики.

### Класифікація

<i>Діючі на проксимальні звивисті каналці</i>		<i>Діючі на висхідний відділ петлі Генле</i>	<i>Діючі переважно на дистальні звивисті каналці</i>
<i>інгібітори карбоангідрази</i>	<i>осмотичні діуретики</i>	<i>«петлеві» діуретики</i>	<i>тіазидні і тіазидоподібні * діуретики</i>
Ацетазоламід	Манітол	Етакринова кислота Фуросемід	Гідроклортіазид Індапамід* Клопамід Хлорталідон*

<i>Діючі в ділянці збірних трубочок і дистальних каналців *, калійзберігаючі і комбіновані **</i>	<i>Діючі на клубочок нефрону</i>	<i>Рослинного походження: монопрепарати і комбіновані *</i>	
Амілорид* Спіронолактон Триампур композитум** Триамтерен*	Амінофілін Теобромін	Екстракт артишоку Листя брусниці Листя мучниці Листя ортосифону	Канефрон* Леспенефрил Трава хвоща

### Діапазон доз (мг)

Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Гідроклортіазид	2000	>2000
Ацетазоламід	1000	>1000
Триамтерен	300	>300
Фуросемід	160-200	>200
Спіронолактон	200	>200
Амілорид	20	>20
Індапамід	5	>5
Етакринова кислота	2	>2
Манітол	1,5	>1,5

## Токсикодинаміка

Токсична дія діуретиків проявляється порушеннями водного і електролітного балансу, гемодинаміки, гемостазу та реологічних властивостей крові. Найбільш небезпечними є порушення водно-сольового обміну іонів калію, магнію, кальцію.

**Гіперкаліємія** (рівень калію в плазмі крові  $> 6$  ммоль/л) спостерігається при отруєнні калійзберігаючими діуретиками і проявляється змінами функцій:

- ЦНС і периферичної нервової системи (розвиток синдрому пригнічення, порушення провідності нервових імпульсів, мляві паралічі).
- Серцево-судинної системи: сповільнення провідності, підвищення екстоїї (небезпека фібриляції шлуночків); зміни на ЕКГ включаючи збільшення зубця Т, інтервалу PR, розширення QRS; може спостерігатись виражена брадикардія і зупинка серця у фазі систоли.
- ШКТ: нудота, блювота, парез кишечника, закрепи.
- респіраторної системи: гіпотонія дихальних м'язів.
- гіперкаліємія може призводити до гіпохлоремічного алкалозу, до серйозних порушень функції скелетної мускулатури.

**Гіпокаліємія** (рівень калію в плазмі крові  $< 3$  ммоль/л) спостерігається при отруєнні тiazидовими, тiazидоподібними і петлевими діуретиками, проявляється змінами функцій:

- ЦНС і периферичної нервової системи (розвиток синдрому пригнічення, парестезії, зниженні рефлексів).
- Серцево-судинної системи: зниження скоротувальної здатності, порушення провідності (збільшенні рефрактерного періоду); аритмії за типом *re-entry*, шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків; зміна ЕКГ включає зниження зубця Т, депресія сегменту S-T, поява хвилі U.
- ШКТ: блювота, зниження перистальтики, парез, ілеус.
- респіраторної системи: слабкість дихальних м'язів, порушення функції зовнішнього дихання.

**Гіпoмагніємія** (tiazидні та петлеві діуретики) і **гіпокальціємія** (петлеві діуретики) проявляється приступами спазмофіції, судом, порушенням серцевого ритму (шлуночкові аритмії та фібриляція передсердь).

**Метаболічні порушення:** гіпергікемія (tiazидові), гіперурикемія, подагра, гінекомастія (спіронолактон), гіперліпідемія.

### Механізм токсичної дії

*Гіпокаліємія, гіпомagneмія, гіпонатріємія* пояснюються посиленням ниркової екскреції відповідних іонів. *Гіперкаліємія* зумовлена зниженням секреції калію в дистальних канальцях внаслідок конкурентного і некокурентного антагонізму з альдостероном. *Гіпернатріємія* при інтоксикації діуретиками є наслідком втрати іонів натрію, що призводить до зменшення кількості позаклітинної рідини та вивільнення антидіуретичного гормону. При цьому немає посилення секреції антидіуретичного гормону. *Судамний синдром* при прийомі діуретиків може відбуватися у зв'язку з порушенням водно-електролітного балансу: *гіпокаліємія, гіпомagneмія, гіпонатріємія* та осмоларності рідин організму. *Гіперкальціємія* є результатом збільшення канальцевої реабсорбції кальцію в ділянці проксимальних канальців, зменшення ниркової екскреції, стимулювання паратиреоїдного гормону. Гіпокальціємія переважно виникає при застосуванні петлевих діуретиків, пов'язана з підвищенням ниркової екскреції кальцію і гіпомagneмією. *Гіперглікемія* пов'язана з порушенням виділення інсуліну. Існує припущення, що тiazидові та тiazидоподібні діуретики активують калієві канали (гіперполяризація клітини). У м'язових волокнах артерій при гіперполяризації зменшується потрапляння кальцію всередину клітини і, відповідно, розвивається міорелаксація, а в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози знижується секреція інсуліну. При тривалому застосуванні тiazидових діуретиків виникає *гіперурикемія* (збільшення концентрації сечової кислоти в плазмі крові через зменшення її секреції).

### Лікування гострих отруєнь

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає.

#### Примітка:

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригувальної терапії – див. с. 37-53.
3. Доцільно комбінувати триамтерен з гідрохлортиазидом.
4. Всмоктування діуретиків відбувається через ШКТ з різною швидкістю, але в значній мірі (приблизно до 80%), виведення з організму відбувається через потішку, нирки і ШКТ.
5. Необхідно з обережністю коригувати електролітні розлади та лікувати гіповолемію, вводити розчини електролітів і кровозамінних рідин, контролювати рівень цукру в крові та сечі.
6. Стимуляцію блуждаючого рефлексу або промивання шлунку доцільно проводити відразу після прийому великих доз діуретиків, у всіх інших випадках призначають велику кількість рідини та проводять симптоматичне лікування.

### *Фактори, які підвищують токсичність*

Електролітні порушення такі, як гіпокаліємія, гіпомagneмія, гіпонатріємія можуть проявитись при одночасному застосуванні декількох діуретиків; поєднанні з ГКС на фоні нефротичного синдрому, при серцевій недостатності, цирозі печінки. В групі ризику люди похилого віку, новонароджені, матері, які під час вагітності приймали діуретики. небезпека втрати слуху може виникнути при поєднанні «петлевого» діуретиків з аміноглікозидними антибіотиками. *Гіпомagneмія* сприяє поєднанню діуретиків з барбітуратами, трициклічними антидепресантами, адреноміметиками, НПЗЗ, похідними сульфонілсечовини. *Гіперкаліємія* сприяє ниркова недостатність, поєднання кальційзберігаючих діуретиків з препаратами калію, іАПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину II. *Гіпокаліємія* сприяє одночасне застосування з діуретиками ГКС, адренокортикотропного гормону, препаратів солодки, а також первинний гіперальдостеронізм під час терапії та низький вміст калію в продуктах харчування пацієнта. *Фуросемід* має велику спорідненість до білку і тому витісняє із зв'язку з ним будь-який лікарський засіб, і таким чином, може посилювати токсичний ефект, різного збільшуючи його концентрацію в крові у вільному вигляді. При комбінуванні *фуросеміду* з інгібіторами MAO можливе посилення гіпотензивної дії, ортостатичної гіпотензії. Ацидоз виникає при комбінатції *ацетазоламиду* з кальційзберігаючими діуретиками.

### *Фактори, які знижують токсичність*

При лікуванні діуретиками необхідно уникати призначення їх у великих дозах. При тривалому лікуванні діуретиками доцільно приймати їх переривчасто щоб уникнути розвитку гіпокаліємії (адинамія, м'язова слабкість, екстрасистолія, судоми). *Гіпокаліємію, гіпомagneмію* можна попередити комбінатцією салуретиків з препаратами калію, мagneю (панангін), кальційзберігаючими діуретиками, їжею, насиченою солями калію та мagneю (курага, свіжі овочі, фруктові соки). *Гіперкаліємію* можна попередити з використанням «петлевого» діуретиків. *Гіпокаліємію* попереджують застосуванням препаратів кальцію, вітаміну D, паратиреоїдину, харчових продуктів із високим вмістом кальцію (капуста, молоко), призначенням ізотонічного розчину NaCl. *Ацетазоламід* не можна приймати більше 5 діб (розвивається метаболічний ацидоз). У випадку виникнення ацидозу препарат слід відмінити і призначити розчин натрію гідрокарбонату.

## ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСОБИ

### β-лактамні антибіотики

#### *Класифікація*

Група:	Препарати
<i>Пеніциліни:</i>	
Природні	Бензилпеніцилін та його солі, бензилпеніцилін прокаїн, бензатин-бензилпеніцилін
Напівсинтетичні	Азлоцилін, амоксицилін, ампіцилін, карбеніцилін, оксацилін, тикарцилін, піперацилін
Комбіновані	Ампіокс, амоксицилав, тиментин, уназин,
<i>Цефалоспорины:</i>	
I покоління	Цефазолін, цефалотин, цефалексин, цефадроксил
II покоління	Цефуроксим, цефаклор, цефамандол, цефокситин, цефметазол.
III покоління	Цефотаксим, цефтріаксон, цефазидим, цефоперазон, цефіксим
IV покоління	Цефепім, цефпіром
<i>Карбапенеми і Монобактами</i>	
Карбапенем	Імпіненем-циластатин, меропіненем
Монобактамі	Азтреонам

#### *Діапазон доз*

Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Солі бензилпеніциліну	30 млн ОД/ добу	>30млн ОД/ добу
Оксацилін	всередину: 1000-8000 мг/ добу, парентерально: 4000-12000мг/ добу	>8000 мг/ добу, >12000мг/ добу

Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Ампіцилін	всередню: 2000-3000 мг/ добу; парентерально: в/м: 750 мг – 12000 мг/ добу; в/в: 2000мг/ добу	>3000мг/ добу
Амоксицилін	всередню: 750мг-6000мг/ добу	> 6000мг/ добу
Уназин	всередню: 750-1500мг/ добу; парентерально 1500-12000мг/ добу	>1500мг/ добу; >12000мг/ добу
Ампіокс	всередню: 2000-4000мг/ добу парентерально – 2-8 г/ добу	>4000мг/ добу >8 г/ добу
Цефазолін	в/в, в/м: 1000-6000мг/ добу	> 6000мг/ добу
Цефуроксим	в/в, в/м: 2250-4500мг/ добу	>4500мг/ добу
Цефокситин	в/в та в/м: 3000-12000мг/ добу	> 12000мг/ добу
Цефтріаксон	в/в та в/м: 1000-4000мг/ добу	> 4000мг/ добу
Цефотаксим	в/в, в/м: 2000-12000мг/ добу	> 12000мг/ добу
Цефтазидим	в/в та в/м: 300-600мг/ добу	>600мг/ добу
Цефепім	в/в та в/м: 2000-4000мг/ добу	>4000мг/ добу
Імipенем/ циластатин	в/в: 1500-4000мг/ добу	> 4000мг/ добу
Меропенем	в/в: 1500-6000мг/ добу	>6000мг/ добу
Азтреонам	в/в та в/м: 3000-12000мг/ добу	>12000 мг/ добу

## Токсикодинаміка

Основний токсичний ефект  $\beta$ -лактамних антибіотиків – це *збудження ЦНС*, яке проявляється інсомнією, запамороченням, головним болем, підвищенням нервово-м'язового збудження, судомими. *З боку ШКТ* (нудота, блювота, діарея); порушення водного і електролітного балансу – *гіпернатріємія* (карбоксіпеніциліни, уреїдопеніциліни); *геморагічного синдрому* (цефалоспорины II-III покоління, що мають у своїй структурі *N*-метил-тіотетразольне кільце; *гемалітичних реакцій* (пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми, монобактами); ниркової недостатності (цефалоспорины, особливо цефалоридин); нейтропенії аж до розвитку агранулоцитозу можуть зустрічатися при застосуванні антисингнійних пеніцилінів. Тривале застосування амоксициліну в високих дозах ускладнюється *гепатотоксичною* або *нефротоксичною* дією.

### Механізм токсичної дії

*Збудження ЦНС*  $\beta$ -лактами пов'язано з їх антагонізмом по відношенню до ГАМК. Більшість цефалоспоринів проявляють *нефротоксичність* тільки в дуже високих дозах. Причиною розвитку *геморагічного синдрому* є порушення функцій мембран тромбоцитів, а також порушення *K*-вітамінзалежного синтезу факторів згортання крові (протромбіну, факторів VII, IX, X). *Гіпернатріємія* може розвиватися в зв'язку з тим, що ін'єкційні форми карбоксіпеніцилінів і уреїдопеніцилінів містять велику кількість натрію. Причиною *гемалізу*, що розвивається при застосуванні  $\beta$ -лактамів є аутоімунні реакції. Високі дози бензилпеніциліну викликають токсичну дію на *міокард* внаслідок пригнічення тканинного дихання.

Пеніциліни, карбапенеми, монобактами можуть створити умови для надмірного розмноження в кишечнику бактерій *Clostridium difficile* з наступною продукцією їх токсинів, що викликає діарею.

### Лікування гострих отруєнь

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Пеніциліназа володіє специфічною особливістю інактивувати пеніциліни. Ефект зберігається 4 доби. Введення в/м в дозі 1000 ОД один раз в день, але не більше трьох ін'єкцій через 2 дні (особливо бешамін).

Примітка:

1. Замки щодо видалення отрути – див. с. 30-37.



2. Заходи симптоматичної і коригувальної терапії – див. с. 37-53.
3. Пеніциліназа при повторному введенні може викликати сенсидіацію, тому вводять не більше 3 разів. Не рекомендується призначати пеніциліназу особам, які займаються виробництвом пеніцилінів.
4. При епідемічних випадках антибіотик слід негайно скасувати і при наявності показань призначити протисудомні засоби (діазепам).
5. При значимій гемолітичній реакції необхідно припинити прийом препарату і призначити преднізолон.
6. У випадках глибокого передозування антибіотиком, у хворих з нирковою недостатністю і при неефективності консервативної терапії, можливе проведення гемодіалізу в комбінації з гемосорбцією.

### **Фактори, які підвищують токсичність**

Нефротоксичність цефалоспоринів та інших  $\beta$ -лактамів може посилюватися через одночасне їх застосування з аміноглікозидами, амфотерицином В, поліміксинами, НПЗЗ, ацикловіром, алкоголем і на тлі ниркової недостатності, а також у зв'язку з використанням діуретиків (фуросемід і етакринова кислота).

Одночасний прийом пеніцилінів з антикоагулянтами, тромболітичними засобами, НПЗЗ підвищує *ризик розвитку кровотечі*.

*Поєднане застосування пеніциліну з хлорамфенікалом може закінчитися смертельним результатом.* При поєднанні амоксициліну та метронідазолу підвищується токсичність. *Продовжані препарати пеніцилінів у хворих із захворюваннями серця представляють загрозу для життя.* Всі пеніциліни володіють перехресною алергією між собою і з цефалоспоринами.

### **Фактори, які знижують токсичність**

Для профілактики проявів *дисульфірамонічної реакції* при призначенні цефалоспоринів необхідно виключати алкоголь. Для зменшення токсичного впливу при сумісному призначенні *цефалоспоринів і аміноглікозидів* їх необхідно вводити окремо в різні місця і з різницею в часі не менше однієї години.

## **Тетрацикліни і макроліди**

### **Класифікація**

<b>Тетрацикліни</b>	
<i>Природні</i>	<i>Напісинтетичні</i>
Окситетрациклін Тетрациклін	Доксициклін Метациклін, міноциклін

<b>Макроліди і азаліди*</b>		
<i>Природні</i>	<i>Напіс синтетичні</i>	<i>Комбінації тетрациклінів і макролідів</i>
Джозаміцин Еритроміцин Мідекаміцин Олеандоміцин	Азитроміцин * Кларитроміцин Рокситроміцин Спірамицин	Ериворклін Олететриїн

#### *Діапазон доз*

<b>Препарати</b>	<b>Терапевтичний</b>	<b>Токсичний</b>
Тетрацикліни та макроліди	до 500 мг на прийом і 2 г на добу	>0,6 г доксицикліну, >1 г для тетрацикліну, >1,2 г для азитроміцину, >1,6 г для мідекаміцину >3г для джозаміцину і спіроміцину

#### *Токсикодинаміка*

<b>Орган, система</b>	<b>Токсична дія</b>	<b>Клінічні ознаки</b>
ШКТ	Підвищують моторику, подразнюють слизову оболонку ШКТ	Нудота, блювота, біль у животі, діарея, печія, метеоризм, аж до псевдомембранозного коліту.
Печінка	Холестази, транзиторне підвищення активності печінкових трансаміназ, лужної фосфатази, білірубину, залізного азоту.	Жовтяниця, ліпоманка, гепатомегалія, спленомегалія.
Нирки	Тетрацикліни у високих дозах уражають інтерстицій і канальці нирок.	Тубулярний некроз з клінікою гострої ниркової недостатності (азотемія, уремія).

Органи, системи	Токсична дія	Клінічні ознаки
ССС	Аритмії і подовження інтервалу Q-T на ЕКГ.	Застосування макролідів може проявлятися брадикардією (аж до зупинки серця), гіпотензією, а також пароксизмами поліморфної шлуночкової тахікардії.
ЦНС	Порушення слуху при передозуванні макролідів.	Глумота, дзвін у вухах. Запаморочення.

### *Механізм дії*

Диспепсичні розлади обумовлені стимулюючим впливом макролідів на моторику ШКТ.

В основі аритмогенної дії макролідів лежить здатність блокувати кальцеві канали. Гепатотоксичність макролідів пов'язують з пригнічуючою дією на систему мікросомальних ферментів. За ступенем вираженості інгібування цитохрому P- 450 макроліди можна розташувати в наступному порядку:

klarитроміцин > еритроміцин > рокситроміцин > азитроміцин > спіраміцин.

Тетрацикліни інгібують процес синтезу білку, викликаючи катаболічну дію: виникає гіперазотемія і алдоз внаслідок розпаду молекул амінокислот, погіршується функція печінки.

### *Лікування гострих отруєнь*

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає.

Примітка:

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптомальної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.
3. При інтоксикації тетрациклінами як антидот можливе застосування солей кальцію, оскільки тетрацикліни здатні утворювати нестійкі комплекси з солями кальцію.
4. Тетрацикліни не виводяться з організму за допомогою гемодіалізу.

### *Фактори, які підвищують токсичність*

Гепатотоксичність тетрацикліну частіше спостерігається у жінок в період вагітності і після пологів, а також у дітей, особливо в препубертатному періоді.

Розвитку гепатотоксичності *тетрацикліну* сприяє застосування високих доз препаратів, в/в введення, порушення функції печінки, нирок і тривалі курси лікування.

#### *Фактори, які змінюють токсичність*

Розвитку дерматотоксичності *тетрацикліну* сприяє потрапляння прямих сонячних променів на шкіру або опромінення шкіри джерелами УФО, тому для запобігання фотосенсибілізації слід уникати прямого опромінення сонячними або УФ-променями. Для профілактики виразок стравоходу і подразнення слизової оболонки ШКТ пероральні препарати *тетрацикліну* слід приймати стоячи, запивати великою кількістю рідини.

### Аміноглікозиди (АГ)

#### *Класифікація АГ*

I покоління	II покоління	III покоління
Канаміцин, Мономицин, Неомицин, Стрептомицин	Гентаміцин, Нетилміцин, Сизоміцин, Тобраміцин	Амікацин

#### *Діапазон доз*

Токсичні ефекти гентаміцину і тобраміцину спостерігаються при концентрації в сироватці крові більше 12 мкг/мл; амікацину і канаміцину - більш 20-35 мкг/мл.

#### *Токсикодинаміка*

Токсична дія АГ проявляється висипом, підвищенням температури тіла, змінами з боку системи крові (лейкопенія, гемолітична анемія), геморагіями, алергічними реакціями. *Ототоксична дія* відзначається у 10-25% хворих.

За ступенем наростання токсичного впливу на вестибулярну функцію АГ розташовуються в наступному порядку:

неомицин < канаміцин < стрептомицин < сизоміцин < гентаміцин < тобраміцин

За впливом на нирковий апарат найбільш токсичні: канаміцин, амікацин, сизоміцин; дещо менш токсичні – гентаміцин, тобраміцин, нетилміцин.

*Нефротоксичність АГ* відзначається у 8-26% пацієнтів.

Найбільшою нефротоксичністю характеризуються: неоміцин, гентаміцин, канаміцин, тобраміцин, найменшою – нетилміцин і амікацин.

**Нейротоксичність** проявляється м'язовою слабкістю, пригніченням скорочення дихальної мускулатури, можливого зупинкою дихання.

За ступенем нейротоксичності АГ розташовуються в наступному порядку:

сізоміцин < нетилміцин < гентаміцин < тобраміцин < амікацин < неоміцин < стрептоміцин < мономіцин < канаміцин.

**Офтальмотоксичність** - гостра ішемічна ретинопатія, зниження гостроти зору, кон'юнктивальний некроз; **кардіовазомоксичність** - гіпотонія, тромбоемболія; **пульмотоксичність** - задихка; **дерматомоксичність** - еритематозний висип, контактний дерматит.

**Порівняльна характеристика вираженості ото- і нефротоксичної дії аміноглікозидів**

Антибіотик	Відносна вираженість	
	ототоксичності	нефротоксичності
Стрептоміцин	+++	+
Неоміцин	+++	+++
Канаміцин	++	++
Гентаміцин	++	++
Тобраміцин	++	++
Нетилміцин	+	+
Амікацин	++	+

Примітка:

\*+ - ризик мінімальний, ++ - ризик помірний, +++ - ризик значний

АГ – лікарські засоби з вираженим ступенем ризику для плоду (застосування препаратів може викликати загибель ембріону, викидень або каліцтва).

### *Механізм токсичної дії*

**Механізм ототоксичності** – результат зв'язування АГ з фосфоінітидами клітинних мембран структур внутрішнього вузла і проявляється незворотними порушеннями структури і функцій волоскових клітин і аферентних волокон внутрішнього вузла з розвитком часткової або повної втрати слуху.

**Механізм нефротоксичної дії АГ** зумовлений зв'язуванням їх з фосфоінітидами клітинних мембран в проксимальних ка-

нальцях і клубочках, пригніченням функцій ферментів:  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$  АТФ-ази, простагландинсинтетази, дикалькових ферментів мітохондрій. АГ викликають деструкцію лізосом.

*Нейротоксичну дію АГ* пов'язують з їх здатністю порушувати синаптичну передачу імпульсів за рахунок гальмування звільнення  $\text{Ca}^{2+}$  і ацетилхоліну з пресинаптичних закінчень.

Механізм *гематоксичної дії* – результат антагонізму АГ з V фактором згортання крові.

### Лікування гострих отруєнь

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає

Примітка:

1. Заходи щодо надання отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.
3. При виникненні симптомів периферичної блокади необхідно в/в ввести велику кількість хлориду, антихолінергічних препаратів (наприклад, метилсульфату), при необхідності – проведення гемодіалізу, перитоніального діалізу, реімплантації заходів.
4. Токсичність може виникнути при введенні АГ на пошкоджену шкіру (наприклад, при опіках), впадінні в черевну і племуральну порожнину, суглоби.
5. Швидкість елімінації АГ при їх в/в введенні пацієнтам з порушеннями периферичного кровообігу може різко зрости при нормалізації кровообігу, що, в свою чергу призведе до збільшення концентрації АГ в крові до токсичного рівня.

### Фактори, які підвищують токсичність

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

*Підсилюють ототоксичну дію:* наявність у пацієнта отиту, менінгіту, травми черепа, родової травми, гіпоксії під час пологів.

*Підсилюють нефротоксичність:* призначення пацієнтам АГ вночі, дегідратація, низький АТ, гіпокаліємія. Одночасне або попереднє призначення «петльових» діуретиків, інших АГ, цефалоспоринів, ванкоміцину, амфотерицину В, НПЗЗ, поліміксинів, кліндаміцину, метоксифлурану, верапамілу, рентгеноконтрастних засобів, поліпльовіну.

*Посилюють нейротоксичну дію:*

- Міастенія, паркінсонізм
- Одночасне призначення АГ з міорелаксантами, препаратами магнію, антидепресантами, лінкоміцином, кліндаміцином, лі-

докіном, новокінамідом, аміназином, засобами для інгаляційного наркозу. Введення АГ в серозні порожнини.

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

#### *Фактори, які знижують токсичність*

Введення АГ 1 раз на добу. Курс лікування не більше 7 днів (для деконтамінації кишечника – 1-2 дні). Після відміни АГ протягом 2-3 тижнів не призначати препарати, які володіють ототоксичною дією (інші аміноглікозида, пикоцетпади, фуросемід, етакринова кислота). Корекція режиму дозування АГ у пацієнтів з нирковою недостатністю.

### **Антибіотики різних груп**

#### *Класифікація*

Линкозаміли	Фузидини	Хлорамфеніколи	Рифампіцини
Кліндаміцин Линкоміцину г/х	Фузидин натрію	Хлорамфенікол	Рифампіцин
Фосфоміцини	Поліміксини	Інші	
Фосфоміцин	Поліміксин В сульфат	Спектиноміцин Фузофунгін	

#### *Діапазон доз (г)*

Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Линкоміцину г/х	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
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
Спектиноміцин	в/м: 2,0-4,0	в/м: > 4,0

## Токсикодинаміка

Найчастіші ускладнення, що виникають при лікуванні даними препаратами: диспепсія, порушення кістково-мозкового кровообігу, анемія, тромбоцитопенія, гепато-, нефро- і нейротоксичність, розвиток шоку.

Препарати	Токсичні ефекти
Линкоміцину г/х	Гепатотоксичність, нефротоксичність
Поліміксину В сульфат	Нефротоксичність, нейротоксичність, тромбоцитопенія
Хлорамфенікол	Гепатотоксичність, нейротоксичність, ототоксичність
Рифампіцин	Гепатотоксичність, гематотоксичність
Спектиноміцин	Гепатотоксичність, нефротоксичність, гематотоксичність

При отруєнні даними антибіотиками також мають місце *порушення функцій ЦНС*: параліч дихання, апное; симптоми подразнення мозкових оболонок; порушення свідомості; запаморочення; загальна та м'язова слабкість.

### Механізм токсичної дії

*Диспепсія* – результат подразнювочої дії антибіотиків на слизову оболонку і нервово-м'язовий апарат кишечника. *Приспичення функцій кісткового мозку* пов'язане з тим, що хлорамфенікол пригнічує біосинтез білку в клітинах кісткового мозку, порушує функції мітохондрій.

*Тромбоцитопенія* виникає як наслідок утворення антитіл проти комплексів «лісок-тромбоцит». *Гематотоксичність* – результат витіснення білірубіну із зв'язку з білками крові. *Нефротоксичність* обумовлена пошкодженням клубочкового апарату нирок. *Нейротоксичність* викликана хлорамфеніколом, наслідок дефіциту вітамінів групи В.

Механізм розвитку *анафілактичного шоку* – гіперчутливість сповільненого типу (збільшення продукції імуноглобулінів Е).

### Лікування гострих отруєнь

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає



#### Примітка:

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригувальної терапії – див. с. 37-53.
3. Ризик виникнення передозування при використанні фосфоміцину на думку клініцистів мінімальний. У випадку розвитку гострого отруєння потрібно форсувати диурезу.
4. Необхідно мати на увазі, що при передозуванні функціям нирок, діаліз не ефективний.
5. При передозуванні рифампіцином проводять симптоматичну терапію: підтримують роботу шлук, печінки і серця.

#### *Фактори, які підвищують токсичність*

**Хлорамфенікол** легко проникає через ГЕБ, його не можна призначати вагітним; посилює токсичний вплив циклосерину, провокуючи енцефаліт. Сповільнює елімінацію препаратів, які метаболізуються в печінці, оскільки інгібує функцію мітросомальних ферментів печінки.

При швидкому в'ї в введенні **кліндаміцину і лінкаміцину** розвивається серцево – судинна недостатність (колапс, зупинка серця).

Застосування рифампіцину на пізніх термінах вагітності підвищує ризик розвитку кровотеч у новонароджених і матерів в післяпологовому періоді.

Рифампіцин має високу спорідненість до білку, витісняє зі зв'язків з ним будь-який лікарський засіб, може посилювати токсичний ефект, збільшуючи його концентрацію в крові у вільному стані.

Всі **магіміксими** мають виражену нейро- і ототоксичність при парентеральному введенні, сприяють порушенню нервово – м'язової передачі, проте рідко викликають алергічні реакції.

#### *Фактори, які зменшують токсичність*

Слід уникати повторних і тривалих курсів та коригувати дози хлорамфеніколу при порушеннях функції печінки.

### **Фторхінолони (ФХ)**

#### *Класифікація*

Монофторхінолони	Дифторхінолони	Трифторхінолони
Норфлоксацин Офлоксацин Пефлоксацин Ципрофлоксацин	Левовфлоксацин Спарфлоксацин	Моксифлоксацин

### Діапазон доз

Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Ципрофлоксацин	250-750 мг/раз ос, 2 рази в день	>750 мг
Офлоксацин Спарфлоксацин	200-400 мг/раз ос, 2 рази в день	>500мг
Пефлоксацин Норфлоксацин Моксіфлоксацин	400 мг/раз ос, 2 рази в день	>500мг
Левовфлоксацин	250-750 мг/ добу	>800мг

\* смертельні дози ФХ для людей не встановлені

### Токсикодинаміка

При інтоксикації ФХ спостерігається нудота, блювота, головний біль, сонливість, запаморочення і дезорієнтація. Можливе виникнення ерозивних уражень слизових оболонок, розвиток кристалурії, порушення функції печінки і псевдомембранозний коліт.

**Ципрофлоксацин і норфлоксацин** виявляють пряму токсичну дію на нирки. У важких випадках розвивається тремор, галюцинації, судоми, токсичний психоз, втрата свідомості. Всі ФХ викликають токсичні ураження ЦНС.

При передозуванні **монофторхінолонами** можливий розвиток пароксизмальної тахіаритмії та бронхоспазм.

### Механізм токсичної дії

**Судомний синдром**, сплутаність свідомості, сонливість, що обумовлені зі зниженням зв'язування ГАМК з ГАМК – рецепторами.

**Нефротоксичність** – результат накопичування фторхінолонів в нирках, за виключенням перфлоксацину, 30% якого виводиться з жовчю.

### Лікування гострих отруєнь

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає

Примітка:

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.
3. Гемодіаліз та перитонеальний діаліз неефективні (виводиться лише 10% препарату).

### *Фактори, які підвищують токсичність*

Призначення високих доз ФХ сприяє розвитку тахікардії, зміні інтервалу Q-T.

*Фактори ризику:* вік до 18 років, епілепсія, паркінсонізм, важка серцево-судинна патологія, ЧМТ, інсульт, менінгіт, порушення мозкового кровообігу, порфірія, порушення функції ЦНС зі зниженим порогом судомної готовності, захворювання нирок, церебральний атеросклероз, псевдомембранозний коліт.

### *Фактори, які знижують токсичність*

*Дітям ФХ призначаються виключно за клінічними показниками.*

В процесі лікування ФХ хворі повинні отримувати велику кількість рідини для запобігання кристалурії (під контролем діурезу). При важкій нирковій недостатності рекомендується зменшувати дози ФХ.

## Сульфаніламідні препарати

### *Класифікація*

Препарати короткої дії	Препарати тривалої дії	Препарати довготривалої дії	Комбіновані
Стрептоцид	Сульфаметоксіпіридазин	Сульфаметоксіпіразин	Ко-тримоксазол
Сульфатіазол	Сульфамоніметоксин		Лідаприм
Сульфадимідин	Сульфадиметоксин		Сульфатон
Сульфаetidол			
Сульфакарбамід			
Сульфадіазин			
<i>Які не всмоктуються в кишечнику</i>			
Фталилсульфатіазол		Салазодин	
Фталилсульфатіпіридазин		Саласульфатіпіридин	

### Діапазон доз(г)

Препарати	Терапевтичних	Токсичних
Стрептоцид Сульфатіазол Сульфалімідин Сульфаетидол Сульфазарбамід	2,0-7,0	>7,0
Сульфадіазол	1,0-4,0	>4,0
Сульфаметоксипіридазин	0,5-2,0	>2,0
Сульфамонотоксин Сульфадиметоксин	2,0	>2,0
Ко-тримоксазол	Сульфаметоксизазол – 0,4-2,4 Триметоприм – 0,08-0,5	>8 Сульфаметоксизазолу*
Сульфатон	0,35-1,4	>1,5
Лідаприм	0,16-2,0	>2,0
Фталісульфатіазол	2,0-7,0	>7,0
Фталісульфатіпіридазин Салазосульфатіпіридазин	0,5-3,0	>3,0
Салазодин	0,5-2,0	>2,0

\*Е дані про переважність дози сульфаметоксизазолу 50 г без смертельного результату.

### Токсикодинаміка

Передозування сульфаніламидами приводить до порушення функцій:

- **ЦНС**: головний біль, запаморочення, сонливість, порфірія;
- **ССС і крові**: в різному ступені вираженості всі сульфаніламідиди сприяють зміні картини крові, розвитку серцевої недостатності;
- **ШКТ, печінки, нирок**: диспепсія, панкреатит, дифузний некроз печінки, гострий нефрит, обструктивна нефропатія, кристалурія, ядерна жовтяниця;

Велике клінічне значення при отруєнні сульфаніламідними препаратами має розвиток алергічних реакцій: анафілактичний шок, лікарська лихоманка, шкірні алергічні реакції, фотосенсибілізація.

### *Механізм токсичної дії*

**Кристалурія** виникає в результаті утворення апетиленових похідних сульфаніламідів у кислому середовищі ниркових каналців.

**Алергічні реакції** – результат того, що сульфаніламідні є гаптенами, вони зв'язуються з білками крові, перетворюються в антигени і сприяють розвитку антитіл. Анафілактичні реакції, пов'язані з продукцією імуноглобулінів типу E, та звільненню з опасистих клітин медіаторів алергії.

**Ядерна жовтяниця** у дітей пов'язана з витісненням білірубину із комплексу з альбуміном, порушеннями обміну білірубину. В дитячому організмі фермент глюкуронілтрансфераза при введенні сульфаніламідних препаратів використовується для синтезу глюкуронідів. У зв'язку з цим, зв'язування білірубину з глюкуроновою кислотою відбувається не повністю і в кров потрапляє вільний білірубін. Також білірубін потрапляє в ЦНС, спричиняє органічні ураження нервових клітин, що викликає ядерну жовтяницю.

**Порфірія** – результат збільшення концентрації в печінці та сечі  $\delta$ -амінолевуленової кислоти і порфіриногену у зв'язку з підвищенням активності синтезу  $\delta$ -амінолевуленової кислоти.

### *Лікування гострих отруєнь*

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає

Примітка:

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-33.
3. Призначать велику кількість рідини.
4. Підприємство сечі дозволяє прискорити виведення триметоприму, але може сприяти виключенню осаду в вигляді кристалів у нирках.
5. При отруєнні *iso*-триметоксаолом гемодіаліз малоефективний.

### *Фактори, які підвищують токсичність*

Сульфаніламідні препарати не можна призначати при захворюваннях ССС, системи крові та дітям до 2-ох років, в першому і другому триместрах вагітності. Наявність у хворих дефіциту ферменту Г-6-ФДГ сприяє внутрішньосудинному гемолізу еритроцитів. Гіперфункція щитоподібної залози прискорює обмін препаратів, гіпофункція супроводжується непереносимістю сульфаніламідів, що може призвести до розвитку лейкоманії.

Розвиток психозів, як правило, вказує на значну нейротоксичну дію сульфаніламідів і потребує відміни та стаціонарного лікування ускладнень.

### *Фактори, що знижують токсичність*

Для зниження прояву токсичних впливів сульфаниламідів необхідно зменшити дозу або відмінити препарат, призначити вітаміни групи В, С, фолієву кислоту. При лікуванні сульфасалазином необхідний обов'язковий гематологічний контроль на протязі всього періоду лікування.

## Противірусні препарати

### *Класифікація*

Аномальні нуклеозиди	Похідні адамантану	Аналоги пірофосфату
Ацикловір Ганцикловір Рибавірин Фамцикловір	Амантадин Римантадин	Фоскарнет натрію
Інтерферони	Індуктори інтерферонів	Інгібітори ВІЛ-протеазв і інші*
Інтерферон – 2β Інтерферон – α Інтерферон – α-2β	Аміксин Циклоферон	Диданозин* Зидовудин* Індинавір Ритонавір Саквінавір Ставудин*

### *Діапазон доз (г)*

Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Ацикловір	0,2-4,0	>4,0
Рибавірин	1,6	>1,6
Ганцикловір	в/в: 5 мг/кг- 60 мг/кг 3,0	в/в: >60 мг/кг >3,0
Фамцикловір	1,5	>1,5
Римантадин	0,3	>0,3
Амантадин	0,1-0,2	>0,2

Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Фоскарнет натрій	в/в: 60 мг/кг- 120мг/кг	в/в: >120 мг/кг
Інтерферон-α	в/м: 3млн МЕ	в/м: >3 МО
Циклоферон	в/м: 2 мл (12,5%)	в/м: >2мл
Аміксин	0,25	>0,25
Саквінавір	3,6	>3,6
Диданозин	0,5	>0,5
Зидовудин	1,5	>1,5
Індінавір	2,4	>2,4
Ритонавір	1,2	>1,2
Зальцитабін	2,25	>2,25
Ставудин	0,08	>0,08

### *Токсикодинаміка*

*Нейротоксичність* – тремор, судороги (аномальні нуклеозиди, похідні адамантану, аналоги пірофосфату, інтерферони, інгібітори ВІЛ – протеази і зворотної транскриптази), галюцинації (аномальні нуклеозиди, аналоги пірофосфату, інтерферони, інгібітори ВІЛ – протеази), психоз, підвищена збудливість (аномальні нуклеозиди, похідні адамантану, інтерферони, інгібітори ВІЛ – протеази і зворотної транскриптази), периферичні полінейропатії (інтерферони, інгібітори ВІЛ – протеази і зворотної транскриптази), міалгія (аномальні нуклеозиди, інтерферони, інгібітори ВІЛ – протеази).

*Токсична дія на ССС і кров* – гіпотензія, аритмія, гематотоксичність (аномальні нуклеозиди, похідні адамантану, інтерферони, інгібітори ВІЛ -протеази і зворотної транскриптази). Токсична дія на ШКТ, печінку і нирки – нудота, блювота, діарея, біль у животі; порушення функції печінки та нирок.

### *Механізм токсичної дії*

Токсична дія похідних адамантану на ССС пов'язана з підвищенням активності ендogenous дофаміну та впливом на периферичні дофамінові рецептори в пресинаптичних закінченнях синапсів.

## Лікування гострих отруєнь

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає

### Примітка:

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.
3. Ацикловір може бути ефективно видалений із організму методом гемодіалізу, а ганцикловір - методом діалізу і форсованого діурезу.
4. Немає достовірних даних про ефективність виведення валцикловіру за допомогою гемодіалізу.

### Фактори, які підвищують токсичність

Слід уникати комбінації *інтерферону* –  $\alpha$  з препаратами, діючими на ЦНС, імунодепресантами. *Інтерферон* –  $\alpha$  -  $2\beta$  з обережністю призначають пацієнтам з захворюваннями ССС (можливі аритмії, погіршення стану через коливання температури тіла). Не рекомендується спільне приймання *інтерферону* –  $2\beta$ , НПЗП і ГКС.

*Ритонавір, ставудин* з обережністю застосовують у пацієнтів з захворюваннями печінки та неврологічними захворюваннями. Ставудин підсилює токсичну дію зальцитабіну і диданозину.

Швидке введення в/в *ганцикловіру* може підвищити його токсичність і необхідно уникати попадання його на шкіру і слизові оболонки.

### Фактори, які знижують токсичність

Для попередження кристалізації і покращення виведення *ацикловіру, ганцикловіру, ідинавіру* рекомендується прийом великої кількості рідини.

*Рибавірин, ганцикловір* мають тератогенну дію. Лікування *диданозином* слід припинити при появі ознак периферичної полінейропатії та панкреатиту.

Слід дотримуватися обережності при призначенні *сіквінавіру* у пацієнтів з порушеннями функції печінки і нирок.



## Антисептики і дезінфікуючі препарати

### Класифікація

Неорганічні сполуки			
<i>Галоїди</i>		<i>Окисники</i>	
Йодиперин Повідон-йод Хлорамин Б Хлоргексидин		Бензоїлу пероксид Калію перманганат Пероксид водню (р-н концентрований)	
<i>Кислоти і луги</i>		<i>Салі важких металів</i>	
К-та азелаїнова К-та бензойна К-та борна К-та саліцилова Натрію тетраборат		Протаргол Ртуті дихлорид Срібла нітрат Цинку сульфат	
Органічні сполуки			
<i>Феноли</i>	<i>Барвники</i>	<i>Нітрофурани</i>	<i>Похідні 8-оксидініліну</i>
Бензонафтол Полікрезулен Резорцин Фенілсаліцилат Фенол Ферезол	Діамантовий зелений Етакрадину лактат Метиленовий синій	Ніфурател Фуразидин Фуразолідон	Нітроксолін
<i>Альдегіди і спирти</i>	<i>Детергенти</i>	<i>Дьості і смали</i>	<i>Препарати природного походження</i>
Гексаметил-ентетрамін Спирт етиловий Формальдегід р-н	Декаметоксин Мірамістин Мило зелене	Вінізол	Поліфепан Хлорофілітт

### Діапазон доз

<i>Препарати</i>	<i>Терапевтичних</i>	<i>Токсичних</i>
Препарати йоду	0,1-4 г	2 мг/ кг

Калію перманганат	0,01-5% р-н	-
Пероксид водню	3% р-н	-
Саліцилова кислота	1-10%	-
Борна кислота	0,5-3% р-н	-
Бензойна кислота	0,2-0,5г	більше 5 мг/ кг
Натрію тетраборат	0,4г (для р-ну)	концентрація 40 мг/ л (в крові)
Фенол	2-5% р-н	-
Етакридину лактат	0,05-0,2% р-н	0,15-0,45 г
Діамантовий зелений	1-2% р-н	> 0,001 г/ кг (на тваринах)
Метиленовий синій	0,4г	7-15 мг/ кг в/ в
5-нітроксолін	0,8г	> 1-1,2 г
Формалін	0,5-1% р-н	> 0,025 мг/ л
Гексаметилентетрамін	0,25-0,5 г	> 0,75 г

### Токсикодинаміка

*Галогіди.* Після всмоктування токсичних доз йоду істотно порушуються функції ЦНС (безсоння, марення, галюцинації, психози), гостра серцево-судинна недостатність, колапс. Токсичне ураження галогідами характеризується гострою печінковою і нирковою недостатністю.

*При гострому отруєнні* препаратами йоду відзначають запах йоду з рота, неприємний металевий присмак, печіння і біль у роті, зіві і стравоході, животі, спрага. Спостерігається буре забарвлення слизової оболонки рота та язика, слинотеча, нудота, блювота з кров'ю. Внаслідок подразнення і набряку слизової оболонки носоглотки – нежить, утруднене дихання, при набряку гортані – асфіксія. Через порушення дихання спостерігаються ціаноз, комагозний стан. Препарати йоду і його органічні похідні можуть викликати алергічні прояви, аж до анафілактичного шоку. *При хронічному отруєнні* препаратами йоду можливе формування зобу, розвиток гіпертиреозу (тиреотоксикозу): головний біль, втома, слабкість, депресія, тахікардія, оніміння і пощипування шкіри, висип, вугрі.

*Хлорамін, хлоргексидин* володіють вираженою місцево подразнюючою дією на шкіру і слизові оболонки очей.

**Окисники.** Прийом всередину концентрованих розчинів *перманганату калію* викликає опік слизової оболонки рота, стравоходу і шлунка, що супроводжується відчуттям печії, болем у роті та при ковтанні, набряком в ділянці голосової щільниці, афонією. Слизові оболонки порожнини рота і плотки забарвлюються в коричневий колір. Можливе рухове збудження і судоми.

**Пероксид водню** при потраплянні всередину викликає зміни в ШКТ: глибоке ураження слизового, підслизового, а інколи і м'язового шарів з порушенням цілісності судинної стінки, відкриваючи шлях газоподібному кисню в судинне русло з наслідками газової емболії судин, мозку, серця. Симптоми місцевої токсичної дії *бензойду пероксиду*: надмірна гіперемія, сухість, печіння, свербіж, лущення або набряк шкіри.

**Салицилова кислота** чинить токсичну дію на ЦНС і на метаболічні процеси, що призводить до дихального алкалозу з подальшим ацидозом. Відзначається гіпертермія, посилене потовиділення, почервоніння шкіри, тахікардія, виражена печія, біль в животі, часто з кров'ю блювота, кровяний пронос. Виникає ацидотична кома із запахом ацетону із рота, ціаноз. Можливі алергічні реакції. Для *гострого отруєння борною кислотою* характерні різка слабкість, нудота, блювота (часто кровява), ікота, біль у животі, пронос, лихоманка, почервоніння обличчя і слизових оболонок, висип на шкірі.

**Намрію тетраборат** при передозуванні викликає біль в животі, блювоту, анорексію, діарею, дегідратацію, дерматити, порушення менструального циклу, анемію, посмикування м'язів обличчя і кінцівок, алопецію, порушення функції серця, печінки і нирок.

**Феноли** в великих кількостях при попаданні на шкіру проявляють дерматотоксичну дію. Викликають збудження, з наступним пригнічення ЦНС; гемоліз, метгемоглобінемію.

Застосування *резорцину* на великій площі у високих концентраціях може викликати запаморочення, шум у вухах, пітливість, утруднення дихання, збільшення частоти пульсу, судоми, ціаноз.

У токсичних дозах *метилєновий синій* володіє гематотоксичною дією. *Діамантовий зелений* може викликати запалення шкірних покривів.

При передозуванні *наслідних нітрофурану* можливий розвиток токсичних уражень печінки, поліневрит і гемолітична анемія, анорексія, нудота, діарея, біль в епігастральній ділянці, запаморочення, лихоманка, біль у суглобах, міалгія, алергічні реакції.

При отруєнні *посхідними 8-оксидантіну (нітроксалін та ін.)* відзначаються шлунково-кишкові розлади, периферичні неврити, мієлопатії, ураження зорового нерва, алергічні реакції.

При тривалому контакті *формаліну* з шкірою виникає подразнення, гіперемія, некроз, а в разі прийому всередину – опік травного тракту, загальна інтоксикація (ураження ЦНС, серця, нирок, в важких випадках швидко настає втрата свідомості, колапс). *Гексаметилентетрамін* може викликати пошкодження паренхіми нирок. При передозуванні *наліфенану* виникає гіпокальціємія, гіповітаміноз В, D, Е.

### *Механізм токсичної дії*

*Галоїди.* В основі патогенезу гострого отруєння *йодам* лежить його здатність денатурувати білки клітин, обумовлюючи їх загибель.

В організмі *перманганат калію* при взаємодії з тканинами розщеплюється до двоокису марганцю, ідкого дугу і атомарного кисню, які викликають хімічний опік тканин. Внаслідок окисного впливу перманганату калію на гемоглобін утворюється метгемоглобін, який сприяє розвитку гіпоксії і серцево-судинної недостатності, а також призводить до порушення функції ЦНС. *Пероксид водню* при контакті з тканинами розкладається з виділенням кисню, що являється сильним окисником, викликає опік слизових оболонок і тканин.

*Кислоти, луги і бар'яники* у великих концентраціях викликають коагуляцію клітинних білків. В патогенезі отруєння саліциловою кислотою суттєве значення має токсична дія на ЦНС і метаболічні процеси, що призводять до порушення кислотно – лужної рівноваги.

*Метилєновий синій* – гемолітична отрута, в організмі відновлюється, приєднуючи водень тканин, і знову окислюється в присутності кисню. У великих дозах окисляє двовалентне залізо гемоглобіну до тривалентного і цим викликає перетворення гемоглобіну в метгемоглобін.

В основі токсичної дії *феналу і його аналогів* лежить їх здатність денатурувати і осаджувати клітинні білки. Перетворюючись в організмі в гідрокінон, фенол викликає утворення метгемоглобіну.

Токсичність похідних *8-оксидантіну і нітрофурану* пов'язана з тим, що у високих дозах втрачається їх селективність дії по відношенню до клітин мікроорганізмів. В результаті похідні 8-ок-

схвильовану утворюють комплекси з іонами металів, необхідними для активації ферментних систем не тільки у бактерій і грибів, а й у людини. При застосуванні *фуразолідону* відзначається незворотна блокада НАДФ і пригнічення циклу трикарбонових кислот, внаслідок чого порушується клітинне дихання, функція цитоплазматичної мембрани. Молекула фуразолідону зв'язується з нуклеїновими кислотами в результаті чого порушується синтез білків.

### *Особливості лікування отруєнь*

При попаданні на шкіру великої кількості дезинфікуючої речовини потрібно промити це місце проточною водою і при можливості нейтралізувати речовину, з огляду на її хімічну природу.

*Галоїди.* Для нейтралізації йоду промивають шлунок 5% розчином *тіосульфату натрію* (перетворює йод в йодид натрію), потім водою.

*Кислоти і луги.* При отруєнні *саліциловою кислотою* необхідно промити шлунок водою, фізіологічним розчином хлориду натрію, суспензією активованого вугілля (20-30 г/л). Після промивання ввести всередину 50 мл вазелінової олії.

Для виведення *борної кислоти* з організму використовують переливання крові, форсування діурезу, а при пошкодженні функції нирок – перитонеальний діаліз або гемодіаліз.

При важкому отруєнні *тетрабаратам натрію (Бура)* – гемодіаліз.

У разі надходження *фенолів* всередину необхідно негайно застосувати активоване вугілля, молоко, воду. При передозуванні *нахідних нітрофуранів* проводять заходи з підтримки водно-електролітного балансу. Після ПШ дають всередину 2,5% розчин хлориду амонію по 1 столовій ложці через 15-20 хв. повторно, напіврино-анісові краплі (по 20 крапель).

*Первинна допомога при отруєнні спиртами:* промивання ШКТ, посилення екскреції (форсований діурез), нормалізація метаболічних порушень (глюкоза), функцій ССС (кофеїн) і дихальної системи (аналептики)

### *Лікування гострих отруєнь*

Лікарська допомога	Фармакотерапія
Антидотна терапія	Специфічних антидотів немає

Примітка:

1. Заходи щодо видалення отрути – див. с. 30-37.
2. Заходи симптоматичної і коригуючої терапії – див. с. 37-53.

### *Фактори, які підвищують токсичність*

Кисла сеча, прийом аскорбінової кислоти, кальцію і амонію хлориду сприяють кумуляції *нітрофуранів*. При застосуванні *нітрофуранів* вживання алкоголю може посилити інтоксикацію. *Хлорамфенікол* і *ристаміцин* посилюють пригнічення кровотворення фуразолідом.

### *Фактори, що знижують токсичність*

Токсична дія *нітрофуранів* зменшується, якщо їх приймати після їжі, запивати великою кількістю води, приймати разом з дифенгідраміном, вітамінами (нікотиновою кислотою і групи В)

*Фуразалідон* є інгібітором MAO і його не слід приймати більше 10 днів, а при тривалому застосуванні поєднувати з вітамінами групи В (для профілактики невритів). Виведення *нітрофуранів* відбувається швидше при лужній сечі. При прийомі нітрофуранів потрібно виключити із раціону сир, вершки, банани через небезпеку підвищення АТ в результаті збільшення синтезу норепінефрину.

## **Антибластотні засоби**

### *Класифікація*

Алькілюючі сполуки – похідні:		
<i>хлоретиламіну</i>	<i>етиленіміну</i>	
Хлоретиламіноурацил Циклофосфамід	Тіофосфамід Фосфамід	
<i>сульфонової кислоти</i>	<i>нітрозосечовини і гідрокисечовини*</i>	
Бусульфан	Гідроксикарбамід* Німустин	
Металоорганічні сполуки	Інші алькілюючі сполуки	
Цисплатин	Дакарбазин	
Антиметаболіти		
<i>Антагоністи фолієвої кислоти</i>	<i>Антагоністи пуринових сполук</i>	<i>Антагоністи піримідину</i>
Метотрексат	Меркаптопурин	Фторурацил

<b>Цитостатичні рослинного походження</b>			
<i>Алкалоїди барвінку рожевого (вінкаалкалоїди)</i>		<i>Препарати подофіту (подофілотоксини)</i>	
Вінкристин		Подофілін	
<i>Терпеноїди тисового дерева (таксоїди)</i>			
Паклітаксел			
<b>Гормональні і антигормональні препарати</b>			
<i>Гестагени</i>		<i>Естрогени</i>	
Мегестрол		Етинілестрадіол	
<i>Антиестрогени</i>			
Тамоксифен			
<i>Андрогени</i>		<i>Антиандрогени</i>	
Тестостерону пропіонат		Ципротерона ацетат	
<i>Аналоги гонадаліберину</i>		<i>Інгібітори біосинтезу гормонів наднирників</i>	
Гозерелін		Аміностютетимід	
<b>Противузливні антибіотики</b>			<b>Інгібітори топоізомераз I, ароматази*</b>
<i>Актинамідини</i>	<i>Антрацикліни</i>	<i>Флеаміцини</i>	Анастрозол * Топотекан
Дактиномідин	Доксорубіцин	Блеоміцин	
<b>Цитокіни</b>		<b>Ферменти</b>	
Альдеслейкін		L-аспарагіназа	
<b>Рекомбінантні моноклональні антитіла</b>			
Трастузумаб			

#### *Діапазон доз*

<b>Препарати</b>	<b>Терапевтичні</b>	<b>Токсичні</b>
Хлоретиламіноурацил	0,30 мг/ кг	>0,30 мг/ кг
Циклофосфамід	100-150 мг/ м <sup>2</sup>	>150 мг/ м <sup>2</sup>
Тіофосфамід	10-60 мг	> 60 мг

Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Фосфемід	5-10 мг	> 10 мг
Бусульфан	4-8 мг; рег ос; 0,8 мг/ кг, в/ в	>10 мг/ кг (дітя)
Німустина	2-5 мг/ кг	> 5 мг/ кг
Гідроксикарбамід	20-80 мг/ кг	> 80 мг/ кг; 800 мг/ м <sup>2</sup>
Цисплатин	20-150 мг/ м <sup>2</sup>	> 150 мг/ м <sup>2</sup>
Дакарбазин	200-250 мг/ м <sup>2</sup>	> 250 мг/ м <sup>2</sup>
Метотрексат	20-150 мг/ кг; 2,5-50 мг/ м <sup>2</sup>	> 150 мг/ кг
Меркаптопурин	1,5-9 мг/ кг; 50-100 мг на добу	> 9 мг/ кг
Фторурацил	5-15 мг/ кг	> 15 мг/ кг
Вінкристин	0,05-0,15 мг/ кг; 1,5-2 мг/ м <sup>2</sup>	3-4 мг/ м <sup>2</sup>
Подофілін	25% спиртовий р-н для зовнішньої обробки з наступним змиванням	1 г 20% спиртового р-ну
Колхамін	6-10 мг	> 10 мг
Мегестрол	40-800 мг	до 1600 мг/ в день
Етинілестрадіол	0,01-0,15 мг	> 0,15 мг
Тамоксифен	10-40 мг	> 40 мг
Тестостерон	50-100 мг	> 100 мг
Гозерелін	3,6-10,8 мг	> 11 мг
Аміноплотетімід	0,25-2,0	>3 г
Дактиноміцин	5-35 мгк/ м <sup>2</sup>	>35 мгк/ м <sup>2</sup> ; >15 мгк/ кг (дітя)
Доксорубіцин	до 30 мг/ м <sup>2</sup>	> 30 мг/ м <sup>2</sup>
Блеоміцин	15-30 мг; 0,25-0,5 од/ кг; 10-20 од/ м <sup>2</sup>	> 30 мг; 34-120 од/ м <sup>2</sup>



Препарати	Терапевтичний	Токсичний
Топотекан	0,5-1,5 мг/ м <sup>2</sup>	> 1,5 мг/ м <sup>2</sup>
Анастрозол	3-10 мг	> 10 мг
Альдеслейкін	до 720 тис. МО	>720 тис. МО
L-аспарагіназа	6000-400000 МО	> 400000 МО
Трастузумаб	2-8 мг/ кг	> 8 мг/ кг

### Селективність токсичної дії

*Особливо небезпечні токсичні дії цитостатиків:* пригнічення функції кісткового мозку, кардіо-, нефро-, гепато- і нейротоксичність, токсична ретинопатія; для *гормональних препаратів* – безпліддя, гінекомастія. *Фторурицил* відрізняється високою токсичністю.

*Кардіотоксичність* особливо характерна для антрациклінів (довсорубіцин) і рідше для циклофосфаміду і тестостерону.

*Гематотоксичність:* при інтоксикації циклофосфамідом спостерігається незворотна депресія кісткомозкового кровотворення і злочисні новоутворення, особливо гострий мієлолейкоз. *Блеоміцин* менше, ніж інші цитостатики, пригнічує кровотворення, а *циклофосфамід* – тромбоцитопоез.

*Пulьмотоксичність:* багато цитостатиків індукують патологію легень, впливаючи на паренхіму або судини. Так, ураження легеневої паренхіми можуть викликати циклофосфамід, бусульфан, вінкристин, меркаптопурин, пневмоніти і легеневий фіброз – блеоміцин, німустин.

*Нейротоксичність:* вінкристин, цисплатин, гідроксікарбамід викликають периферичну нейропатію; вінбластин і вінкристин – токсичні поліневрити.

*Периферичні нейропатії* проявляються від локалізованих і органотропних (ототоксичність препаратів платини) симптомів до системних поліневропатій (жалгії, парези, парестезії, ослаблення рефлексів, порушення моторики кінцівок і функції окремих груп м'язів).

*Гастроентеротоксичність* характерна для всіх антибластотомних препаратів. *Гематотоксичність* характерна для метотрексату, ципротерону ацетату. *Нефротоксичність* характерна для аспарагінази, в меншому ступені для гідроксікарбаміду, цисплатину, метотрексату. *Дерматотоксичність* властива окремим цитостатикам: метотрексат – депігментація шкіри (вітільго);

гідроксикарбамід, блеоміцин – гіперпігментація шкіри; метотрексат, фторурацил – фотосенсибілізуючий ефект; блеоміцин – склеротичні зміни шкіри, гіперкератоз; дактиноміцин, метотрексат – макулопапульозний висип.

#### Тератогенна і фетотоксична дія протипушляючих засобів

Препарат	Ускладнення
<i>Алкїрлочи спарухи:</i> Вінкристин Дактиноміцин	Карликовість, мікроцефалія, мікроофтальмія, катаракта, недорозвинення гонад. Порушення кісткового росту, відсутність широк, деформація лицевой частини черепа, смерть плоду.
Антиметаболіти	Гибель і резорбція плоду, стеноз легень. Дефекти розвитку ЦНС.
Бусульфан, Дактиноміцин, Циклофосфамід	Безпліддя.

#### Механїзм токсичної дії

Токсичні ефекти цитостатиків пов'язані, в основному, з їх цитостатичною дією на всі клітини і тканини і, зокрема, на лімфоїдну тканину. Цитостатики є інгібіторами важливих ензимних систем, викликають порушення їх функцій.

**Кардіотоксична дія** є результатом пошкодження ДНК і мітохондрій кардіоміоцитів, ендотелію коронарних судин, активації процесів ПОЛ, гіперліпідемії, дисфункції саркоплазматичного ретикулуму і порушення обміну  $Ca^{2+}$  з наступним внутрішньоклітинним перевантаженням  $Ca^{2+}$  у міокарді і розвитком аритмії. **Гематотоксичність** – тривале вживання *цитостатиків* призводить до цитопенії, антиметаболіти конкурентно інгібують синтез нуклеїнових кислот, що викликає пошкодження органів кровотворення.

**Канцерогенна дія** цитостатиків – результат індукованої ними імунодепресії. **Бльовота** – внаслідок подразнення центральних структур блювотного центру і, зокрема, хеморецепторів тригерної зони блювотного центру ( $H_1$ - і  $H_2$ -гістаміно-, дофаміно-, холіно-, серотонінових рецепторів).

**Гепатотоксична дія** естрогенів і андрогенів обумовлена їх втручанням в метаболізм білків і в інші функції гепатоцитів.

**Нефротоксичність** – внаслідок утворення у структурах клубочків комплексів антиген-антитіло, що призводить до порушення

структури і функції клубочка нирок. *Периферична нейропатія* при прийомі *вінкристину* – результат демієлінізації периферичних нервових волокон.

*Геморалгічний цистит* обумовлений токсичними полярними метаболітами *циклофосфаміду*, зокрема, *акролейном*. *Безпліддя* внаслідок тривалого прийому *циклофосфаміду* обумовлено його токсичною дією на яєчка, а також проявляється зниженням кількості нормальних сперматозоїдів, може стати незворотним. *Інфекційні ускладнення* – прояв активності умовно патогенної мікрофлори організму у результаті імунодепресивної дії цитостатиків. Причиною багатьох токсичних ефектів алкілуючих цитостатиків є їх *хатино-* і *аденоблокуюча* дія.

### *Лікування отруєння*

Основою лікування передозувань більшості цитотоксичних препаратів залишаються симптоматичні і підтримуючі заходи.

#### *Фактори, які підвищують токсичність*

*Алопуринол* при поєднанні з *меркаптопурином* – причина важких агранулоцитозів, тромбоцитопенії, апластичної анемії. Токсичні ефекти *даклингаміцину* посилюються при поєднанні його з іншими цитостатиками. Ризик розвитку фіброзу легень збільшується при комбінації *блеоміцину* з *вінкалкалоїдами* і у хворих, що отримують опромінення легень.

*Інсулін* прискорює проникнення через мембрани і збільшує токсичний ефект більшості цитостатиків.

#### *Фактори, які знижують токсичність*

При прийомі гормональних і антигормональних препаратів доцільно застосовувати негормональні протизаплідні засоби; не слід використовувати пероральні протизаплідні засоби. Необхідні ефективні методи контрацепції під час лікування і протягом 2-х місяців після припинення.

Для зниження впливу токсичних метаболітів *циклофосфана* призначають *месну* (натрій-2-меркаптоетансульфонат). *Фосфамід* доцільно комбінувати з *кортикостероїдами* – це дозволяє зменшити його дозу.

## СЛОВНИК ТОКСИКОЛОГІЧНИХ ВИЗНАЧЕНЬ

Абстиненція	1. Повне або періодичне утримання від алкоголю в алкоголиків, від наркотиків — у наркоманів. 2. Сиптомовокомплекс соматичних і нервово-психічних розладів у наркоманів в період відвикання від наркотиків.
Адсорбуючі засоби	Лікарські речовини, з високою поверхневою активністю, що поглинають (адсорбують) різні хімічні сполуки, запобігаючи подразненню нервових зв'язків. Адсорбенти — це досить подрібнені речовини, що набувають корпускулярної будови (силікагель, вугілля активоване).
Ажитация	Моторне занепокоєння, потреба в русі. Поведінкове порушення, при якому афективна напруга неконтрольовано переходить в рух. Супутнє явище при багатьох психічних захворюваннях (кататонія, тривожний невроз, ажитативна депресія, інволюційна депресія, сенильний спад).
Акатизія	Клінічний синдром, який характеризується постійним або періодичним непрямим відчуттям внутрішнього рухового неспокою, внутрішньою потребою рухатись або змінювати позу, проявляється в неможливості хворого довго сидіти спокійно в одній позі або довго залишатись без руку.
Алергія лікарська	Підвищена чутливість організму до лікарської речовини, в основі механізму дії якої закладено імунологічні механізми (істинні алергічні реакції)
Алобіоз	Стійкі зміни реактивності організму на дію хімічних факторів навколишнього середовища.
Амнестичний синдром	Основою його є неможливість запам'ятовувати поточні події (фіксаційна амнезія) при більш-менш збереженій пам'яті про минуле. У зв'язку з цим виникає порушення орієнтування (так звана, амнестична дезорієнтація). У першу чергу це стосується часу. Крім того, є дезорієнтація на місцевості та у навколишній дійсності.

Анафілаксія	Серйозна алергічна реакція, яка починається дуже швидко та може призвести до смерті. Анафілаксію спричинює підвищена чутливість організму людини до повторного надходження чужорідних речовин (здебільшого білкової природи), що діють як антигени.
Антабусно-алкогольна реакція (тетурам-алкогольна)	Синдромокомплекс вегетативно-соматичних (гіперемія шкіри, що змінюється блідістю, тахікардія, задрипка, різке зниження АТ), психічних (ейфорія, тривога), неврологічних (атаксія, запаморочення, ністагм) розладів, що виникають при прийомі алкоголю у осіб, отримавши антабус (тетурам).
Антидот	1. Лікарська речовина, яка застосовується для лікування отруєнь і сприяє знешкоджуванню токсинів або попередженню і усуненню викликаного ними токсичного ефекту. 2. Антидот (від грец. antidotum, – протилежна дія) – протитрута.
Гаптен	Низькомолекулярні молекули, що можуть зв'язуватись з антигенним детермінантом/ епітопом, але які самі не є антигенними (через малий розмір), аж поки не утворять комплекс з антигенним носієм (відповідною макромолекулою, зокрема такою як протеїн).
Гемодіаліз	1. Метод дифузного і фільтраційного переносу низькомолекулярного токсиканту через напівпроникну мембрану із крові в діалізуючий (гіперосмолярний по відношенню до крові) розчин. 2. Метод лікування гострої і хронічної ниркової недостатності за допомогою апарата “штучна нирка”
Гемодіафільтрація	1. Метод активної детоксикації і корекції гомеостазу, що включає поєднання гемодіалізу і фільтрації крові з одночасним заміщенням рідини в судинному руслі. 2. Метод дифузного і фільтраційного переносу низькомолекулярного токсиканту через напівпроникну мембрану із крові в діалізуючий (гіперосмолярний щодо крові) розчин з одночасним заміщенням рідини в судинному руслі.

Гемолітична анемія	Групова назва захворювань, загальною ознакою яких є посилене руйнування еритроцитів, що обумовлює, з одного боку, анемію і підвищене утворення продуктів розпаду еритроцитів, з іншого боку — реактивно посилений еритропоєз.
Гемосорбція	Метод позаниркового очищення крові від токсичних речовин шляхом адсорбції отрути на поверхні сорбенту. Використовується для видалення з крові різних токсичних продуктів, переважно гідрофобних субстанцій, тоді як при гемодіалізі видаляються гідрофільні речовини.
Гемофільтрація	1. Метод детоксикації, заснований на принципі фільтраційного переносу ріднини і деяких токсичних речовин через напівпроникну мембрану, за рахунок градієнту тиску із екстракорпорально циркулюючої крові. 2. Метод активної детоксикації крові, який здійснюється шляхом перфузії крові через гемофільтр, з ультрафільтрацією і синхронною в/в інфузією замішеного розчину.
Делірій	Патологічний стан свідомості людини, що характеризується зниженням здатності зосередити увагу, порушенням сприйняття і мисленням. Це синдром, який спричинюють деякі хімічні речовини або чинники певних хвороб, що руйнують нейрони кори головного мозку. Іноді може бути єдиним окремим клінічним проявом деяких психічних розладів.
Детоксикація	Процес нейтралізації та виведення з організму токсичних речовин (токсинів, отрут), які потрапили в нього або утворились внаслідок отруєння.
Диплопія	Порушення зору, коли об'єкт сприймається подвоєним.
Диспноє	Порушення частоти, ритму і глибини дихання з відчуттям недостачі повітря або утруднення дихання.

Дистонія м'язова	Дискінетичні рухи внаслідок порушення м'язового тону.
Доза LD <sub>50</sub>	Середня доза речовини, що спричиняє загибель половини членів випробуваної групи. Один із найбільш широко застосовуваних показників небезпеки отруйних та помірно-токсичних речовин.
Доза порогова	Найменша кількість речовини, що викликає зміни в життєдіяльності організму за відсутності зовнішніх ознак отруєння.
Доза токсична	Кількість препарату, при введенні якої в організм завжди розвиваються токсичні прояви. Діапазон між мінімальною терапевтичною і мінімальною токсичною д. ЛП називається широтою терапевтичної дії.
Екзогенна інтоксикація	1. Інтоксикація, викликана ксенобіотиками. 2. Отруєння, яке розвивається внаслідок надходження отрути із навколишнього середовища.
Експікоз	Тяжке порушення водно-сольового обміну, декомпенсована дегідратація — втрата організмом понад 10% рідини. При гіпо- або ізотонічному типі дегідратації Е. супроводжується недостатністю кровообігу, тахікардією, вираженою артеріальною гіпотензією, олиго- та навіть азурією. При гіпертонічному типі дегідратації Е. проявляється коматозним станом, тоніко-клонічними судомми, нерідко гіпертермією. Е. потребує проведення екстреної інфузійної терапії.
Ендогенна інтоксикація	Поліетіологічний і поліпатогенетичний синдром, що характеризується накопиченням ендогенних токсичних субстанцій — надлишку продуктів нормального або патологічного обміну речовин у тканинах і біологічних рідинах.
Ентеросорбція	Метод детоксикації, заснований на здатності сорбентів (спеціальних препаратів), пов'язувати та виводити із шлунково-кишкового тракту шкідливі для організму речовини в лікувальних та профілактичних цілях.

<b>Інтоксикаційні психози</b>	Психічні розлади, що розвиваються при гострому або хронічному отруєнні різними токсичними речовинами.
<b>Інтоксикація</b>	Патологічний стан, що виникає внаслідок дії на організм токсичних (отруйних) речовин ендогенного та екзогенного походження.
<b>Кома токсична</b>	Гострий патологічний стан, який характеризується прогресуючим пригніченням функцій ЦНС із втратою свідомості, порушенням реакції на зовнішні подразники, розладами дихання, кровообігу та іншими наростаючими функціями життєзабезпечення організму.
<b>Ксенобіотик</b>	Чужорідні для організму хімічні сполуки, які не використовуються для вироблення енергії, побудови клітин і тканин (лікарські препарати, харчові добавки, відходи виробництва, промислові отрути, пестициди, побутова хімія тощо).
<b>Летальний синтез</b>	Метаболічне утворення високотоксичних сполук з нетоксичних (біоактивація), яке часто веде до відмирання клітини, в котрих це відбувається.
<b>Метгемоглобінемія</b>	Стан підвищеного рівня метгемоглобіну в крові.
<b>Некроз</b>	Патологічний стан, при якому відбувається денатурація внутрішньоклітинних протеїнів та ферментативне перетравлення змертвілих клітин.
<b>Олігурія</b>	Зменшення кількості сечі, яку виділяють нирки – може бути фізіологічною та патологічною.
<b>Отруєння</b>	Порушення функцій чи ушкодження органів внаслідок дії отрут чи токсинів, що проникли в організм чи утворилися в ньому.
<b>Отрути</b>	Речовини, що здатні при дії на живий організм спричинити різке порушення нормальної його життєдіяльності: отруєння або смерть.



Передозування	Медичний термін, який описує випадок приймання лікарського або наркотичного препарату в дозах, небезпечних для здоров'я та життя, або таких, що перевищують рекомендовані.
Перитонеальний діаліз	Метод детоксикації організму, в основі якого лежить перехід отрути з крові пацієнтів в діалізуючий розчин через очеревину.
Плазмаферез	Метод екстракорпоральної (поза організмом) терапії, суть якого полягає у видаленні плазми, в якій містяться токсичні та метаболічні речовини.
Плазмообмін	Видалення плазми з токсичними речовинами із цільної крові з заміною її на компоненти донорської крові.
Порфірія	Спадкове порушення біосинтезу порфіринів, спричинене ензимопатією, за якої порфірини та порфіриногени накопичуються у різних тканинах організму. Унаслідок дефектів синтезу певних ферментів уропорфірини, копропорфірини та протопорфірини – попередники та побічні продукти синтезу гему – накопичуються в організмі, що призводить до появи специфічних симптомів: фотодерматозів, гемолітичних криз, плунгово-кишкових і нервово-психічних розладів.
Псевдомембранний коліт	Тяжка побічна реакція антибактеріальних препаратів може призводити до смерті: водяниста діарея, абдомінальні болі, лихоманка і здуття живота; виникає через 5-10 днів після початку прийому препарату.
Рабдоміоліз	Клініко-лабораторний синдром, що виникає внаслідок пошкодження скелетних м'язів із вивільненням клітинного вмісту м'язів у плазму. При рабдоміолізі в системній кровотоці надходить велика кількість внутрішньоклітинних речовин (міоглобін, лізосомні та мітохондрійні ферменти, гістамін, серотонін, оліго- та поліпептиди) з розвитком ендотоксикозу.

<p><b>Реакція Яриша-Герксгеймера</b></p>	<p>Реакція, яка виникає через кілька годин після початку лікування специфічними антибактеріальними засобами кворих на спірохетози, а також сифілісом, бореліозом, менінгокововим менінгітом, пов'язана зі швидким вивільненням антигенів, ендотоксинів при масовій загибелі бактерій-збудників захворювання, що призводить до неконтрольованого захворювання. Проявляється підвищенням температури, ознобом, зниженням артеріального тиску, тахікардією, нудотою, головним болем, болем у м'язах, посиленням існуючих або появою нових симптомів основного захворювання.</p>
<p><b>Сенсibiliзація</b></p>	<p>Біологічний процес, унаслідок якого підвищується чутливість організму щодо повторної дії на нього чужорідних речовин.</p>
<p><b>Серотоніновий синдром</b></p>	<p>Група симптомів, які можуть виникати при прийомі деяких серотонінергічних препаратів або ліків. Ступінь вираженості симптомів може варіюватися від легкої до важкої, включаючи потенційну можливість смерті. Симптоми в легких випадках включають високий кров'яний тиск і прискорене серцебиття, зазвичай без підвищення температури. Симптоми в помірних випадках включають високу температуру тіла, збудження, підвищені рефлекси, тремор, пітливість, розширені зіниці і діарею. У важких випадках температура тіла може підвищитися до 41,1 °C.</p>
<p><b>Синдром гіповентиляції</b></p>	<p>Недостатня вентиляція легени або її частки, виникає в результаті порушення прохідності дихальних шляхів, наприклад, великих бронхів, внаслідок часткових закупорок або здавлення, порушення центральної регуляції дихання, функціональної недостатності дихальної мускулатури.</p>

Синдром Лясла	Тяжке імуноалергічне захворювання, переважно індуковане лікарськими препаратами, що загрожує життю хворого та являє собою шкірно-вісцеральну патологію, характеризується інтенсивним епідермальним відшаруванням і некрозом епідермісу з утворенням великих пухирів та ерозій на шкірі та слизових оболонках.
Синдром психічної залежності	Частина синдрому залежності, що включає нав'язливий потяг до психоактивної речовини та здатність досягнення стану психічного комфорту у предметі потягу.
Синдром Рея	Рідкісний, дуже небезпечний невідкладний стан, що виникає у дітей та підлітків чоловічої статі (частіше у віці 4-15 років) під час лікування гарячки в клінічному перебігу вірусних захворювань – частіше грипу та інших ГРВІ, рідше кору, вітряної віспи, тощо, препаратами, що містять ацетилсаліцилову кислоту, і характеризується швидко прогресуючою токсичною енцефалопатією та розвитком жирової інфільтрації печінки.
Синдром Стівенса-Джонсона	Тяжке імунотоксичне захворювання, що характеризується утворенням пухирів (булл) на слизових оболонках порожнини рота, горла, очей, статевих органів та інших ділянках шкіри і слизових оболонок, причиною якого є реакція організму на різноманітні фактори, що мають біологічне або хімічне походження.
Синдром фізичної залежності (абстинентний синдром)	Патологічний стан, клінічний синдром, який розвивається при раптовому припиненні вживання лікарських препаратів, які, як правило, були вживані у тривалий час або у великих дозах (наприклад, психотропних чи наркотичних речовин).

Сірний синдром (сірний колапс)	Розвивається при парентеральному введенні хлорамфеніколу новонародженим, котрий обумовлений вазомоторним колапсом і проявляється сірватим, ціанотичним забарвленням шкіри, гіпотермією, блювотою, здуттям живота, нерегулярним диханням, задрипкою, втратою свідомості; смерть настає від паралічу дихального центру, колапсу разом з метемоглобінемією.
Тиреотоксикоз	Хворобливий стан, обумовлений надходженням в організм надмірної кількості гормонів щитоподібної залози (від лат. "тирео" – щитоподібна залоза+токсикоз).
Токсемія (токсинемія)	Отруєння організму, викликане наявністю в крові токсинів, що надходять ззовні або утворюються в самому організмі.
Токсикант(и)	Речовина, здатна за певної концентрації призводити до патологічних змін в організмі або до його загибелі.
Токсидермія	Гостре запалення шкірних покривів під впливом речовин, які потрапляють всередину організму і володіють алергічними або токсико-алергічними властивостями. На відміну від дерматитів, етіологічний чинник у разі проникає у шкіру гематогенним шляхом.
Токсикоз	Стан, обумовлений дією на організм екзогенних токсинів або шкідливих речовин ендogenousного походження.
Токсикометрія	Теоретичний розділ токсикології, який веде дослідження в галузі створення та вдосконалення методів кількісної оцінки токсичності різних хімічних речовин та сполук.
Фетотоксична дія	Токсична дія лікарських речовин (отрути) на щид в період від 12 тижня вагітності до пологів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Эллєнжорн М. Дж. Медицинская токсикология. Диагностика и лечение отравлений у человека: В 2 томах. Т.1: Пер. с англ. – М.: Медицина, 2003 – 1048с.
2. Эллєнжорн М. Дж. Медицинская токсикология. Диагностика и лечение отравлений у человека: В 2 томах. Т.2: Пер. с англ. – М.: Медицина, 2003 – 1044с.
3. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту. Підручник-довідник / під ред. С.М. Дроговоз. – Х.: Тітул, 2017. – 480с.
4. Лекарственная токсикология: учебник-справочник / Дроговоз С.М., Лукьянчук В.Д., Шейман Б.С. и другие. - Х.: Тітул, 2015. - 592 с.
5. Медицинская токсикология: национальное руководство/ под ред. Е.А. Лужникова. - М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. – 928с.
6. Бадюгин И.С., Каратай Ш.С., Константинова Т.Н. Экспериментальная токсикология: руководство для врачей/ под ред. Е.А. Лужникова. ГЭОТАР Медиа. 2006. – 416с.
7. Т.А.Гуськова Токсикология лекарственных средств. -М.: Издательский дом «Русский врач» – 2003. – 154с.
8. Граних В.Г. Лекарственная токсикология/ монография. - М.: Вузовская книга, 2009.-440с.
9. Дроговоз С.М., Бутко Я.А., Дроговоз В.В. Побічна дія ліків: підручник-довідник. – Х.: СІМ, 2010. – 480с.
10. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 656с.
11. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. - М.: Медицина, 2003-544с.
12. Куденко С.А. Основы токсикологии. – СПб, 2009, 510с.
13. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мусселевич С.Г. Детоксикационная терапия: руководство. – СПб.: Лань, 2000. – 191с.
14. Лужников Е.А., Костомаров Л.Г. Острые отравления. – М.: Медицина. 2000.-434с.
15. Лужников Е.А., Остапенко Ю.Н., Суходолова Г.Н. Неотложные состояния при острых отравлениях (диагностика, клиника, лечение). – М.: Медицина, 2001. – 220с.
16. Лопатин-Брёмзен А.С. Лекарственный шок. – М.: Медпрактика, 2001. – 220с.
17. Лужников Е.А., Остапенко Ю.Н., Суходолова Г.Н. Первая неотложная помощь при острых отравлениях. – М.:Изд. Бином. 2009. 144с.
18. Луис Д., Ричард Ф., Тимоти Б., Джон Х.Трестрейл Ш Секреты токсикологии/ пер. с англ. – М.- СПб.:Изд. Бином – Диамант, 2006. – 376.
19. Общая токсикология/ под ред. А.О. Лойта. СПб.:ЭЛБИ- СПб, 2006.- 214с.
20. Острые отравления у детей/ Г.В. Парийская. – М.: ЭКСМО, 2010. – 112с.

21. Страчунский Л.С. Риагасон означает и лекарство, и яд// В мире лекарств. -2000. – №2. -С.26-28.
22. Шток В.Н., Левин О.С. Лекарственные экстрапирамидные расстройства// В мире лекарств. – 2000. – №2. – С. 17-21.
23. Энциклопедия лекарственной безопасности/ А. Соколов. М.: Крок Пресс, 2000. – 829с.
24. Fisher A., LeCouter D. Nephrotoxicity and hepatotoxicity of histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonists/ ZDrug Sof. – 2001. – V.24. – P.39-57.
25. Laskin, D. L., and Laskin, J. D. Role of macrophages and inflammatory mediators in chemically induced toxicity. Toxicology 2001, V. 160. P. 111-118.
26. Park B., Kitteringham N., Powell H., Pirmohamed M. Advances in molecular toxicology—towards understanding idiosyncratic drug toxicity. Toxicology, 2000, v 153, p.39-60.

## СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

---

АГ	– аміноглікозиди
АДГ	– алкогольдегідрогеназа
АСК	– ацетилсаліцилова кислота
АТ	– артеріальний тиск
АТФ	– аденозинтрифосфорна кислота
АХЕ	– антихолінестеразні засоби
БАР	– біологічно активні речовини
ВООЗ	– всесвітня організація охорони здоров'я
Г-6-ФДГ	– глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
ГАМК	– гамма-аміномасляна кислота
ГДН	– гостра дихальна недостатність
ГЕБ	– геміто-енцефалічний бар'єр
ГКС	– глюкокортикостероїди
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ	– електрокардіографія
ЗНС	– зловідсний нейролептичний синдром
iАПФ	– інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
ІХС	– ішемічна хвороба серця
МАО	– моноаміноксидаза
НА	– наркотичні анальгетики
ННА	– ненаркотичні анальгетики
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні засоби
ОА	– опіоїдні анальгетики
ОД	– одягання ді ліків
ОЦК	– об'єм циркулюючої крові
ПП	– промивання шлунку
РНК	– рибонуклеїнова кислота
СТ	– серцеві глікозиди
ССС	– серцево-судинна система
ТЦА	– трициклічні антидепресанти
ФОС	– фосфорорганічні сполуки
ФХ	– фторхіолони
ХЕ	– холінестераза
цАМФ-5'-3'	– циклічний аденозинмонофосфат
цГМФ-3',5'	– циклічний гуанозинмонофосфат
ЦНС	– центральна нервова система
ЦОГ	– циклооксигеназа
ШВЛ	– штучна вентиляція легень
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт

Підручник  
«Лікарська токсикологія»  
(українською мовою)

За редакцією: проф. С.М. Дрогозов

проф. Дрогозов С. М.  
доц. Штробля А. Л.  
проф. Лук'явчук В. Д.  
Бабенко М.М.  
проф. Хоменко В. М.  
доц. Столетов Ю. В.

Підписано до друку 14.07.2023 р. Формат 60х90 1/16. Папір офсетний.  
Гарнітура Таймс. Друк офсетний. Уж. друк. арк. 10  
Обл.-вид. арк. 10,91. Наклад 500 прим. Замовлення № 7/1

Приватне підприємство «ТІТУЛ»  
61121, Україна, м. Харків, пр. Тракторобудівників, буд. 150, кв. 9.  
тел (0572) 67-52-12, e-mail: [titalprint2000@gmail.com](mailto:titalprint2000@gmail.com)  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи  
до державного реєстру видавців, виготовників і розповсюджувачів  
видавничої продукції  
ДК № 4559 від 06.06.2013 р.

Віддруковано в типографії ПП «Тітул»  
тел (0572) 67-52-12